
ICO-ICS

PRAXI

per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer epitelial d'ovari

Actualització gener de 2024

Actualització: gener de 2024 - Addendum novembre 2025 pàgina 53

Revisió interna: novembre de 2023

Revisió externa: gener de 2024

Edicions anteriors:

1a edició: juny de 2012

2a edició: novembre de 2017

3a edició: gener de 2024

ISBN:

978-84-126482-4-9 ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer epitelial d'ovari

Creative Commons



Es recomana referenciar aquesta Guia de la següent manera:

Grup de treball ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer epitelial d'ovari.
Barcelona 2024. Institut Català d'Oncologia ([enllaç](#)) (data d'últim accés: XX/XX/XXXX).

Professionals a qui va dirigida la Guia

Professionals de la xarxa oncològica catalana, oncòlegs mèdics i oncòlegs radioteràpics.

Previsió sobre l'actualització de la Guia

Es preveu revisar i actualitzar les recomanacions establertes en aquesta Guia, segons els criteris emprats en el moment de la seva elaboració, cada tres anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi a la pràctica clínica diària.

ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer epitelial d'ovari

Justificació i objectius

Actualment, s'estan produint canvis importants en l'àmbit del tractament oncològic amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques. Per aquesta raó, cal assegurar la millor utilització dels recursos disponibles tenint en compte la millor evidència possible. El gran repte actual és l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència, juntament amb un esforç continuat d'avaluació dels resultats.

En aquest cas, és clau aconseguir un lideratge clínic potent mitjançant un model basat en el consens professional i la capacitat de col·laboració entre diferents centres. Les guies de pràctica clínica (GPC) són un instrument fonamental per tal d'oferir una atenció basada en l'evidència clínica i ajudar a mantenir l'equitat terapèutica entre les pacients. Per tant, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació dels resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica de l'atenció basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen una eina fonamental per al diàleg terapèutic amb el pacient, que permeti arribar a una presa de decisions compartida. En el nostre àmbit les anomenarem ICO-ICSPraxis.

Els objectius principals d'aquesta ICO-ICSPraxi són els següents:

- Desenvolupar i difondre aquesta ICO-ICSPraxi per tal d'homogeneïtzar el tractament del càncer epitelial d'ovari (CEO).
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre les pacients tractades en els diferents centres participants.
- Implementar i avaluar els resultats de la terapèutica en les pacients amb càncer epitelial d'ovari tractades d'acord amb les recomanacions d'aquesta Guia.

Identificació de la població d'estudi

Pacients adultes diagnosticades de càncer epitelial d'ovari.

Equip de Desenvolupament de la Guia

Autors

Maria Alcalde Rodrigo. Farmacèutica adjunta. Servei de Farmàcia. ICO-Badalona

Maite Antonio Rebollo. Unitat d'Oncohematogeriatria. ICO.

Judith Balmaña Gelpí. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Maria Pilar Barretina Ginesta. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Girona.

Anna Carbó Bagué. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Girona

Maria Josep Carreras Soler. Farmacèutica adjunta. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona

Patricia Cruañas i Gutiérrez. Infermera gestora de casos. Unitat Funcional de Ginecologia i Urologia Oncològica.

Orland Díez Gibert. Àrea de Genètica Clínica i Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Grup de Genètica del Càncer Hereditari (VHIO).

Lorena Fariñas Madrid. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Jennifer Garrillo Cepeda. Oncòloga Mèdica. Unitat de Suport i Cures Pal·liatives. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Marta Gil Martín. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet.

Silvia Guerra Prió. Farmacèutica adjunta. Servei de Farmàcia. ICO-Girona.

Concepción Lázaro García. Oncòloga Mèdica. Unitat de diagnòstic molecular. ICO-L'Hospitalet.

Irene Mangues Bafalluy. Farmacèutica adjunta. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Paola Murata Yonamine. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Maria Montserrat Olmo Plaza. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet.

