
ICO-ICS

PRAXIS

para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer epitelial de ovario

Actualización enero 2024

Actualización: enero de 2024 - *Addendum noviembre 2025 página 53*

Revisión interna: noviembre de 2023

Revisión externa: enero de 2024

Ediciones anteriores:

1ª edición: junio de 2012

2ª edición: noviembre de 2017

3ª edición: enero de 2024

ISBN:

978-84-126482-5-6 ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer epitelial de ovario

Creative Commons:



Se recomienda referenciar esta Guía de la siguiente manera:

Grupo de trabajo ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación de cáncer epitelial de ovario. Barcelona 2024. Institut Català d'Oncologia ([enlace](#)) (fecha de último acceso: XX/XX/XXXX).

Profesionales a los que va dirigida la Guía

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

Previsión sobre la actualización de la Guía

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

ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer epitelial de ovario

Justificación y objetivos

Actualmente, se están produciendo cambios importantes en el ámbito del tratamiento oncológico con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas. Por esta razón, hay que asegurar la utilización óptima de los recursos disponibles en base a la mejor evidencia posible. El gran reto actual consiste en la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia, juntamente con un esfuerzo continuo de evaluación de los resultados.

En este escenario, es clave conseguir un liderazgo clínico potente mediante un modelo basado en el consenso profesional y la capacidad de colaboración entre diferentes centros. Las guías de práctica clínica (GPC) constituyen un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia clínica, que nos ayude a mantener la equidad terapéutica entre las pacientes. Por tanto, el desarrollo, la implantación y la evaluación de resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para la práctica de la atención basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen una herramienta fundamental para el diálogo terapéutico con el paciente, que permita alcanzar una toma de decisiones compartida. En nuestro ámbito las denominaremos ICO-ICSPraxis.

Los principales objetivos de esta ICO-ICSPraxis son los siguientes:

- Desarrollar y difundir esta ICO-ICSPraxis para homogeneizar el tratamiento del cáncer epitelial de ovario (CEO).
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre las pacientes tratadas en los distintos centros participantes.
- Implementar y evaluar los resultados de la terapéutica en las pacientes con cáncer epitelial de ovario tratadas de acuerdo con las recomendaciones de esta Guía.

Identificación de la población de estudio

Pacientes adultas diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario.

Equipo de Desarrollo de la Guía

Autores

María Alcalde Rodrigo. Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia. ICO-Badalona

Maite Antonio Rebollo. Unidad de Oncohematogeriatria. ICO.

Judith Balmaña Gelpí. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Maria Pilar Barretina Ginesta. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-Girona.

Anna Carbó Bagué. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-Girona

Maria Josep Carreras Soler. Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona

Patricia Cruañas i Gutiérrez. Enfermera gestora de casos. Unidad Funcional de Ginecología y Urología Oncológica.

Orland Díez Gibert. Área de Genética Clínica y Molecular. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Grupo de Genética del Cáncer Hereditario (VHIO).

Lorena Fariñas Madrid. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Jennifer Garrillo Cepeda. Oncóloga Médica. Unidad de Soporte y Curas Paliativas. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

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

Silvia Guerra Prió. Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia. ICO-Girona.

Concepción Lázaro García. Oncóloga Médica. Unidad de diagnóstico molecular. ICO-L'Hospitalet.

Irene Mangues Bafalluy. Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lérida.

Paola Murata Yonamine. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lérida.

Maria Montserrat Olmo Plaza. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Sara Otero Torres. Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia. ICO-L'Hospitalet.

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

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

Milica Stefanovic. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet.

Iris Teruel García. Oncóloga Médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona

Coordinación

Olalla Montero Pérez. Coordinadora del Proyecto ICO-ICSPraxis. Farmacéutica especialista de Área. Servicio de Farmacia. ICO-L'Hospitalet.

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

Consuelo Jordán de Luna. Coordinadora del Proyecto ICO-ICSPraxis. Farmacéutica especialista de Área. Servicio de Farmacia. ICO-L'Hospitalet.

Soporte editorial

Marta Fontanet Bassas

Colaboradores

Ramona Vergés Capdevila. Oncóloga Radioterapeuta. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Grupo de Diagnóstico por la imagen

Laia Valls Masot. Radióloga. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. IDI Girona. **Laura Cerón Nasarre.** Radióloga. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. IDI Girona. **María Isabel Gil García.** Radióloga. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. IDI Lleida. **Azahara Palomar Muñoz.** Especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. **Ana Sánchez Márquez.** Radióloga. Servicio de Radiología. IDI Metropolitana Sud. **María del Pilar Perlaza Jiménez.** Especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. IDI Metropolitana Sud. **David Durany Lara.** Radiólogo. Servicio de Radiología. IDI Metropolitana Sud.

Red de Atención Farmacéutica.

Miembros

Hospital de Palamós: Marta Mullera, Silvia Armengol i Núria Bosacoma. **Hospital de Figueras:** Virginia Gol y Ferran Bosacoma. **Corporación Blanes-Calella:** Julia García, P Pena y Eva Martínez. **IAS:** Dolors Malla y Rosa Sacrest. **ICO-Girona:** Jordi Rubió, David Gallardo, María López y Nuri Quer. **Hospital de Olot:** Irina Aguilar y Pilar Alemán. **Hospital de Campdevàdol:** Gemma Basagaña y Leonor Munell. **Hospital Municipal de Badalona:** Nieves Muro y Begoña Pascua. **Hospital Espíritu Santo:** E. Fernández y Míriam Maroto. **Hospital de Mataró:** Teresa Gurrera, M. Plensa y Pilar Lianes. **ICO-Badalona:** Marta Munné, Juan Manuel Sancho y Elisabeth Mompradé. **Hospital Garraf y Hospital Vilafranca:** M. Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell y Glòria Alba. **Hospital de Igualada:** Sílvia Mendiola y Fermí Capdevila. **CSI:** Ferran Losa y Berta Gracia. **ICO Dir:** Sandra Fontanals, Mercedes Martínez Villacampa y Elena Cabezudo. **Hospital de Martorell:** Mónica Estelrich, Eva Sánchez y Marta Martí. **Hospital Juan XXIII:** María Vuelta, Laura Canadell y Josep Sarrà. **Hospital de Tortosa:** Esther Julián. **Hospital Pius de Valls:** Josep Torrent. **Plan Director de Oncología:** Josep Alfons Espinàs. **CatSalut:** Míriam Vidal, Jordi Peláez, Ariadna Pérez, Josep Llop y Mònica Palacios. **ICO Corporativo:** Vicent Valentí, Francesc Soler, Cristina Ibáñez, Javier Martínez, Olalla Montero y Montse Rey.

Revisores externos

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

Responsables del área de evidencia

Francesc Soler Rotllant. Dirección de Servicio de Farmacia. Institut Català d'Oncologia.

Ricard Mesía Nin. Dirección de Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. ICO-Badalona.

Josep Taberner Caturla. Dirección Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Responsable de Dirección

Joan Maria Brunet Vidal. Dirección General. Institut Català d'Oncologia.

Vicent Valentí Moreno. Dirección Asistencial Corporativa. Institut Català d'Oncologia.

Conflicto de intereses

Los autores han realizado una declaración de conflicto de intereses.

No ha habido ninguna financiación externa y las entidades que financian el ICO-ICS no han influido en las recomendaciones emitidas en esta Guía.

Revisión de la literatura: fuentes consultadas

Fuentes para localizar otras GPC

Guíasalud	Enlace a Guíasalud
Guidelines International Network (GIN)	Enlace a Guidelines International Network
GPC del NICE	Enlace a GPC del NICE
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	Enlace a The Scottish Intercollegiate Guidelines
Tripdatabase	Enlace a Tripdatabase
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Enlace a National Comprehensive Cancer Network
Cancer Care Ontario	Enlace a Cancer Care Ontario
ESMO	Enlace a la ESMO
ASCO	Enlace a la ASCO
Agency for Health Research and Quality (AHRQ)	Enlace a la Agency for Health Research and Quality

Bases de datos

- Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>
- PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Metodología de revisión sistemática de la evidencia científica y gradación de la evidencia

Las distintas preguntas clínicas de la patología se distribuyen entre los autores.

Por lo general, se prefiere describir los fundamentos de las recomendaciones en dos escalas: una que describe el nivel de evidencia científica y otra, el grado de la recomendación.

Niveles de evidencia según ESMO¹

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

Grados de recomendación según ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Nivel de evidencia alto por eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado por eficacia, pero con un beneficio clínico limitado. Generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente en cuanto a la eficacia o el beneficio no compensa los riesgos o las desventajas (acontecimientos adversos y costes). Opcional.
D	Nivel de evidencia moderado (o evidencia no consistente) por carencia de eficacia o resultado final adverso. Generalmente no recomendado.
E	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por carencia de eficacia o resultado final adverso. No se debe recomendar.

Listado de abreviaciones

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ASA	Sociedad Americana de Anestesiología
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BED	Dosis biológica efectiva
BRCAm	Mutación en el gen BRCA
BRCAwt	BRCA <i>wild-type</i> (sin mutación)
CBDCA	Carboplatino
CDDP	Cisplatino
CEO	Cáncer epitelial de ovario
CI	Cirugía de intervalo
CO	Cáncer de ovario
CRS	Escala de respuesta a la quimioterapia
DLP	Doxorrubicina liposomal pegilada
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EE	Enfermedad estable
EPA	Enfermería de práctica clínica avanzada
ERAS	<i>Enhanced Recovery After Surgery</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
G8	Geriatric 8
gBRCAm	Mutación germinal en BRCA
GCIG	<i>Gynecologic Cancer Intergroup</i>
GTV	Volumen tumoral macroscópico
HRD	Deficiencia en la recombinación homóloga
HRP	Recombinación homóloga competente
ILT	Intervalo libre de tratamiento
ILTp	Intervalo libre de tratamiento con platino
iPARP	Inhibidores de PARP
IQ	Intervención quirúrgica
IV	Administración intravenosa
KELIM	Constante K de la tasa de eliminación del CA 125
LOH	Pérdida de heterogosis
NGS	Secuenciación de nueva generación
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Administración oral
PADES	Programa de Atención Domiciliaria y Equipo de Apoyo
PARP	Enzima poli-(ADP ribosa)-polimerasa
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones – tomografía computarizada
PS	<i>Performance Status</i>
PTV	Volumen diana planificado
QT	Quimioterapia
QTA	Quimioterapia adyuvante
QTNA	Quimioterapia neoadyuvante
QTNP	Quimioterapia no basada en platino

QTP	Quimioterapia basada en platino
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RH	Recombinación homóloga
RO	Respuesta objetiva
SABR	Radioterapia ablativa estereotáxica
SBRT	Radioterapia corporal estereotáxica
SG	Supervivencia global
SGO	Sociedad de ginecología oncológica
SLP	Supervivencia libre de progresión
SOBP	Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica
SRS	Radiocirugía estereotáxica
STIC	Carcinoma seroso intraepitelial en las trompas uterinas
TC	Tomografía computarizada
TNM	Tumor, ganglio linfático y metástasis
TR	Tasa de respuesta
UCG	Unidad de Consejo Genético
UFGO	Unidades Funcionales Gineoncológicas
VES-13	<i>Vulnerable Elderly Survey</i>
VGI	Valoración Geriátrica Integral

Índice

A. Introducción al cáncer epitelial de ovario.....	13
A.1. Epidemiología.....	13
A.2. Diagnóstico molecular.....	13
A.3. Cáncer hereditario.....	16
B. Cirugía: estadificación quirúrgica, criterios de resecabilidad y neoadyuvancia.....	18
C. Tratamiento.....	23
C.1. Estadios iniciales: indicaciones de tratamiento adyuvante.....	23
C.2. Estadios avanzados en primera línea.....	28
C.2.1. Primera línea de quimioterapia.....	28
C.2.2. Integración de biomarcadores y tratamiento de mantenimiento.....	39
C.2.3. Pacientes con estado de deficiencia de recombinación homóloga desconocida.....	43
D. Recaída.....	47
D.1. Tratamiento quirúrgico.....	48
D.2. Tratamiento sistémico.....	48
D.2.1. Pacientes para quienes el platino es la mejor opción.....	48
D.2.2. Pacientes para quienes el platino NO es la mejor opción.....	60
E. Histologías poco frecuentes.....	64
E.1. Carcinoma de células claras.....	64
E.2. Carcinoma seroso de bajo grado.....	65
E.3. Carcinoma endometriode de bajo grado.....	66
E.4. Carcinoma mucinoso de ovario.....	66
F. Abordaje multidisciplinar del paciente con cáncer de ovario.....	68
F.1. Actuaciones del personal de enfermería de práctica avanzada en la Unidad Funcional de Gineoncología.....	68
F.2. Visitas de seguimiento y valoración del personal de enfermería.....	69
F.4. Atención paliativa en el cáncer de ovario.....	70
F.4.1. Manejo de síntomas específicos.....	71
F.5. Radioterapia en el cáncer de ovario.....	75
Radioterapia paliativa.....	75
Radioterapia estereotáxica corporal de rescate.....	75
Conclusión.....	77
F.6. Oncogeriatría.....	79

Anexo 1. Seguimiento.....	81
Anexo 2. Definición de los diferentes esquemas de quimioterapia incluidos en la Guía....	83
Anexo 3. Escalas más utilizadas en la valoración geriátrica.....	85
Anexo 4. Propuesta de circuito de valoración geriátrica.....	86
Anexo 5. Herramientas de cribado.....	87
Anexo 6. Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados.....	89
Bibliografía	90

A. Introducción al cáncer epitelial de ovario

A.1. Epidemiología

El cáncer de ovario (CO) es la octava neoplasia más frecuente en la mujer a nivel mundial y es la principal causa de muerte por neoplasia ginecológica.²⁻³

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tendencia de la mortalidad del CO a escala global ha experimentado una disminución entre los años 2002 y 2012 en Europa (del 5,76 en 2002 al 5,19 en 2012) y en Estados Unidos (del 5,76 en 2002 al 4,85 en 2012). En Europa, se ha observado una disminución de la mortalidad más pronunciada en mujeres jóvenes (20-49 años), mientras que en las mayores se observa una estabilización.⁴ La mediana de la supervivencia a cinco años es del 38 % según datos del estudio EUROCARE-5.⁵⁻⁶

En España, se estima que en 2022 se diagnosticarán 3.600 nuevos casos de CO, siendo la séptima causa de muerte por cáncer en mujeres después del cáncer de mama, pulmón, colon, páncreas, tejido linfático y de los tumores de localizaciones mal definidas, secundarios o no especificados.⁷

En Cataluña, en el período 2008-2012 se diagnosticaron 451 pacientes con CO (3,03 % del total) con una edad media de 62,6 años, representando el 7º cáncer en frecuencia en mujeres. En el período 2008-2013 fallecieron 276 mujeres por CO, siendo la 7ª causa de muerte por cáncer después del cáncer de mama, colorrectal, pulmonar, páncreas, estómago e hígado. Desde 1994 la incidencia disminuyó un 1,6 % mientras que la mortalidad disminuyó un 1,8 % anual. Durante el período 2000-2007 la supervivencia relativa a los 5 años fue del 40,5 %.⁸

Factores de riesgo

Está establecido que una mujer con una historia familiar de CO tiene mayor riesgo de ser diagnosticada con esta enfermedad. En el Apartado A.3. *Cáncer hereditario* se ampliará esta afirmación.

Por otro lado, la historia reproductiva de la mujer también influye en el riesgo de CO. Un metanálisis reportó una reducción significativa del riesgo en pacientes que presentaron la menarquía con mayor edad y un análisis de cohortes combinadas confirmó este resultado, pero sólo en relación con el cáncer de ovario de células claras. La evidencia es más consistente con la edad en la menopausia, observando que cada aumento de 5 años de edad en la menopausia está asociado a un incremento del 6 % del riesgo de CO con un efecto más potente en el cáncer endometrioide y en el de células claras (19 % y 13 %, respectivamente). Las mujeres que han dado a luz tienen un riesgo reducido de cáncer de ovario y cada nacimiento está asociado a una reducción del 10 % y del 20 %. También se ha observado en varios estudios epidemiológicos una asociación inversa entre la ligadura de trompas y el cáncer de ovario, con una reducción del riesgo entre el 20 % y el 30 %. Una historia de endometriosis se ha asociado a un riesgo de 2 a 3 veces aumentado de cáncer endometrioide y de células claras.⁹

A.2. Diagnóstico molecular

Se ha descrito que un 15 % de las pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado presentan una mutación germinal en los genes BRCA1/2 y, aproximadamente, un 7 % presentan una mutación

somática en estos genes, mientras que hasta un 28 % adicional presentan deficiencia en la recombinación homóloga (HRD, por sus siglas en inglés), incluso sin presentar mutaciones en BRCA1/2, pudiendo presentar mutaciones somáticas o germinales en otros genes implicados en la reparación homóloga del ADN.¹⁰⁻¹³ En global, hasta un 50 % de estos tumores presentan alteraciones moleculares que implican una HRD. Estos tumores son más susceptibles a la quimioterapia basada en agentes mutagénicos, como los platinos, y a los agentes inhibidores de la enzima poli-(ADP ribosa)-polimerasa (PARP, por sus siglas en inglés), gracias al fenómeno de letalidad sintética.¹⁴⁻¹⁵

Actualmente, la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y la *European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO) recomiendan realizar un estudio genético en línea germinal de los genes BRCA1/2 a todas las pacientes con cáncer epitelial de ovario no mucinoso.¹⁶ Así mismo, la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomienda realizar un estudio en sangre a todas las mujeres con un diagnóstico de cáncer epitelial de ovario para detectar variantes germinales en BRCA1/2 u otros genes asociados al cáncer de ovario. Según la ASCO, en mujeres no portadoras de una variante en BRCA1/2 en la línea germinal, se debe realizar un análisis en muestra de tumor para identificar variantes somáticas. Las mujeres con cáncer epitelial de ovario deben someterse a estas pruebas en el momento del diagnóstico.¹⁷

El análisis HRD es complejo y requiere de buena validación técnica. Existen diferentes soluciones comerciales o desarrolladas por laboratorios particulares, que tienen como denominador común un estudio genómico exhaustivo para determinar la integridad genómica más un análisis completo de los genes relacionados con la predisposición genética al cáncer de ovario (BRCA1, BRCA2, BRIP1, PALB2, RAD51C y RAD51D).¹⁸

En los últimos consensos de diagnóstico y tratamiento de cáncer de ovario avanzado, se recomienda determinar el estado de BRCA y de HRD en el momento del diagnóstico para definir la estrategia terapéutica en primera línea.¹⁸

Criterios de estudio germinal después de un estudio de secuenciación tumoral

El estudio tumoral es cada vez más frecuente en la valoración terapéutica de las pacientes oncológicas. Si se inicia el estudio en tejido tumoral y se detecta una variante patogénica o probablemente patogénica, es necesario determinar su presencia en línea germinal para identificar un origen somático o también germinal. Si no se detectan variantes en el tumor, son necesarias pruebas adicionales estudiando en línea germinal los genes implicados en la predisposición hereditaria al cáncer de ovario, teniendo en cuenta la posibilidad de que la pérdida alélica (LOH) o la reversión hayan impedido la detección de una variante germinal en el tejido tumoral.

En cualquier caso, el informe de laboratorio debe hacer constar el tipo de pruebas realizadas en cada tejido. Por otro lado, si se realizan estudios en línea germinal, el asesoramiento genético previo a los pacientes debe incluir las implicaciones de los hallazgos en línea germinal, por el riesgo de cáncer para las pacientes y sus familiares.

Según las guías ESMO y ACMG, no todos los genes analizados somáticamente deben ser objeto de análisis germinal, ya que su utilidad clínica en algunos casos puede ser controvertida, como en los genes de moderada penetrancia. En caso de que la mutación somática detectada aparezca en un gen de riesgo moderado, pero con una frecuencia alélica elevada, debe realizarse una valoración individual según la historia personal, familiar y la utilidad clínica de la variante.

Tabla 1. Genes que la ESMO recomienda analizar en línea germinal según la frecuencia alélica tumoral reportada.¹⁹

	Cualquier tipo de tumor		Solo tipo de tumores asociados
Diagnóstico a cualquier edad	BRCA1 BRCA2 BRIP1 MLH1 MSH2 MSH6 PALB2 PMS52 VHL (a)	RAD51C RAD51D RET SDHA SDHAF2 SDH8 SDHC SDHD TSC2 MUTYH (b)	FLCN FH BAP1 POLE
Diagnóstico de edad < 30 años	RB1 APC		TP53 (c) NF1

(a) Se deben excluir los tumores renales.

(b) Debe incluirse MUTYH para el análisis de la línea germinal, pero solo hay que informar y realizar seguimiento en caso de detectar dos variantes patogénicas.

(c) Se deben excluir los tumores cerebrales.

Para poder valorar correctamente la indicación o no de estudio en línea germinal, tanto el equipo de asesoramiento genético como el de diagnóstico molecular del programa necesitan disponer del informe del estudio somático, que debe incluir una información mínima.

En el caso de que se realice un informe de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), este debería contener la información siguiente:

- Genes estudiados.
- Nomenclatura correcta de la mutación detectada.
- Tipo de muestra analizada (tumor, biopsia líquida, sangre).
- Clasificación de la variante detectada (VUS, PPAT/PAT).
- Frecuencia alélica de la variante: se considera recomendable hacer un estudio genético en línea germinal cuando la frecuencia alélica es > 20 % para las deleciones/inserciones y ≥ 30 % para las puntuales.

Con esta información, se presenta el caso en el comité de patología molecular del centro respectivo, que debe valorar la indicación de estudio germinal y su derivación a la Unidad de Consejo Genético (UCG) correspondiente.

A.3. Cáncer hereditario

Derivación a la Unidad de Consejo Genético

Uno de los objetivos de las Unidades de Consejo Genético es detectar individuos con alta probabilidad de desarrollar un cáncer a consecuencia de alteraciones genéticas en su ADN. Esa identificación permite plantear medidas de prevención para disminuir el impacto del cáncer en este grupo de riesgo.

La mayoría de los casos de cáncer de ovario son esporádicos, sin implicaciones familiares, y se estima que entre un 13 % y un 18 % se relacionarían con la presencia de variantes patogénicas en genes de susceptibilidad. Estudios casos-control han permitido identificar al menos 11 genes de susceptibilidad, siendo las mutaciones en BRCA1 o BRCA2 las responsables de hasta un 15 % de los casos.²⁰⁻²²

La existencia de tratamientos diana para el cáncer de ovario en casos con susceptibilidad genética junto con las alternativas en prevención y la elevada presencia de variantes patogénicas, llevaron al Consenso Catalán en Cáncer Hereditario a definir el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario invasivo no mucinoso como criterio para la realización del estudio genético.²³ Por ello, actualmente se aconseja que todas las pacientes con este diagnóstico sean derivadas a una UCG para recibir asesoramiento genético y realizar la toma de decisiones informada al respecto. La presencia de una alteración genética identificada en un análisis tumoral no se considera determinante para dirigir la indicación del estudio genético germinal. Se aconseja previamente consultar con el laboratorio o la unidad clínica de cáncer hereditario de referencia.

Actualmente, el panel en cáncer de ovario incluye los genes BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, BRIP1, RAD51C, RAD51D y PALB2. Tanto los criterios como los genes de susceptibilidad se siguen revisando periódicamente y están sujetos a modificaciones según la nueva evidencia científica que se va generando.

Detección precoz de tumores primarios en pacientes con mutación germinal

El riesgo de presentar cáncer de ovario a lo largo de la vida varía en función del gen de susceptibilidad alterado. En la *Tabla 1* se recoge tanto el riesgo como la edad media de aparición.

Actualmente, el cribado de cáncer de ovario se considera como medida temporal a la edad en la que estaría indicada la cirugía reductora y hasta la realización de esta. En la mayoría de las guías internacionales se plantea la realización de una ecografía transvaginal con periodicidad semestral o anual y con la determinación del CA 125 en sangre. La edad de inicio es variable, según la historia familiar y el gen alterado.

Tabla 2. Genes incluidos en el panel en cáncer de ovario y riesgo asociado.²⁴⁻²⁸

Genes	Riesgo de CO a los 80 años (%)	Edad media diagnóstico (años)
BRCA1	44	54
BRCA2	17	59
RAD51C/RAD51D	5-12	Posmenopausia
PALB2	2-5	Posmenopausia
BRIP1	5,8	63,8
MLH1	4-20	45
MSH2	8-38	43
MSH6	1-13	46

CO = cáncer de ovario

Cirugía reductora de riesgo

La indicación de cirugía reductora de riesgo debe plantearse dentro del proceso de asesoramiento por parte de un profesional especializado en predisposición hereditaria al cáncer.

La salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) ha demostrado una reducción sustancial del riesgo de cáncer de ovario en las pacientes portadoras de variantes patogénicas tanto en BRCA1 como en BRCA2, así como una disminución de la mortalidad.²⁹⁻³⁰ Por este motivo se plantea esta intervención en todas las pacientes portadoras que ya hayan cumplido su deseo genésico. La edad de realización depende de igual modo del gen afectado y de la historia familiar, y se contempla entre los 35-40 años para las portadoras de BRCA1 y entre los 40-45 años para las portadoras de BRCA2. En el resto de los casos se puede proponer en el momento de la perimenopausia, a no ser que la historia familiar muestre casos en edades más tempranas.

En las pacientes sin patología oncológica de base hormonosensible se puede valorar el tratamiento hormonal sustitutivo hasta los 50 años, si así lo desean.

La SOBP ha demostrado reducir también la mortalidad en pacientes portadoras de variante patogénica en BRCA1 o BRCA2 afectadas previamente por cáncer de mama, HR = 0,32 (IC95%: 0,26–0,39; $p = 0,001$).³⁰ Teniendo en cuenta este beneficio, se puede plantear la SOBP de forma sincrónica al manejo del tumor de mama o en diferido, de acuerdo con las preferencias de la paciente y la edad en el momento del diagnóstico.

Hallazgo del carcinoma seroso intraepitelial en las trompas uterinas

El hallazgo del carcinoma seroso intraepitelial en las trompas uterinas (STIC, por sus siglas en inglés) se ha descrito hasta en un 2,8 % de los casos de SOBP en portadoras de BRCA1 y BRCA2.³¹ Su presencia sugiere un mayor riesgo de desarrollar enfermedad peritoneal, por lo que debe valorarse con las pacientes la posibilidad de continuar los controles con ecografía transvaginal.

B. Cirugía: estadificación quirúrgica, criterios de resecabilidad y neoadyuvancia

El estadiaje del CO es quirúrgico. La clasificación por estadios es la misma para el cáncer de ovario, de trompa de Falopio y cáncer peritoneal primario según el sistema de estadificación tumor, ganglio linfático y metástasis (TNM) y de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), 8ª edición, año 2017.³²

Esta cirugía, denominada 'de estadificación', debe ser practicada por un ginecólogo entrenado y con experiencia suficiente en la cirugía del CO.³³⁻³⁶

Tanto el pronóstico como el tratamiento posterior del CO están determinados por la estadificación de la enfermedad y el resultado de la cirugía de citorreducción.³⁷⁻³⁹

La supervivencia a cinco años de las pacientes con CO en estadios iniciales (I-IIA) varía entre el 37 % y el 85 % en función de las diferentes series publicadas. En estadios avanzados, las series son más uniformes, con una supervivencia a cinco años de aproximadamente el 45 % en el estadio III y < 5 % en el estadio IV.⁴⁰⁻⁴¹

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

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

En estadios iniciales, la realización de una linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática mejora la detección de ganglios metastásicos según los resultados de un metanálisis que incluyó cuatro estudios retrospectivos y un estudio aleatorizado, con un beneficio en la SG, pero no en la supervivencia libre de progresión (SLP).⁴²

En relación con la linfadenectomía pélvica y paraaórtica en enfermedad avanzada, se realizaron 2 estudios prospectivos, aleatorizados. El primero reclutó 427 pacientes diagnosticadas en estadios IIIB-IV a quienes se les aleatorizó a una linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática vs. exéresis de sólo adenopatías *bulky*.⁴³ El estudio demostró un beneficio en SLP, pero no en la supervivencia global (SG). En el segundo estudio se reclutaron 647 pacientes diagnosticadas con estadios IIB-IV y quienes presentaron ganglios normales tanto en el momento previo a la cirugía como durante la cirugía.⁴⁴ El estudio no observó un beneficio de la linfadenectomía ni en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global, asociándose a una mayor incidencia de complicaciones posoperatorias.

Tratamiento quirúrgico

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

Antes de la cirugía y/o quimioterapia (QT) hay que efectuar un estudio bioquímico y hematológico completo, un estudio de la función renal y hepática, un estudio de extensión radiológico mínimo con tomografía computarizada (TC) cérvico-tóraco-abdomino-pélvica con contraste y un estudio de los marcadores HE4 y CA 125 en suero. Deben valorarse otras exploraciones complementarias (marcadores CEA, CA 19.9 y estudio digestivo) si se sospecha otro tipo de histología u origen tumoral, o la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) dado su alto impacto en la modificación de la estrategia terapéutica.⁴⁵⁻⁴⁶

Desde la 4ª Conferencia de Consenso sobre el cáncer epitelial de ovario, se considera ‘cirugía óptima’ (0 enfermedad residual) aquella en la que no hay enfermedad residual macroscópica y ‘cirugía subóptima’ (> 0 enfermedad residual) aquella que presenta enfermedad residual macroscópica.⁴⁷

Estadios iniciales FIGO I y IIA

Se recomienda completar la cirugía de estadificación. Sólo en aquellas pacientes jóvenes que quieran preservar la fertilidad sería posible, si se trata de tumores localizados unilaterales (estadios IA, G1, G2), practicar una salpingo-ooforectomía unilateral sin aumentar el riesgo de recurrencia. Pero, es obligado practicar una biopsia del ovario contralateral si la inspección del ovario restante no es normal.⁴⁸⁻⁵⁰

Estadios avanzados FIGO IIB-IIIC y IV

En primer lugar, hay que realizar una valoración de la resecabilidad (estudio de imagen y laparoscopia) para determinar si el tumor es resecable de entrada, teniendo siempre en cuenta que el objetivo es la cirugía óptima. Incluso en el estadio IV, en el cual solo disponemos de datos retrospectivos, la cirugía citorreductora supone un beneficio en la SG y la SLP.⁵¹⁻⁵²

Los criterios que contraindican la citorreducción abdominal primaria (criterios de irresecabilidad) son:⁵³

- Infiltración profunda difusa de la raíz del mesenterio del intestino delgado.
- Carcinomatosis difusa del intestino delgado que involucre partes tan grandes que la resección provocaría síndrome del intestino corto (intestino remanente menos de 1,5 m).
- Afectación difusa/infiltración profunda del estómago/duodeno (es posible una resección limitada), y o bien de la cabeza o de la parte media del páncreas (se puede resecar la cola del páncreas).
- Afectación del tronco celíaco, arterias hepáticas, arteria gástrica izquierda (los ganglios celíacos pueden resecarse).

Estadios IVB en los que la resección de las M1 no sea factible.

Se recomienda revisión sistemática de criterios de irresecabilidad radiológicos en comité multidisciplinar antes de practicar cualquier cirugía (nivel de evidencia V).⁵⁴

Tratamiento neoadyuvante

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

En el año 2010, Vergote et al. publicó el primer estudio prospectivo y aleatorizado que valoró de forma pura la indicación de la QTNA seguida de cirugía de intervalo (CI) y posteriormente 3 ciclos más de quimioterapia, en comparación con el estándar de tratamiento (cirugía de citorreducción máxima inicial seguida de 6 ciclos de quimioterapia de primera línea).⁵⁵ El diseño estadístico fue de no inferioridad y el objetivo primario fue la SG. Entre 1998 y 2006, se aleatorizaron 670 pacientes con diagnóstico de CO/primario tubárico/primario peritoneal de estadio IIIC – IV. El *hazard ratio* (HR) fue de 0,98 (IC90%: 0,84-1,13; $p = 0,01$ para no inferioridad). Posteriormente, se publicó el estudio CHORUS de Fase III con 552 pacientes reclutadas entre 2004 y 2010 en hospitales británicos y neozelandeses con un diseño muy similar al de Vergote et al.⁵⁶ Ambos estudios concluyeron que la QTNA y cirugía de intervalo no es una estrategia inferior a la cirugía primaria seguida de QT en términos de SG y SLP, y que la neoadyuvancia ofrece menos morbilidad y mortalidad asociadas al tratamiento. Sin embargo, se han formulado varias críticas en ambos estudios: la baja tasa de citorreducción óptima global, los pobres resultados en SG (alrededor de 22-30 meses), los tiempos quirúrgicos cortos y la falta de correlación entre el aumento del número de cirugías óptimas asociado a la neoadyuvancia (~77 % y ~42 %) y el aumento de la supervivencia. Además, en el primer estudio, las pacientes con masas iniciales inferiores a 5 cm obtuvieron una SG ligeramente superior con la cirugía primaria (HR = 0,64; IC95%: 0,45-0,93).

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

Las guías de la SGO y la ASCO de 2016 recomiendan practicar cirugía primaria a las pacientes operables y con baja posibilidad de quedar con enfermedad residual ≤ 1 cm. Por lo tanto, uno de los puntos clave es la valoración de la resecabilidad, que debería ser practicada por un equipo interdisciplinar antes de iniciar cualquier tratamiento oncológico.⁵⁷ En cuanto a la valoración de la no operabilidad, se han asociado algunos factores a un aumento de la morbilidad posquirúrgica: la edad, una valoración ASA de 3-4, albúmina baja, gran complejidad quirúrgica y los estadios IV.⁵⁸ Es imprescindible disponer de una biopsia en el momento del diagnóstico para una correcta planificación del tratamiento multidisciplinar.

Recomendaciones de tratamiento

- A. Todas las pacientes diagnosticadas con CO deben tratarse con cirugía de estadificación inicial con el objetivo de lograr una citorreducción óptima inicial siempre que su estado lo permita.
- B. En pacientes con CO FIGO IIIB-C o IV, gran volumen de enfermedad en el momento del diagnóstico, frágiles o con mal estado nutricional (albúmina < 2,5 mg/dL) en las que no se considere posible una citorreducción óptima inicial, el grupo de expertos recomienda 3-4 ciclos de QTNA seguidos de cirugía de intervalo y quimioterapia después de la cirugía hasta completar 6 ciclos.

El esquema de elección es paclitaxel (175 mg/m²) + CBDCA (AUC 5-6) (*nivel de evidencia IA*).

Se recomienda revisión sistemática de los criterios de irresecabilidad radiológicos por parte de un comité multidisciplinar antes de practicar cualquier cirugía (*nivel de evidencia V*). Se recomienda la cirugía de citorreducción en centros de referencia.^{54,59}

La QTNA no está recomendada de entrada en histologías de menor quimiosensibilidad (de bajo grado, mucinosos, células claras) por su baja tasa de respuesta (TR).

Tabla 3. Estudios de QT en estadios avanzados-neoadyuvancia.

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
55	Vergote <i>et al.</i> NEJM, 2010	Fase III EIIIC/EIV	Cirugía citorreducción inicial respecto a cirugía de intervalo pos-QTNA (n = 670)	Objetivo primario: SG (m): 29 vs. 30; $p = 0,01$ HR = 0,98 (0,84–1,13) Objetivo secundario: SLP (m): 12 vs. 12 HR = 1,01 (0,89–1,15)
40	Van der Burg <i>et al.</i> NEJM, 1995 (EORTC)	Fase III FIGO IIB-IVB con enfermedad residual > 1 cm pos-IQ primaria.	CDDP + ciclofosfamida x 3 ciclos, seguido de nueva cirugía citorreducción y posteriormente 3 ciclos más (n = 140) CDDP + ciclofosfamida x 6 ciclos (n = 138)	Objetivo primario: SG: 26 vs. 20; $p = 0,012$ Objetivo secundario: SLP: 18 vs. 13
56	Kehoe <i>et al.</i> Lancet, 2015 (CHORUS)	Fase III, aleatorizado, controlado, de no inferioridad.	QT posoperatoria: cirugía + 6 ciclos de CBDCA + paclitaxel (n = 276) vs. QT perioperatoria: 3 ciclos de CBDCA + paclitaxel + cirugía + 3 ciclos CBDCA + paclitaxel (n = 274)	Objetivo primario: SG (mdna.): 22,6 meses QT posoperatoria vs. 24,1 meses QT perioperatoria HR = 0,87 (IC95%: 0,72–1,05); $p > 0,05$ a favor de QT perioperatoria
60	Rose G <i>et al.</i> NEJM, 2004 (GOG)	Fase III FIGO III/IV con > 1 cm de enfermedad residual pos-IQ.	Paclitaxel + CDDP x 3 ciclos seguido de cirugía citorreducción secundaria y pos-QT vs. Paclitaxel + CDDP exclusiva (n = 550; 448 aleat.)	Objetivo primario: SG (m): 33,9 vs. 33,7; $p = 0,92$ HR = 0,98 (0,78–1,24)

Aleat. = aleatorizadas; CBDCA = carboplatino; CDDP = cisplatino; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; m = meses; QT = quimioterapia; QTNA = quimioterapia neoadyuvante; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión.

C. Tratamiento

C.1. Estadios iniciales: indicaciones de tratamiento adyuvante

El beneficio de la QT en estadios iniciales no está claramente demostrado y únicamente las pacientes con determinados factores de riesgo se benefician de este tratamiento.

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

Por otra parte, en los estadios iniciales del CO encontramos una mayor variedad de histologías y grados tumorales que en los estadios avanzados. Existe mayor incidencia de tumores de bajo grado, mucinosos y carcinomas de células claras, y un menor porcentaje de carcinomas serosos. Aproximadamente, el 90 % de los tumores que se extienden al peritoneo o a los ganglios son de alto grado y el 72 % de los tumores en estadios IA-IIA son de bajo grado.

Las pacientes con estadios iniciales de bajo riesgo (estadio IA de bajo grado) presentan una SG a cinco años superior al 90 % sólo con cirugía y, por consiguiente, no son tributarias de tratamiento adyuvante. Así quedó reflejado en el estudio GOG aleatorizado publicado por Young *et al.* en 1990.⁶¹

Las pacientes con CO en estadio I, de alto grado, ruptura capsular o ascitis, subtipos de células claras o estadio II, presentan una SG a cinco años del 80 %.⁶²

Los estudios europeos ACTION e ICON-1 son la evidencia más clara del beneficio en SG y SLP con tratamiento adyuvante en estadios iniciales de alto riesgo.⁶³⁻⁶⁵ El estudio ACTION de Fase III reclutó pacientes con CO en estadios FIGO IA-IB GII/III, IC, IIA y I-IIA con histología de células claras.⁶⁴ Por otra parte, el estudio ICON-1 reclutó pacientes con cáncer epitelial de ovario en cualquier estadio (93 % de las pacientes en estadio FIGO I y un 73 % de grado I o II), y el beneficio se observó especialmente en aquellas pacientes FIGO IB/C-II de alto grado.⁵

El análisis conjunto de los dos estudios anteriores reclutó 923 pacientes con CO en estadios iniciales que fueron aleatorizadas para recibir quimioterapia basada en platino (QTP) frente a pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante.⁶³ Los resultados de este análisis evidencian una mejora estadísticamente significativa tanto en la SLP como en la SG con la QTP. No se observaron diferencias entre los grados o tipos histológicos. No obstante, el análisis de subgrupos del estudio ACTION generó incertidumbre sobre el beneficio de la QT en las pacientes bien estadificadas que no se beneficiaron del

tratamiento adyuvante. A pesar de esto, dada la falta de poder estadístico de este análisis de subgrupos, sus resultados no pueden ser generalizables y se plantea el tratamiento adyuvante.

Sin embargo, el estudio aleatorizado de Bell *et al.* ayudó a establecer la duración óptima de la quimioterapia adyuvante (QTA).⁶⁶ El estudio reclutó 427 mujeres con CO inicial de alto riesgo de todos los subtipos histológicos que se aleatorizaron a recibir tres o seis ciclos de paclitaxel (175 mg/m²) + carboplatino (AUC 7-5). La SG a cinco años fue del 84 % en las pacientes de estadio I y del 73 % en las pacientes de estadio II, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas de tratamiento. En pacientes de riesgo (FIGO IC, tumores con afectación de superficie peritoneal, subtipo histológico seroso de alto grado) también se observó, respecto a la SLP, una tendencia favorable en los seis ciclos de tratamiento, pero sin significación estadística.

Se debe discutir el uso del tratamiento adyuvante individualmente, dado que el beneficio es incierto, en las siguientes situaciones: tumores serosos de bajo grado IB-IC, tumores endometrioides IB-IC, células claras IA-IC1, mucinosos IC (expansivo) y mucinosos IA (subtipo infiltrante). No hay evidencia del beneficio de la adición de paclitaxel al carboplatino (CBDCA) en estas situaciones mencionadas, por lo que el carboplatino en monoterapia puede considerarse una opción.⁶⁷

Tabla 4. Recomendaciones para el tratamiento adyuvante en estadios iniciales.⁶⁸

Histología y grado	FIGO IA	FIGO IB-IC1	IC2-IC3	II
Serosos alto grado	Sí	Sí	Sí	Sí
Serosos bajo grado	No	Considerar	Considerar	Sí
Células Claras	Considerar	Considerar	Sí	Sí
Endometrioide alto grado	Sí	Sí	Sí	Sí
Endometrioide bajo grado	No	Considerar	Considerar	Sí
Mucinoso expansivo	No	No para IB Considerar IC1	Considerar	Sí
Mucinoso infiltrativo	Considerar	Sí	Sí	Sí

Recomendaciones de tratamiento

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

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

- Pacientes con estadios FIGO IA, IB de bajo grado o mucinosos expansivos. **No deben someterse a tratamiento adyuvante y se recomienda observación/seguimiento.**
- Pacientes con factores de riesgo (estadios FIGO IA o IB con alto grado histológico, subtipos histológicos de células claras o indiferenciados, estadios iniciales mucinosos infiltrantes, estadio IC de cualquier grado o estadio II) se consideran candidatas a recibir **tratamiento adyuvante**. En estadio IC de bajo grado, el beneficio de la quimioterapia no está bien establecido y se recomienda la valoración individual.
- El tratamiento de elección en las pacientes candidatas a QT debería estar basado en un esquema que incluya platino.
- El esquema de elección recomendado es:
paclitaxel (175 mg/m^2) + CBDCA (AUC 5-6) x 6 ciclos (*nivel de evidencia IA*) para el subtipo histológico seroso de alto grado y de 3-6 ciclos en el resto de los casos.
- Como alternativa para las pacientes en estadios IA-B, estadio IC histológico no seroso de alto grado, contraindicación de taxanos, frágiles o que rechacen el tratamiento debido a los efectos secundarios (alopecia): CBDCA (AUC 5-6) x 6 ciclos.

Tabla 5. Estudios de QT en estadios iniciales.

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
61	Young et al. NEJM, 1990	Fase III 1. IA o IB G1/2 2. I G3/IC o II	Melfalán x 12 ciclos vs. Observación (n = 81) Melfalán x 12 ciclos vs. QT IP pos-IQ (n = 141) N = 222	Objetivo primario: SG a 5 a.: 1. IA o IB G1/2: 98 % vs. 94 % 2. I G3/IC o II: 81 % vs. 78 %; p = 0,43 Objetivo secundario: SLP a 5 a.: 1. IA o IB G1/2: 98 % vs. 91 % 2. I G3/IC o II: 80 % vs. 80 %; p = 0,41
69	Vergote et al. Cancer, 1992	Fase III Estudio Fase III FIGO I, II, III sin enfermedad residual	IP pos-IQ vs. CDDP 50 mg/m ² x 6 ciclos N = 347	No hay diferencias en SG o SLP.
70	Bolis et al. Ann Oncol., 1995	Fase III FIGO IC	IP pos-IQ vs. CDDP 50 mg/m ² x 6 ciclos N = 152	Objetivo primario: SG: 79 % vs. 81 %; p = 0,35 HR = 0,72 (0,37-1,43) Objetivo secundario: SLP: 65 % vs. 85 %; p = 0,007 HR = 0,39 (0,19-0,77)
71	Young et al. JCO, 2003	FIGO IA/IB G3 o células claras, IC y II	CBDCA (AUC 7) x 6 ciclos (n = 81) vs. Observación (n = 81) N = 167	Objetivo primario: SG: 71 % vs. 70 %; p = NS HR = 0,94 (0,37-2,36) Objetivo secundario: SLP: 85 % vs. 80 % HR = 0,98 (0,52-1,83); p = NS
62	Trope et al. Ann Onc., 2000	Fase III FIGO IA/IB G3 o células claras	CBDCA (AUC 7) x 6 ciclos (n = 81) vs. Observación (n = 81) N = 167	Objetivo primario: SG: 71 % vs. 70 %; p = NS HR = 0,94 (0,37-2,36) Objetivo secundario: SLP: 85 % vs. 80 %; p = NS HR = 0,98 (0,52-1,83)

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
65	Colombo et al. ICON 1 r. J Natl Cancer Inst., 2003	Fase III Estadios con duda para recibir QT (la gran mayoría, FIGO I)	QT x 6 ciclos (CBDCA/CDDP/CAP/ otros esquemas que incluyan platinos) (n = 241) vs. Observación (n = 236) N = 477	Objetivo primario: SG a 5 a.: 76 % vs. 70 %; p = 0,03 HR = 0,66 (0,45–0,97) Objetivo secundario: SLP a 5 a.: 73 % vs. 62 %; p = 0,01 HR = 0,65 (0,46–0,91)
64	Trimbos JB et al. J Natl Cancer Inst., 2003 (ACTION)	Fase III	QT 4-6 ciclos (CBDCA/CDDP monoterapia o combinación) vs. Observación N = 448	Objetivo primario: SG a 5 a.: 85 % vs. 78 %; p = 0,10 HR = 0,69 (0,44–1,08) Objetivo secundario: SLP a 5 a.: 72 % vs. 68 %; p = 0,02 HR = 0,63 (0,43–0,92)
63	Trimbos et al. J Natl Cancer Inst, 2003 (ICON 1 + ACTION).	Análisis conjunto estudios ACTION e ICON	QT vs. Observación N = 925	Objetivo primario: SG a 5 a.: 82 % vs. 74 %; p = 0,008 HR = 0,67 (0,5–0,9) Objetivo secundario: SLR: p = 0,001; HR = 0,64 (0,5–0,82) No hay diferencias en SG. Mejor SLR a favor de QT.
66	Bell et al. Gynecol Oncol, 2006	Fase III FIGO IA/BG3 FIGO I células claras FIGO II FIGO IC	Paclitaxel + CBDCA x 3 ciclos vs. Paclitaxel + CBDCA x 6 ciclos N = 427	Objetivo primario: TR a 5 a.: 25,4 % vs. 20,1 %; p = 0,18 HR = 0,76 (0,51–1,13) Objetivo secundario: SG a 5 a.: p = 0,94; HR = 1,02 (0,66–1,57)
72	Mannel RS et al. Gynecol Oncol., 2011; 122 (1):89- 94	Fase III FIGO IA/IB G3 o células claras, IC y II	Paclitaxel + CBDCA x 3 ciclos. Al final se aleatorizan: - Observación - Paclitaxel 40 mg/m ² semanal x 24 ciclos N = 571	Objetivo primario: SLR a 5 a.: 23 % vs. 20 %; p = NS HR = 0,807 (0,56–1,15) Objetivo secundario: SG a 5 a.: 86,2 % vs. 85,4 %; p = NS

a. = año; CAP = ciclofosfamida + doxorubicina + cisplatino; CDDP = cisplatino; CBDCA = carboplatino; G = grado; QT = quimioterapia; IP = intraperitoneal; IQ = intervención quirúrgica; SLP = supervivencia libre de progresión; SG = supervivencia global; SLR = supervivencia libre de recurrencia; TR = tasa de respuesta; NS = no significativo; HR = hazard ratio.

C.2. Estadios avanzados en primera línea

C.2.1. Primera línea de quimioterapia

Los primeros fármacos utilizados fueron los agentes alquilantes como la adriamicina y la ciclofosfamida y, posteriormente, el cisplatino (CDPP).⁷³⁻⁷⁴ El metanálisis publicado por Aabo *et al.* demostró la superioridad de las combinaciones con platino y no encontró diferencias entre el carboplatino y el cisplatino, adoptando como régimen estándar la combinación de cisplatino + ciclofosfamida.⁷⁵

Con la aparición de los taxanos se desarrollaron dos estudios pivotaes, GOG 111 y OV-10, que compararon el estándar de tratamiento previo con la combinación de taxano con platino.⁷⁶⁻⁷⁸ Se observaron diferencias significativas tanto en la SG como en la SLP a favor de la combinación de cisplatino + paclitaxel, convirtiéndose en el nuevo estándar.

Asimismo, se compararon diferentes combinaciones de quimioterapia respecto al carboplatino o cisplatino en monoterapia, ICON2, GOG132 e ICON3.⁷⁹⁻⁸¹ Los resultados están reflejados en las tablas y son dispares a favor siempre del tratamiento con platino combinado o en monoterapia.

Teniendo en cuenta el mejor perfil de toxicidad observado con carboplatino y la ausencia de diferencias en eficacia en los estudios AGO-OVAR3 y GOG158 en relación a la combinación con cisplatino, desde 1999 y hasta la actualidad el esquema de tratamiento de elección es el carboplatino + paclitaxel.⁸²⁻⁸³

También se han estudiado las diferencias entre taxanos evaluando la combinación de paclitaxel frente a docetaxel sin que hayan mostrado diferencias, por lo que docetaxel se considera una alternativa.⁸⁴

El estudio MITO2 planteó la superioridad de la combinación de carboplatino + DLP frente a carboplatino + paclitaxel, pero no logró el objetivo de demostrar la superioridad, por lo que no se plantea como sustituto del esquema de elección actual, pero se considera una alternativa en pacientes que no puedan recibir paclitaxel por cualquier causa (alergia, comorbilidades, etc.).⁸⁵⁻⁸⁶

El tratamiento con tripletes de QT no consiguió superar los resultados de los dobletes en el estudio GOG182-ICON5, que reclutó 4.312 mujeres, ni en los estudios reportados por Du Bois *et al.* y Bolis *et al.*⁸⁷⁻⁸⁹

El tratamiento de mantenimiento con QT se estudió en un ensayo de Fase III, en el que se comparaba el tratamiento con paclitaxel durante 3 o 12 ciclos.⁹⁰ El tratamiento prolongado con paclitaxel consiguió aumentar la SLP, pero no la SG, posiblemente por la influencia de los tratamientos recibidos como segunda línea para la recidiva. No obstante, se observó que el tratamiento de mantenimiento conllevaba una toxicidad añadida no despreciable, especialmente en forma de neurotoxicidad periférica.

Para optimizar la combinación de carboplatino + paclitaxel, Katsumata *et al.* evaluaron un esquema de administración semanal (dosis densas).⁹¹⁻⁹² Los resultados del estudio JGOG 3016, después de un seguimiento de 76,8 meses, favorecen claramente la rama de paclitaxel semanal, tanto en SG como en SLP, con diferencias estadísticamente significativas en la población asiática. El estudio GOG 262 en la población caucásica y con la introducción de bevacizumab a criterio del investigador, tampoco demostró beneficio en el pequeño subgrupo de pacientes sin bevacizumab y tratamiento semanal.⁹³ El estudio ICON8, con población predominantemente europea, comparó tres esquemas (carboplatino trisemanal con paclitaxel trisemanal o semanal, o ambos semanales), pero no consiguió demostrar diferencias en la SLP. Por estas razones, el esquema semanal no se considera el estándar de tratamiento actualmente.⁹⁴

Piganata *et al.* diseñaron el estudio MITO-7 en el que las pacientes se aleatorizaron para recibir un esquema semanal de carboplatino AUC 2 + paclitaxel 60 mg/m², en comparación con el régimen trisemanal. A pesar de que no se objetivara un beneficio en la rama de estudio, por la menor toxicidad del esquema y la mejor calidad de vida, puede considerarse en pacientes frágiles, ECOG 2, con elevada comorbilidad y edad.⁹⁵

Además, en la población de edad avanzada con cáncer de ovario en estadios avanzados y con criterios de vulnerabilidad asociada, se dispone de la evidencia del ensayo EWOC-1, un ensayo de Fase III, aleatorizado, en el que 120 pacientes de más de 70 años fueron aleatorizadas para recibir QT con carboplatino en monoterapia frente a carboplatino + paclitaxel. Cabe destacar que el tratamiento con monoterapia fue peor para esta población y se aconsejó, siempre que sea posible, un esquema en combinación, incluyendo pacientes frágiles.⁹⁶

Quimioterapia intraperitoneal

Esta estrategia se ha evaluado en estudios aleatorizados entre los que destacan 3 estudios pivotaes: SWOG8501/GOG104 (1996), GOG114 (2001) y el estudio de Armstrong *et al.* GOG 172 (2006).⁹⁷⁻⁹⁹ Se reclutaron pacientes con estadio III y < 1 cm de enfermedad residual en combinaciones de cisplatino + paclitaxel. Se reportaron beneficios en la SLP y SG a pesar de una toxicidad digestiva, hematológica y neurológica mucho más elevada, en comparación con la QT de administración intravenosa. Además, con importantes controversias respecto el brazo control, que no era la QT estándar, y considerando que el brazo comparador también incluía QT de administración intravenosa. Únicamente entre un 30 % y un 40 % de las pacientes pudieron completar los 6 ciclos.

En el año 2015, Tewari D *et al.* publicaron un análisis conjunto de los estudios GOG 114 y GOG 172, y concluyeron que los subgrupos de pacientes que más se benefician del tratamiento intraperitoneal son las que presentan histología de carcinoma seroso, sin enfermedad residual, y que reciben un mayor número de ciclos.¹⁰⁰ Las pacientes con enfermedad residual ≤ 1 cm también obtienen beneficio del tratamiento intraperitoneal (HR = 0,75 [IC95%: 0,62 – 0,92]; *p* = 0,006), aunque presentan un riesgo más elevado (1,89 veces) de muerte, en comparación con las pacientes sin enfermedad residual. Las pacientes más jóvenes son las que tienen más probabilidad de completar los seis ciclos.

Recomendaciones de tratamiento con QT

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

- Paclitaxel (175 mg/m²) + CBDCA (AUC 5-6) (*nivel de evidencia IA*).

En caso de contraindicación a paclitaxel:

- Docetaxel 75 mg/m² + CBDCA AUC 5 cada 21 días x 6 ciclos (IV) (*nivel de evidencia IB*).
- Doxorrubicina liposomal pegilada 30 mg/m² + CBDCA AUC 5 cada 21 días x 6 ciclos (*nivel de evidencia IB*).

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

- Paclitaxel 60 mg/m² + CBDCA AUC 2 semanal x 18 semanas (*nivel de evidencia IB*).

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

- Paclitaxel 175 mg/m² + CDPP 75 mg/m² cada 21 días por 6-8 ciclos (IV).

Tabla 6. Tratamiento de primera línea.

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
101	Ozols RF. J Clin Oncol., 2003 (GOG158)	Fase III FIGO III (incluyendo cirugías subóptimas)	Paclitaxel + CBDCA vs. Paclitaxel + CDDP N = 792	Objetivo primario: SG (m) = 57,4 vs. 48,7 HR = 0,84 (0,7–1,02) Objetivo secundario: SLP (m): 20,7 vs. 19,4, p = NS
102	Du Bois A J Natl. Cancer Inst., 2003 (AGO-OVAR3)	Fase III FIGO IIB-IV (incluyendo cirugías subóptimas)	Paclitaxel 185 mg/m² + CBDCA AUC 5 vs. Paclitaxel 185 mg/m² + CDDP 75 mg/m² N = 798	Objetivo primario: % pacientes sin progresión a 2 años 37,5 % vs. 40 % Objetivos secundarios: SLP (m): 17,2 vs. 19,1 HR = 1.050 (0,893–1.234) SG: 43,3 vs. 44,1 HR = 1.045 (0,869–1.257)
86	Pignata S. JCO 2011, (MITO2)	Fase III superioridad	CBDCA AUC 5 + DLP 30 mg/m² vs. Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 5 N = 785	Objetivo primario: SLP: 19 vs. 16,8; p = 0,58, HR = 0,95 (0,81–1,13) Objetivos secundarios: SG (m): 61,6 vs. 53,2 m; p = 0,32 TR: 59 % vs. 57 %; p = 0,7 HR = 0,89 (0,72–1,12)
92	Katsumata N. Lancet, 2009 (JGOG)	Fase III FIGO II-IV	Paclitaxel 80 mg/m²/semanal + CBDCA AUC 6 vs. Paclitaxel 180 mg/m², c/21 d + CBDCA AUC 6 N = 631	Objetivo primario: SLP: 28,2 vs. 17,5; p = 0,0037 HR = 0,76 (0,62–0,91) Objetivos secundarios: SG a 5 a.: 58,7 % vs. 51,1 % SG: 100,5 vs 62,2; p = 0,039 HR = 0,79 (0,63–0,99) SLP residual > 1 cm: 17,6 vs. 12,1; p = 0,0029 HR = 0,71 (0,56–0,89) SG residual > 1 cm: 51,2 vs. 33,5; p = 0,0027 HR = 0,75 (0,57–0,97)

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
73	Omura G		Doxorrubicina + ciclofosfamida +/- CDPP N = 227	Objetivo primario: RC: 51 % vs. 26 % Objetivo secundario: SG (m): 15,7 vs. 9,7
74	Kaye SB	Estudio aleatorizado prospectivo	Valoración 2 dosis diferentes de CDPP + ciclofosfamida: 50 mg/m ² o 100 mg/m ² CDPP + 750 mg/m ² ciclofosfamida c/3 sem. x 6 ciclos N = 165	Objetivo primario: Progresión a 12 meses: HR = 0,55 (0,37–0,81); p = 0,003 Objetivos secundarios: Tasa relativa de muerte: HR = 0,53 (0,34–0,81); p = 0,003 SG (sem.) = 69 vs. 114
75	Aabo K. Br J Cancer, 1998	Metanálisis (37 ensayos)	Esquemas con CDPP vs. CBDCA N = 5667	Superioridad de los esquemas con CBDCA.
76	McGuire WP. N Engl J Med., 1996 (GOG111)	Fase III FIGO III con cirugía subóptima en FIGO IV	Paclitaxel 135 mg/m²/24 h + CDPP 75 mg/m² (n = 184) vs. CDPP 75 mg/m² + ciclofosfamida 750 mg/m² (n = 202) N = 386	Objetivo primario: SG: 38 vs. 24; p ≤ 0,001 Objetivo secundario: SLP: 18 vs. 13; p < 0,001
77-78	Piccart J Natl. Cancer Inst., 2000 OV-10	Fase III FIGO IIB-V	Paclitaxel 175 mg/m²/3 h + CDPP 75 mg/m² (n = 338) vs. CDPP 75 mg/m² + ciclofosfamida 750 mg/m² (n = 342) N = 680	Objetivo primario: SG (m): 15,5 vs. 11,5; p = 0,0005 Objetivo secundario: SLP: 36 vs. 26; p = 0,0016
80	Muggia, 2000 (GOG 132)	Fase III con cirugía subóptima en FIGO IV	Paclitaxel 135 mg/m²/24 h + CDPP 75 mg/m² vs. Paclitaxel 200 mg/m²/24 h + CDPP 100 mg/m² N = 614	Objetivo primario: SG (m): 26 vs. 30/26; sin dif. significativas Objetivo secundario: SLP (m): 14 vs. 11/16; sin dif. significativas