Sara Otero Torres. Farmacèutica adjunta. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet.

Beatriz Pardo Burdalo. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet.

Marga Romeo Marín. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Badalona.

Milica Stefanovic. Oncòloga Radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-L'Hospitalet.

Iris Teruel García. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Badalona

Coordinació

Olalla Montero Pérez. Coordinadora del Projecte ICO-ICSPraxis. Farmacèutica especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet.

Beatriz Pardo Burdalo. Oncòloga Mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet

Consuelo Jordán de Luna. Coordinadora del Projecte ICO-ICSPraxis. Farmacèutica especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet.

Support editorial

Marta Fontanet Bassas

Col·laboradors

Ramona Vergés Capdevila. Oncòloga Radioterapeuta. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Grup de Diagnòstic per la imatge

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

Xarxa d'atenció farmacèutica.

Membres

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

Revisors externs

Alejandro Pérez Fidalgo. Servei d'Oncologia i Hematologia. Institut d'Investigació Sanitària de l'Hospital Clínic de València (INCLIVA). Hospital Clínic Universitari. València.

Responsables de l'àrea d'evidència

Francesc Soler Rotllant. Direcció de Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Ricard Mesía Nin. Direcció de Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia. ICO-Badalona.

Josep Taberner Caturla. Direcció Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Responsable de Direcció

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

Vicent Valentí Moreno. Direcció Assistencial Corporativa. Institut Català d'Oncologia.

Conflicte d'interessos

Els autors han realitzat una declaració de conflicte d'interessos.

No hi ha hagut cap mena de finançament extern i les entitats que financen l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses en aquesta Guia.

Revisió de la literatura: fonts consultades

Fonts per localitzar altres GPC

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

Bases de dades

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

Metodologia de revisió sistemàtica de l'evidència científica i gradació de l'evidència

Les diferents preguntes clíniques de la patologia es distribueixen entre els autors.

En general, es prefereix descriure els fonaments de les recomanacions en dues escales: una que descriu el nivell d'evidència científica i una altra, el grau de la recomanació.

Nivells d'evidència segons ESMO¹

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència, com a mínim, d'un assaig clínic de qualitat metodològica, aleatoritzat, controlat, amb poc potencial de biaix o de metaanàlisi d'assaigs clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assaigs clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metaanàlisi d'aquest tipus d'assaigs o assaigs amb heterogeneïtat.
III	Estudis prospectius de cohorts.
IV	Estudis retrospectius de cohorts o estudis de casos-control.
V	Estudis sense grup de control, informes de casos i opinions d'experts.

Graus de recomanació segons ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt quant a l'eficàcia amb benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat quant a l'eficàcia, però amb un benefici clínic limitat. Generalment recomanat.
C	Evidència insuficient quant a l'eficàcia o el benefici no compensa els riscos o els desavantatges (esdeveniments adversos i costos). Opcional.
D	Nivell d'evidència moderat (o evidència no consistent) per manca d'eficàcia o resultat final advers. Generalment no recomanat.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per manca d'eficàcia o resultat final advers. No cal recomanar.