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
81	ICON collaborators Lancet, 2002 (ICON3)	Fase III FIGO I-IV	QTP vs. Paclitaxel + QTP N = 2.074	Objetivo primario: SG (m): 36,1 vs. 35,4 HR = 0,93 (0,84–1,03); p = 0,16 Objetivo secundario: SLP: 17 vs. 16; p = NS
82	Neijt JP. J Clin Oncol., 2000	Fase III FIGO II-IV (incluyendo cirugías subóptimas)	Paclitaxel 175 mg/m ² + CBDCA AUC 5 vs. Paclitaxel 175 mg/m ² + CDPP 75 mg/m ² N = 208	Objetivo primario: SLP: HR = 1,07 (0,78-1,48) Objetivo secundario: SG: HR = 0,85 (0,59-1,24)
84	Vasey PA. J Natl Cancer Inst., 2004	Fase III	CBDCA AUC 6 + docetaxel 75 mg/m ² (n = 297) vs. Paclitaxel 175 mg/m ² + CBDCA AUC 5 (n = 289) N = 1077	Objetivo primario: SG (m): 64 vs. 69; p = NS Objetivos secundarios: SLP: 15 vs. 14,8 TR (%): 65 vs. 62
87	Bookman MA. J Clin Oncol., 2009 (GOG182- ICON5)	Fase III FIGO III-IV (incluyendo cirugías subóptimas)	Paclitaxel 175 mg/m ² + CBDCA AUC 5 + gemcitabina 800 mg/m ² vs. Paclitaxel + CBDCA AUC 5 175 mg/m ² + DLP 30 mg/m ² vs. CBDCA (AUC 5 ciclos 1-4, AUC 6 ciclos 5-8) + topotecán 1,25 mg/m ² (ciclos 1-4) + paclitaxel 175 mg/m ² (ciclos 5-8) vs. CBDCA AUC 5 + gemcitabina 1.000 mg/m ² (ciclos 1-4) + paclitaxel 175 mg/m ² (ciclos 5-8) vs.	Objetivo primario: SLP: 16,4 vs. 15,4; p = NS Objetivo secundario: SG (m): 44,2 vs. 39,6; p = NS

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
			Paclitaxel 175 mg/m ² + CBDCA AUC 6 N = 4.312	
88	Du Bois A. J Clin Oncol., 2006 (AGO)	Fase III FIGO IIB-IV (incluyendo cirugías subóptimas)	Paclitaxel 175 mg/m ² + CBDCA AUC 5 + doxorubicina 60 mg/m ² (n = 647) vs. Paclitaxel 175 mg/m ² + CBDCA AUC 5 (n = 635) N = 1.282	Objetivo primario: SG: 45,8 vs. 41 HR = 0,93 (0,81–1,08); p = 0,3652 Objetivo secundario: SLP: 18,4 vs. 17,9 HR = 0,95 (0,83–1,07); p = 0,334
89	Bolis G. Eur J Cancer, 2010	Fase III FIGO III-IV (incluyendo cirugías subóptimas)	Paclitaxel + CBDCA AUC 5 175 mg/m ² + topotecán 1 mg/m ² vs. Paclitaxel 175 mg/m ² + CBDCA AUC 5 N = 326	Objetivo primario: SG a 5 a.: NS Objetivos secundarios: SLP (sem.): 71,8 vs. 70,4; p = NS TR (%): 94 vs. 84; p = 0,62
90	Markman. J Clin Oncol., 2003 (GOG-SWOG)	Fase III FIGO III-IV (incluyendo cirugías subóptimas)	Después de 5 o 6 ciclos de paclitaxel 175 mg/m ² + CBDCA AUC 6: Paclitaxel 175 mg/m ² c/28 d, 3 ciclos vs. Paclitaxel 175 mg/m ² c/28 d, 12 ciclos N = 262	Objetivo primario: SLP (m): 21 vs. 28 HR = 2,31 (1,08–4,94)
103	Burger RA. ASCO, 2010 (GOG 218)	Fase III FIGO III-IV (incluyendo cirugías subóptimas)	Paclitaxel 175 mg/m ² + CBDCA AUC 6 + BVZ 15 mg/Kg vs. Paclitaxel 175 mg/m ² + CBDCA AUC 6 + BVZ 15 mg/Kg → BVZ x 16 ciclos vs. Paclitaxel 175 mg/m ² + CBDCA AUC 6 N = 1873	Objetivos primarios: SLP (6 c. de BVZ) (m): 11,6 vs. 10,6; p = 0,04 SLP (BVZ 16 c. vs. no BVZ): 14,7 m vs. 10,6 m HR = 0,908 (0,759–1,04); p < 0,001 Objetivos secundarios: SG (6 c. de BVZ) (m): 37,9 vs. 39,4 SG (BV 16 c. vs. no BVZ):

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
				43,8 vs. 40,6 HR = 0,879 (0,745–1,038); p = 0,0641 TR (6 c. de BVZ) (m): 66,2 % vs. 63,4 %; p = 0,08 TR (BVZ 16 c. vs. no BVZ): 66 % vs. 63,4 %
104_ 105	Perren T. ESMO, 2010, NEJM, 2011, (ICON7/BO17 707) OZA AM. Lancet Oncol., 2015	Fase III FIGO I-IV (incluyendo cirugías subóptimas)	Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 6 + BVZ 7,5 mg/Kg → BVZ x 12 ciclos vs. Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 6 N = 1.528	Objetivos primarios: SLP (m): 17,5 vs. 19,9; HR = 0,93 (0,83–1,05); p = 0,25 SLP (m)*: 27,7 vs. 29,2 Objetivos secundarios: SG (m): 58,6 vs. 58,0 HR = 0,99 (0,85–1,14); p = 0,85 SG (m)*: 44,6 vs. 45,5 *Análisis “diferencia media restringida”: diferencia entre las áreas bajo la totalidad de las curvas de SLP y SG. Se utiliza dada la no proporcionalidad de los datos.
106	Kyrgiou M. J Natl Cancer Inst., 2006	Metanálisis (198 ensayos de tratamiento adyuvante)	Todos los tratamientos comparados (N = 38.440)	El mejor régimen es platino + paclitaxel IV y el peor es monoterapia sin platino IV.
95	Pignata et al. Lancet Oncol., 2014 (MITO-7)	Fase III FIGO IC-IV	Paclitaxel 60 mg/m² + CBDCA AUC 2 semanal x 18 semanas vs. Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 6 + 3 semanas x 6 ciclos (N = 822)	Objetivos primarios: Calidad de vida (puntuación FACT/TOI): mejor CdV en el grupo Exptal. (p < 0,0001). Objetivos secundarios: (coprimario) SLP (m): 18,3 vs. 17,3; HR = 0,96; p = 0,66 SG (% a 24 m): 77,3 vs. 78,9 HR = 1,2; p = 1,2
107	Rouzier et al. EJC, 2017	Fase II FIGO IIIC-IV (no resecables de	BVZ 15 mg/Kg x 3 ciclos + paclitaxel 175 mg/m² x 4 ciclos + CBDCA AUC 6 (Exptal.) vs.	Objetivos primarios: TRC en pacientes con CI en la población ITT: 58,6 % (34) vs. 51,4 (19)

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
	(ANTHALYA)	entrada)	Paclitaxel 175 mg/m² x 4 ciclos + CBDCA AUC 5 (Ctrl.) N = 95	TRC en pacientes con CI en la población ITTm*: 86,4 % vs. 51,4 % *Se practicó CI en 62 pacientes, 40 (69 %) en el grupo Exptal. y 22 (60 %) en el grupo Ctrl. A la población ITTm se le practicó CI y recibió como mínimo 2 ciclos de BVZ. Objetivo secundario: Seguridad: no hubo diferencias en complicaciones perioperatorias. El perfil fue similar, pero con más AA e infecciones en el grupo Ctrl. (38 % vs. 25 % y 13 % vs. 7 %) y más acontecimientos vasculares en el grupo Exptal. (16 % vs. 3 %).
108	Oza AM Int J Gynecol Cancer, 2017 ROSiA	Ensayo Fase IIIB, rama única	BVZ 15 mg/Kg (o 7,5) c/21 d + QT convencional N = 1.021	Objetivo primario: Seguridad: los AA más frecuentes fueron hipertensión (55 %) y neutropenia (49 %). En cuanto a toxicidad ≥ G3, las más frecuentes fueron neutropenia (27 %) e hipertensión (25 %). Seguimiento de 32 meses.
93	A. Chan JK	Fase III, abierto, aleatorizado, estadios II-IV	2 grupos: (N = 692) 1) CBDCA AUC 6 + paclitaxel 80 mg/m² días 1, 8, 15 x 6 ciclos + opcional BVZ 15 mg/Kg (C2 hasta progresión). vs. 2) CBDCA AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m² x 6 c. + opcional BVZ 15 mg/Kg (C2 hasta progresión).	Objetivo primario: SLP - Paclitaxel sem. vs. paclitaxel. trisem.: 14,7 m vs. 14,0 m (HR = 0,89; IC95%: 0,74–1,06); p = 0,18). - Sin BVZ: paclitaxel sem. vs. paclitaxel trisem.: 14,2 m vs. 10,3 m; HR = 0,62; IC95%: 0,40–0,95); p = 0,03). - Con BVZ: paclitaxel sem. vs. paclitaxel trisem.: 14,9 m y 14,7 m; HR = 0,99; IC95%: 0,83–1,20;

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
				$p = 0,60$).
94	B. Clamp AR	Fase III, internacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, estadios IC-IV	3 grupos 1:1:1 (N = 1566) 1) CBDCA (AUC 5 o 6) + paclitaxel 175 mg/m ² ciclos 21 d x 6 ciclos 2) CBDCA (AUC 5 o 6) + paclitaxel 80 mg/m ² días 1, 8, 15, ciclos 21 d x 6 ciclos 3) CBDCA AUC 2 sem. + paclitaxel 80 mg/m ² días 1, 8, 15 ciclos 21 d x 6 ciclos	Objetivo primario: SLP 1) 17,7 m (10,6-NA) 2) 20,8 m (11,9-59,0) 3) 21 m (12,0-54,0) No diferencias en SLP entre esquemas: $p = 0,35$ grupo 2 vs. grupo 1; $p = 0,51$ grupo 3 vs. grupo 1.
109	C. Tewari KS	Fase III internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, estadios III-IV	3 grupos 1:1:1 (N = 1.873) 1) Ctrl.: QT (CBDCA AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m ²) + placebo (C2-6) seguido de mant. placebo (C7-22) 2) QT + BVZ 15 mg/Kg (C2-6) seguido de mant. placebo (C7-22) 3) QT + BVZ 15 mg/Kg (C2-6) → BVZ mant. (C7-22)	Objetivo primario: SG Ctrl.: 41,1 m; QT + BVZ → BVZ mant.: 43,4 m (HR = 0,96; IC95%: 0,85-1,09); $p = 0,53$; QT + BVZ: 40,8 m (HR = 1.06; IC95%: 0,94-1,20; $p = 0,34$). Análisis exploratorio: SG Exptal. IV: Control 32,6 m; QT + BVZ 34,5 m (HR = 0,99); QT + BVZ → BVZ mant. 42,8 m (HR = 0,75; IC95%: 0,59-0,95).

a = años; BVZ = bevacizumab; c. = ciclo; CBDCA = carboplatino; CDDP = cisplatino; CdV = calidad de vida; CI = cirugía de intervalo; Ctrl. = control; d = días; DLP = doxorubicina liposomal pegilada; AA = acontecimientos adversos; Exptal. = experimental; HR = hazard ratio; ITT = intención de tratar; ITTm = intención de tratar modificada; m = meses; mant. = mantenimiento; NA = no alcanzado; NS = no significativo; QT = quimioterapia; QTP = quimioterapia basada en platino; RC = respuesta completa; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TR = tasa de respuesta; TRC = tasa de respuesta completa.

Bevacizumab

Los estudios de Fase III GOG218 e ICON7 incorporaron bevacizumab, un anticuerpo monoclonal con acción antiangiogénica, a la combinación estándar de paclitaxel y carboplatino.⁹⁷⁻⁹⁸ Los criterios de inclusión, el diseño, la dosis de bevacizumab y la duración del tratamiento con bevacizumab eran diferentes en ambos estudios (estudio doble ciego y estudio abierto, 15 mg/Kg y 7,5 mg/Kg y duración de tratamiento de 15 meses y 12 meses, respectivamente). Los resultados de ambos ensayos indican un beneficio en la SLP con la adición del anticuerpo a la QT convencional (de 4 meses aproximadamente en el estudio GOG218 y de 2 meses en el estudio ICON7, según la evaluación RECIST). No se detectó beneficio en la SG en la población general de ambos estudios, aunque el análisis de subgrupos del estudio ICON7 destacó el beneficio estadísticamente significativo para un grupo de alto riesgo caracterizado por estadios FIGO IIIC no operados, con cirugía subóptima de > 1 cm y todos los estadios FIGO IV (independientemente de si habían sido operadas y del resultado de la cirugía). Se trataba de 502 pacientes con una mediana de SG de 28,8 meses respecto a 36,6 meses con la adición de bevacizumab (HR = 0,64 [0,48-0,85]; $p = 0,002$).⁹⁹ Los resultados a largo plazo del estudio GOG 218, mostraron un beneficio en la SG para las pacientes con estadios IV en un análisis exploratorio.¹⁰⁰ En este mismo estudio, se realizó un análisis por biomarcadores, evidenciándose las mutaciones en BRCA (BRCAm) y en otros genes de la recombinación homóloga como pronósticos, pero no predictivos del beneficio de añadir bevacizumab.¹¹⁰

Inhibidores de PARP

Actualmente hay dos inhibidores de PARP (iPARP) aprobados para el tratamiento de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario avanzado: niraparib y olaparib (en monoterapia o en combinación con bevacizumab). El principal biomarcador predictor es la presencia de BRCAm. Los tumores con HRD, incluyendo las BRCAm, son los que más se benefician de esta estrategia de mantenimiento. Actualmente, las pruebas disponibles para la determinación del estado de la recombinación homóloga (RH) no consiguen discriminar qué pacientes no se benefician de esta estrategia. Aunque el beneficio es de menor magnitud, algunas pacientes se benefician del mantenimiento a pesar de presentar tumores con recombinación homóloga competente (HRP, por sus siglas en inglés).

El estudio SOLO 1 de Fase III, aleatorizado, realizado en una población de pacientes con estadios III y IV, todas ellas portadoras de BRCAm, estudió el beneficio del mantenimiento con olaparib durante 2 años (o hasta progresión a criterio del investigador si la respuesta no había sido completa al finalizar la quimioterapia), mostrando un marcado beneficio en la SLP.¹¹⁰ Este marcador se mantiene en el tiempo con los datos publicados de seguimiento a 5 y 7 años.^{105,109} Aunque no se ha alcanzado la madurez del estudio para el análisis de SG, recientemente se han publicado los datos de seguimiento a 7 años en los que la tasa de SG es superior para el grupo que recibió olaparib (67 % vs. 46,5 %).

El estudio PRIMA reclutó pacientes con estadios III y IV y se aleatorizaron para recibir mantenimiento con niraparib durante 3 años vs. placebo.¹¹¹ Las pacientes reclutadas presentaban características de alto riesgo (elevada proporción de enfermedad residual, QTNA y estadios IV) y se aleatorizaban al final de la quimioterapia, habiendo alcanzado una respuesta parcial (RP) o respuesta completa (RC). Inicialmente, la dosis fue fija para todas las pacientes, pero se permitió a posteriori utilizar la dosis ajustada al peso inicial y/o al número de plaquetas basado en los hallazgos del estudio retrospectivo de las pacientes tratadas en recaída, disminuyendo la incidencia de toxicidad hematológica.¹¹² El estudio cumplió su objetivo primario, presentando beneficio en la SLP inicialmente en la población con HRD y, posteriormente, en la población global. El análisis exploratorio preespecificado por subgrupos de biomarcador mostró un beneficio significativo en la población con BRCAm, que fue de mayor magnitud

que en la población con tumores HRD y de menor magnitud, aunque estadísticamente significativo en la población HRP. Recientemente se han presentado los datos de seguimiento a 3,5 años, en los que este beneficio se mantiene.¹¹³

El estudio PAOLA 1 incluyó pacientes con estadios III y IV tratadas con quimioterapia y bevacizumab, incluyendo cirugías primarias y de intervalo independientemente de su resultado, que fueron aleatorizadas para añadir olaparib frente a placebo en la fase de mantenimiento con bevacizumab habiendo conseguido una respuesta parcial o completa.¹¹⁴ El estudio cumplió su objetivo primario con un beneficio en la SLP en la población global. En el análisis preespecificado por subgrupos, se evidenció beneficio en la SLP para las pacientes con tumores en la BRCAm y en el global de pacientes con HRD. No se evidenció beneficio al añadir olaparib al mantenimiento con bevacizumab en el subgrupo de pacientes con tumores HRP.

El estudio ATHENA aleatorizó las pacientes con estadios III y IV con respuesta parcial o completa tras quimioterapia para recibir 2 años de mantenimiento con rucaparib frente a placebo. Se incluyeron tanto pacientes con cirugía primaria como tratadas con QTNA, y se estratificaron en función del estado de HRD.¹¹⁵ El estudio también cumplió su objetivo primario, presentando beneficio en la SLP inicialmente en la población HRD y, posteriormente, en la población global. En el análisis preespecificado por subgrupos, se confirmó mayor beneficio en la población con BRCAm, posteriormente en la población HRD/BRCAwT, y finalmente en la población HRP. A pesar de no disponer aún de financiación en nuestro país, rucaparib está autorizado por la EMA como tratamiento de mantenimiento en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado, de alto grado histológico (FIGO III y IV), que presenten respuesta parcial o completa al finalizar la QTP de primera línea, por lo que en un futuro podría ser otra alternativa de mantenimiento para las pacientes.

El estudio VELIA de Fase III analizó la eficacia de otro inhibidor de PARP, veliparib. En dicho estudio, que incluía pacientes con cáncer de ovario avanzado seroso de alto grado, en estadios III y IV, la adición de veliparib como tratamiento de mantenimiento también demostró beneficios. Actualmente, esta estrategia no está aprobada por la EMA.¹¹⁶

C.2.2. Integración de biomarcadores y tratamiento de mantenimiento

Terapias biológicas – Mantenimiento

Los estudios descritos anteriormente no son comparables entre sí debido al distinto diseño y características de la población reclutada. Todos ellos nos aportan la información del beneficio del tratamiento de mantenimiento, independientemente de las características clínicas (momento y resultado de la cirugía, estadio FIGO y respuesta tras el tratamiento de primera línea). El único factor que puede generar diferencias significativas y distinta magnitud del beneficio es el biomarcador BRCA y la RH. A pesar de ello, se observa una proporción importante de pacientes con BRCAm o con HRD/BRCAwT que con el tratamiento con inhibidores de PARP no presentan la evolución esperada.

Entre las distintas opciones de mantenimiento que se plantean para personalizar el tratamiento para cada paciente en las situaciones en las que se disponga de diversas alternativas son necesarias otras herramientas que nos ayuden a predecir cuál es la mejor estrategia.

El beneficio de los iPARP es mayor entre las pacientes con buena respuesta radiológica, serológica y patológica a la quimioterapia. En los análisis de subgrupos de los estudios pivotaes de bevacizumab, obtienen mayor beneficio de su uso las pacientes con enfermedad residual tras la cirugía, estadio IV y presencia de alto volumen de enfermedad en forma de ascitis y/o derrame pleural.

En pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante, es posible valorar la respuesta a platino mediante los criterios RECIST, aunque no se ha encontrado correlación entre su evaluación y la posibilidad de cirugía óptima ni respuesta patológica.¹¹⁷ En caso de disponer de estudios PET/TC, la valoración mediante criterios EORTC o PERCIST permite predecir de forma precoz la respuesta de las pacientes, así como el resultado de la cirugía, la SG y la SLP.¹¹⁸ Asimismo, la variación del volumen metabólico tumoral activo permite predecir el pronóstico de las pacientes al relacionarse con la SLP.¹¹⁹ Otra forma de valorar la respuesta a la QTNA es mediante el sistema de escala de respuesta a la quimioterapia (CRS, por sus siglas en inglés) determinado por el patólogo en la pieza poscirugía, que a su vez es pronóstico.¹¹⁵ A mayor puntuación CRS (puntuación 3) mejor supervivencia global, en comparación con la puntuación menor CRS (puntuaciones 1 y 2).¹²⁰ Esta estrategia no se ha utilizado en los ensayos clínicos aleatorizados para estratificar las pacientes o definir el tratamiento posterior, pero puede ser de ayuda en el momento de valorar la mejor opción terapéutica de mantenimiento en la práctica clínica.

Entre las pacientes que reciben QTNA, así como entre las que reciben QT tras cirugía primaria óptima, sin tumor residual valorable, es necesario disponer de otros datos que complementen la información inicial en la toma de decisiones.

La concentración en sangre del marcador CA 125 está asociada al volumen tumoral en el cáncer de ovario, pero los criterios descritos inicialmente por el *Gynecologic Cancer Intergroup* (GCIG) eran limitados en el momento de valorar la respuesta al platino y el beneficio de bevacizumab.¹²¹ Por otro lado, recientemente se ha descrito la constante K de la tasa de eliminación del CA 125 (KELIM), un método más preciso de valorar la cinética de CA 125, obteniendo su valor durante los 3-4 primeros ciclos de la QTNA o la quimioterapia adyuvante (QTA). Su validez como predictor de respuesta a platino se ha reproducido en múltiples estudios aleatorizados, incluyendo más de 15.000 pacientes, siendo predictor de factibilidad de la cirugía, predictivo de resistencia a platino y pronóstico. Su principal limitación es la ausencia de validación prospectiva.¹²² De forma retrospectiva, se ha validado su valor predictivo de beneficio de bevacizumab para las pacientes de alto riesgo con KELIM desfavorable en los estudios ICON7 y GOG218, así como para el mantenimiento con iPARP en las pacientes con KELIM favorable en el estudio VELIA.¹²³⁻¹²⁵ KELIM, junto con otros factores clínicos utilizados hasta ahora, puede ayudar a definir el algoritmo terapéutico del tratamiento de mantenimiento.¹²²

Por este motivo, se plantea un algoritmo de decisión basado en el peso de estos distintos factores, principalmente en el biomarcador (prueba para determinar el estado HRD), y de forma secundaria valorando los factores descritos: estadio y KELIM en cirugía primaria R0; estadio, CRS y KELIM tras QTNA. Es difícil establecer el peso de cada factor en el algoritmo de decisión con los datos que se disponen en la actualidad. Del mismo modo, las potenciales contraindicaciones de la paciente para recibir uno u otro tratamiento, así como sus preferencias, deberán ser valoradas de forma individual cuando haya varias opciones disponibles.

En el caso de no disponer del estado de RH por dificultades técnicas o por ausencia de material suficiente para su determinación, se plantea la posibilidad de considerar que la paciente pueda potencialmente beneficiarse del tratamiento de mantenimiento con iPARP y utilizar los criterios clínicos para definir la estrategia de tratamiento de mantenimiento para evitar la pérdida de oportunidad.

En espera de mejores biomarcadores predictivos o de la validación prospectiva de algunos de los descritos anteriormente, se plantea disponer del resultado de la prueba de HRD para poder planificar la estrategia de tratamiento. En la práctica asistencial, no siempre es posible disponer del resultado al inicio del tratamiento, con lo que consideramos correcta la decisión de añadir o no bevacizumab a partir del 3º-4º ciclo de quimioterapia en base a los protocolos de los estudios pivotaes con bevacizumab.

Recomendaciones de tratamiento

Se recomienda el mantenimiento con iPARP en pacientes que han recibido tratamiento de primera línea con QTP y presenten una respuesta parcial, radiológica y por marcador, de acuerdo con los criterios de financiación y con los criterios publicados en el dictamen del Catsalut.¹²⁶

Pacientes con BRCAm

- Olaparib 300 mg/12 h OR hasta progresión o toxicidad inaceptable, o hasta un máximo de 24 meses de tratamiento (*nivel de evidencia IA*).
- Niraparib 300 mg/24 h OR (si peso ≥ 77 Kg y plaquetas basales ≥ 150.000) o 200 mg/24 h OR durante 3 años (o hasta progresión o toxicidad inaceptable en el caso de enfermedad residual) (*nivel de evidencia IA*).
- Bevacizumab 15 mg/Kg IV trisemanal durante la QT (mínimo 3 ciclos concomitantes, 2 en contexto de neoadyuvancia) hasta completar 15 meses + OLAPARIB 300 mg/12 h OR durante 2 años (*nivel evidencia IA*).

A continuación, se establece un algoritmo para la elección del tipo de terapia de mantenimiento en las pacientes con BRCAwt. Se establece un *nivel de evidencia IVB* para el algoritmo basado en datos retrospectivos, pero no para los fármacos, que presentan un *nivel de evidencia IA*.

Pacientes con HRD/BRCAwt

- Bevacizumab + olaparib de forma preferente en caso de: (*nivel de evidencia IVB*)
 - EIII cirugía primaria R > 0
 - Puntuación 1 o de la escala CRS o enfermedad residual tras QTNA
 - Pacientes no resecables
 - Pacientes con alta carga tumoral (ascitis/derrame pleural)
 - KELIM desfavorable
- Niraparib de forma preferente en caso de: (*nivel de evidencia IVB*)
 - EIII o IV con puntuación 3 de la escala CRS tras QTNA
 - EIII o IV cirugía R0 inicial
 - KELIM favorable

Pacientes con HRP

- Bevacizumab de forma preferente en caso de: (*nivel de evidencia IVB*)
 - EIII cirugía primaria R > 0
 - Puntuación 1 o de la escala CRS o enfermedad residual tras QTNA
 - Pacientes no resecables
 - Pacientes con estadio IV
 - Pacientes con alta carga tumoral (ascitis/derrame pleural)
 - KELIM desfavorable
- Niraparib de forma preferente en caso de: (*nivel de evidencia IVB*)
 - EIII o IV con puntuación 3 de la escala CRS tras QTNA
 - EIII o IV cirugía R0 inicial
 - KELIM favorable

En caso de no disponer de los resultados de la prueba de HRD al inicio del tratamiento, se considera correcta la decisión de añadir o no bevacizumab a partir del 3º-4º ciclo de quimioterapia.

C.2.3. Pacientes con estado de deficiencia de recombinación homóloga desconocida

En las pacientes en las que no se haya podido determinar el estado de la deficiencia de recombinación homóloga, por ejemplo, por muestra tumoral insuficiente en el momento del diagnóstico, y no haya posibilidades de obtener una nueva muestra en el caso de no ser operable, o bien por presentar una respuesta completa patológica a QTNA (serán pocos estos casos, pero hay que tenerlos previstos), es necesario utilizar el resto de factores clínicos y patológicos descritos para decidir el tipo de terapia de mantenimiento que se debe administrar y no excluir a la paciente de un potencial tratamiento del que pudiera beneficiarse. Es decir, en estos casos, si consideramos que la paciente ha sido sensible al platino (respuesta clínica o patológica, KELIM favorable), se consideraría la opción de utilizar un iPARP de mantenimiento (niraparib), mientras que, en los casos de pacientes poco respondedoras al platino, el uso de bevacizumab, del mismo modo que se considera con las pacientes HRP.

Tabla 7. Tratamiento con terapia dirigida en primera línea.

Ref.	Autor y año	Revista	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
112-114	Moore K et al. N Engl J Med., 2018		Estudio Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Aleatorización 2:1 Olaparib 300 mg/12 h (n = 260) vs. Placebo (n = 131)	A) Seguimiento a 3 años Objetivo primario: SLP investigador: 60 % olaparib vs. 27 % placebo HR = 0,30; IC95%: 0,23–0,41; $p < 0,001$. SLP comité independiente: 69 % olaparib vs. 35 % placebo HR = 0,28; IC95%: 0,20–0,39; $p < 0,001$.
	Banerjee S et al. Lancet Oncol., 2021		Pacientes de nuevo diagnóstico con CO seroso de alto grado o endometrial, cáncer peritoneal primario o cáncer de trompa de Falopio, estadio III-IV, con mutación BCRA1, BCRA2 o ambas, con RP o RC a QTP sin BVZ.	N = 391 Duración del tratamiento: 2 años o hasta progresión. Si hay evidencia de enfermedad a los 2 años, se puede continuar con el tratamiento de forma enmascarada, si la valoración del investigador es en beneficio del paciente.	Objetivo secundario: 2ª SLP: 75 % olaparib vs. 60 % placebo HR = 0,50; IC95%: 0,35–0,72; $p < 0,001$. SG: 84 % olaparib vs. 80 % placebo HR = 0,95; IC95%: 0,60–1,53. CdV: no hay diferencias clínicamente relevantes.
	DiSilvestro P et al. J Clin Oncol., 2022				B) Seguimiento a 5 años Objetivo primario: SLP (mdna.): Olaparib: 56,0 meses (IC95% 41,9–NA); Placebo 13,8 meses (11,1; 18,2) HR = 0,33; IC95%: 0,25–0,43. SLP a 5 a.: Olaparib: 48 % (IC95%: 41–55); Placebo 21 % (IC95%: 14–28). Objetivo secundario: 2ª SLP: Olaparib: NA Placebo: 42,1 meses HR = 0,46; IC95%: 0,33–0,65. Mediana duración del tratamiento: Olaparib: 24,6 meses (RIC: 11,2–24,9); Placebo: 13,9 meses (RIC: 8,0–24,8).
					C) Seguimiento a 7 años Objetivo secundario: SG (mdna.): Olaparib: NA (IC95%: NA–NA); Placebo: 75,2 meses (IC95%: 65,4–NA), HR = 0,55; IC95%: 0,40 a 0,76; $p = 0,0004$ (se requiere $p = 0,0001$ para declarar la significación estadística).

Ref.	Autor y año	Revista	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
115	González-Martín A et al. N Engl J Med., 2019 Seguimiento: 13,8 meses (PRIMA)		Fase III, doble ciego, aleatorizado 2:1 Pacientes en RC o RP a la 1L de 6-9 ciclos de QTP. HRD definida como la presencia de una mutación deletérea de BRCA 1/2, una puntuación de al menos 42 en la prueba myChoice, o ambas.	Exptal.: Niraparib 300 mg/d OR (200 mg/d si peso < 77 Kg, Pla. < 150.000/mm³, o ambos) x 36 meses o hasta progresión (n = 487, HRD n = 247) Ctrl.: Placebo OR x 36 meses o hasta progresión (n = 246, HRD n = 126) N = 733 N = 373 (50,9 %) población HRD (223 BRCAm; 150 BRCAwt)	Objetivos primarios: SLP en población HRD: Exptal.: 21,9 m vs. Ctrl.: 10,4 m, HR = 0,43 (IC95%: 0,31–0,59); p < 0,001. SLP en toda población: Exptal.: 13,8 m vs. Ctrl.: 8,2 m, HR = 0,62 (IC95%: 0,50–0,76); p < 0,001. Objetivos secundarios: SG 24 m en población HRD: Exptal.: 91 % vs. Ctrl.: 85 %, HR = 0,61; IC95%: 0,27–1,39
120	Ray-Coquard I et al. N Engl J Med., 2019 Seguimiento: 22,9 m (PAOLA-1)		Fase III, doble ciego, aleatorizado 2:1. Pacientes en respuesta a 1L de 4-8 ciclos de QT de platino-taxano + BVZ. Una puntuación del HRD de al menos 42 en la prueba myChoice. HRD o mutación tumoral BRCA.	Exptal.: Olaparib 300 mg/12 h x 24 meses + BVZ 15 mg/Kg c/21 d x 15 meses o hasta progresión/toxicidad. (n = 537) Ctrl.: Placebo OR x 24 meses + BVZ 15 mg/Kg c/21 d x 15 meses o hasta progresión. (n = 269)	Objetivos primarios: SLP o éxitos en toda población: Exptal.: 22,1 m vs. Ctrl.: 16,6 m, HR = 0,59 (IC95%: 0,49–0,72); p < 0,001) SLP en BRCAm: Exptal.: 37,2 m vs. Ctrl.: 21,7 m, HR = 0,31 (0,20–0,47) SLP sin BRCAm: Exptal.: 18,9 m vs. Ctrl.: 16,0 m, HR = 0,71 (0,58–0,88) SLP en población HRD: Exptal.: 37,2 m vs. Ctrl.: 17,7 m, HR = 0,33 (0,25–0,45) SLP en población HRD sin BRCAm: Exptal.: 28,1 m vs. Ctrl.: 16,6 m, HR = 0,43 (0,28–0,66) SLP en población HRD negativo o desconocido: (n = 419) Exptal.: 16,9 m vs. Ctrl.: 16,0 m, HR = 0,92 (0,72–1,17) SLP en población HRD negativo: (n = 277) Exptal.: 16,6 m vs. Ctrl.: 16,2 m, HR = 1 (0,75–1,35)

Ref.	Autor y año	Revista	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
					Objetivos secundarios: Tiempo hasta la primera terapia posterior en toda la población: Exptal.: 24,8 m vs. Ctrl.: 18,5 m, HR = 0,59 (IC95%: 0,49–0,71) SLP a 18 m: Exptal.: 79 % vs. Ctrl.: 80 %, HR = 0,86 (0,69–1,09) SG: datos inmaduros
121	Monk BJ et al. J Clin Oncol., 2022 Seguimiento: 26,1 m (ATHENA-MONO)		Fase III, doble ciego, aleatorizado 4:1 Pacientes en respuesta a 1L de 4-8 ciclos de QTP.	Exptal.: Rucaparib 600 mg/12 h x 25 meses o hasta progresión. (n = 427; HRD = 185) Ctrl.: Placebo OR x 25 meses o hasta progresión (n = 111; HRD = 49)	Objetivos primarios: SLP en población HRD: Exptal.: 28,7 m vs. Ctrl.: 11,3 m, HR = 0,47 (IC95% 0,31–0,72); p = 0,0004 SLP en población con ITT: Exptal.: 20,2 m vs. Ctrl.: 9,2 m, HR = 0,52 (IC95% 0,4–0,68), p < 0,0001 SLP a 24 m: Exptal.: 45,1 % vs. Ctrl.: 25,4 % Objetivos secundarios: SG: datos inmaduros DR en población HRD: Exptal.: 16,7 m vs. Ctrl.: 5,5 m (IC95% no evaluable) DR en población con ITT: Exptal.: 22,1 m vs. Ctrl.: 5,5 m (IC95% no evaluable)

BRCAm = mutación en el gen BRCA; BRCAwt = mutación *wild type*; BVZ = bevacizumab; CdV = calidad de vida; CO = cáncer de ovario; Ctrl. = control; d = día; DR = duración de la respuesta; Exptal. = experimental; HR = *hazard ratio*; HRD = deficiencia en la recombinación homóloga; IC = intervalo de confianza; ITT = intención de tratar; m = mes. mdna. = mediana; NA = no alcanzado; OR = administración oral; QT = quimioterapia; QTP = quimioterapia basada en platino; RC = respuesta completa; RIC = rango intercuartílico; RP = respuesta parcial; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión.

D. Recaída

Las localizaciones de recaída más frecuentes del CO son la cavidad peritoneal y los ganglios linfáticos infradiaphragmáticos. Fuera del abdomen, las metástasis más frecuentes son las pleurales y de los ganglios linfáticos del mediastino.¹²⁷

Un aumento progresivo del CA 125 sérico permite sospechar una recidiva. Según los criterios propuestos por el *Gynecologic Cancer Intergroup*, se considera recaída la detección de valores de CA 125 equivalentes al doble del límite superior de la normalidad, documentados en dos detecciones separadas como mínimo por un intervalo de una semana, en pacientes que habían negativizado los valores de CA 125 después del tratamiento o que no los habían tenido nunca elevados. Entre las pacientes que no los habían negativizado, se considera recaída la detección de valores que doblen el nadir (valor más bajo obtenido después de la respuesta) también en dos detecciones separadas como mínimo por un intervalo de una semana. Una vez documentado el aumento del CA 125, la recaída clínica (sintomática o radiológica) suele aparecer entre un período de 2 a 6 meses de media. Un estudio ha demostrado que tratar a las pacientes diagnosticadas de recaída únicamente sobre la base del aumento del CA 125, sin evidencia de enfermedad radiológica, no conlleva una mejora de la supervivencia, pero sí un empeoramiento de la calidad de vida. Por este motivo, se recomienda tratar a las pacientes cuando la recaída se diagnostica por aparición de nuevas lesiones o crecimiento de las lesiones previamente existentes y/o progresión clínica, para ello la PET-TC es la técnica de mayor rendimiento diagnóstico.¹²⁸⁻¹³⁰

Teniendo en cuenta el intervalo de tiempo entre el último tratamiento basado en platino y el diagnóstico de la recaída, anteriormente los estudios clasificaban a las pacientes en 4 categorías: platino-refractarias (recaída en curso del tratamiento con platino), platino-resistentes (recaída en menos de 6 meses), con sensibilidad intermedia al platino (recaída entre los 6-12 meses) y platino-sensibles (recaída más de 12 meses después del último tratamiento). Actualmente, se adoptan los conceptos establecidos en la 6ª Conferencia de Consenso sobre Cáncer de Ovario del GCIG a partir del intervalo libre de tratamiento (ILT) específico como el platino, inhibidores del PARP y otros factores clínicos y moleculares.¹³¹

En este sentido, se recomienda un tratamiento basado en platino en pacientes en las que esperamos una respuesta a dicho tratamiento. Este grupo incluye pacientes con:

- Tumores sin progresión durante o poco después de la última dosis (dentro de las 12 semanas).
- Respuesta al tratamiento con platino más reciente, o que no haya recibido un tratamiento previo con platino, o que no representa enfermedad residual al inicio del tratamiento con platino.

No se recomienda un tratamiento basado en platino en pacientes con:

- Tumores que han progresado durante o al poco tiempo después de la última dosis de la terapia basada en platino (12 semanas).
- Tumores que no han respondido al régimen previo basado en platino.

Otras características que se deben tener en cuenta antes de decidir cuál será el mejor abordaje de la enfermedad recidivada son:

- El subtipo histológico
- El estado BRCA
- El tipo de tratamiento previamente recibido (QT, terapia antiangiogénica, iPARP)
- El número de líneas previamente recibidas
- Presencia o no de síntomas
- Carga tumoral de la recaída
- Resultado de la cirugía primaria

D.1. Tratamiento quirúrgico

Los resultados publicados del estudio DESKTOP III permiten valorar si una paciente puede ser tributaria de un rescate quirúrgico tras la recaída, lo que se denomina una citorreducción secundaria. Se trata de un estudio prospectivo en el que 407 pacientes que presentaron recaída tras un intervalo libre de platino de ≥ 6 meses, con una puntuación AGO positiva (ECOG 0, presencia de ascitis de ≤ 500 ml y en aquellas que se logró una cirugía completa en la cirugía inicial) fueron aleatorizadas para reintervención quirúrgica y, posteriormente, quimioterapia frente a quimioterapia sola. En las pacientes operadas se logró un 75,5 % de resecciones completas y con una mediana de SG de 61,9 meses. En la población total, la mediana de SG fue de 53,7 meses vs. 46 meses a favor de la cirugía (HR = 0,75; IC95%: 0,59-0,96; $p = 0,02$).¹³²

Otro estudio que respalda la eficacia de la citorreducción secundaria es el estudio SOC-1. Se refuerza el interés por la adecuada selección de las pacientes tributarias de dicha citorreducción.¹³³

En las pacientes con intervalo libre de tratamiento con platino (ILTp) menor a 6 meses, el planteamiento quirúrgico se contempla sólo en el contexto de la paliación.

D.2. Tratamiento sistémico

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

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

D.2.1. Pacientes para quienes el platino es la mejor opción

D.2.1.1. Tratamiento de quimioterapia

A pesar de que no se disponga de ningún estudio de Fase III que compare la QT con el mejor tratamiento de soporte, la QT se considera el estándar de tratamiento de la recaída. La posibilidad de respuesta al retratamiento con sales de platino en el subgrupo de pacientes consideradas previamente como con sensibilidad intermedia al platino (ILTp 6-12 meses) oscila entre el 20 % y el 30 %, y hasta el 60 % si la recurrencia es posterior a los 12-18 meses (platino-sensibles).¹³⁴

Habitualmente, el tratamiento se basa en la reintroducción del carboplatino en combinación con otro fármaco. La combinación de paclitaxel + carboplatino se ha comparado con el tratamiento con carboplatino en monoterapia en dos estudios aleatorizados de Fase III (ICON 4 - OVAR2.2).¹³⁵ Las curvas de supervivencia mostraron una diferencia absoluta del 7 % a los 2 años (50 % vs. 57 %) y una mediana de SG de 29 meses vs. 24 meses. Asimismo, mostró un beneficio en SLP a favor de paclitaxel + carboplatino. Otro esquema analizado es el de gemcitabina + carboplatino, que en comparación con carboplatino en monoterapia demostró beneficio en la SLP (HR = 0,72; IC95%: 0,58- 0,90; $p = 0,031$) y en tasas de respuesta (47,2 % vs. 30,9 %; $p = 0,016$).¹³⁶

Por otra parte, un estudio de Fase III aleatorizado comparó el estándar de paclitaxel + carboplatino con la combinación de carboplatino + doxorubicina liposomal pegilada (DLP).¹³⁷ Aunque inicialmente el estudio estaba diseñado para demostrar no inferioridad, se permitió un nuevo cálculo para comparar ambos tratamientos, demostrándose que los resultados de SLP y SG eran superiores con la combinación de carboplatino + DLP tanto en el subgrupo de pacientes platino-sensibles como en el grupo de pacientes con sensibilidad intermedia.

Resultados del estudio aleatorizado MITO-8 no demostraron superioridad en términos de SLP y SG con la estrategia de tratar la recidiva a los 6-12 meses con monoterapia no basada en platino con la intención de alargar el ILTp, y el tratamiento con platino en la segunda progresión frente a la secuencia inversa, con un potencial efecto deletéreo en supervivencia, por lo que se aconseja el uso temprano del platino en la recaída de pacientes platino-sensibles.¹³⁸

El estudio de Fase III aleatorizado OVA 301 comparó el tratamiento de las pacientes platino-sensibles con DLP respecto a la combinación de DLP + trabectedina. Se consiguió el objetivo primario de SLP: 5,8 meses vs. 7,3 meses (HR = 0,79; IC95%: 0,65-0,96). Los resultados posteriores del análisis de subgrupos de las pacientes con sensibilidad intermedia al platino objetivaron un 35 % de reducción relativa del riesgo de progresión o muerte por la enfermedad (HR = 0,65; IC95%: 0,45-0,92; $p = 0,0152$), con una mediana de SLP de 7,4 frente a 5,5 meses y una mediana de supervivencia de 23 meses vs. 17 meses (HR = 0,59; IC95%: 0,43 – 0,82; $p = 0,0015$).¹³⁹⁻¹⁴¹

Los resultados del estudio de Fase III INOVATYON se presentaron en la ESMO 2020. Comparaban trabectedina + DLP seguido de retratamiento con esquema basado en platino en el momento de la progresión frente a carboplatino + DLP. Se aleatorizaron 670 pacientes con recaída tras un ILP entre 6–12 meses a recibir trabectedina + DLP frente a carboplatino + DLP. Tras una mediana de seguimiento de 44 meses, no se observaron diferencias en el objetivo primario con medianas de SG de 21,3 frente a 21,5 meses en los brazos de carboplatino + DLP y trabectedina + DLP, respectivamente, (HR = 1,10; IC95: 0,92-1,32; $p = 0,284$). Los autores concluyeron que, en la recaída con un ILTp entre 6 y 12 meses, un esquema de QTP continúa siendo el esquema de elección y que, dado que el régimen trabectedina + DLP mostró una SG similar a la de carboplatino + DLP, puede considerarse una opción para las pacientes que requieren más tiempo para recuperarse de las toxicidades del platino. Sin embargo, no se considera una opción válida para prolongar el intervalo libre de platino.¹⁴²

4.2.1.2. Tratamiento con terapias dirigidas: antiangiogénicos

El estudio OCEANS de Fase III evaluó la combinación de carboplatino + gemcitabina con bevacizumab/placebo 15 mg/Kg x 21 días concomitante y, posteriormente, en monoterapia hasta la progresión.¹⁴³ El estudio reveló un beneficio significativo en el aumento de la SLP (objetivo primario) de 8,6 meses frente a 12,3 meses (HR = 0,451; IC 95%: 0,351-0,580) y de la tasa de respuesta (TR) (57,4 % vs. 78,5 %; $p < 0,0001$), favorable a las pacientes que recibieron el tratamiento antiangiogénico, sin detectar efectos secundarios no previsibles. Las pacientes reclutadas presentaban una puntuación en la escala ECOG Performance Status (PS) de 0-1 y se encontraban en una primera recaída (58 % con ILTp > 12 meses, 42 % con ILTp 6-12 meses). El análisis por subgrupos (< 65 años frente a ≥ 65 años, ECOG 0 frente a ECOG 1, con aplicación o no de cirugía para la recaída, ILTp < 12 frente a ILTp 12-24, y frente a ILTp > 24 meses) fue consistente con el análisis principal. El resultado final de SG no mostró diferencias (mediana de 33,6 meses en el brazo experimental respecto a 32,9 meses en el brazo placebo (HR = 0,95 [0,77 – 1,18]; $p = 0,65$)).¹⁴⁴

El estudio GOG 213 tuvo como objetivo evaluar si la citorreducción de rescate y/o bevacizumab añadido a la segunda línea de paclitaxel + carboplatino incrementaban la SG de estas pacientes. Para ello, reclutó 674 pacientes en primera recidiva (con respuesta completa tras la QT primaria), las cuales fueron doblemente aleatorizadas, en primer lugar, para realizar cirugía de rescate y, en segundo lugar, para recibir bevacizumab concomitante con paclitaxel + carboplatino y, posteriormente, de mantenimiento. El tamaño de la muestra estaba calculado para demostrar una reducción del 25 % del riesgo relativo de muerte con el uso de bevacizumab, con una potencia estadística del 81 %. Para este cálculo, se estimó que la mediana del tiempo de supervivencia para pacientes platino-sensibles tratadas con un régimen de quimioterapia de platino y taxano sin cirugía de citorreducción sería de 22 meses a partir del diagnóstico de recurrencia. Los resultados mostraron una mediana de SG de 37,3 frente a 42,2 meses a favor de la rama experimental, con una HR = 0,823 (IC95%: 0,680-0,996); $p = 0,0447$, tras una corrección auditada de un error en la estratificación del 7 % de pacientes). Como objetivos secundarios, el incremento > 3 meses en SLP también resultó significativo y el estudio de calidad de vida no demostró detrimento para el brazo experimental. El análisis de subgrupos mostró la misma tendencia en pacientes tratadas previamente con o sin bevacizumab (10,9 % lo habían recibido en la primera línea), en pacientes con un ILTp 6-12 frente a > 12 meses, o en pacientes aleatorizadas, o no, a cirugía.

El estudio AGO OVAR 2.21 comparó los regímenes carboplatino + gemcitabina (brazo control) y carboplatino + DLP (brazo experimental), ambos regímenes acompañados de bevacizumab durante la QT y de mantenimiento, como tratamiento de la primera recaída platino-sensible (operada o no). Los resultados mostraron una mediana de SLP de 11,6 frente a 13,3 meses a favor de la rama experimental, con una HR = 0,81 (IC95%: 0,68-0,96); $p = 0,012$. Como objetivos secundarios, el incremento > 4 meses en SG también resultó significativo, y el estudio de calidad de vida no demostró detrimento para el brazo experimental. El análisis de subgrupos mostró la misma tendencia en pacientes tratadas previamente con o sin bevacizumab (45 % lo habían recibido en la primera línea), en pacientes con un ILTp de 6-12 frente a > 12 meses, o en pacientes con enfermedad evaluable o no, mediante RECIST, al inicio del estudio (24,1 % habían recibido una cirugía de rescate de la recaída como tratamiento previo a su entrada en el estudio).

Por tanto, la adición de bevacizumab a los esquemas más habituales de QT en la recaída platino-sensible (paclitaxel + carboplatino o carboplatino + DLP) muestran beneficio en SG y SLP sin detrimento en la calidad de vida de las pacientes. Como consecuencia, se ha realizado una ampliación de las indicaciones de bevacizumab en el cáncer de ovario a nivel estatal, reconociendo su potencial uso en esta indicación en combinación con paclitaxel + carboplatino, carboplatino + DLP o carboplatino + gemcitabina. Se considera que con las nuevas indicaciones de los iPARP habrá pacientes en los que la decisión de usar bevacizumab en primera línea cambiará en favor de los iPARP, para beneficiarse del antiangiogénico en la recaída platino-sensible.

Por otro lado, tal como se ha comentado, una proporción variable de pacientes reclutadas en los estudios GOG 213 y AGO OVAR 2.21 había recibido previamente bevacizumab en primera línea. En este sentido, se disponen de los datos del estudio aleatorizado de Fase III MITO16MANGO2b, que aleatorizó 406 pacientes con cáncer de ovario (diferentes histologías), que hubiesen recibido bevacizumab en primera línea y encontrándose en primera recaída platino-sensible, para recibir doblete de platino con o sin bevacizumab durante la QT y, con posterioridad a la QT, en mantenimiento. El 72 % de las pacientes progresaron tras finalizar bevacizumab de mantenimiento y, aproximadamente, el 36 % de las pacientes presentaba BRCAm. El objetivo primario era la SLP y se observó un aumento estadísticamente significativo en la mediana de 3 meses (8,8 vs. 11,8 meses; HR = 0,51 [IC95%: 0,41-0,65]; $p = 0,0001$) en favor de la rama experimental. El resultado fue consistente en los análisis de subgrupos en función de si las pacientes

habían progresado al inicio del tratamiento con bevacizumab durante o tras el esquema de mantenimiento, según si el ILP era de 6-12 meses o superior a 12 meses y en los subgrupos BRCAwt o desconocido; en cambio, no se consiguió este resultado en el caso de las pacientes con BRCAm. No se observaron diferencias en la SG, un objetivo secundario en este estudio.

D.2.1.3. Mantenimiento: inhibidores de PARP

Como hemos observado, para en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado, el tratamiento de mantenimiento con iPARP, antiangiogénicos o ambos, tiene un impacto en el aumento de la SLP y, en algunos casos, también de la SG.

El beneficio del tratamiento de mantenimiento con iPARP se objetivó inicialmente en la enfermedad recurrente tributaria de recibir QTP y que se hallasen en RP o RC. Actualmente, se dispone de indicación de los siguientes tres iPARP en monoterapia en esta situación clínica: olaparib, niraparib y rucaparib.

Olaparib¹⁴⁵

El Estudio 19 es un estudio de Fase II, aleatorizado, doble ciego, que evalúa la adición de olaparib de mantenimiento (400 mg/12 h en cápsulas), en comparación con placebo, en pacientes con tumores serosos de alto grado de ovario, peritoneo o trompa de Falopio, que han recibido al menos dos líneas de QTP previas y que presentaran RC o RP tras la última línea de tratamiento.¹⁴⁶ El objetivo primario del estudio fue la SLP determinada por el investigador. Se evidenció un aumento significativo de la SLP a favor de la rama de olaparib (8,4 meses vs. 4,8 meses; HR = 0,35; IC95%: 0,25-0,49). Un análisis preespecificado en el subgrupo de pacientes con BRCAm (que representaba el 51 % de la población global del estudio), demostró un beneficio significativo en la SLP en la rama de olaparib (11,2 meses vs. 4,3 meses; HR = 0,18; IC95%: 0,10-0,31) (Ledermann et al, Lancet Oncol. 2014).¹⁴⁶

El estudio SOLO 2 es un estudio de Fase III, aleatorizado, doble ciego, que evalúa olaparib comprimidos (300 mg/12 h), en comparación con placebo, como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer seroso de alto grado o endometriode de alto grado de ovario, peritoneo o trompa de Falopio, que han recibido previamente al menos dos líneas de QTP, y presentan RP o RC tras la última línea de tratamiento (Pujade-Lauraine E, Lancet Oncol. 2017).¹⁴⁷ Todas las pacientes debían presentar BRCAm (bien germinal o somática) y un ECOG 0-1. El objetivo primario fue la SLP determinada por el investigador, y se demostró un beneficio en la rama de olaparib de 19,1 m vs. 5,5 m en la rama placebo (HR = 0,30; IC95%: 0,22-0,41). Los datos finales de SG reportados de este estudio demostraron un incremento de 12,9 meses en SG para la rama de Olaparib vs. la de placebo (51,7 m vs. 38,8 m; HR = 0,74; IC95%: 0,54-1,00; $p = 0,054$), que, aun no siendo estadísticamente significativa, se consideró clínicamente relevante. (Poveda et al., Lancet Oncol. 2021).¹⁴⁸

Niraparib¹⁴⁹

El estudio NOVA, es un ensayo de Fase III aleatorizado, doble ciego, que compara niraparib (300 mg/24 h) frente a placebo de mantenimiento en pacientes con cáncer seroso de alto grado, trompa de Falopio o peritoneo, independientemente del estado de BRCA, ECOG 0-1, que hubiesen recibido al menos dos líneas de QTP y presentaran RP o RC tras la última línea de tratamiento. Se determinó en todas las pacientes el estado de HRD mediante la prueba de Myriad-Genetics y se analizó el objetivo primario, la SLP, en 3 cohortes: la cohorte con mutación germinal en BRCA (gBRCAm), la cohorte HRD/BRCAwt y en el total del grupo sin gBRCAm. Se determinó en todas las pacientes el estado de HRD mediante la prueba de

Myriad-Genetics. En todas ellas se observó beneficio para la rama con niraparib. En la población gBRCA, la mediana de SLP fue de 21 m vs. 5,5m (HR = 0,27; IC95%: 0,17–0,41). En la población con HRD/gBRCAwt, 12,9 meses vs. 3,8 meses (HR = 0,38; IC95%: 0,24–0,59) y en la población sin gBRCAwt, 9,3 meses vs. 3,9 meses (HR = 0,45; IC95%: 0,34–0,61) (Mirza MR et al. N Engl J Med. 2016).¹⁵⁰

Rucaparib¹⁵¹

ARIEL 3 es un ensayo de Fase III, aleatorizado, doble ciego que evalúa rucaparib (600 mg/12 h) en comparación con placebo de mantenimiento en pacientes con cáncer seroso o endometriode de alto grado, con independencia del estado de BRCA, que hubiesen recibido como mínimo 2 líneas previas de QTP y que presentaran respuesta tras la última línea de tratamiento. Pacientes con puntuación ECOG 0-1 y uno de los factores de estratificación fue el estado de HRD (determinado mediante la prueba de *Foundation Medicine*). El objetivo primario fue la SLP analizada en 3 cohortes: BRCAwt, pacientes con HRD (BRCAwt o BRCAwt con HRD) y población por intención de tratar. De la misma manera que para los otros estudios, se observó beneficio en la SLP para rucaparib en las tres cohortes: en la población BRCAwt, 16,6 meses vs. 5,4 meses (HR = 0,23; IC95%: 0,16–0,34); en la población HRD, 13,6 meses vs. 5,4 meses (HR = 0,32; IC95%: 0,24–0,42); y en la población con intención de tratar, 10,8 meses vs. 5,4 meses (HR = 0,36; IC95%: 0,30–0,45).¹⁵²

En los ensayos NOVA y ARIEL 3, la eficacia de iPARP de mantenimiento se ha analizado en función del estado BRCAwt o la existencia, o no, de HRD, siendo, como hemos observado, favorable a la rama de iPARP, aunque objetivándose el mayor beneficio en la población BRCAwt, posteriormente, en la población HRD/BRCAwt y, finalmente, en la población BRCAwt-no HRD. Además de demostrar beneficio en la SLP, objetivo primario, los tres iPARP mejoran, frente a placebo, el tiempo hasta la progresión al primer tratamiento subsiguiente, hasta recibir un segundo tratamiento subsiguiente o hasta la muerte.

No hubo diferencias en la calidad de vida en ninguno de estos estudios entre la rama placebo y la rama de mantenimiento con iPARP.

Existen datos de retratamiento con iPARP en pacientes que se consideraron sensibles a dicho tratamiento. Esta opción se analizó en el ensayo OREO, de Fase III, aleatorizado, doble ciego, evidenciando un beneficio en la SLP para la rama de retratamiento con iPARP, tanto en la población BRCAwt como en la BRCAwt (población BRCAwt, HR = 0,57; IC95%: 0,37–0,87 y población BRCAwt, HR = 0,43; IC95%: 0,26–0,71). No se dispone de aprobación para dicha indicación, pero se objetivan indicios de beneficio con esta estrategia y queda pendiente definir los subgrupos en los que el beneficio es más relevante clínicamente.¹⁵³

Recomendaciones de tratamiento

- En general, hay que considerar siempre la inclusión de la paciente en un ensayo clínico.
- En pacientes que han experimentado recaída y presenten una puntuación AGO positiva, se recomienda valorar la citorreducción secundaria.
- Independientemente de que se haya realizado o no cirugía de citorreducción secundaria, las pacientes deberían recibir tratamiento sistémico.
- En pacientes que han recidivado tras un ILTp de ≥ 3 meses, habiendo respondido al primer tratamiento con platino, se recomienda el retratamiento con un doblete con platino, si no existe ninguna contraindicación. Entre los esquemas indicados para estas pacientes, el grupo considera el algoritmo siguiente:
- En pacientes que hubiesen recibido bevacizumab en primera línea:
 - Carboplatino AUC 5 y DLP 30 mg/m² cada 28 días x (nivel de evidencia IA). Esquema que, por perfil de tolerancia es de primera elección.
 - Los dos esquemas siguientes son alternativas al esquema anterior que deben tomarse en consideración según la toxicidad desarrollada con los tratamientos previos:
 - Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino AUC 5 cada 21 días.
 - Carboplatino AUC 4 día 1 + gemcitabina 1.000 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días.
- Así mismo, si responden a dicha línea de tratamiento, y no habían recibido iPARP, en primera línea, deben recibirlo de mantenimiento (olaparib, niraparib o rucaparib para pacientes con mBRCA; y niraparib o rucaparib para pacientes wBRCA, Nivel de Evidencia IA)
- En pacientes que no hubiesen recibido bevacizumab en primera línea y no exista contraindicación, para añadir el antiangiogénico:
 - Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino AUC 5 + bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días y continuar bevacizumab de mantenimiento hasta progresión o toxicidad.
 - DLP 30 mg/m² + carboplatino AUC 5 cada 28 días + bevacizumab 10mg/kg cada 15 días y continuar bevacizumab de mantenimiento hasta progresión o toxicidad.
- En las recaídas de entre 6 y 12 meses en pacientes que no puedan recibir platino se puede considerar el esquema de trabectedina 1,1 mg/m² + DLP 30 mg/m² cada tres semanas.

Tabla 8. Estudios de tratamiento en pacientes para quienes el platino es la mejor opción.

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
135	Parmar et al. Lancet, 2003 (ICON 4/AGO2.2)	Fase III, aleatorizado, sensible.	Paclitaxel + CBDCA + CDPP vs. CBDCA o CDPP N = 802	Objetivo primario: SG a 2 a: 29 m vs. 24 m HR = 0,82 (0,69-0,97); $p = 0,023$; RAR = 7 % Objetivos secundarios: SLP: 12 m vs. 9 m HR = 0,76 (0,66-0,89); $p = 0,0004$; RAR = 10 % Tres protocolos de tto. con diferentes dosis + 75 % ILTp > 12 m. Diferencias significativas en emesis los primeros 15 d, alopecia y neuropatía.
136	Pfisterer et al. JCO, 2005 (AGO-OVAR 2.5)	Fase III, aleatorizado, abierto.	CBDCA AUC 4 d 1 + gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8 c/21 d vs. CBDCA AUC 5 c/21 d N = 366	Objetivo primario: SLP: 8,6 vs. 5,8 HR = 0,72 (0,58-0,90); $p = 0,0031$ Objetivos secundarios: SG: 18 vs. 17,3 HR = 0,96 (0,75-1,23); $p = 0,73$ TR (%): 47,2 vs. 30,9; $p = 0,016$ CdV: diferencias NS en la CdV 60 % ILTp > 12 m 60 % habían recibido previamente paclitaxel. Más toxicidad hematológica.
137	Pujade- Laurraine et al. JCO, 2010 (CALYPSO)	Fase III, aleatorizado Recaída platino- sensible, 100 % paclitaxel previo	CBDCA AUC 5 + DLP 30 mg/m ² c/28 d vs. CBDCA AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m ² c/21 d N = 976	Objetivo primario: SLP: 11,3 vs. 9,4 HR = 0,82 (0,75-0,92); $p = 0,005$ Objetivos secundarios: SG mdna. no alcanzada 60 % ILTp > 12 m 60 % habían recibido previamente paclitaxel. Toxicidad: EPP, mucositis < hipersensibilidad al platino. Brazo Ctrl.: alopecia y neurotoxicidad.