Llistat d'abreviacions

ADN	Àcid desoxirribonucleic
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BED	Dosi biològica efectiva
BRCAm	Mutació en el gen BRCA
BRCAwt	BRCA <i>wild-type</i> (sense mutació)
CBDCA	Carboplatí
CDDP	Cisplatí
CEO	Càncer epitelial d'ovari
CI	Cirurgia d'interval
CO	Càncer d'ovari
CRS	Escala de resposta a la quimioteràpia
DLP	Doxorubicina liposomal pegilada
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ERES	<i>Enhanced Recovery After Surgery</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
G8	<i>Geriatric 8</i>
gBRCAm	Mutació germinal en el gen BRCA
GCIG	<i>Gynecologic Cancer Intergroup</i>
HRD	Deficiència de recombinació homòloga
HRP	Recombinació homòloga competent
ILT	Interval lliure de tractament
ILTp	Interval lliure de tractament amb platí
IPA	Infermeria de pràctica clínica avançada
iPARP	Inhibidors de PARP
IQ	Intervenció quirúrgica
IV	Administració intravenosa
KELIM	Constant K de la taxa d'eliminació del CA 125
LOH	Pèrdua d'heterogozitat
ME	Malaltia estable
NASA	Societat Americana d'Anestesiologia
NGS	Seqüenciació de nova generació
OMS	Organització Mundial de la Salut
OR	Administració oral
PADES	Programa d'Atenció Domiciliària i Equips de Suport
PARP	Enzim poli-(ADP ribosa)-polimerasa
PET-TC	Tomografia per emissió de positrons – tomografia computada
PS	<i>Performance Status</i>
PTV	Volum diana planificat
QT	Quimioteràpia
QTA	Quimioteràpia adjuvant
QTNA	Quimioteràpia neoadjuvant
QTNP	Quimioteràpia no basada en platí
QTP	Quimioteràpia basada en platí

RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RH	Recombinació homòloga
RO	Resposta objectiva
SABR	Radioteràpia ablativa estereotàctica
SBRT	Radioteràpia corporal esterotàctica
SG	Supervivència global
SGO	Societat de ginecologia oncològica
SLP	Supervivència lliure de progressió
SOBP	Salpingo-ooforectomia bilateral profilàctica
SRS	Radiocirurgia estereotàctica
STIC	Carcinoma serós intraepitelial a les trompes uterines
TC	Tomografia computada
TNM	Tumor, gangli limfàtic i metàstasi
TR	Taxa de resposta
UCG	Unitat de Consell Genètic
UFGO	Unitats Funcionals Gineoncològiques
VES-13	<i>Vulnerable Elderly Survey</i>
VGI	Valoració Geriàtrica Integral
VTM	Volum tumoral macroscòpic

Índex

A. Introducció al càncer epitelial d'ovari.....	13
A.1. Epidemiologia.....	13
A.2. Diagnòstic molecular.....	13
A.3. Càncer hereditari.....	16
B. Cirurgia: estadificació quirúrgica, criteris de resecabilitat i neoadjuvència.....	18
C. Tractament.....	23
C.1. Estadis inicials: indicacions de tractament adjuvant.....	23
C.2. Estadis avançats en primera línia.....	28
C.2.1. Primera línia de quimioteràpia.....	28
C.2.2. Integració de biomarcadors i tractament de manteniment.....	39
C.2.3. Pacients amb estat de deficiència de recombinació homòloga desconegut..	43
D. Recaiguda.....	47
D.1. Tractament quirúrgic.....	48
D.2. Tractament sistèmic.....	48
D.2.1. Pacients per a les quals el platí és la millor opció.....	48
D.2.2. Pacients per a les quals el platí NO és la millor opció.....	60
E. Histologies poc freqüents.....	64
E.1. Carcinoma de cèl·lules clares.....	64
E.2. Carcinoma serós de baix grau.....	65
E.3. Carcinoma endometriode de baix grau.....	66
E.4. Carcinoma mucinos d'ovari.....	66
F. Abordatge multidisciplinari del pacient amb càncer d'ovari.....	68
F.1. Actuacions del personal d'infermeria de pràctica avançada a la Unitat Funcional de Gineoncologia.....	68
F.2. Visites de seguiment i valoració del personal d'infermeria.....	69
F.4. Atenció pal·liativa en el càncer d'ovari.....	70
F.4.1. Maneig de símptomes específics.....	71
F.5. Radioteràpia en el càncer d'ovari.....	75
Radioteràpia pal·liativa.....	75
Radioteràpia corporal estereotàctica de rescat.....	75
Conclusió.....	77
F.6. Oncogeriatría.....	80

Annex 1. Seguiment.....	81
Annex 2. Definició dels diferents esquemes de quimioteràpia inclosos a la Guia.....	83
Annex 3. Escales més utilitzades en la valoració geriàtrica	85
Annex 4. Proposta de circuit de valoració geriàtrica	86
Annex 5. Eines de cribratge	87
Annex 6. Proposta d'indicadors per tal d'avaluar el seguiment dels resultats	89
Bibliografia	90

A. Introducció al càncer epitelial d'ovari

A.1. Epidemiologia

El càncer d'ovari (CO) és la vuitena neoplàsia més freqüent en la dona a nivell mundial i és la principal causa de mort per neoplàsia ginecològica.²⁻³

Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), la tendència de la mortalitat del CO a escala global ha experimentat una disminució entre els anys 2002 i 2012 a Europa (del 5,76 l'any 2002 al 5,19 l'any 2012) i als Estats Units (del 5,76 l'any 2002 al 4,85 l'any 2012). A Europa, s'ha observat una disminució de la mortalitat més pronunciada en dones joves (20-49 anys), mentre que en persones grans s'observa una estabilització.⁴ La mediana de la supervivència a cinc anys és del 38 % segons les dades de l'estudi EUROCARE-5.⁵⁻⁶

A Espanya, s'estima que l'any 2022 es van diagnosticar 3.600 nous casos de CO, essent la setena causa de mort per càncer en dones després del càncer de mama, pulmó, còlon, pàncrees, teixit limfàtic i dels tumors de localitzacions mal definides, secundaris o no especificats.⁷

A Catalunya, en el període 2008-2012 es van diagnosticar 451 pacients amb CO (3,03 % del total) amb una mitjana d'edat de 62,6 anys, representant el 7è càncer en freqüència en dones. En el període 2008-2013 van morir 276 dones per CO, essent la 7a causa de mort per càncer després del càncer de mama, colorectal, pulmonar, de pàncrees, d'estómac i de fetge. Des de l'any 1994, la incidència va disminuir un 1,6 % mentre que la mortalitat va disminuir un 1,8 % anual. Durant el període 2000-2007, la supervivència relativa al cap de 5 anys va ser del 40,5 %.⁸

Factors de risc

Està establert que una dona amb una història familiar de CO té més risc de ser diagnosticada amb aquesta malaltia. A l'Apartat A.3. Càncer hereditari s'ampliarà aquesta afirmació.

D'altra banda, la història reproductiva de la dona també influeix en el risc de CO. Una metaanàlisi va reportar una reducció significativa del risc en pacients que van presentar la menarquia amb més edat i una anàlisi de cohorts combinades va confirmar aquest resultat, però només en relació amb el càncer d'ovari de cèl·lules clares. L'evidència és més consistent amb l'edat a la menopausa, tot observant que cada augment de 5 anys d'edat a la menopausa està associat a un increment del 6 % del risc de CO amb un efecte més potent en el càncer endometriode i en les de cèl·lules clares (19 % i 13 %, respectivament). Les dones que han donat a llum tenen un risc reduït de càncer d'ovari i cada naixement està associat a una reducció entre el 10 % i el 20 %. També s'ha observat a diversos estudis epidemiològics una associació inversa entre la lligadura de trompes i el càncer d'ovari, amb una reducció del risc entre el 20 % i el 30 %. Una història d'endometriosis s'ha associat a un risc augmentat entre 2 i 3 vegades de càncer endometriode i de cèl·lules clares.⁹

A.2. Diagnòstic molecular

S'ha descrit que un 15 % de les pacients amb càncer d'ovari serós d'alt grau presenten una mutació germinal en els gens BRCA1/2 i, aproximadament, un 7 % presenten una mutació somàtica en aquests gens, mentre que fins a un 28 % addicional presenten deficiència de recombinació homòloga (HRD, per

les seves sigles en anglès), fins i tot sense presentar mutacions en BRCA1/2, i poden presentar mutacions somàtiques o germinals en d'altres gens implicats en la reparació homòloga de l'ADN.¹⁰⁻¹³ En global, fins a un 50 % d'aquests tumors presenten alteracions moleculars que impliquen una HRD. Aquests tumors són més susceptibles a la quimioteràpia basada en agents mutagènics, com ara els platins, i als agents inhibidors de l'enzim poli-(ADP ribosa)-polimerasa (PARP, per les seves sigles en anglès), gràcies al fenomen de letalitat sintètica.¹⁴⁻¹⁵