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
139	Monk BJ et al. JCO, 2010 OVA301	Fase III, aleatorizado, multicéntrico Recaída, persistencia o progresión después 1ª línea previa QT	Trabectedina 1,1 mg/m ² + DLP 30 mg/m ² c/3 sem. vs. DLP 40 mg/m ² c/4 sem. N = 672 (663)	Objetivo primario: SLP: 7,3 vs. 5,8 HR = 0,79 (0,65-0,96); p = 0,019 Objetivos secundarios: SG: p = 0,15 DR: p = 0,016 por duración de la estabilización Más EPP por monoterapia, más toxicidad hepática y hematológica rama estudio. No hay diferencias en CdV. No hay diferencias significativas en subgrupo platino resistente.
140	Poveda A et al. Annals Oncology, 2011	Fase III OVA 301 subpoblación con sensibilidad intermedia al platino	Trabectedina 1,1 mg/m ² + DLP 30 mg/m ² c/3 sem. vs. DLP 40 mg/m ² c/4 sem. N = 214	Objetivo primario: SLP: 7,4 vs. 5,5 HR = 0,65 (0,45-0,42); p = 0,015
143	Aghajanian et al. J Clin Oncol 30: 2012	Fase III, aleatorizado. Recaída platino	CBDCA AUC 4 + gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8 + placebo d 1 c/21d + placebo hasta progresión o toxicidad. vs. CBDCA + gemcitabina + BVZ 15 mg/kg d 1 c/21 d x 6 c + BVZ c/21 d hasta toxicidad o progresión N = 484	Objetivo primario: SLP: 12,4 vs. 8,4 HR = 0,48 (0,38-0,60); p < 0,0001 Objetivos secundarios: SG: 33,7 vs. 33,4 HR = 0,96 (0,76-1,21); p = 0,736 TRG: 78,5 vs. 57,4
138	Pignata S et al. J Clin Oncol., 2017	Fase III, abierto Pacientes con CO con sensibilidad intermedia al platino. Aleatorización 1:1 para recibir QTP en 1ª recaída seguido de QTNP en	QTP: CBDCA + paclitaxel (CBDCA AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m ² d 1, c/21 d) vs. QTNP: DLP (40 mg/m ² d 1 c/28 d) N = 215	Objetivo primario: SG (mdna): Ctrl.: 25,5 m (IC95%: 22,4-33,6) vs. Exptal.: 21,8 (IC 95%: 16,3-29,3) Objetivos secundarios: SLP2 (mdna): (SLP tras 2 ttos.): Ctrl.: 16,4 m (IC95% 14,8 – 18,9) vs. Exptal.: 12,8 m (IC95% 10,5 – 15,1) HR = 1,41 (IC95%: 1,04 – 1,92); p = 0,025

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
		segunda (brazo Ctrl.) o QTNP en primera recaída, seguido de QTP en segunda (brazo Exptal.)		SLP1 (mdna.) (SLP tras 1er tto.): Ctrl.: 9 m (IC95%: 7,6-10,4) vs. Exptal.: 5 m (IC95%: 4,1-5,9). CdV: peor en el brazo Exptal. ($p = 0,003$), pero mejora tras 6 ciclos ($p = 0,46$)
154	Coleman RL et al. Lancet Oncol., 2017 GOG 213	Fase III, abierto	Paclitaxel 75 mg/m ² + CBDCA AUC 5 ± BVZ 15 mg/Kg c/3 sem. (6 sem. de QT + mant. BVZ). En caso de neuropatía se podía cambiar a docetaxel. N = 674	Objetivo primario: SG: 42,2 (IC95%: 37,7-46,2) vs. 37,3 (IC95%: 32,6-39,7) HR = 0,829 (IC95%: 0,683-1,005); $p = 0,056$ Se realiza un análisis post-hoc excusando un error en el cálculo del ILTp: HR = 0,823 (IC95%: 0,68-0,99); $p = 0,0447$ Objetivo secundario: SLP: 13,8 m (IC95%: 13-14,7) vs. 10,4 m (IC95%: 0,6-11) HR = 0,628 (0,53-0,73); $p < 0,0001$
155	Pfisterer J et al. Lancet Oncol., 2020 (AGO-OVAR)	Fase III	Ctrl.: CBDCA + gemcitabina + BVZ vs. Exptal.: CBDCA + DLP + BVZ N = 682	Objetivo primario: SLP (m): 13,3 m (IC95% 11,7 – 14,2) vs. 11,6 m (IC95% 11 – 12,7) HR = 0,81 (IC95%: 0,68-0,96); $p = 0,012$ Objetivo secundario: SG (m): 27,8 m (IC95%: 25,5-30,2) vs. 31,9 m (IC95% 28,5-34,8) HR = 0,81 (IC95%: 0,67-0,98); $p = 0,032$
156	Pignata, S et al. Lancet Oncol, 2021	Fase III, abierto, CO, como 1L o enfermedad recurrente que no hayan sido tratadas previamente con el mismo fármaco	Ctrl.: dobletes de platino (CBDCA AUC 5 d 1 + paclitaxel 175 mg/m ² d 1 c/21 d/ CBDCA AUC 4 d 1 + gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8 c/21 d / CBDCA AUC 5 d 1 + DLP d 1 c/28 d) Exptal.: doblete platino + BVZ 10 mg/Kg c/14 d (si DLP) o 15 mg/Kg c/ 21 d (si paclitaxel, gemcitabina)	Objetivo primario: SLP (m) por investigador: Ctrl.: 8,8 m (CI95%: 8,4-9,3) vs. Exptal.: 11,8 m (IC95%: 10,8-12,9) HR = 0,51 (IC95%: 0,41-0,65); $p < 0,0001$ Objetivo secundario: SG (m): Ctrl.: 27,1 (IC95%: 22-NA) vs. Exptal.: 26,7 m (IC95%: 22,7-30,5) HR = 0,99 (IC95%: 0,73-1,39); $p < 0,98$

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
157-158	Kaufman B et al. JCO, 2015 Domchek S et al. Gynecol Oncol, 2016 Protocolo 42	Fase II, Recaída gBRCAm tratadas con ≥3 líneas de platino.	Olaparib 400 mg² 2 veces/día (un brazo) (n = 193/298)	Objetivo primario: TRG: 34 % (IC95%: 26-42) Objetivos secundarios: SLP: 6,7 m (IC95%: 5,5-7,6) SG: 16,6 m
146,159-160	Lederman et al. NEJM2012 Lederman J et al. Lancet Oncol., 2014 Lederman J et al. Lancet Oncol., 2016. Lederman J et al. BJC, 2016 Protocolo 19	Fase II, aleatorizado Recaída platino- sensible, mant. en pac. tratadas con ≥ 2 líneas de platino	Olaparib 400 mg 2 veces/día vs. Placebo N = 265	Objetivos primarios: SLP BRCAm: 11,2 vs. 4,3 HR = 0,18 (0,10-0,31); $p \leq 0,0001$ SLP BRCAwt: 7,4 vs. 5,5 HR = 0,54 (0,34-0,85); $p = 0,0075$ SLP global: 8,4 vs. 4,8 HR = 0,35 (0,25-0,49); $p \leq 0,001$ Objetivos secundarios: SG BRCAm: 34,9 vs. 30,2 HR = 0,62 (0,41-0,94); $p = 0,025$ SG BRCAwt: 24,5 vs. 26,6 HR = 0,83 (0,55-1,24); $p = 0,37$ SG BRCA global: 29,8 vs. 27,8 HR = 0,73 (0,55-0,96); $p = 0,025$ CdV*: > 0,05 SG: no alcanzó el requisito predefinido para la significación estadística ($p < 0,0095$). *Análisis CdV NS.
147,153	Pujade-Lauraine et al. Lancet Oncol., 2017 (SOLO-2)	Fase III Recaída platino-sensible, mant. en pac. tratadas con ≥ 2 líneas de platino Aleatorización 2:1	Olaparib 300 mg 2 veces/día vs. Placebo N = 295	Objetivo primario: SLP BRCAm: 19,1 vs. 5,5 HR = 0,30 (0,22-0,41); $p \leq 0,0001$ Objetivo secundario: SG: NA vs. NA HR = 0,80 (0,5-1,31); $p = 0,43$ CdV: > 0,05 Estudio en curso (seguimiento 22 meses). 97 % de las pacientes presentaban gBRCAm 1/2 SG: datos inmaduros (24 % madurez).

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
150	Mirza et al. NEJM, 2016 (ENGOT- OV16/NOVA)	Fase III, aleatorizado 2:1, doble ciego, controlado con placebo. Mantenimiento en pacientes con recurrencia platino- sensible, que han recibido al menos dos líneas previas de este tipo. Análisis retrospectivo de reducción de dosis del ensayo NOVA.	NIR: niraparib 300 mg 1 vez/día hasta progresión vs. PBO: placebo hasta progresión N = 553	Seguimiento: 16,9 meses Objetivo primario: SLP: (1) Cohorte gBCRAm: N = 203; NIR (n = 138), PBO (n = 65) NIR: 21,0 m vs. PBO: 5,5 m HR = 0,27 (IC95%: 0,17-0,41); $p < 0,001$ (2) Cohorte No gBCRAm N = 203; NIR (n = 138), PBO (n = 65) No gBCRAm HRD: NIR: 12,9 vs. PBO: 3,8 meses HR = 0,38 (IC95%: 0,24-0,59); $p < 0,001$ Global No gBCRAm: NIR: 9,3 m vs. PBO: 3,9 m HR = 0,45 (IC95%: 0,34-0,61); $p < 0,001$ Objetivos secundarios: CdV: igual entre grupos Intervalo libre de QT: significativamente superior para NIR Tiempo hasta la 1ª terapia posterior: significativamente superior para NIR SLP 2: significativamente superior para NIR SG: datos inmaduros Análisis retrospectivo Interrupción tratamiento: NIR: 80 %, PBO: 19 % Reducción dosis por toxicidad: NIR: 73 %, PBO: 6 % (mayormente dosis estables al final del 3er mes). 300 mg 1 vez/día: < 77 Kg o un recuento basal de plaquetas < 150.000/ μ L: 35 % trombocitopenia \geq G3 \geq 77 Kg y un recuento basal de plaquetas \geq 150.000/ μ L: 12 % trombocitopenia \geq G3 200 mg 1 vez/día fue la dosis mediana administrada. SLP al mes 4 para los pacientes con dosis reducida a 200 mg 1 vez/día o

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
				100 mg 1 vez/día fue equivalente a la de las pacientes que mantenían la dosis inicial de 300 mg 1 vez/día (tanto para las pacientes de la cohorte gBRCAm, como para las de la cohorte No gBRCAm).
152	Coleman et al. Lancet, 2017 (ARIEL 3)	Fase III, aleatorizado 2:1, doble ciego, controlado con placebo Mantenimiento en pacientes con recurrencia platino-sensible, que han recibido al menos dos líneas previas de este tipo.	RUCA: rucaparib 600 mg 2 veces/día (n = 375) vs. PBO: placebo (n = 189) N = 564	Objetivo primario: SLP en tres cohortes (1) BCRAm (germinal o somática): RUCA (n = 130) / PBO (n = 66) RUCA: 16,6 vs. PBO: 5,4 meses HR = 0,23 (IC95%: 0,16-0,34); $p < 0,0001$ (2) HRD + (BCRAm o BRCAwt) RUCA (n = 236) / PBO (n = 118) RUCA: 13,6 meses vs. PBO: 5,4 meses HR = 0,32 (IC95%: 0,24-0,42); $p < 0,0001$ (3) Población ITT: RUCA: 10,8 meses vs. PBO: 5,4 meses HR = 0,36 (IC95%: 0,30-0,45); $p < 0,0001$ Objetivo secundario: SG: datos inmaduros.

BRCAm = mutación en el gen BRCA; BRCAwt = mutación *wild type*; BVZ = bevacizumab; CBDCA = carboplatino; CdV = calidad de vida; CO = cáncer de ovario; Ctrl. = control; d = día; DLP = doxorubicina liposomal pegilada; DR = duración de la respuesta; EPP = eritrodiseestesia palmoplantar; Exptal = experimental; HR = hazard ratio; HRD = deficiencia en la recombinación homóloga; ILTp = intervalo libre de platino; m = mes; mant. = mantenimiento; mdna = mediana; NA = no alcanzada; NIR = niraparib; NS = no significativo; PBO = placebo; QT = quimioterapia; QTNP = quimioterapia no basada en platino; QTP = quimioterapia basada en platino; RAR = reducción absoluta del riesgo; RUCA = rucaparib; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TR = tasa de respuesta; TRG = tasa de respuesta global; tto. = tratamiento.

D.2.2. Pacientes para quienes el platino NO es la mejor opción

En este grupo de pacientes el tratamiento tiene un carácter paliativo sin impacto en la supervivencia global.

En este contexto, se llevaron a cabo estudios donde se demostró que no había diferencias significativas en la SLP ni en la SG al realizar el tratamiento con poliquimioterapia o bien con monoterapia. No obstante, la toxicidad fue significativamente superior en las pacientes con tratamientos combinados de quimioterapia. Dado que la calidad de vida es un factor importante a tener en cuenta en este tipo de pacientes, el tratamiento indicado sería la administración de monoterapia de forma secuencial.¹⁶¹

Teniendo en cuenta estos datos, los estándares de tratamiento son: doxorubicina liposomal pegilada, gemcitabina, paclitaxel o topotecán en monoterapia.

Ninguno de ellos ha mostrado superioridad frente al otro, con tasas de respuesta en torno al 10 % y el 15 %, una SLP con medianas de 3 meses y una SG en torno a los 12 meses. No obstante, no hay estudios aleatorizados que demuestren que el tratamiento en monoterapia es superior, por lo que la elección del tratamiento se basa en las toxicidades esperadas de los fármacos y en la forma de administración.¹⁶²⁻¹⁶⁴

El avance más relevante en este tipo de pacientes fue la incorporación al tratamiento de fármacos antiangiogénicos, siendo bevacizumab el fármaco más estudiado.

GOG-0170D es el primer estudio publicado en este contexto, un estudio de Fase II que reclutó 62 pacientes con dos líneas previas de tratamiento. El 83 % de los pacientes presentaban enfermedad no tributaria del tratamiento con platino. La mediana de SLP fue de 4,7 meses.¹⁶⁵⁻¹⁶⁶ En 2007 se publicaron resultados de otro estudio de Fase II que reclutó 44 pacientes (el 50 % de las cuales recibieron tres líneas previas de tratamiento), consiguiendo una mediana de SLP de 4,4 meses.

Finalmente, teniendo en cuenta estos datos, se desarrolló el estudio AURELIA, el primer estudio de Fase III, aleatorizado, que evalúa la combinación de bevacizumab con quimioterapia en los tumores de ovario resistentes a la terapia con platino. Este estudio reclutó 361 pacientes que hubieran recibido como máximo dos líneas previas de tratamiento. Quedaron excluidas las pacientes con complicaciones abdominales que pudieran presentar perforaciones intestinales como complicación. Las pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento de QT en monoterapia (doxorubicina liposomal pegilada, paclitaxel semanal o topotecán) frente a la QT combinada con bevacizumab. El tratamiento se administraba hasta la progresión y se permitía el cruce de las pacientes tratadas con QT en monoterapia a recibir bevacizumab en el momento de la progresión. El objetivo primario del estudio era evaluar la SLP. Los objetivos secundarios eran: TR (mediante RECIST y el marcador tumoral CA 125), seguridad/tolerabilidad y SG. La combinación de QT + bevacizumab demostró un aumento significativo en la SLP con una HR = 0,48 (IC95%: 0,38-0,60; $p < 0,001$). La mediana del ILTp para QT fue de 3,4 meses (lo esperado teniendo en cuenta los estudios previos) frente a 6,7 meses, manteniéndose en todos los subgrupos. La TR (valorada por RECIST y por CA 125 en 350 pacientes) fue del 12,6 % para las pacientes tratadas con QT y del 30,9 % para las que recibían la combinación (IC95%: 9,6-27,0; $p < 0,001$). La SG no llegó a ser significativa (HR = 0,85; $p < 0,174$), pero cabe destacar que podría estar sesgada por el cruce de los pacientes que recibieron bevacizumab (el 40 % de las pacientes tratadas únicamente con QT) tras la progresión. Respecto a la seguridad, se observó mayor frecuencia de acontecimientos adversos de grado 2 de tipo proteinuria e hipertensión arterial en las pacientes tratadas con bevacizumab: 57 % frente al 40,3 % (resultados similares observados en otros estudios). En cuanto a las complicaciones como la perforación intestinal, sólo se observó en el 2,2 % (N = 4) de las pacientes tratadas con antiangiogénicos.¹⁶⁷

De forma adicional se objetivó que el tratamiento con bevacizumab mejora la sintomatología abdominal, ya que controla la ascitis derivada de la enfermedad peritoneal.

Tras la publicación de los resultados del estudio de Fase III AURELIA, el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con recaídas de cáncer de ovario resistentes a platino fue aprobado el 6 de agosto de 2014 por la EMA y el 17 de noviembre del 2014 por la FDA.

Otra estrategia terapéutica para estas pacientes, actualmente pendiente de aprobación en Europa, pero ya aprobada por parte de la FDA, será el uso de mirvetuximab soravtansine (un inmunoconjugado contra el receptor de folato alfa), que ha demostrado superioridad respecto a la quimioterapia convencional en pacientes que sobreexpresan el receptor de folato alfa).¹⁶⁸

Recomendación de tratamiento

En pacientes no candidatas a QTP se recomienda, siempre que sea posible, su inclusión en un ensayo clínico. De no ser posible, se recomienda:

- Pacientes que presenten una puntuación ECOG 0-1, que hayan recibido como máximo dos líneas de tratamiento quimioterápico previo y que no hayan recibido ningún antiangiogénico previo. Según programa de armonización.¹⁶⁹
 - Bevacizumab 10 mg/Kg (días 1 y 15) en combinación con paclitaxel (días 1, 8, 15 y 22), ciclos cada 28 días.
 - Si la paciente presenta alguna contraindicación a paclitaxel, puede recibir una de las siguientes combinaciones:
 - Bevacizumab 10 mg/Kg (días 1 y 15) + DLP 40 mg/m² cada 28 días.
 - Bevacizumab 10 mg/Kg (días 1 y 15) + topotecán 4 mg/m² (días 1,8 y 15) cada 28 días.
 - Bevacizumab 15 mg/Kg (día 1) + topotecán 1,25 mg/m² (días 1-5) cada 21 días.
- Pacientes con ECOG PS ≤ 2 que no cumplan los criterios previos: hay que considerar el tratamiento de quimioterapia en monoterapia en primera línea o posteriores.
 - Tratamiento con monoterapia secuencial con paclitaxel semanal 80 mg/m², topotecán 3,5 mg/m² (días 1, 8 y 15 cada 28 días), DLP 40 mg/m² cada 28 días o gemcitabina 1.000 mg/m² (días 1, 8 y 15 cada 28 días) en función de la toxicidad acumulativa previa.
 - El tratamiento debe administrarse hasta la progresión o toxicidad inaceptable.
- Pacientes con puntuación ECOG ≥ 3: tratamiento sintomático.

Tabla 9. Estudios de QT en pacientes para las que el platino no es la mejor opción.

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
162,170	Ten Huinik Bokkel et al. JCO, 1997. Annal Oncol., 2004	Fase III, aleatorizado, multicéntrico	Topotecán 1,5 mg/m ² /d x 5 días c/21 d vs. Paclitaxel 175 mg/m ² c/21 d N = 226	Objetivo primario: TR: 20,5 vs. 13,2; $p = 0,138$ Objetivo secundario: TTP: 18,9 sem. vs. 4,7 sem.; $p = 0,08$ SG (sem.): 63 vs. 53; $p = 0,44$ Recaída CO (durante o después tratamiento con platino). Opción cruce a la progresión no comparado con mejor tto. de apoyo. Incluye platino-sensibles y platino-resistentes/refractarias. No hay resistencia cruzada (TR: 13 % vs. 10 %; $p = \text{NS}$)
171-172	Gordon et al. JCO, 2001. Gyn Onc., 2004	Fase III, aleatorizado, multicéntrico	DLP 50 mg/m ² c/28 d vs. Topotecán 1,5 mg/m ² /d x 5 días c/21 d N = 474	Objetivo primario: TR (%): 19,7 % vs. 17,0 %; $p = 0,39$ SLP (sem.): 28,9 vs. 23,3; $p = 0,037$ Objetivos secundarios: SG (sem.): 62,7 vs. 59,7 HR = 1,21 (1-1,47); $p = 0,05$ Recaída de CO, durante o después del tto. con platino. No hay diferencias significativas en las pacientes platino-resistentes.
164	Mutch et al. JCO, 2007	Fase III, aleatorizado, multicéntrico	Gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8 c/21 d vs. DLP 50 mg/m ² c/28 d N = 195	Objetivo primario: SLP: 3,6 vs. 3,1; $p = 0,87$ Objetivos secundarios: TR: 6,1 vs. 8,3; $p = 0,589$ SG: 12,7 vs. 13,5; $p = 0,99$ Recaída platino-resistente, 1 o 2 líneas previas de tto. Opción de cruce. Sólo pacientes platino resistentes. Comparador según estudio Gordon. Diferente perfil toxicidad, no hay diferencias significativas en el cruce. Datos CdV no disponibles.

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos N.º pacientes	Resultados
173	Ferrandina <i>et al.</i> JCO, 2008	Fase III, aleatorizado, multicéntrico	Gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8, 15 c/28 d vs. DLP 40 mg/m ² c/28 d N = 153	Objetivo primario: SG (sem.): 56 vs. 51; $p = 0,048$ Objetivos secundarios: TR (%): 29 vs. 16; $p = 0,06$ Diferente esquema administración tto. Incluye platino-resistentes y mejor sensibilidad intermedia en escalas de fatiga y función emocional y física.
167,174	Pujade-Lauraine <i>et al.</i> JCO, 2014 (AURELIA)	Fase III, aleatorizado	A elección del investigador: Brazo 1: QT convencional Brazo 2: QT + BVZ 10 mg/Kg c/2 sem. o 15 mg/Kg c/3 sem. (si topotecán c/21 d) Como QT se incluye: DLP 40 mg/m ² c/28 d Topotecán 4 mg/m ² d 1, 8, 15 c/28 d o 1,25 mg/m ² d 1-5 c/21 d o Paclitaxel 80 mg/m ² d 1, 8, 15, 22 c/28 d N = 361	Objetivo primario: SLP (mdna.) (m.) QT: 3,4 (2,2-3,7) QT + BVZ: 6,7 (5,7-7,9) HR = 0,42 (0,32-0,53); $p < 0,001$ SLP mdna. paclitaxel: 9,2 vs. 3,9 HR = 0,47 (0,31-0,72) SLP topotecán: 6,2 vs. 2,1 HR = 0,28 (0,18-0,44) SLP mdna. DLP: 5,1 vs. 3,5 HR = 0,53 (0,36-0,77) Objetivos secundarios: TRG (%): 30,9 vs. 12,6; $p = 0,001$ SG: QT vs. QT+BVZ: 16,6 (13,7-19) vs. 13,3 (11,9-16,4) HR = 0,85 (0,66-1,08); $p < 0,174$ Paclitaxel: 22,4 vs. 13,2 HR = 0,64 (0,41-0,99) Topotecán: 13,8 vs. 13,3 HR = 1,07 (0,7-1,63) DLP: 13,7 vs. 14,1 HR 0,91 (0,61-1,35) AA grado 2-5 (%): 91,1 vs. 7,3 SLP (sem.): 21,7 vs. 22,4; $p = 0,15$ TR: 17,8 vs. 22,4; $p = 0,34$ SG (sem.): 45,7 vs. 56,1; $p = 0,44$

BVZ = bevacizumab; CdV = calidad de vida; CO = cáncer de ovario; d = día; DLP = doxorubicina liposomal pegilada; AA = acontecimientos adversos; HR = hazard ratio; NS = no significativo; QT = quimioterapia; sem. = semana; SG = Supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TR = Tasa de respuesta; TRG = tasa de respuesta global; tto. = tratamiento.

E. Histologías poco frecuentes

Las histologías poco frecuentes en cáncer de ovario comprenden diferentes subtipos con una frecuencia inferior del 10 %, que actualmente se denominan histotipos. La última Clasificación de Tumores del Tracto Genital Femenino de la OMS, quinta edición, identifica 5 histotipos principales: carcinoma seroso de alto grado, carcinoma seroso de bajo grado, carcinoma endometriode, carcinoma mucinoso y carcinoma de células claras.¹⁷⁵ Cada histotipo se origina a partir de diferentes tipos celulares lo cual permite su diagnóstico mediante marcadores inmunohistoquímicos y presentan alteraciones oncogénicas específicas.

El diagnóstico y evaluación iniciales serán similares en todos los subtipos, pero habrá diferencias en los tratamientos posteriores.^{16,176} Uno de estos factores es la menor frecuencia de mutaciones en BRCA1 y BRCA2, así como de alteraciones en la recombinación homóloga, por lo que los tratamientos con iPARP no se utilizan de forma estándar. Pese a ello, está establecida la evaluación de la mutación en BRCA1 y BRCA2 también en histología de células claras y endometriode (tumores epiteliales no mucinosos).

E.1. Carcinoma de células claras

Se trata de un tumor de alto grado con una frecuencia del 4,8 % hasta el 25 % en la población asiática, que se considera más quimioresistente y con peor pronóstico que los tumores serosos de alto grado.¹⁷⁷ La estrategia terapéutica adyuvante y en enfermedad avanzada es la misma que en el resto de los tumores de alto grado. Se han testado otras combinaciones de agentes de QT sin objetivar beneficio (cisplatino/irinotecán vs. carboplatino/taxol, ensayo GCIG/JGOG3017).¹⁷⁸ El patrón de recurrencia también difiere del habitual con más metástasis ganglionares y viscerales.¹⁷⁹

A pesar de que la presencia de la mutación en BRCA1 y BRCA2 es más reducida (6 %) y esta histología no está incluida en los estudios pivotaes con iPARP, por extrapolación, se recomienda valorar el mantenimiento con iPARP tras la QTA o a la recurrencia en caso de respuesta a QTP (nivel de evidencia V).¹⁸⁰

A nivel molecular, presenta alteraciones como mutaciones en ARID1A, amplificaciones de HER2, y de la vía PI3K, lo cual puede constituir una diana terapéutica, aunque las terapias aplicables están bajo investigación en ensayo clínico.

La angiogénesis también aparece como una vía activada en este subtipo tumoral.

La inmunoterapia está estudiándose en este subtipo ante los resultados prometedores en el análisis por subgrupos de diversos ensayos, aunque siguen sin hallarse marcadores predictores de respuesta, pero se ha planteado como hipótesis que el microambiente tumoral del carcinoma de células claras con macrófagos asociados a tumor, junto con alteraciones oncogénicas intrínsecas del tumor, explicarían esta respuesta.¹⁸¹⁻¹⁸⁶ Existen varios estudios en marcha con durvalumab, nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab (ensayos MOCCA, BrUOG 354, Ninja y PEACOC, respectivamente) y combinaciones con antiangiogénicos (ensayos INOVA y LARA), por lo que debe valorarse la inmunoterapia en la recurrencia.¹⁸⁷

E.2. Carcinoma seroso de bajo grado

Representan menos del 5 % del total de cáncer de ovario y, a diferencia de los tumores de alto grado, se definen como quimioresistentes. La cirugía es el tratamiento principal y la QTNA sólo presenta un 5 % de respuesta.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ En estadios FIGO IC-IV se recomienda QTA con carboplatino y taxol, aunque se está evaluando la hormonoterapia adyuvante.¹⁹¹

La hormonoterapia se ha evaluado en estos tumores dada la alta expresión de receptores de estrógeno y progesterona. Estudios retrospectivos han mostrado beneficio, como es el caso del estudio de Gersherson *et al.* con una mediana de SLP de 24,5 meses, en comparación con 64,9 meses en el brazo con hormonoterapia de mantenimiento después de cirugía primaria y QTA.¹⁹²⁻¹⁹³ Debe valorarse como terapia complementaria a la cirugía (*nivel de evidencia IIB*).

Cuando se produce la recurrencia, la cirugía de rescate debe ser la primera elección. Los esquemas de QT están basados en platino y en aquellos casos que no sean candidatos a platino, como en el caso de los tumores de alto grado. El uso de bevacizumab en ensayos retrospectivos ha objetivado una TR del 40 % con o sin QT.¹⁹⁴ Los resultados de la hormonoterapia son similares a los obtenidos en QT por lo que debe valorarse como opción terapéutica (*nivel de evidencia IIA*). El estudio PARAGON de Fase II, únicamente para tumores con expresión de receptores hormonales, mostró una tasa de beneficio clínico a los 6 meses del 61 %.¹⁹⁵⁻¹⁹⁶ Para la progresión a hormonoterapia, se han diseñado estudios de combinación de terapia hormonal e inhibidores de ciclinas.¹⁹⁷

Los antiangiogénicos también son activos en tumores de bajo grado combinados con QT o con otras terapias dirigidas u con hormonoterapia.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹

Dado que pueden presentar alteraciones moleculares específicas (mutaciones en KRAS y BRAF, amplificación del gen HER2 y alteraciones de la vía PI3K), debería evaluarse la secuenciación genética del tumor para identificar dianas terapéuticas susceptibles de ser tratadas.¹⁸⁵

Se han llevado a cabo varios ensayos con inhibidores de MEK. El ensayo GOG-0239 de Fase II con selumetinib obtuvo una TR del 15,4 %, enfermedad estable (EE) del 65 % y una mediana de la SLP de 11 meses, siendo la SLP habitual para otras terapias de 7 meses de duración. No se objetivaron diferencias en el beneficio en función del estado de la mutación de KRAS.²⁰⁰ Otro estudio de Fase III que aleatorizaba un inhibidor de MEK (MEK162, binimetinib), en comparación con QT escogida por el investigador (taxol, DLP o topotecán), se canceló por futilidad. A pesar de ello, un análisis *post hoc* sugería que la respuesta a binimetinib podía asociarse a la mutación de KRAS.²⁰¹⁻²⁰² Trametinib, un inhibidor de MEK1/2 se comparó en un ensayo de Fase II/III frente a taxol, DLP o topotecán, letrozol o tamoxifeno, obteniendo una mediana de la SLP de 13 meses, en comparación con 7,2 meses en el brazo estándar, con una TR del 26 % frente al 6 %, por lo que también debe valorarse como tratamiento a la enfermedad recurrente (*nivel de evidencia IIA*).²⁰³⁻²⁰⁴

En caso de mutaciones en BRAF V600E debe valorarse el tratamiento con dabrafenib y trametinib (*nivel de evidencia IIB*), con beneficio en estudios de multicohorte, en el que se obtuvo una TR del 38 % y SLP de 11,4 meses, en el caso de tumores serosos de bajo grado.²⁰⁵

E.3 Carcinoma endometriode de bajo grado

El cáncer endometriode de ovario representa el 10 % de los tumores ováricos, siendo la mayoría de bajo grado (80 %), que deben diferenciarse de los tumores serosos.