Actualment, l'European Society for Medical Oncology (ESMO) i l'European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) recomanen realitzar un estudi genètic en línia germinal dels gens BRCA1/2 a totes les pacients amb càncer epitelial d'ovari no mucinosos.¹⁶ Així mateix, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomana fer un estudi en sang a totes les dones amb un diagnòstic de càncer epitelial d'ovari per tal de detectar variants germinals en BRCA1/2 o d'altres gens associats al càncer d'ovari. Segons l'ASCO, en dones no portadores d'una variant en BRCA1/2 a la línia germinal, cal fer una anàlisi en mostra de tumor per identificar variants somàtiques. Les dones amb càncer epitelial d'ovari s'han de sotmetre a aquestes proves en el moment del diagnòstic.¹⁷

L'anàlisi de l'HRD és complexa i requereix bona validació tècnica. Hi ha diferents solucions comercials o desenvolupades per laboratoris particulars, que tenen com a denominador comú un estudi genòmic exhaustiu per a determinar la integritat genòmica més una anàlisi completa dels gens relacionats amb la predisposició genètica al càncer d'ovari (BRCA1, BRCA2, BRIP1, PALB2, RAD51C i RAD51D).¹⁸

En els darrers consensos de diagnòstic i tractament de càncer d'ovari avançat, es recomana determinar l'estat de BRCA i de l'HRD en el moment del diagnòstic per tal de definir l'estratègia terapèutica en primera línia.¹⁸

Criteris d'estudi germinal després d'un estudi de seqüenciació tumoral

L'estudi tumoral és cada vegada més freqüent en la valoració terapèutica de les pacients oncològiques. Si s'inicia l'estudi en teixit tumoral i es detecta una variant patogènica o probablement patogènica, cal determinar-ne la presència en línia germinal per identificar un origen somàtic o també germinal. Si no es detecten variants en el tumor, són necessàries proves addicionals, tot estudiant en línia germinal els gens implicats en la predisposició hereditària al càncer d'ovari, tenint en compte la possibilitat que la pèrdua al·lèlica (LOH) o la reversió hagin impedit la detecció d'una variant germinal en el teixit tumoral.

En qualsevol cas, l'informe de laboratori ha de fer constar el tipus de proves realitzades en cada teixit. D'altra banda, si es fan estudis en línia germinal, l'assessorament genètic previ a les pacients ha d'incloure les implicacions de les troballes en línia germinal, pel risc de càncer per a les pacients i els seus familiars.

Segons les guies ESMO i ACMG, no tots els gens analitzats somàticament han de ser objecte d'anàlisi germinal, ja que la seva utilitat clínica en alguns casos pot ser controvertida, com en el cas del gens de penetrància moderada. En cas que la mutació somàtica detectada aparegui en un gen de risc moderat, però amb una freqüència al·lèlica elevada, cal fer una valoració individual segons la història personal, familiar i la utilitat clínica de la variant.

Taula 1. Gens que l'ESMO recomana analitzar en línia germinal segons la freqüència al·lèlica tumoral reportada.¹⁹

	Qualsevol tipus de tumor		Només tipus de tumors associats
Diagnòstic a qualsevol edat	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
Diagnòstic d'edat < 30 anys	RB1 APC		TP53 (c) NF1

(a) Cal excloure els tumors renals.

(b) Cal incloure MUTYH per a l'anàlisi de la línia germinal, però només cal informar i fer seguiment en cas de detectar dues variants patogèniques.

(c) Cal excloure els tumors cerebrals.

Per tal de poder valorar correctament la indicació o no d'estudi en línia germinal, tant l'equip d'assessorament genètic com el de diagnòstic molecular del programa necessiten disposar de l'informe de l'estudi somàtic, que ha d'incloure una informació mínima.

En el cas que es faci un informe de seqüenciació de nova generació (NGS, per les sigles en anglès), aquest hauria de contenir la informació següent:

- Gens estudiats.
- Nomenclatura correcta de la mutació detectada.
- Tipus de mostra analitzada (tumor, biòpsia líquida, sang).
- Classificació de la variant detectada (VUS, PPAT/PAT).
- Freqüència al·lèlica de la variant: es considera recomanable fer un estudi genètic en línia germinal quan la freqüència al·lèlica és > 20 % per a les delecions/insercions i ≥ 30 % per a les puntuals.

Una vegada obtinguda aquesta informació, es presenta el cas al comitè de patologia molecular del centre respectiu, que ha de valorar la indicació d'estudi germinal i la seva derivació a la Unitat de Consell Genètic (UCG) corresponent.

A.3. Càncer hereditari

Derivació a la Unitat de Consell Genètic

Un dels objectius de les Unitats de Consell Genètic és detectar individus amb alta probabilitat de desenvolupar un càncer a conseqüència d'alteracions genètiques a l'ADN. Aquesta identificació permet plantejar mesures de prevenció per tal de disminuir l'impacte del càncer en aquest grup de risc.

La majoria dels casos de càncer d'ovari són esporàdics, sense implicacions familiars, i s'estima que entre un 13 % i un 18 % es relacionarien amb la presència de variants patogèniques en gens de susceptibilitat. Estudis casos-control han permès identificar almenys 11 gens de susceptibilitat, i les mutacions en BRCA1 o BRCA2 són les responsables de fins a un 15 % dels casos.²⁰⁻²²

L'existència de tractaments diana per al càncer d'ovari en casos amb susceptibilitat genètica juntament amb les alternatives en prevenció i l'elevada presència de variants patogèniques, van portar el Consens Català en Càncer Hereditari a definir el diagnòstic de càncer epitelial d'ovari invasiu no mucinos com a criteri per a la realització de l'estudi genètic.²³ Per aquest motiu, actualment s'aconsella que totes les pacients amb aquest diagnòstic siguin derivades a una UCG per tal de rebre assessorament genètic i fer la presa de decisions informada al respecte. La presència d'una alteració genètica identificada en una anàlisi tumoral no es considera determinant per dirigir la indicació de l'estudi genètic germinal. S'aconsella consultar prèviament amb el laboratori o la unitat clínica de càncer hereditari de referència.

Actualment, el panell en càncer d'ovari inclou els gens BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, BRIP1, RAD51C, RAD51D i PALB2. Tant els criteris com els gens de susceptibilitat es continuen revisant periòdicament i estan subjectes a modificacions segons la nova evidència científica que es va generant.

Detecció precoç de tumors primaris en pacients amb mutació germinal

El risc de presentar càncer d'ovari al llarg de la vida varia segons el gen de susceptibilitat alterat. A la Taula 1 es recull tant el risc com l'edat mitjana d'aparició.

Actualment, el cribratge de càncer d'ovari es considera com a mesura temporal a l'edat en què estaria indicada la cirurgia reductora i fins a la seva realització. A la majoria de les guies internacionals es planteja la realització d'una ecografia transvaginal amb periodicitat semestral o anual i amb la determinació del CA 125 en sang. L'edat inicial és variable, segons la història familiar i el gen alterat.