Teniendo en cuenta la clasificación molecular ya establecida en cáncer de endometrio, se han identificado las mismas mutaciones en el cáncer de ovario, pero en menor frecuencia (mutaciones en POLE entre el 3,5 % y el 6 %, así como alteraciones en el sistema de reparación del ADN [dMMR] entre el 13 % y el 18 %). Están particularmente alteradas las vías de PI3K-AKT, WNT (CTNNB1), RAS y NOTCH.²⁰⁶⁻²⁰⁷

La hormonoterapia, como ocurre en el carcinoma seroso de bajo grado, también es una opción terapéutica complementario a la cirugía (*nivel de evidencia IIB*) y a la recurrencia. En el estudio de hormonoterapia de Tang *et al.* se incluyeron carcinomas endometrioides de bajo grado (*nivel de evidencia IIA*).¹⁹⁶

En aquellos tumores con mutaciones en POLE y dMMR la inmunoterapia con fármacos anti-PD-1 debe valorarse En el momento de la progresión (*nivel de evidencia IA*).

E.4 Carcinoma mucinoso de ovario

Representa entre el 2 % y el 3 % de los tumores de ovario. Debe siempre descartarse el origen en otro órgano ante la posibilidad de que se trate de una metástasis ovárica, realizándose endoscopias digestivas durante el diagnóstico y una apendicectomía durante la cirugía para descartar tumores digestivos. Existen dos patrones de crecimiento: expansivos e infiltrativos. Los expansivos están asociados a un mejor pronóstico.

El tratamiento adyuvante y recurrente de primera línea se basará en la combinación de carboplatino + paclitaxel.¹⁷⁹

Tras recurrencia, además de seguir el régimen habitual basado en platino, pueden utilizarse otros fármacos como 5-Fluorouracilo con leucovorina y oxaliplatino, o bien oxaliplatino + capecitabina.²⁰⁸⁻²⁰⁹

Dado que pueden presentar alteraciones moleculares específicas (mutaciones en KRAS, amplificación HER2), debería evaluarse la secuenciación genética del tumor para identificar dianas terapéuticas susceptibles de ser tratadas.^{185,210}

Recomendaciones de tratamiento en histologías poco frecuentes

Hay que seguir las recomendaciones descritas para tumores epiteliales de ovario con las siguientes particularidades:

- **Cirugía:** hay que valorar preservación de fertilidad en tumores de bajo grado, estadios FIGO IA-IC1 (seroso, endometriode o mucinoso).
- **Limfadenectomía** sólo en caso de que pueda comportar cambio en estadiaje y, por tanto, en adyuvancia.
- **QTA no recomendada en tumores de bajo grado, estadio FIGO IA.** En caso de estadios IB-IC3, la adyuvancia es opcional. Recomendada a partir de estadio II.

Hay que seguir los mismos esquemas de tratamiento ya recomendados, pero en el carcinoma mucinoso recurrente se incluyen otros esquemas de QT: oxaliplatino + capecitabina o, en pacientes no candidatos a capecitabina, 5-FU + oxaliplatino.

F. Abordaje multidisciplinar del paciente con cáncer de ovario

F.1. Actuaciones del personal de enfermería de práctica avanzada en la Unidad Funcional de Gineoncología

Las Unidades Funcionales Gineoncológicas (UFGO) son una estructura organizativa que, ante una sospecha de cáncer, organiza la atención profesional para conseguir un diagnóstico rápido y un consenso por parte del equipo interdisciplinar especializado mediante los Comités Oncológicos. De esta forma, se facilita y se discute activamente la toma de decisiones facilitando una mejora de las opciones terapéuticas y de la calidad de vida de las pacientes.

La enfermería de práctica clínica avanzada (EPA) forma parte de este equipo multidisciplinar. Su misión es intervenir en las distintas fases de los procesos asistenciales oncológicos, desde el diagnóstico hasta la finalización del proceso oncológico, siendo una figura de referencia para la paciente y los profesionales a lo largo de todo el itinerario asistencial.

Por la diversidad y complejidad de los cuidados en el cáncer de ovario, se recomienda que todos los centros sanitarios que traten con esta patología dispongan de personal de enfermería de práctica clínica avanzada en oncología para la gestión del caso. Diferentes estudios justifican la necesidad de disponer de esta figura de referencia que coordine los diferentes servicios, realice el seguimiento y la detección precoz de complicaciones, preste apoyo en el autocuidado y responda a las múltiples necesidades de las pacientes en su proceso oncológico.

Además, esta figura ha demostrado ejercer un impacto significativo en la calidad de vida de las pacientes en el proceso oncológico.²¹¹

Una vez la paciente con sospecha o certeza de cáncer de ovario es incluida como paciente en la Unidad Funcional, la EPA inicia las diferentes intervenciones tanto a nivel asistencial como de gestión.

Primera visita del personal de enfermería:

- Valoración integral del personal de enfermería: recogida de información para valorar las necesidades de cuidados de la paciente. Consiste en un proceso planificado, sistemático y continuado. La valoración integral se centra en la entrevista clínica. Se usarán instrumentos específicos de enfermería como los diccionarios clínicos y herramientas específicas centradas en un aspecto concreto del ámbito de la salud: cuestionarios, test, escalas, etc.
- Aplicación de protocolos de rehabilitación multimodal quirúrgica, también denominados ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*), con el programa de prehabilitación. Estos protocolos se empezaron a implementar en cirugía colorrectal, pero dados sus buenos resultados, se han extendido a otras disciplinas quirúrgicas. A pesar de que son estrategias en desarrollo, su objetivo es prehabilitar y mejorar las condiciones de las pacientes para potenciar la recuperación posquirúrgica. En la primera consulta, el personal de enfermería de la UFGO/EPA realiza un cribaje de la paciente para detectar los riesgos en los tres ámbitos que necesiten derivación a otros profesionales sanitarios, con el fin de capacitar en estos tres ámbitos descritos.

En el momento de la consulta con el personal de enfermería, la paciente recibe educación sanitaria verbal y escrita en relación con las pautas a seguir para llegar en el mejor estado posible el día de la intervención.

La EPA aplica un control del programa de prehabilitación y permanece en contacto con la paciente, siempre que sea necesario para ambas partes.

El protocolo ERAS debe iniciarse, siempre que sea posible, un mes antes de la intervención. En la realidad del cáncer de ovario, a menudo no es posible respetar los tiempos por la necesidad de urgencia de la cirugía, pero sí es aplicable en los casos de cirugías con quimioterapia posneoadyuvante.

- Derivación a otros profesionales según los resultados de la valoración integral de la EPA.
- Planificación de curas y gestión de procedimientos según las necesidades de la paciente: valoración de accesos vasculares, curas de heridas oncológicas, programación de pruebas diagnósticas, etc.
- Educación sanitaria a la paciente y a la familia o cuidadores: la educación sanitaria es una de las funciones principales en la consulta con el personal de enfermería y está presente en todo el proceso asistencial. En la primera visita, el personal de enfermería debe ofrecer la educación y la información necesaria para empezar a capacitar a la paciente en su proceso de enfermedad siempre según sus necesidades y capacidades.
 - Reforzar la información recibida en las consultas médicas de la unidad funcional: la cirugía, el plan terapéutico, medicación de soporte, etc.
 - Proporcionar información de forma verbal y escrita: esquemas de tratamiento, efectos secundarios y recursos que hay que utilizar.
 - Responder a dudas, preguntas e inquietudes de la paciente.
- Soporte psicoemocional: aunque se aplican cribajes de derivación a los profesionales de psicooncología, no todas las pacientes necesitan un seguimiento profesional, pero sí que todas las pacientes requieren de un acompañamiento psicoemocional que el profesional EPA debe ser capaz de ofrecer.
- Facilitar teléfono de contacto de la UFGO y otros recursos necesarios de soporte.

F.2. Visitas de seguimiento y valoración del personal de enfermería

Las visitas podrán ser presenciales, telefónicas y/o telemáticas. La frecuencia de los seguimientos variará dependiendo del plan terapéutico establecido desde el Comité Oncológico, de las necesidades de las pacientes y de los protocolos de cada centro, pero siempre basados en las guías de práctica clínica. Una vez finalizado el tratamiento, el seguimiento se extenderá hasta la resolución de la toxicidad asociada a su propia enfermedad y tratamientos.

Durante todo el proceso terapéutico, la paciente cuenta con el soporte telefónico para comunicarse de forma fácil, rápida y directa con el personal de enfermería y poder consultar cualquier duda que le pueda surgir, además de realizar un seguimiento telefónico programado.

- Control y seguimiento del postoperatorio de la paciente que ha recibido el alta hospitalaria. Esta actividad se realiza tanto de forma presencial como telefónica según las necesidades de la paciente. Tiene como objetivo detectar precozmente posibles problemáticas y acelerar las intervenciones necesarias para garantizar la óptima recuperación de la paciente.
- Planificación de curas y gestión procedimientos según las necesidades de la paciente.

- Control, valoración y seguimiento de las toxicidades de los tratamientos oncológicos y otros problemas asociados al tratamiento y/o sintomatología de la enfermedad.
- Gestión de la derivación a profesionales sanitarios según la valoración de las necesidades de la paciente en el transcurso de su proceso oncológico.
- Educación sanitaria a la paciente y a la familia o cuidadores, según el proceso y momento en que se encuentre la paciente: cómo tratar las toxicidades de los tratamientos, saber identificar los signos de alarma, autogestión de recursos, consejos dietéticos, refuerzo de hábitos de vida saludable, etc.

Actuación del personal de enfermería en la gestión y coordinación:

- Soporte y/o coordinación para la agilización de exploraciones y visitas según decisión del Comité.
- Soporte y/o coordinación de los planes de atención a lo largo del proceso y asegurar el plan propuesto que hay que seguir en cada uno de los casos.
- Soporte y/o coordinación del proceso de las pacientes en el programa ERAS.
- Soporte en la organización y planificación de las visitas en la UFGO según las necesidades de las pacientes y los criterios médicos.

F.4. Atención paliativa en el cáncer de ovario

El modelo de atención paliativa se basa en una valoración multidimensional del paciente y de su familia, teniendo en cuenta el conjunto de aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales. El concepto de atención paliativa ha tenido una transición importante en los últimos años, con una mayor relevancia en el ámbito de la Oncología, teniendo como objetivo principal brindar una atención paliativa precoz de carácter multidisciplinar.²¹²⁻²¹⁴

Diversos ensayos clínicos y metanálisis han demostrado beneficios en la calidad de vida y en el manejo de la carga sintomática en aquellos pacientes que reciben atención paliativa precoz frente al seguimiento oncológico estándar.²¹⁵⁻²¹⁸ La ASCO propone que las pacientes sean derivadas a un equipo de Cuidados paliativos multidisciplinar durante las primeras 8 semanas del diagnóstico para proporcionar un seguimiento a lo largo de la enfermedad y durante el tratamiento oncoespecífico.²¹³ Por otro lado, la ESMO describe el concepto de 'Cuidados centrados en la persona' y defiende la integración de los cuidados paliativos y de soporte a la atención oncológica estándar.²¹⁹⁻²²⁰ En el caso de las pacientes con cáncer de ovario la atención paliativa precoz es recomendada tanto por la ASCO como por la Society of Gynecologic Oncology (SGO).^{213,221} Sin embargo, y pese a su beneficio, se detecta de forma frecuente un uso insuficiente y un retraso en la derivación a equipos de atención paliativa.²²² La atención paliativa puede mejorar el control de diversos síntomas a lo largo de la enfermedad no solo en el cáncer de ovario, sino también en otros cánceres de etiología ginecológica.²²³ Es frecuente que las pacientes presenten una carga elevada de síntomas y un importante malestar emocional después de la primera recidiva o tras progresión a una primera línea de tratamiento.²²⁴

Existen síntomas típicamente relacionados con los estadios avanzados de la enfermedad como: metástasis hepáticas y/o pulmonares, ascitis recurrente, obstrucción intestinal, dolor, derrame pleural y fenómenos trombóticos.²²⁵ La aparición de dichos eventos clínicos apunta a una alta mortalidad a los 6 meses y deberían comportar una derivación a una Unidad de Cuidados paliativos sin demora.²²⁶

En el caso de las pacientes para las que el platino no es la mejor opción, caracterizadas por una supervivencia de 12 a 16 meses y una respuesta a la quimioterapia inferior al 15 %, con supervivencia posterior limitada, se recomienda la derivación a Unidades de Cuidados paliativos de forma proactiva, medida que se muestra como beneficiosa para las pacientes y sus familiares.^{167,227-229}

La identificación de las pacientes que se encuentran en un estadio avanzado de la enfermedad permite diseñar estrategias y abordar la planificación anticipada y los objetivos de cuidados. En un estudio realizado por Davidson y Puechi en el cual se realizó una intervención dirigida hacia la planificación anticipada con mujeres con cáncer ginecológico avanzado se observó que aquellas que habían participado redactaron un mayor número de documentos de voluntades anticipadas, y suspendieron el tratamiento quimioterápico en los últimos 14 días de vida.²³⁰ Una revisión sistemática publicada en mayo de 2022 por Pozzar y Berri refuerza las conclusiones del estudio anterior y resalta que la comunicación entre el equipo asistencial y la paciente es una herramienta de empoderamiento de la paciente en la toma de decisiones e incrementa la percepción de atención centrada en el paciente.²³¹

F.4.1. Manejo de síntomas específicos

Por otra parte, en el manejo específico de síntomas de las pacientes con cáncer de ovario es importante resaltar que se han de mantener los cuidados y recomendaciones específicas de cualquier paciente con cáncer.²³²

A pesar de no ser un síntoma específico del cáncer de ovario, hay que hacer mención del mayor riesgo trombótico elevado asociado a esta enfermedad, sobre todo en fases avanzadas. Sería recomendable evaluar la escala Khorana, que define el riesgo trombótico en pacientes con cáncer, y valorar el uso de heparina profiláctica en estas pacientes en el caso de obtener una puntuación > 2.²³³

Además, se han de tener en cuenta ciertos síntomas específicos del cáncer de ovario avanzado como el manejo de la oclusión intestinal, la malnutrición, ascitis y dolor oncológico.

F.4.1.1. Dolor

Para el manejo del dolor oncológico se recomienda consultar la Guía *ICO-ICSPaxis para el tratamiento del dolor oncológico* publicada recientemente.²³⁴

F.4.1.2. Obstrucción intestinal

La obstrucción intestinal es una complicación frecuente que oscila entre 20 % y el 50 % en los casos de enfermedad avanzada.²³⁵ Puede producirse tanto por obstrucción mecánica por el tumor primario, como por implantes abdominales o por secuelas de tratamientos previos.

El tratamiento más habitual comporta el manejo médico que incluye el reposo intestinal, corticoides y procinéticos, y el manejo de síntomas asociados. En marzo de 2022, Jones y McGauran publicaron un estudio retrospectivo de mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado tratadas con manejo paliativo no quirúrgico y en tratamiento con dexametasona con un manejo completo o parcial del 89 % de los síntomas.²³⁶ La respuesta a la dexametasona no cambió en relación con las recurrencias, aunque se relacionó con una peor respuesta en las pacientes platino-resistentes.²³⁷

En algunos casos, tras una valoración individualizada y multidisciplinar, se contempla la opción de medidas invasivas como la colocación de dispositivos *stents* por radiología intervencionista y, en casos más excepcionales, la cirugía.²³⁵ Los resultados de un metanálisis publicado por Jin en 2020 comparaban la cirugía paliativa con el tratamiento paliativo no quirúrgico, y concluyeron que la cirugía tiene una mayor tasa de resolución de la obstrucción intestinal (sin que se aprecie diferencia en relación con las recurrencias) aunque presenta una mayor tasa de mortalidad a 30 días, pero con una SG mayor en las pacientes que superaron las complicaciones relacionadas con la intervención.²³⁷

Para el tratamiento de la oclusión intestinal maligna general, se dispone de un protocolo en el ICO: *Oclusión Intestinal maligna en el paciente oncológico avanzado. Protocolo de tratamiento y actuación*. Editado en 2022 y que es la guía de referencia.²³⁸

F.4.1.3. Desnutrición

La desnutrición es frecuente en las pacientes con cáncer de ovario. De etiología multifactorial, se asocia a su vez a la presencia de obstrucción intestinal establecida o recurrente.²³⁹ Por este motivo, se considera necesaria la implementación de herramientas de cribado nutricional que permitan detectar de forma precoz aquellas pacientes que se encuentren en riesgo de desnutrición y poder derivarlas a las unidades de nutrición para una valoración nutricional completa que permita instaurar un plan de intervención nutricional efectivo. En ocasiones excepcionales, y siempre de forma individualizada y tras una valoración multidisciplinar, esta intervención nutricional puede precisar del uso de nutrición parenteral domiciliaria, especialmente en aquellas pacientes con cuadros de obstrucción intestinal recurrente en curso de tratamiento oncoespecífico o, más excepcionalmente, algún caso de pacientes con oclusión intestinal establecida, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y facilitar el regreso al domicilio.

F.4.1.3. Ascitis

Es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes del cáncer de ovario y suele indicar un estado avanzado de la enfermedad y un peor pronóstico. Se considera patológica la presencia de > 500 ml de líquido en la cavidad abdominal. Además, provoca una variedad de síntomas (distensión, dolor, náuseas, dificultad respiratoria, alteración del hábito deposicional) que afectan a la calidad de vida de las pacientes.²⁴⁰

En pacientes resistentes a la quimioterapia con múltiples recurrencias se considera que alrededor de 2/3 presentan ascitis refractaria.

El manejo de la ascitis incluye desde fármacos que disminuyan la presencia de líquido, hasta el drenaje de este líquido.

F.4.1.3.1 Tratamiento farmacológico

Diuréticos (furosemida, espironolactona): son los más utilizados, pero en la práctica no suele observarse un efecto significativo y no hay estudios prospectivos aleatorizados que hayan valorado esta opción.

La presencia de carcinomatosis peritoneal con gradiente albúmina sérica/ascitis < 1,1 g/dL implica escasa respuesta al diurético y, dado que la carcinomatosis es la causa de ascitis en la gran mayoría de las pacientes, es poco esperable una mejora.²⁴¹

En aquellas pacientes que tengan un componente de hipertensión portal por metástasis hepáticas, los diuréticos podrían presentar una mayor utilidad.²⁴²

Corticoides: el uso de hexacetonido de triamcinolona mostró un retraso en la próxima paracentesis de 2,5 a 17,5 días en una pequeña serie de ascitis maligna de diferentes neoplasias. Es un fármaco empleado en pacientes en hemodiálisis que presentan ascitis refractaria y se considera que su efecto se produce por actividad contra la producción del factor de crecimiento endotelial vascular.²⁴³

Octreotida: solo hay datos de series muy pequeñas en las que se observó un efecto beneficioso, incluso respuesta completa en ascitis maligna de diferentes neoplasias.²⁴²

F.4.1.3.2. Drenaje mecánico

Paracentesis: es el manejo más básico y habitual, se puede repetir periódicamente según las necesidades clínicas y suele aliviar temporalmente hasta un 90 % de las pacientes.²⁴² Suele ser una técnica con escasa yatrogenia (sangrado intraabdominal, peritonitis, perforación intestinal, hipotensión e hipoproteinemia especialmente en el drenaje de ascitis de gran cuantía) y que provoca alivio rápido de los síntomas y de la calidad de vida. Otra ventaja es que se puede realizar en ámbitos no hospitalarios como en la atención domiciliaria de los equipos de paliativos (PADES), considerándose segura una extracción de hasta 5 litros sin tener que hacer reposición hidroelectrolítica. El marcaje ecográfico del lugar de punción y el uso del ecógrafo durante la realización de la paracentesis puede minimizar significativamente los riesgos de esta, y facilitarla en casos de ascitis loculada (especialmente frecuente en mujeres que han requerido cirugías extensas y han sufrido múltiples recidivas). Actualmente se dispone de ecógrafos portátiles que se pueden usar a pie de cama, incluso a domicilio.^{240,244} El catéter usado depende del entorno y la práctica habitual de cada centro. En una encuesta realizada en el Reino Unido, el más usado fue el catéter suprapúbico Bonanno y, con una frecuencia mucho menor, la cánula intravenosa (14 %).²⁴⁴

La mejora sintomática posterior a la paracentesis suele durar una media de 10 días (4 – 45) y, en caso de ascitis recidivante y necesidad de paracentesis frecuentes, se tendrían que plantear medidas más definitivas como los catéteres peritoneales.²⁴⁵

El **catéter tunelizado peritoneal** se considera un procedimiento seguro, efectivo y mínimamente invasivo.²⁴⁵ Estaría indicado sobre todo en pacientes con una supervivencia más prolongada, facilita el control sintomático, ya que se puede realizar la evacuación de líquido siempre que sea necesario, y mejora la calidad de vida al evitar desplazamientos y consultas hospitalarias.^{246–248} Su colocación depende del Servicio de Radiología guiada por ecografía. Los posibles riesgos serían: obstrucción del catéter, salida accidental, hipotensión, peritonitis y sepsis.²⁴⁶ No se suele utilizar antibiótico profiláctico, pero hay algún dato antiguo a favor de su uso la primera semana por disminuir el riesgo de infección.²⁴⁹ No hay un tipo de catéter estándar, depende más de la práctica clínica habitual de cada centro hospitalario, y se puede colocar desde *port-a-caths*, catéteres de diálisis, drenajes *pigtails* y catéteres PleurX®. Este último es un catéter de silicona con una válvula que impide el reflujo del líquido y con el que se ha descrito menos riesgo de infección, además de una correcta eficacia por control paliativo de la ascitis.²⁵⁰⁻²⁵¹

Los **shunts peritoneo venosos** no se consideran indicados actualmente por la tasa elevada de complicaciones graves (sepsis, embolización tumoral, coagulación intravascular diseminada y edema pulmonar), así como riesgo de diseminación tumoral hematógena.

El manejo de la ascitis refractaria en el contexto de los cuidados paliativos está relacionado con la mejora de la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Sin embargo, una revisión Cochrane publicada en 2019 concluye que no existe suficiente evidencia relacionada con el manejo de las ascitis para realizar una recomendación general, delimitando así su indicación a una valoración individualizada por parte del equipo asistencial teniendo en cuenta la capacidad del entorno, la necesidad de desplazamiento, la severidad de los síntomas, el número de paracentesis y visitas a urgencias, así como las preferencias del paciente.²⁴⁶

F.4.1.3.3. Derrame pleural

Porcel *et al.* realizaron la primera evaluación simultánea de la prevalencia, características y pronóstico del derrame pleural en pacientes con neoplasia de ovario.²⁵² Se presenta hasta en un 43 % de las mujeres a lo largo de la enfermedad (29 % en el momento del diagnóstico) y se asocia a fases avanzadas de la misma (39 % en estadio III y 53 % en estadio IV), más frecuentemente en aquellas que presentan ascitis. Se presenta con nodularidad o engrosamiento pleural hasta en un tercio de los casos y es bilateral en la mitad de los casos. Está independientemente asociada a la mortalidad (26,7 meses vs. 90,4 meses) y al período libre de enfermedad (9,8 meses vs. 55 meses). No siempre se consigue un diagnóstico citológico de malignidad, pero > 90 % de los casos se sitúan entre un diagnóstico definitivo, probable e incierto. Es más probable la causa maligna si se observa mayor cantidad de líquido. La presencia de derrame pleural (sobre todo > 250 ml) se relaciona con una peor supervivencia, incluso si no requieren toracocentesis y por ello es tan importante diagnosticarlos. La TC o la PET/TC son las pruebas radiológicas de elección.

El manejo puntual con toracocentesis puede aliviar los síntomas temporalmente y comporta riesgos como neumotórax y hemotórax, los cuales se pueden minimizar mediante el marcaje ecográfico. Hoy en día se dispone de ecógrafos portátiles que se pueden usar a pie de cama. Con frecuencia (60 %), el manejo del derrame pleural requiere medidas definitivas como la pleurodesis o drenajes permanentes. En estos casos, las pacientes se deberían derivar a los Servicios de Neumología y/o Cirugía Torácica.

Recomendaciones de tratamiento

Se recomienda la derivación a la Unidad de Cuidados paliativos de pacientes en estadios III/IV de la enfermedad, pacientes para las que el platino no es la mejor opción, así como las pacientes que presentan una recidiva durante los primeros 2 años tras finalizar tratamiento oncoespecífico y las que cursan con una elevada carga sintomática relacionada con la enfermedad y/o sus tratamientos.

Es importante realizar un abordaje multidisciplinar, así como establecer un vínculo terapéutico de forma precoz que permita tratar situaciones complejas y la planificación anticipada.

Realizar una derivación al equipo de Cuidados paliativos ante la aparición de síntomas típicamente relacionados con los estadios avanzados de la enfermedad: metástasis hepáticas y/o pulmonares, ascitis recurrente, obstrucción intestinal, dolor, derrame pleural y fenómenos trombóticos, así como síntomas refractarios que se relacionan con mal pronóstico a corto y medio plazo y que permita realizar un abordaje de forma multidisciplinar, cuidados de forma individualizada y acorde a las necesidades de la paciente.

F.5. Radioterapia en el cáncer de ovario

El papel de la radioterapia (RT) en el tratamiento del cáncer de ovario sigue siendo controvertido, y las indicaciones para su uso no están completamente establecidas.²⁵³ Actualmente, el papel de la RT en el CO se aplica a los pacientes con enfermedad oligometastásica u oligoprogresiva recurrente y en muchas ocasiones como tratamiento paliativo para control sintomático.²⁵⁴ Aunque la definición de enfermedad oligometastásica varía considerablemente en la literatura, la mayoría de las definiciones limitan el número máximo de localizaciones metastásicas hasta 5, siendo todas las localizaciones tributarias a tratamiento radical.²⁵⁵

Radioterapia paliativa

La radioterapia paliativa en el CO es eficaz en pacientes con enfermedad localizada sintomática. La mediana de la dosis de radioterapia de 30 Gy con rango de dosis total 7,5 Gy - 53 Gy, administrada localmente en localizaciones que causan síntomas, es un tratamiento paliativo efectivo para el dolor abdominal o el sangrado vaginal y ha demostrado alta tasa de respuesta.²⁵⁶⁻²⁵⁷

Radioterapia corporal estereotáxica de rescate

La radioterapia corporal estereotáxica (SBRT, por sus siglas en inglés), también conocida como radioterapia ablativa estereotáxica (SABR), es una modalidad de tratamiento no invasiva y altamente conformada, en el que se administran altas dosis de radiación a pequeños volúmenes tumorales en pocas fracciones (generalmente 2-5), preservando en gran medida los órganos cercanos.²⁵⁸

Se han publicado múltiples estudios de SBRT en el manejo de neoplasias malignas ginecológicas metastásicas, la mayoría retrospectivos.

Un estudio retrospectivo multicéntrico de 261 pacientes con cáncer de ovario metastásico, persistente y recurrente confirmó la eficacia y la seguridad de la SBRT e identificó parámetros clínicos y de tratamiento, capaces de predecir la respuesta local. La edad < 60 años, el volumen diana planificado (PTV, por sus siglas en inglés) < 18 cm³, el tratamiento de M1 ganglionar y la dosis biológica efectiva α/β 10 > 70 Gy se asociaron a una mayor probabilidad de respuesta completa.²⁵⁹

El estudio italiano retrospectivo, de una sola institución, que analizó 82 pacientes con cáncer de ovario oligometastásico metacrónico, demostró que la radioterapia estereotáxica es eficaz, con buen control local y bien tolerada, sin toxicidad a partir de grado 3. De las 152 lesiones tratadas con dosis media de 24 Gy en 3 fracciones, se observó la respuesta radiológica completa en 91 (60 %) pacientes, respuesta parcial en 26 (17 %), enfermedad estable en 24 (16 %) y progresión de la enfermedad en 11 (7 %).²⁶⁰

Otro estudio retrospectivo analizó los datos de 28 mujeres tratadas con SBRT de 47 lesiones de neoplasias malignas ginecológicas oligometastásicas u oligoprogresivas (15 de ovario, 8 endometriales, 2 cervicales, 2 vaginales y 1 carcinosarcoma uterino). En un 17 % de las pacientes se observó respuesta completa, un 32 % presentó respuesta parcial, un 34 % enfermedad estable y un 17 % progresión local de la enfermedad. No se detectaron fallos locales de las lesiones pulmonares ni ganglionares. Se observó la diferencia significativa en el tamaño medio entre las lesiones que tuvieron una respuesta favorable (DE, PR y RC) frente a una respuesta desfavorable (DP) (17,2 vs. 57,6 mm; $p = 0,004$). Las lesiones que respondieron favorablemente recibieron la dosis biológicamente efectiva más alta (79,0 vs. 59,6 Gy); $p = 0,027$.²⁶¹

Iftode *et al.* realizaron el estudio retrospectivo incluyendo 26 pacientes con cáncer de ovario tratadas con SBRT sobre 44 lesiones metastásicas (63,6 % ganglionares, 31,8 % hepáticas y 4,5 % pulmonares).²⁶²

Se observó respuesta radiológica completa, RP, EE y progresión de enfermedad en 26 (59,1 %), 9 (20,5 %), 6 (13,6 %) y 3 casos (6,8 %), respectivamente. La mediana de la SLP fue de 19 meses, con una SLP del 69,3 % al año, 38 % a los 2 años y 19 % a los 5 años. Cinco (11,3 %) casos experimentaron toxicidad de grado 2 y ninguna de grado 3 o 4, sugiriendo que SBRT es un tratamiento seguro y eficaz con buen control local.²⁶²

Otro estudio americano analizó los resultados de 35 pacientes con CO tratadas con SBRT de 98 lesiones (51 de metástasis ganglionar, 21 de recurrencia local y 26 de metástasis sólida *de novo* diagnóstico). Como factores predictivos de fallo local detectaron dosis biológica efectiva (BED, por sus siglas en inglés) ≤ 35 Gy ($p = 0,016$) y tratamiento de recurrencia local ($p = 0,01$).