Taula 2. Gens inclosos en el panell en el càncer d'ovari i risc associat.²⁴⁻²⁸

Gens	Risc de CO als 80 anys (%)	Mitjana d'edat en el diagnòstic (anys)
BRCA1	44	54
BRCA2	17	59
RAD51C/RAD51D	5-12	Postmenopausa
PALB2	2-5	Postmenopausa
BRIP1	5,8	63,8
MLH1	4-20	45
MSH2	8-38	43
MSH6	1-13	46

CO = càncer d'ovari

Cirurgia reductora de risc

La indicació de cirurgia reductora de risc s'ha de plantejar dins del procés d'assessorament per part d'un professional especialitzat en la predisposició hereditària al càncer.

La salpingo-ooforectomia bilateral profilàctica (SOBP) ha demostrat una reducció substancial del risc de càncer d'ovari en les pacients portadores de variants patogèniques tant en BRCA1 com en BRCA2, així com una disminució de la mortalitat.²⁹⁻³⁰ Per aquest motiu, es planteja aquesta intervenció a totes les pacients portadores que ja hagin complert el seu desig genèsic. L'edat de realització depèn de la mateixa manera del gen afectat i de la història familiar, i es preveu entre els 35-40 anys per a les portadores de BRCA1 i entre els 40-45 anys per a les portadores de BRCA2. En la resta dels casos es pot proposar en el moment de la perimenopausa, tret que la història familiar mostri casos en edats més primerenques.

En les pacients sense patologia oncològica de base hormonosensible es pot valorar el tractament hormonal substitutiu fins als 50 anys, si així ho desitgen.

La SOBP ha demostrat reduir també la mortalitat en pacients portadores de variant patogènica en BRCA1 o en BRCA2 afectades prèviament per càncer de mama, HR = 0,32 (IC95%: 0,26-0,39; $p = 0,001$).³⁰ Tenint en compte aquest benefici, la SOBP es pot plantejar de forma sincrònica al maneig del tumor de mama o en diferit, d'acord amb les preferències de la pacient i l'edat en el moment del diagnòstic.

Trobada del carcinoma serós intraepitelial a les trompes uterines

La trobada del carcinoma serós intraepitelial a les trompes uterines (STIC, per les seves sigles en anglès) s'ha descrit fins a un 2,8 % dels casos de SOBP en portadores de BRCA1 i de BRCA2.³¹ La seva presència suggereix un risc més gran de desenvolupar malaltia peritoneal, per la qual cosa s'ha de valorar amb les pacients la possibilitat de continuar els controls amb ecografia transvaginal.

B. Cirurgia: estadificació quirúrgica, criteris de resecabilitat i neoadjuvència

L'estadificació del CO és quirúrgica. La classificació per estadis és la mateixa per al càncer d'ovari, de trompa de Fal·lopi i càncer peritoneal primari segons el sistema d'estadificació tumor, gangli limfàtic i metàstasi (TNM) i de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), 8a edició, de l'any 2017.³²

Aquesta cirurgia, anomenada 'd'estadificació', ha de ser practicada per un ginecòleg entrenat i amb prou experiència en la cirurgia del CO.³³⁻³⁶

Tant el pronòstic com el tractament posterior del CO estan determinats per l'estadificació de la malaltia i el resultat de la cirurgia de citoreducció.³⁷⁻³⁹

La supervivència a cinc anys de les pacients amb CO en estadis inicials (I-IIA) varia entre el 37 % i el 85 % en funció de les diferents sèries publicades. En estadis avançats, les sèries són més uniformes, amb una supervivència a cinc anys d'aproximadament el 45 % en l'estadi III i < 5 % en l'estadi IV.⁴⁰⁻⁴¹

La metodologia recomanada per tal d'estadificar una pacient amb CO ha d'incloure els passos següents:

1. Inspecció curosa de tota la cavitat intraabdominal i palpació de totes les superfícies peritoneals.
2. Rentat peritoneal per a l'avaluació citològica.
3. Histerectomia abdominal total.
4. Salpingo-ooforectomia bilateral.
5. Omentectomia completa.
6. Apendicectomia (en cas de sospita o confirmació d'histologia mucinosa o histologia desconeguda).
7. Biòpsia i/o resecció de qualsevol lesió sospitosa de metàstasi tumoral o adherència.
8. Biòpsia a cegues (> 2) del peritoneu vesical, els fons de sac rectouterins, els dos espais parietocòlics i la fossa ovàrica del costat afectat.
9. Avaluació i biòpsia de les dues superfícies diafragmàtiques (> 2 mostres).
10. Mostratge ganglionar i/o limfadenectomia pèlvica bilateral i paraaòrtica.
11. Resecció de la malaltia amb un esforç quirúrgic màxim.