El estudio de Fase II realizado para evaluar la seguridad y la eficacia de SBRT (24 Gy/3 dosis diarias), incluyó a 50 pacientes con cáncer ginecológico recidivante (50 % con cáncer de ovario primario). Las localizaciones de tratamiento incluyeron ganglios paraaórticos (38 %), ganglios pélvicos/localizaciones de tejidos blandos pélvicos (28 %), hígado (16 %), pulmón (8 %) y ganglios linfáticos inguinales (2 %). La TR (definida como RC o RP) fue del 96 % con un beneficio clínico de 6 meses observado en el 68 % de las pacientes. Ninguna lesión tratada con SBRT mostraba progresión local (96 % presentaban RC o RP, y un 4 % de las pacientes respuesta estable). Los acontecimientos adversos a partir de grado 2 más frecuentes atribuidos a la SBRT incluyeron fatiga (16 %), náuseas (8 %) y diarrea (4 %). La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 7,8 meses y la SG fue de 20,2 meses.²⁶⁴

La mayoría de los estudios muestran que la SBRT proporciona un excelente control local, pero las tasas de progresión fuera de las lesiones tratadas siguen siendo altas, oscilando entre el 43 % y el 57 %.^{261,265-266}

Un escenario donde el tratamiento con SBRT puede tener interés es en el abordaje de la enfermedad oligorecurrente en progresión a iPARP. Tenemos datos en este escenario que reflejan que un tratamiento local (cirugía, radioterapia, o ambos) de dichas lesiones y mantener, posteriormente, el iPARP ofrece tasas de SLP de 11,5 meses, por lo que podría ser una opción para considerar en algunas pacientes.²⁶⁷

Conclusión

La SBRT en el cáncer de ovario oligometastásico/oligoprogresivo es un tratamiento seguro y eficaz, y proporciona un buen control local con una toxicidad extremadamente baja. Aunque la curación completa podría ser posible en pocas pacientes con oligometástasis, el objetivo de la SBRT en este contexto es lograr el control local y retrasar la progresión y, por lo tanto, también posponer la necesidad de tratamiento sistémico. Las lesiones pequeñas, de localización ganglionar y tratadas con SBRT a BED más elevadas, demostraban mejor respuesta. La evidencia científica es bastante escasa, debido a que la mayoría de los estudios son retrospectivos, a la espera de estudios prospectivos aleatorizados, para identificar qué subgrupo de pacientes puede conseguir un mayor beneficio de este tratamiento.

Tabla 10. Estudios de SBRT en cáncer de ovario oligometastásico.

Ref.	Autor	Diseño del estudio	Dosis SBRT	Comentarios
259	Macchia et al.	Retrospectivo, multicéntrico, MITO RT-01) SBRT/SRS 261 pacientes; 449 lesiones	Dosis total mdna. (rango): 25 (5–75) Gy N.º de fracciones (mdna.): 4 (1–13) Dosis/fracción (rango): 8 (3–30) Gy BED $\alpha/\beta 10$ mdna. (rango): 50,7 (7,5–262,5)	CRR: 65,2 % PRR: 23,8 % SD: 7,4 % PD: 3,6 % CL a 2 a.: 81,9 % TRG: 89 % CB: 96,4 % AT: 20,7 % LT: 6,1 %, SLT a 2 a.: 95,1 %
260	Lazzari et al.	Retrospectivos, unicéntrico 82 pacientes; 156 lesiones		RC: 91 (60 %) RP: 26 (17 %) SD: 24 (16 %) PD: 11 (7 %) Sin toxicidades agudas o tardías de G3-G4 Mediana SFI tras SBRT: 7,4 meses; 1 de c/ 3 pac. está libre de enfermedad 1 año después de SBRT SLP local a 2 años: 68 % SLP: 18 % SG: 71 %
261	Mesko et al.	Retrospectivo 28 pacientes; 47 lesiones	Hepática (mdna.): 40 Gy en 5 fr. Pulmonar (mdna.): 50 Gy en 4 fr. Ganglionar: PA 37,5 Gy en 5 fr. Ganglionar pélvico (mdna.): 40 Gy en 5 fr. M1 pélvicos partes blandas: 32,5 Gy en 5 fr.	RC: 17 %, RP: 32 %, SD: 34 %, PD: 17 % Respuesta: Tamaño lesión (17,2 vs. 57,6 mm; $p = 0,0044$). BED (79,0 vs. 59,6 Gy; $p = 0,027$). SLP (mdna.): 10,8 meses 1 pac. experimentó toxicidad de G3
262	Iftode et al.	Retrospectivo SBRT (nódulos linfáticos, hígado y pulmón). 26 pacientes; 44 lesiones	Nódulos linfáticos (mdna. dosis total): 45 Gy en 4-8 fr. Hígado (mdna. dosis total): 60Gy en 4-8 fr.	SLP a 1 a.: 69,3 % SG a 1 a.: 100 % SLP a 2 a.: 38 % SG a 2 a.: 92,7 % SLP a 5 a.: 19 % SG a 5 a.: 61,7 %

Ref.	Autor	Diseño del estudio	Dosis SBRT	Comentarios
			Pulmón (mdna. dosis total): 40 Gy en 4 fr.	
263	Kowalchuk et al.	Retrospectivo SBRT 35 pacientes; 98 lesiones	Dosis total (mdna.)(Gy): 24 (12–40) Fracciones (mdna.): 4 (3–6) BED (mdna.)(Gy): 38,40 (16,80–84,38) GTV (mdna.) (cc): 10,41 (0,30–272,37) PTV (mdna.) (cc): 25,21 (1,79–393,07)	RC: 53 Control local a 2 a: 80 % SG (mdna.): 35,2 meses SLP a 2 a.: 12 % PS > 0 fue predictive de disminución SG ($p = 0,0024$) y SLP ($p = 0,044$) Factores predictivos de fracaso local: menor BED < 35 Gy y tto. recurrencia ($p = 0,01$). El tratamiento de los ganglios linfáticos predijo una respuesta radiográfica completa (HR = 4,95) y mayor BED (HR = 1,03).
264	Kunos et al.	Fase II 50 pacientes, 103 lesiones	8 Gy × 3 fr./día	CL: 96 % a 6 meses, DP: 62 % a 6 meses

BED = dosis biológica efectiva; CL = control local; fr. = fracciones; GTV = volumen tumoral macroscópico; .mdna. = mediana; pac. = pacientes; PS = *performance status*; PTV = volumen diana planificado; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; SBRT = radioterapia estereotáxica corporal; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; SRS = radiocirugía estereotáxica; TRO = tasa de respuesta objetiva.

En pacientes con recaída oligometastásica no resecable que puede beneficiarse de tratamiento local, se recomienda valorar la posibilidad de realizar tratamiento con intención radical siendo la SBRT la técnica de elección por sus dosis ablativas, sin descartar RT a dosis radicales con fraccionamiento convencional (nivel evidencia V).

F.6. Oncogeriatría

La incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad. En la actualidad, aproximadamente el 50 % de los diagnósticos y el 70 % de los fallecimientos se producen en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) pero, debido al envejecimiento poblacional, se espera un aumento progresivo de casos.²⁶⁸⁻²⁶⁹ La selección de la mejor estrategia terapéutica en este grupo poblacional, que es altamente heterogéneo en sus condiciones de salud, debe considerar el perfil de fragilidad de las pacientes y no basarse exclusivamente en su edad cronológica. Es decir, es necesario individualizar el tratamiento en función del perfil de fragilidad de la paciente.²⁶⁹⁻²⁷⁰

El estándar de referencia para clasificar a las pacientes en función de su perfil de fragilidad es la Valoración Geriátrica Integral (VGI).²⁷⁰ La VGI es una herramienta multidimensional y multidisciplinar que evalúa, mediante exploraciones validadas (ver Anexo 3), todos aquellos aspectos de la vida de la paciente y su entorno que pueden tener un impacto en la forma en la que la paciente tolera y responde a los tratamientos. La VGI ha demostrado tener un papel predictivo de toxicidad y un pronóstico del nivel de independencia del cáncer, siendo utilizada como herramienta de apoyo en la toma de decisiones terapéuticas en el seno de los equipos multidisciplinares. La VGI, además de clasificar a las pacientes en función de sus condiciones biológicas y funcionales, incorpora un plan de intervenciones geriátricas orientadas a optimizar y/o dar soporte a estas condiciones y hacer un seguimiento durante el tratamiento.²⁷¹

Dado que la necesidad de recursos necesarios para implementar una VGI en la rutina asistencial (espacio, tiempo y especialistas en geriatría) es difícilmente asumible en la mayoría de los centros, se han planteado alternativas que, si bien no pueden sustituir el beneficio de la VGI, pueden permitir una implementación más universal:

- a. La utilización de herramientas de cribado de fragilidad que permitan diferenciar a las pacientes en buenas condiciones de salud y candidatas a un manejo habitual, de aquellas pacientes que van a requerir una valoración geriátrica para determinar su perfil de fragilidad.²⁷² (ver Anexo 4). Las herramientas de cribado más utilizadas y validadas en el entorno de la paciente oncológica son el *Vulnerable Elderly Survey* (VES-13) y el *Geriatric 8* (G8) (ver Anexo 4).²⁷²⁻²⁷³
- b. Las herramientas de valoración geriátrica básica, más breves, que puedan llevarse a cabo por profesionales no especialistas en geriatría de manera sencilla y en un tiempo asumible asistencialmente.²⁷⁴

Anexo 1. Seguimiento

Anexo: seguimiento CEO					
Mes	Visita	Perfil general bioq. oncol. Hemograma	Antígeno CA 125 C. Sust arb.*	TC** abdominal	Exploración ginecológica
1*	X	X	X		
3	X	X	X		
6	X	X	X	X	X
9	X	X	X		
12	X	X	X	X	X
15	X	X	X		
18	X	X	X	X	X
21	X	X	X		
24	X	X	X	X	X
15	X	X	X		
18	X	X	X	X	X
21	X	X	X		
24	X	X	X	X	X
27	X	X	X		
30	X	X	X	X	X
33	X	X	X		
36	X	X	X	X	X
42	X	X	X	X	X
48	X	X	X	X	
54	X	X	X	X	X

Anexo: seguimiento CEO					
Mes	Visita	Perfil general bioq. oncol. Hemograma	Antígeno CA 125 C. Sust arb.*	TC** abdominal	Exploración ginecológica
60	X	X	X		

Notas generales

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

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

* Control al cabo de un mes de finalizar la QT. Corresponde a control de nadir de CA 125.

** En determinadas histologías de CEO como CA 19,9 hay que valorar otros marcadores tumorales.

Anexo 2. Definición de los diferentes esquemas de quimioterapia incluidos en la Guía

Fármacos y dosificación	Frecuencia
Paclitaxel 175 mg/m ² en 3 horas CBDCA AUC 6 en 1 hora	Cada 3 semanas por 6-8 ciclos
CBDCA AUC 5 en 1 hora Paclitaxel 175 mg/m ² en 3 horas	Cada 3 semanas por 6-8 ciclos
CBDCA AUC 5 en 1 hora	Cada 3 semanas por 3 ciclos
CBDCA AUC 2 en 1 hora Paclitaxel 60 mg/m ² en 1 hora	Semanal
CBDCA AUC 5 en 1 hora DLP 30 mg/m ² en 1 hora	Cada 28 días por 6 ciclos como mínimo
Olaparib 300 mg oral Bevacizumab 15 mg/Kg IV en 30-90 min	Cicles cada 21 días Bevacizumab hasta completar 15 meses Olaparib hasta completar 2 años
Olaparib 300 mg oral	Cada 12 h todos los días del ciclo
Niraparib 300 mg (si ≥ 77 Kg i ≥ 150.000 plaquetas) Niraparib 200 mg (si < 77 Kg i < 150.000 plaquetas)	Cada 24h hasta completar 3 años
Rucaparib 600 mg	Cada 12 horas todos los días del ciclo
CBDCA AUC 6 en 1 hora Paclitaxel 175 mg/m ² en 3 horas Bevacizumab 7,5 mg/Kg en 30-90 min	Cada 3 semanas
CBDCA AUC 6 en 1 hora Paclitaxel 175 mg/m ² en 3 horas Bevacizumab 15 mg/Kg en 30-90 min	Cada 3 semanas
Bevacizumab 7,5 mg/Kg en 30-90 min	Cada 21 días
Bevacizumab 15 mg/Kg en 30-90 min	Cada 21 días
CBDCA AUC 5 en 1 hora Docetaxel 75 mg/m ² en 1 hora	Cada 3 semanas por 6-8 ciclos
Paclitaxel 175 mg/m ² en 3 horas CDDP: 75 mg/m ² en 1 hora	Cada 3 semanas por 6-8 ciclos

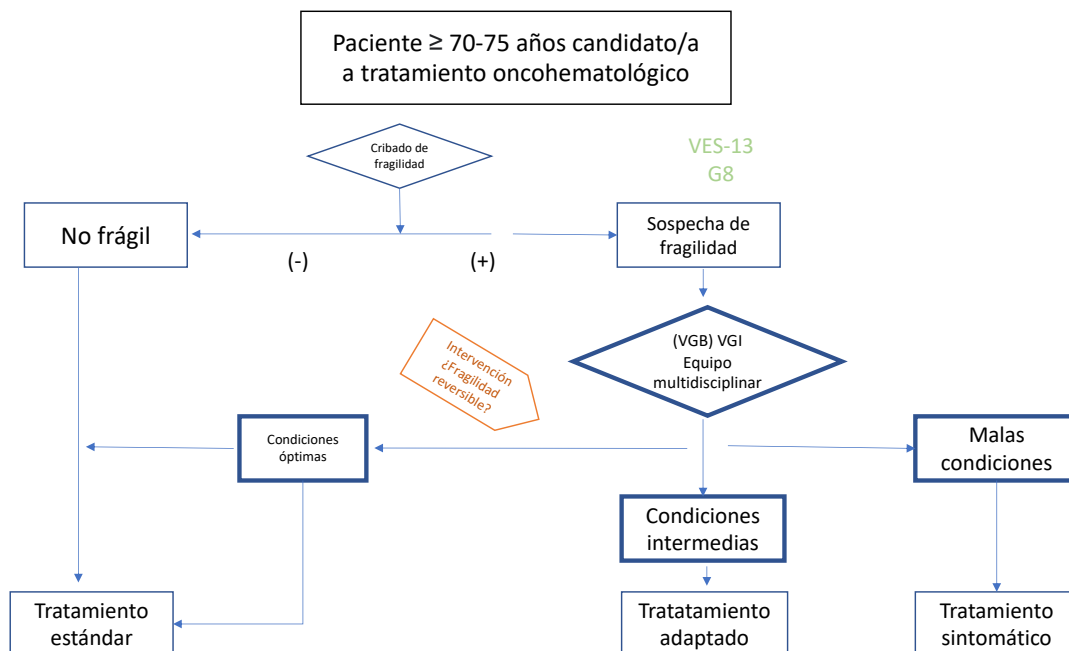
Fármacos y dosificación	Frecuencia
Gemcitabina 1.000 mg/m ² días 1, 8 y 15 en 30-120 min	Cada 4 semanas
Paclitaxel 80 mg/m ² en 1 hora	Cada semana
Topotecán: 3,5 mg/m ² días 1, 8 y 15 en 30 min	Cada 4 semanas
DLP 40 mg/m ² c/28 días en 1 hora	Cada 4 semanas
CBDCA AUC 4 día 1 en 1 hora Gemcitabina 1.000 mg/m ² días 1 y 8 en 30-120 min	Cada 3 semanas
Trabectedina 1,1 mg/m ² en 3 horas DLP 30 mg/m ² en 1 hora	Cada 3 semanas
Bevacizumab 10 mg/Kg días 1 y 15 en 30-90 min Paclitaxel 80 mg/m ² días 1, 8, 15 y 22 en 1 hora	Cada 4 semanas
Oxaliplatino 130 mg/m ² día 1 Capecitabina 850 mg/m ² /12 h días 1-14	Cada 21 días
Oxaliplatino 85 mg/m ² día 1 Leucovorina 200 mg/m ² día 1 FU 400 mg/m ² en 2 h día 1 FU 1.200 mg/m ² en 46 h	Cada 14 días
CBDCA AUC 5 en 1 hora - día 1 DLP 30 mg/m ² en 1 hora - día 1 Bevacizumab 10 mg/Kg en 30-90 min - día 1,15	Cada 28 días

CBDCA = carboplatino; CDDP = cisplatino; DLP = doxorubicina liposomal pegilada; FU = 5-fluorouracil; QT = quimioterapia; RT = radioterapia; IP = intraperitoneal.

Anexo 3. Escalas más utilizadas en la valoración geriátrica

Dominio	Herramienta
SITUACIÓN FUNCIONAL Actividades básicas de la vida diaria (ABVD) Actividades instrumentales de la vida diaria (AIDL) CONDICIÓN FÍSICA	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de Barthel • Escala de Lawton-Brody • Velocidad de la marcha a 4 metros • Prueba <i>Up and Go</i> • <i>Short Physical Performance Battery</i> (SPPB)
COMORBILIDAD	<ul style="list-style-type: none"> • Escala de CIRS-G • Índice de Charlson
POLIMEDICACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Número de medicamentos habituales • Revisión de indicaciones y posibles interacciones
SITUACIÓN EMOCIONAL	<ul style="list-style-type: none"> • <i>MiniGeriatric Depression Scale</i> (Mini-GDS)
FUNCIÓN COGNITIVA	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Short Portable Mental Status Questionnaire</i> (SPMSQ) (Cuestionario de Pfeiffer) • Test Mini-mental • Test del reloj • Test Mini-Cog
SÍNDROMES GERIÁTRICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Caídas de repetición • Delirium • Incontinencia no de esfuerzo • Demencia • Fracturas por osteoporosis • Otros
SITUACIÓN NUTRICIONAL	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida no intencionada de peso • MNA (<i>Mini Nutritional Assessment</i>)
APOYO SOCIAL	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación de cuidador principal • Escala de valoración sociofamiliar de Gijón

Anexo 4. Propuesta de circuito de valoración geriátrica



VGB = valoración geriátrica básica; VGI = valoración geriátrica integral.

Anexo 5. Herramientas de cribado

G8

Variables	Puntuación total 0-17
MNA. ¿Ha disminuido la ingesta durante los últimos 3 meses por falta de apetito, problemas digestivos, problemas de masticación o de salivación?	0: Disminución severa de la ingesta 1: Disminución moderada 2: No disminución de la ingesta
Pérdida de peso en los últimos 3 meses	0: Pérdida de peso > 3 Kg 1: Lo desconoce 2: Pérdida entre 1 y 3 Kg 3: No pérdida de peso
Índice de masa corporal (IMC = peso en Kg/altura en m ²)	0: IMC < 19 1: IMC entre 19 y 21 2: IMC entre 21 y 23 3: IMC ≥ 23
Movilidad	0: Cama o silla 1: Se levanta de la cama/silla, no sale fuera 2: Sale fuera
Toma > 3 medicamentos al día	0: Sí 1: No
En comparación con otras personas de la misma edad, ¿cómo considera el paciente su estado de salud?	0: Peor 0,5: Lo desconoce 1: Igual 2: Mejor
Edad	0: > 85 1: 80-85 2: < 80

Cribado positivo: ≤ 14/17 puntos.

Vulnerable Elderly Survey 13 (VES-13)

Versión traducida y adaptada de Saliba D et al. JAGS 2001;49:1691-100

Edad	Puntuación
<input type="checkbox"/> 75 - 84 años	1
<input type="checkbox"/> ≥ 85 años	3

Autopercepción del estado de salud

<input type="checkbox"/> Buenos, muy bueno o excelente	0
<input type="checkbox"/> Regular o malo	1

¿Tiene "muchísima dificultad" para realizar alguna de las siguientes actividades físicas?

<input type="checkbox"/> Agacharse en cuclillas o ponerse de rodillas	Sí/No
<input type="checkbox"/> Levantar / llevar objetos pesados de unos 5 Kg	Sí/No
<input type="checkbox"/> Levantar / extender los brazos por encima de sus hombros	Sí/No
<input type="checkbox"/> Escribir/ manejar / agarrar objetos pequeños	Sí/No
<input type="checkbox"/> Pasear / caminar 500 metros	Sí/No
<input type="checkbox"/> Realizar tareas domésticas pesadas (fregar suelos o limpiar ventanas)	Sí/No
(Sí = 1 Punto; puntuación máxima 2 puntos)	

Teniendo en cuenta su salud o condición física, ¿tiene alguna dificultad para?

<input type="checkbox"/> Comprar artículos personales (objetos de aseo, medicamentos, etc.)	Sí/No
<input type="checkbox"/> Manejar dinero (controlar cuentas, facturas, etc.)	Sí/No
<input type="checkbox"/> Pasear por la habitación (se permite utilizar bastón o andador)	Sí/No
<input type="checkbox"/> Realizar tareas domésticas ligeras (lavar platos, poner la lavadora, etc.)	Sí/No
<input type="checkbox"/> Bañarse o ducharse solo/a	Sí/No
(4 puntos para una o más respuestas positivas)	

Total:

(VES > 3 puntos sobre una puntuación máxima de 10 puntos indica cribado POSITIVO para fragilidad)

Anexo 6. Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados

Se establecen los indicadores de calidad mencionados a continuación para evaluar los resultados derivados de la implantación de la ICO-ICSPraxis para el tratamiento del CEO a partir de la fecha inicial de aplicación. Se recomienda que la evaluación y el seguimiento de los indicadores mencionados se lleven a cabo por los miembros responsables de la elaboración de esta ICO-ICSPraxis, con la colaboración complementaria necesaria en cada caso (gestor de datos clínicos, comité de evaluación externo, etc.).

Indicadores de resultado

De resultados:

- La SLP en el tratamiento adyuvante desde el último ciclo de QTA hasta el diagnóstico de recidiva (intervalo libre de tratamiento con platino).
- El porcentaje de pacientes que progresan durante tratamiento de mantenimiento de la adyuvancia sobre el total de pacientes que reciben mantenimiento de la adyuvancia.
- La SLP en el último tratamiento recibido, ya sea QT o fármacos dirigidos a dianas terapéuticas (intervalo libre de tratamiento biológico).
- La supervivencia global a los cinco años.

De proceso:

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

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

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

Bibliografia

1. ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf. Accessed March 9, 2022. <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/1/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>
2. GLOBOCAN PROJECT. OMS. <http://globocan.iarc.fr/>
3. ECIS - European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
4. Malvezzi M, Carioli G, Rodriguez T, Negri E, La Vecchia C. Global trends and predictions in ovarian cancer mortality. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2017-2025. doi:10.1093/annonc/mdw306
5. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015;51(15):2191-2205. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.022
6. Chirlaque MD, Uhry Z, Salmerón D, et al. Trends in net survival from ovarian cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26 Trends in cancer net survival in six European Latin Countries: the SUDCAN study:S107-S113. doi:10.1097/CEJ.0000000000000302
7. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. Published online 2020. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
8. Registre del Càncer de Catalunya, Pla Director d'Oncologia. El Càncer a Catalunya. https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/cancer/recursos_prof/estadistiques/mono_2018.pdf
9. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;41:3-14. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006
10. Kanchi KL, Johnson KJ, Lu C, et al. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. *Nat Commun.* 2014;5:3156. doi:10.1038/ncomms4156
11. Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, Mourits MJE, de Hullu JA, Kets CM. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Eur J Cancer.* 2016;61:137-145. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.009
12. Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1449-1455. doi:10.1093/annonc/mdw142
13. Miller RE, Leary A, Scott CL, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1606-1622. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2102
14. Yates MS, Timms K, Daniels MS, et al. Evaluation of BRCA1/2 and homologous recombination defects in ovarian cancer and impact on clinical outcomes. *JCO.* 2017;35(15_suppl):5511-5511. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5511
15. Huang A, Garraway LA, Ashworth A, Weber B. Synthetic lethality as an engine for cancer drug target discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(1):23-38. doi:10.1038/s41573-019-0046-z
16. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672-705. doi:10.1093/annonc/mdz062

17. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1222-1245. doi:10.1200/JCO.19.02960
18. Vergote I, González-Martín A, Ray-Coquard I, et al. European experts consensus: BRCA/homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(3):276-287. doi:10.1016/j.annonc.2021.11.013
19. Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1221-1231. doi:10.1093/annonc/mdz136
20. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol*. 2017;147(2):375-380. doi:10.1016/j.ygyno.2017.08.030
21. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, et al. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. *JCO Precision Oncology*. 2017;(1):1-12. doi:10.1200/PO.16.00066
22. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):482-490. doi:10.1001/jamaoncol.2015.5495
23. Balaguer F, Balmaña Gelpí J, Bellosillo B, et al. Determinacions del perfil genètic de les síndromes hereditàries de càncer en l'adult i pediatria. *Scientia*. Published online September 2022. Accessed November 24, 2022. <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/8438.2>
24. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112
25. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(11):djv214. di:10.1093/jnci/djv214
26. Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2901-2907. doi:10.1200/JCO.2015.61.2408
27. Yang X, Leslie G, Doroszkuk A, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):674-685. doi:10.1200/JCO.19.01907
28. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305(22):2304-2310. doi:10.1001/jama.2011.743
29. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF. Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers with Cancer Risk and Mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-975. doi:10.1001/jama.2010.1237
30. Finch APM, Lubinski J, Møller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547-1553. doi:10.1200/JCO.2013.53.2820
31. Bogaerts JMA, Steenbeek MP, van Bommel MHD, et al. Recommendations for diagnosing STIC: a systematic review and meta-analysis. *Virchows Arch*. 2022;480(4):725-737. doi:10.1007/s00428-021-03244-w

32. 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):1-5. doi:10.1016/j.ijgo.2013.10.001
33. Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, Mason M, Young J. Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(11):1130-1136. doi:10.1111/j.1471-0528.1999.tb08137.x
34. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol*. 2005;99(2):447-461. doi:10.1016/j.ygyno.2005.07.008
35. Cc E, D S, Ba N, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(3). doi:10.1093/jnci/djj019
36. Instrucció 04/2018. CatSalut. Servei Català de la Salut. Accessed September 5, 2023. <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/instruccio-04-2018>
37. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1642-1648. doi:10.1245/s10434-010-0964-9
38. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-1244. doi:10.1002/cncr.24149
39. P W, N L, R K, A B, W M, A DB. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecologic oncology*. 2007;106(1). doi:10.1016/j.ygyno.2007.02.026
40. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. *N Engl J Med*. 1995;332(10):629-634. doi:10.1056/NEJM199503093321002
41. 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(5):1248-1259. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1248
42. Chiyoda T, Sakurai M, Satoh T, et al. Lymphadenectomy for primary ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(5):e67. doi:10.3802/jgo.2020.31.e67
43. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(8):560-566. doi:10.1093/jnci/dji102
44. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *NEW ENGL J MED*. 2019;380(9):822-832. doi:10.1056/NEJMoa1808424
45. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(7):961-982. doi:10.1136/ijgc-2021-002565
46. Pak K, Yoon HJ. Impact of 18 F-FDG PET on the Management in Patients With Recurrent Gynecologic cancer: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2023;48(11):945-949. doi:10.1097/RLU.0000000000004839

47. Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):750-755. doi:10.1097/IGC.0b013e31821b2568
48. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol*. 2002;87(1):1-7. doi:10.1006/gyno.2002.6805
49. Wright JD, Shah M, Mathew L, et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2009;115(18):4118-4126. doi:10.1002/cncr.24461
50. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1727-1732. doi:10.1200/JCO.2009.24.8617
51. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(1):83-89. doi:10.1200/JCO.2007.13.1953
52. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1999;72(3):278-287. doi:10.1006/gyno.1998.5145
53. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(7):1534-1542. doi:10.1097/IGC.0000000000001041
54. Laios A, Gryparis A, DeJong D, Hutson R, Theophilou G, Leach C. Predicting complete cytoreduction for advanced ovarian cancer patients using nearest-neighbor models. *Journal of Ovarian Research*. 2020;13. doi:10.1186/s13048-020-00700-0
55. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953. doi:10.1056/NEJMoa0908806
56. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249-257. doi:10.1016/S0140-6736(14)62223-6
57. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3460-3473. doi:10.1200/JCO.2016.68.6907
58. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol*. 2007;107(1):99-106. doi:10.1016/j.ygyno.2007.05.032
59. catsalut_instruccio_01_2019.pdf. Accessed April 17, 2023. https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1323.3/catsalut_instruccio_01_2019.pdf
60. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2489-2497. doi:10.1056/NEJMoa041125
61. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med*. 1990;322(15):1021-1027. doi:10.1056/NEJM199004123221501

62. Tropé C, Kaern J, Hogberg T, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol.* 2000;11(3):281-288. doi:10.1023/a:1008399414923
63. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, 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(2):105-112.
64. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(2):113-125.
65. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(2):125-132. doi:10.1093/jnci/95.2.125
66. Bell J, Brady MF, Young RC, 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(3):432-439. doi:10.1016/j.ygyno.2006.06.013
67. Redondo A, Guerra E, Manso L, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;23(5):961-968. doi:10.1007/s12094-020-02545-x
68. González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology.* 2023;34(10):833-848. doi:10.1016/j.annonc.2023.07.011
69. Vergote IB, Vergote-De Vos LN, Abeler VM, et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole-abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer.* 1992;69(3):741-749. doi:10.1002/1097-0142(19920201)69:3<741::aid-cnrcr2820690322>3.0.co;2-g
70. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol.* 1995;6(9):887-893. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a059355
71. Young RC, Brady MF, Nieberg RK, et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: a randomized phase III trial of intraperitoneal 32P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin--a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2003;21(23):4350-4355. doi:10.1200/JCO.2003.02.154
72. Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel × 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2011;122(1):89-94. doi:10.1016/j.ygyno.2011.03.013
73. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, et al. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1986;57(9):1725-1730. doi:10.1002/1097-0142(19860501)57:9<1725::aid-cnrcr2820570903>3.0.co;2-j
74. Kaye SB, Lewis CR, Paul J, et al. Randomised study of two doses of cisplatin with cyclophosphamide in epithelial ovarian cancer. *Lancet.* 1992;340(8815):329-333. doi:10.1016/0140-6736(92)91404-v
75. Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer.* 1998;78(11):1479-1487. doi:10.1038/bjc.1998.710

76. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996;334(1):1-6. doi:10.1056/NEJM199601043340101
77. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):699-708. doi:10.1093/jnci/92.9.699
78. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13 Suppl 2:144-148. doi:10.1111/j.1525-1438.2003.13357.x
79. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet*. 1998;352(9140):1571-1576.
80. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):106-115. doi:10.1200/JCO.2000.18.1.106
81. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9332):505-515. doi:10.1016/S0140-6736(02)09738-6
82. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3084-3092. doi:10.1200/JCO.2000.18.17.3084
83. Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG0 182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(6):735-740. doi:10.1111/j.1525-1438.2003.13602.x
84. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(22):1682-1691. doi:10.1093/jnci/djh323
85. Pignata S, Scambia G, Savarese A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer: preliminary activity results of the MITO-2 phase III trial. *Oncology*. 2009;76(1):49-54. doi:10.1159/000178760
86. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3628-3635. doi:10.1200/JCO.2010.33.8566
87. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1419-1425. doi:10.1200/JCO.2008.19.1684
88. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1127-1135. doi:10.1200/JCO.2005.03.2938
89. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial

ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer*. 2010;46(16):2905-2912. doi:10.1016/j.ejca.2010.06.124

90. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2460-2465. doi:10.1200/JCO.2003.07.013
91. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1331-1338. doi:10.1016/S0140-6736(09)61157-0
92. N K, M Y, S I, 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. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10). doi:10.1016/S1470-2045(13)70363-2
93. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(8):738-748. doi:10.1056/NEJMoa1505067
94. Clamp AR, James EC, McNeish IA, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIg phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10214):2084-2095. doi:10.1016/S0140-6736(19)32259-7
95. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):396-405. doi:10.1016/S1470-2045(14)70049-X
96. Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA, et al. Efficacy and Safety of First-line Single-Agent Carboplatin vs Carboplatin Plus Paclitaxel for Vulnerable Older Adult Women With Ovarian Cancer: A GINECO/GCIg Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):853-861. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0696
97. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996;335(26):1950-1955. doi:10.1056/NEJM199612263352603
98. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):1001-1007. doi:10.1200/JCO.2001.19.4.1001
99. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(1):34-43. doi:10.1056/NEJMoa052985
100. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1460-1466. doi:10.1200/JCO.2014.55.9898
101. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, 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(17):3194-3200. doi:10.1200/JCO.2003.02.153
102. du Bois A, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(17):1320-1329. doi:10.1093/jnci/djg036

103. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *JCO*. 2010;28(18_suppl):LBA1-LBA1. doi:10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba1
104. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-2496. doi:10.1056/NEJMoa1103799
105. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):928-936. doi:10.1016/S1470-2045(15)00086-8
106. Kyrkiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaides E, Ioannidis JPA. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(22):1655-1663. doi:10.1093/jnci/djj443
107. Rouzier R, Gouy S, Selle F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer*. 2017;70:133-142. doi:10.1016/j.ejca.2016.09.036
108. Oza AM, Selle F, Davidenko I, et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab-Containing Therapy in Newly Diagnosed Ovarian Cancer: ROSiA Single-Arm Phase 3B Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(1):50-58. doi:10.1097/IGC.0000000000000836
109. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(26):2317-2328. doi:10.1200/JCO.19.01009
110. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-2483. doi:10.1056/NEJMoa1104390
111. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2018;24(4):777-783. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1327
112. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(26):2495-2505. doi:10.1056/NEJMoa1810858
113. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1721-1731. doi:10.1016/S1470-2045(21)00531-3
114. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. Published online September 9, 2022;JCO2201549. doi:10.1200/JCO.22.01549
115. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-2402. doi:10.1056/NEJMoa1910962
116. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer | NEJM. Accessed December 23, 2022. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1909707>
117. Morgan RD, McNeish IA, Cook AD, et al. Objective responses to first-line neoadjuvant carboplatin-paclitaxel regimens for ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma (ICON8): post-hoc

exploratory analysis of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):277-288. doi:10.1016/S1470-2045(20)30591-X

118. Aide N, Fauchille P, Coquan E, et al. Predicting tumor response and outcome of second-look surgery with 18F-FDG PET/CT: insights from the GINECO CHIVA phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus nintedanib in stage IIIc-IV FIGO ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(6):1998-2008. doi:10.1007/s00259-020-05092-3
119. Vallius T, Hynninen J, Kemppainen J, et al. 18F-FDG-PET/CT based total metabolic tumor volume change during neoadjuvant chemotherapy predicts outcome in advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(7):1224-1232. doi:10.1007/s00259-018-3961-z
120. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(25):2416-2428. doi:10.1056/NEJMoa1911361
121. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol.* Published online June 6, 2022;JCO2201003. doi:10.1200/JCO.22.01003
122. Lauby A, Colomban O, Corbaux P, et al. The Increasing Prognostic and Predictive Roles of the Tumor Primary Chemosensitivity Assessed by CA-125 Elimination Rate Constant K (KELIM) in Ovarian Cancer: A Narrative Review. *Cancers (Basel).* 2021;14(1):98. doi:10.3390/cancers14010098
123. Cohen PA, Powell A, Böhm S, et al. Pathological chemotherapy response score is prognostic in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Gynecol Oncol.* 2019;154(2):441-448. doi:10.1016/j.ygyno.2019.04.679
124. Böhm S, Faruqi A, Said I, et al. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(22):2457-2463. doi:10.1200/JCO.2014.60.5212
125. Lee YJ, Lee IH, Kim YJ, et al. Evaluation of various kinetic parameters of CA-125 in patients with advanced-stage ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *PLOS ONE.* 2018;13(9):e0203366. doi:10.1371/journal.pone.0203366
126. acord-cft-siscat-manteniment-cancer-ovari-1l.pdf. Accessed July 13, 2023. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/olaparib-manteniment-c-ovari-1l/acord-cft-siscat-manteniment-cancer-ovari-1l.pdf
127. Cormio G, Rossi C, Cazzolla A, et al. Distant metastases in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(2):125-129. doi:10.1046/j.1525-1438.2003.13054.x
128. Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1155-1163. doi:10.1016/S0140-6736(10)61268-8
129. Limei Z, Yong C, Yan X, Shuai T, Jiangyan X, Zhiqing L. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis and restaging for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(4):598-607. doi:10.1097/IGC.0b013e31828a183c
130. Manganaro L, Gigli S, Antonelli A, et al. Imaging strategy in recurrent ovarian cancer: a practical review. *Abdom Radiol (NY).* 2019;44(3):1091-1102. doi:10.1007/s00261-018-1677-y

131. Vergote I, Gonzalez-Martin A, Lorusso D, et al. Clinical research in ovarian cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer InterGroup. *Lancet Oncol*. Published online 2022:e374-e384.
132. Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2123-2131. doi:10.1056/NEJMoa2103294
133. Shi T, Zhu J, Feng Y, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):439-449. doi:10.1016/S1470-2045(21)00006-1
134. Markman M. Antineoplastic agents in the management of ovarian cancer: current status and emerging therapeutic strategies. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(10):515-519. doi:10.1016/j.tips.2008.07.007
135. Parmar MKB, Ledermann JA, Colombo N, 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(9375):2099-2106. doi:10.1016/s0140-6736(03)13718-x
136. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4699-4707. doi:10.1200/JCO.2006.06.0913
137. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3323-3329. doi:10.1200/JCO.2009.25.7519
138. Pignata S, Scambia G, Bologna A, et al. Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCG Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3347-3353. doi:10.1200/JCO.2017.73.4293
139. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3107-3114. doi:10.1200/JCO.2009.25.4037
140. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. 2011;22(1):39-48. doi:10.1093/annonc/mdq352
141. N. Colombo. LBA30 - INOVATYON study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/PLD followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6-12 months after last platinum line. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215 101016/annonc/annonc325.
142. Colombo N, Gadducci A, Sehouli J, et al. INOVATYON/ ENGOT-ov5 study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/pegylated liposomal doxorubicin (PLD) followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6-12 months after last platinum line. *Br J Cancer*. Published online February 9, 2023. doi:10.1038/s41416-022-02108-7
143. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039-2045. doi:10.1200/JCO.2012.42.0505

144. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;139(1):10-16. doi:10.1016/j.ygyno.2015.08.004
145. EMA. EPAR. Lynparza (Olaparib). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
146. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-1392. doi:10.1056/NEJMoa1105535
147. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284. doi:10.1016/S1470-2045(17)30469-2
148. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):620-631. doi:10.1016/S1470-2045(21)00073-5
149. [zejula-epar-product-information_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_es.pdf). Accessed December 23, 2022.
150. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-2164. doi:10.1056/NEJMoa1611310
151. [rubraca-epar-product-information_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_es.pdf). Accessed December 23, 2022.
152. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10106):1949-1961. doi:10.1016/S0140-6736(17)32440-6
153. Eric Pujade-Lauraine. LBA33 - Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): Phase IIb OReO/ENGOT Ov-38 trial.
154. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, 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(6):779-791. doi:10.1016/S1470-2045(17)30279-6
155. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):699-709. doi:10.1016/S1470-2045(20)30142-X
156. Pignata S, Lorusso D, Joly F, et al. Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):267-276. doi:10.1016/S1470-2045(20)30637-9
157. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):244-250. doi:10.1200/JCO.2014.56.2728

158. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol.* 2016;140(2):199-203. doi:10.1016/j.ygyno.2015.12.020
159. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-861. doi:10.1016/S1470-2045(14)70228-1
160. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1579-1589. doi:10.1016/S1470-2045(16)30376-X
161. González-Martín A. Update on randomized trials on recurrent disease. *Annals of Oncology.* 2013;24:x48-x52. doi:10.1093/annonc/mdt471
162. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2183-2193. doi:10.1200/JCO.1997.15.6.2183
163. A phase III study of Doxil/Caelyx versus paclitaxel in platinum-treated taxane-naïve relapsed ovarian cancer | Cochrane Library. doi:10.1002/central/CN-00689095
164. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2811-2818. doi:10.1200/JCO.2006.09.6735
165. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5165-5171. doi:10.1200/JCO.2007.11.5345
166. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5180-5186. doi:10.1200/JCO.2007.12.0782
167. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *JCO.* 2014;32(13):1302-1308. doi:10.1200/JCO.2013.51.4489
168. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(23):2162-2174. doi:10.1056/NEJMoa2309169
169. Dictamen-PHMHDA-bevacizumab-cancer-ovari-plati-resistent.pdf. Accessed December 23, 2022. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/bevazizumab-CO-2L-plati-resistent/Dictamen-PHMHDA-bevacizumab-cancer-ovari-plati-resistent.pdf
170. ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, International Topotecan Study Group. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(1):100-103. doi:10.1093/annonc/mdh025
171. 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(14):3312-3322. doi:10.1200/JCO.2001.19.14.3312

172. Gordon AN, Teneriello M, Janicek MF, et al. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel consolidation in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123(3):479-485. doi:10.1016/j.ygyno.2011.08.018
173. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):890-896. doi:10.1200/JCO.2007.13.6606
174. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1309-1316. doi:10.1200/JCO.2013.51.4240
175. WHO. Female Genital Tumours. Accessed December 23, 2022. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>
176. Recently Updated Guidelines. NCCN. Accessed May 4, 2021. <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>
177. Fujiwara K, Shintani D, Nishikawa T. Clear-cell carcinoma of the ovary. *Ann Oncol.* 2016;27 Suppl 1:i50-i52. doi:10.1093/annonc/mdw086
178. Sugiyama T, Okamoto A, Enomoto T, et al. Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Paclitaxel Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy for Ovarian Clear Cell Carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2881-2887. doi:10.1200/JCO.2016.66.9010
179. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S20-25. doi:10.1097/IGC.0000000000000289
180. Gadducci A, Multinu F, Cosio S, Carinelli S, Ghioni M, Aletti GD. Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2021;162(3):741-750. doi:10.1016/j.ygyno.2021.06.033
181. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1080-1087. doi:10.1093/annonc/mdz135
182. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4015-4022. doi:10.1200/JCO.2015.62.3397
183. Moore KN, Bookman M, Sehouli J, et al. Atezolizumab, Bevacizumab, and Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage III or IV Ovarian Cancer: Placebo-Controlled Randomized Phase III Trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). *J Clin Oncol.* 2021;39(17):1842-1855. doi:10.1200/JCO.21.00306
184. Zamarin D, Burger RA, Sill MW, et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab Versus Nivolumab and Ipilimumab for Recurrent or Persistent Ovarian Cancer: An NRG Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(16):1814-1823. doi:10.1200/JCO.19.02059
185. Köbel M, Kang EY. The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification. *Cancers (Basel).* 2022;14(2):416. doi:10.3390/cancers14020416
186. Zhu C, Xu Z, Zhang T, et al. Updates of Pathogenesis, Diagnostic and Therapeutic Perspectives for Ovarian Clear Cell Carcinoma. *J Cancer.* 2021;12(8):2295-2316. doi:10.7150/jca.53395
187. Takahashi K, Takenaka M, Kawabata A, Yanaihara N, Okamoto A. Rethinking of treatment strategies and clinical management in ovarian clear cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(3):425-431. doi:10.1007/s10147-020-01625-w

188. Grabowski JP, Harter P, Heitz F, et al. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase. *Gynecol Oncol.* 2016;140(3):457-462. doi:10.1016/j.ygyno.2016.01.022
189. Schmeler KM, Sun CC, Bodurka DC, et al. Neoadjuvant chemotherapy for low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol.* 2008;108(3):510-514. doi:10.1016/j.ygyno.2007.11.013
190. Di Lorenzo P, Conteduca V, Scarpi E, et al. Advanced low grade serous ovarian cancer: A retrospective analysis of surgical and chemotherapeutic management in two high volume oncological centers. *Front Oncol.* 2022;12:970918. doi:10.3389/fonc.2022.970918
191. Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S9-13. doi:10.1097/IGC.0000000000000257
192. Fader AN, Bergstrom J, Jernigan A, et al. Primary cytoreductive surgery and adjuvant hormonal monotherapy in women with advanced low-grade serous ovarian carcinoma: Reducing overtreatment without compromising survival? *Gynecol Oncol.* 2017;147(1):85-91. doi:10.1016/j.ygyno.2017.07.127
193. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1103-1111. doi:10.1200/JCO.2016.71.0632
194. Grisham RN, Iyer G, Sala E, et al. Bevacizumab shows activity in patients with low-grade serous ovarian and primary peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):1010-1014. doi:10.1097/IGC.0000000000000190
195. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):661-666. doi:10.1016/j.ygyno.2012.02.037
196. Tang M, O'Connell RL, Amant F, et al. PARAGON: A Phase II study of anastrozole in patients with estrogen receptor-positive recurrent/metastatic low-grade ovarian cancers and serous borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2019;154(3):531-538. doi:10.1016/j.ygyno.2019.06.011
197. Voutsadakis IA. Low-grade serous ovarian carcinoma: an evolution toward targeted therapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(10):1619-1626. doi:10.1136/ijgc-2019-000832
198. Rose PG, Mahdi H, Jernigan A, Yang B. Activity of Bevacizumab in Patients With Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(6):1048-1052. doi:10.1097/IGC.0000000000000742
199. Dalton HJ, Fleming ND, Sun CC, Bhosale P, Schmeler KM, Gershenson DM. Activity of bevacizumab-containing regimens in recurrent low-grade serous ovarian or peritoneal cancer: A single institution experience. *Gynecol Oncol.* 2017;145(1):37-40. doi:10.1016/j.ygyno.2017.01.027
200. Farley J, Brady WE, Vathipadiekal V, et al. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):134-140. doi:10.1016/S1470-2045(12)70572-7
201. Monk BJ, Grisham RN, Marth C, et al. The MILO (MEK inhibitor in low-grade serous ovarian cancer)/ENGOT-ov11 study: A multinational, randomized, open-label phase 3 study of binimetinib (MEK162) versus physician's choice chemotherapy in patients with recurrent or persistent low-grade serous carcinomas of the ovary, fallopian tube, or primary peritoneum. *JCO.* 2015;33(15_suppl):TPS5610-TPS5610. doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps5610

202. Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. *J Clin Oncol*. 2020;38(32):3753-3762. doi:10.1200/JCO.20.01164
203. Champer M, Miller D, Kuo DYS. Response to trametinib in recurrent low-grade serous ovarian cancer with NRAS mutation: A case report. *Gynecol Oncol Rep*. 2019;28:26-28. doi:10.1016/j.gore.2019.01.007
204. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2022;399(10324):541-553. doi:10.1016/S0140-6736(21)02175-9
205. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAFV600E Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H - PubMed. Accessed December 23, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32758030/>
206. Hollis RL, Thomson JP, Stanley B, et al. Molecular stratification of endometrioid ovarian carcinoma predicts clinical outcome. *Nat Commun*. 2020;11(1):4995. doi:10.1038/s41467-020-18819-5
207. Krämer P, Talhouk A, Brett MA, et al. Endometrial Cancer Molecular Risk Stratification is Equally Prognostic for Endometrioid Ovarian Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(20):5400-5410. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-1268
208. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Oxaliplatin plus high-dose leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX 4) in platinum-resistant and taxane-pretreated ovarian cancer: a phase II study. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):165-172. doi:10.1016/j.ygyno.2004.06.029
209. Sundar S, Symonds RP, Decatris MP, et al. Phase II trial of Oxaliplatin and 5-Fluorouracil/Leucovorin combination in epithelial ovarian carcinoma relapsing within 2 years of platinum-based therapy. *Gynecol Oncol*. 2004;94(2):502-508. doi:10.1016/j.ygyno.2004.04.020
210. Gorringer KL, Cheasley D, Wakefield MJ, et al. Therapeutic options for mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2020;156(3):552-560. doi:10.1016/j.ygyno.2019.12.015
211. A C, A N. Current practices in advance care planning: implications for oncology nurses. *Clinical journal of oncology nursing*. 2011;15(5). doi:10.1188/11.CJON.547-553
212. Hui D, Bruera E. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(3):159-171. doi:10.1038/nrclinonc.2015.201
213. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):96-112. doi:10.1200/JCO.2016.70.1474
214. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albrecht T. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):e588-e653. doi:10.1016/S1470-2045(18)30415-7
215. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, Balan S. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(7):741-749. doi:10.1001/jama.2009.1198
216. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, Lyons KD. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1438-1445. doi:10.1200/JCO.2014.58.6362
217. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(8):733-742. doi:10.1056/NEJMoa1000678

218. Haun MW, Estel S, Rücker G, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD011129. doi:10.1002/14651858.CD011129.pub2
219. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, Ripamonti CI. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol*. 2018;29(1):36-43. doi:10.1093/annonc/mdx757
220. Hoerger M, Greer JA, Jackson VA, Park ER. Defining the Elements of Early Palliative Care That Are Associated With Patient-Reported Outcomes and the Delivery of End-of-Life Care. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1096-1102. doi:10.1200/JCO.2017.75.6676
221. Landrum LM, Blank S, Chen L may, et al. Comprehensive care in gynecologic oncology: The importance of palliative care. *Gynecol Oncol*. 2015;137(2):193-202. doi:10.1016/j.ygyno.2015.02.026
222. Taylor JS, Brown AJ, Prescott LS, Sun CC, Ramondetta LM, Bodurka DC. Dying well: How equal is end of life care among gynecologic oncology patients? *Gynecol Oncol*. 2016;140(2):295-300. doi:10.1016/j.ygyno.2015.12.012
223. Karlin D, Phung P, Pietras C. Palliative care in gynecologic oncology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(1):31-43. doi:10.1097/GCO.0000000000000426
224. Cusimano MC, Sajewycz K, Harle I, et al. Acceptability and Feasibility of Early Palliative Care Among Women with Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Pilot Study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021;43(6):707-715. doi:10.1016/j.jogc.2021.03.005
225. Segev Y, Segev L, Schmidt M, Auslender R, Lavie O. Palliative care in ovarian carcinoma patients-a personalized approach of a team work: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(4):691-700. doi:10.1007/s00404-017-4484-8
226. Foote J, Lopez-Acevedo M, Samsa G, et al. Predicting 6- and 12-Month Risk of Mortality in Patients With Platinum-Resistant Advanced-Stage Ovarian Cancer: Prognostic Model to Guide Palliative Care Referrals. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(2):302-307. doi:10.1097/IGC.0000000000001182
227. Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):624-631. doi:10.1016/j.ygyno.2014.02.038
228. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):1034-1046. doi:10.1016/S1470-2045(21)00216-3
229. Jg H, Ad A, J S, Lw B, C L. Patterns of palliative care referral in platinum resistant ovarian cancer demonstrate reactive rather than proactive approach. *Gynecologic oncology reports*. 2022;43. doi:10.1016/j.gore.2022.101053
230. Promoting timely goals of care conversations between gynecologic cancer patients at high-risk of death and their providers - PubMed. Accessed January 20, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34922770/>
231. Pozzar RA, Berry DL. Communicating is analogous to caring: A systematic review and thematic synthesis of the patient-clinician communication experiences of individuals with ovarian cancer. *Palliat Support Care*. Published online May 18, 2022:1-19. doi:10.1017/S1478951522000621
232. Manual Control de síntomas en pacientes con Cáncer Avanzado y Terminal 4º Edición. Arán Ediciones. Accessed November 10, 2020. <https://ediciones.grupoaran.com/oncologia/526-Manual-Control-de-sintomas-en-pacientes-con-Cancer-Avanzado-y-Terminal-4-Edicion.html>

233. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):171-186. doi:10.1007/s12094-019-02263-z
234. Institut Català d'Oncologia. Guies i protocols. ICO-ICSPraxis. https://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/
235. Cousins SE, Tempest E, Feuer DJ. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(1). doi:10.1002/14651858.CD002764.pub2
236. Jones APM, McGauran MFG, Jagasia N, Hiscock RJ, Hyde S, Grant P. Efficacy of dexamethasone in the management of malignant small bowel obstruction in advanced epithelial ovarian cancer. *Support Care Cancer*. 2022;30(3):2821-2827. doi:10.1007/s00520-021-06694-9
237. Palliative treatment for bowel obstruction in ovarian cancer: a meta-analysis - PubMed. Accessed January 20, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445066/>
238. Molina, Kevin. OCLUSIÓ INTESTINAL MALIGNA EN EL PACIENT ONCOLÒGIC AVANÇAT. MANEIG I ACTUACIÓ. Institut Català d'Oncologia; 2022. Accessed January 23, 2023. <https://iconet.iconcologia.net/Assistencia/DocumentacioClinicaAssistencial/Documents/Oclusi%C3%B3%20intestinal%20maligna%20en%20el%20pacient%20oncol%C3%B2gic%20avan%C3%A7at.pdf#search=OCLUSIO%20INTESTINAL>
239. Sowerbutts AM, Lal S, Sremanakova J, et al. Palliative home parenteral nutrition in patients with ovarian cancer and malignant bowel obstruction: experiences of women and family caregivers. *BMC Palliative Care*. 2019;18(1):120. doi:10.1186/s12904-019-0507-5
240. Meyer L, Suidan R, Sun C, Westin S, Coleman RL, Mills GB. The management of malignant ascites and impact on quality of life outcomes in women with ovarian cancer. *Expert Rev Qual Life Cancer Care*. 2016;1(3):231-238. doi:10.1080/23809000.2016.1185369
241. Sharma S, Walsh D. Management of symptomatic malignant ascites with diuretics: two case reports and a review of the literature. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(3):237-242. doi:10.1016/0885-3924(94)00129-9
242. Barni S, Cabiddu M, Ghilardi M, Petrelli F. A novel perspective for an orphan problem: old and new drugs for the medical management of malignant ascites. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(2):144-153. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.07.016
243. Mackey JR, Wood L, Nabholtz J, Jensen J, Venner P. A phase II trial of triamcinolone hexacetonide for symptomatic recurrent malignant ascites. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(3):193-199. doi:10.1016/s0885-3924(00)00106-8
244. Macdonald R, Kirwan J, Roberts S, Gray D, Allsopp L, Green J. Ovarian cancer and ascites: A questionnaire on current management in the United kingdom. *J Palliat Med*. 2006;9(6):1264-1270. doi:10.1089/jpm.2006.9.1264
245. Kietpeerakool C, Rattananakokchai S, Jampathong N, Srisomboon J, Lumbiganon P. Management of drainage for malignant ascites in gynaecological cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD007794. doi:10.1002/14651858.CD007794.pub3
246. Chung, Michael. Treatment of malignant ascites - PubMed. Accessed January 20, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18777213/>
247. Drenaje permanente tunelizado de la ascitis maligna: experiencia inicial con el catéter PleurX® - ScienceDirect. Accessed January 20, 2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033833810002626>

248. Knight JA, Thompson SM, Fleming CJ, et al. Safety and Effectiveness of Palliative Tunneled Peritoneal Drainage Catheters in the Management of Refractory Malignant and Non-malignant Ascites. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(5):753-761. doi:10.1007/s00270-017-1872-1
249. Belfort MA, Stevens PJ, DeHaek K, Soeters R, Krige JE. A new approach to the management of malignant ascites; a permanently implanted abdominal drain. *Eur J Surg Oncol*. 1990;16(1):47-53.
250. Iyengar TD, Herzog TJ. Management of symptomatic ascites in recurrent ovarian cancer patients using an intra-abdominal semi-permanent catheter. *Am J Hosp Palliat Care*. 2002;19(1):35-38. doi:10.1177/104990910201900108
251. Rosenberg S, Courtney A, Nemcek AA, Omary RA. Comparison of percutaneous management techniques for recurrent malignant ascites. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(10):1129-1131. doi:10.1097/01.RVI.0000136828.42612.B4
252. Porcel JM, Murata P, Porcel L, Bielsa S, Pardina M, Salud A. Prevalence, clinical characteristics, and outcome of pleural effusions in ovarian cancer. *Pleura Peritoneum*. 2021;6(2):75-81. doi:10.1515/pp-2020-0152
253. Felice FD, Marchetti C, Mino AD, et al. Recurrent Ovarian Cancer: The Role of Radiation Therapy. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017;27(4). doi:10.1097/IGC.0000000000000958
254. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer, Version 5.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
255. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020;148:157-166. doi:10.1016/j.radonc.2020.04.003
256. Bansal A, Rai B, Kumar S, Suri V, Ghoshal S. Fractionated Palliative Pelvic Radiotherapy as an Effective Modality in the Management of Recurrent/Refractory Epithelial Ovarian Cancers: An Institutional Experience. *J Obstet Gynecol India*. 2017;67(2):126-132. doi:10.1007/s13224-016-0926-7
257. Jiang G, Balboni T, Taylor A, Liu J, Lee LJ. Palliative Radiation Therapy for Recurrent Ovarian Cancer: Efficacy and Predictors of Clinical Response. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(1):43-50. doi:10.1097/IGC.0000000000001139
258. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *JCO*. 2020;38(25):2830-2838. doi:10.1200/JCO.20.00818
259. Macchia G, Lazzari R, Colombo N, et al. A Large, Multicenter, Retrospective Study on Efficacy and Safety of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Ovarian Cancer (MITO RT1 Study): A Collaboration of MITO, AIRO GYN, and MaNGO Groups. *The Oncologist*. 2020;25(2):e311-e320. doi:10.1634/theoncologist.2019-0309
260. Lazzari R, Ronchi S, Gandini S, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Ovarian Cancer: A Step Toward a Drug Holiday. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2018;101(3):650-660. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.03.058
261. Mesko S, Sandler K, Cohen J, Konecny G, Steinberg M, Kamrava M. Clinical Outcomes for Stereotactic Ablative Radiotherapy in Oligometastatic and Oligoprogressive Gynecological Malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(2):403-408. doi:10.1097/IGC.0000000000000869
262. Iftode C, D'Agostino GR, Tozzi A, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy in Oligometastatic Ovarian Cancer: A Promising Therapeutic Approach. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(8):1507-1513. doi:10.1097/IGC.0000000000001324

263. Kowalchuk RO, Waters MR, Dutta SW, et al. Recursive Partitioning Analysis for Local Control Achieved With Stereotactic Body Radiation Therapy for the Liver, Spine, or Lymph Nodes. *Adv Radiat Oncol*. 2021;6(3):100612. doi:10.1016/j.adro.2020.10.025
264. Kunos C, Brindle J, Waggoner S, et al. Phase II Clinical Trial of Robotic Stereotactic Body Radiosurgery for Metastatic Gynecologic Malignancies. *Frontiers in Oncology*. 2012;2. Accessed July 29, 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2012.00181>
265. Higginson DS, Morris DE, Jones EL, Clarke-Pearson D, Varia MA. Stereotactic body radiotherapy (SBRT): Technological innovation and application in gynecologic oncology. *Gynecologic Oncology*. 2011;120(3):404-412. doi:10.1016/j.ygyno.2010.11.042
266. Deodato F, Macchia G, Grimaldi L, et al. Stereotactic radiotherapy in recurrent gynecological cancer: A case series. *Oncology Reports*. 2009;22(2):415-419. doi:10.3892/or_00000453
267. Gauduchon T, Kfoury M, Lorusso D, et al. PARP inhibitors (PARPi) prolongation after local therapy for oligo-metastatic progression in relapsed ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2023;173:98-105. doi:10.1016/j.ygyno.2023.04.002
268. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48. doi:10.3322/caac.21763
269. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist*. 2000;5(3):224-237. doi:10.1634/theoncologist.5-3-224
270. Li K, Yin R, Li Z. Frailty and long-term survival of patients with ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12:1007834. doi:10.3389/fonc.2022.1007834
271. Wildiers H, Heeren P, Puts M. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2595-2603. doi:10.1200/JCO.2013.54.8347
272. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol*. 2015;26(2):288-300. doi:10.1093/annonc/mdu210
273. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1691-1699. doi:10.1046/j.1532-5415.2001.49281.x
274. Falandry C, Pommeret F, Gladieff L, et al. Validation of the geriatric vulnerability score in older patients with ovarian cancer: an analysis from the GCIG-ENGOT-GINECO EWOC-1 study. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(3):e176-e185. doi:10.1016/S2666-7568(22)00002-2