En estadis inicials, la realització d'una limfadenectomia pèlvica i paraaòrtica sistemàtica millora la detecció de ganglis metastàtics segons els resultats d'una metaanàlisi que va incloure quatre estudis retrospectius i un estudi aleatoritzat, amb un benefici en l'SG, però no en la supervivència lliure de progressió (SLP).⁴²

Quant a la limfadenectomia pèlvica i paraaòrtica en malaltia avançada, es van realitzar 2 estudis prospectius, aleatoritzats. El primer va reclutar 427 pacients diagnosticades en estadis IIIB-IV a les quals es va aleatoritzar a una limfadenectomia pèlvica i paraaòrtica sistemàtica vs. exèresi de només adenopaties bulky.⁴³ L'estudi va demostrar un benefici en SLP, però no en la supervivència global (SG). En el segon estudi es van reclutar 647 pacients diagnosticades amb estadis IIB-IV i pacients que van presentar ganglis normals tant en el moment previ a la cirurgia com durant la cirurgia.⁴⁴ L'estudi no va observar un benefici de la limfadenectomia ni en la supervivència lliure de progressió ni en la supervivència global, tot associant-se a una incidència més gran de complicacions postoperatòries.

Tractament quirúrgic

La cirurgia, a més a més d'aportar el diagnòstic anatomopatològic de certesa i ser la base de l'estadificació, és la base del tractament del CO.

Abans de la cirurgia i/o quimioteràpia (QT) cal efectuar un estudi bioquímic i hematològic complet, un estudi de la funció renal i hepàtica, un estudi d'extensió radiològic mínim amb tomografia computada (TC) cervicotoracoabdominopelviana amb contrast i un estudi dels marcadors HE4 i CA 125 en sèrum. S'han de valorar altres exploracions complementàries (marcadors CEA, CA 19.9 i estudi digestiu) si se sospita d'un altre tipus d'histologia o origen tumoral, o la tomografia per emissió de positrons-tomografia computada (PET-TC) atès el seu alt impacte en la modificació de la estratègia terapèutica.⁴⁵⁻⁴⁶

Des de la 4a Conferència de Consens sobre el càncer epitelial d'ovari, es considera 'cirurgia òptima' (0 malaltia residual) aquella en què no hi ha malaltia residual macroscòpica i 'cirurgia subòptima' (> 0 malaltia residual) aquella que presenta malaltia residual macroscòpica.⁴⁷

Estadis inicials FIGO I i IIA

Es recomana completar la cirurgia d'estadificació. Només en aquelles pacients joves que vulguin preservar la fertilitat seria possible, si es tracta de tumors localitzats unilaterals (estadis IA, G1, G2), practicar una salpingo-ooforectomia unilateral sense augmentar el risc de recurrència. Però, és obligat practicar una biòpsia de l'ovari contralateral si la inspecció de l'ovari restant no és normal.⁴⁸⁻⁵⁰

Estadis avançats FIGO IIB-IIIIC i IV

En primer lloc, cal fer una valoració de la resecabilitat (estudi d'imatge i laparoscòpia) per determinar si el tumor és resecable d'entrada, tenint sempre en compte que l'objectiu és la cirurgia òptima. Fins i tot en l'estadi IV, en el qual només disposem de dades retrospectives, la cirurgia citoreductora suposa un benefici en l'SG i l'SLP.⁵¹⁻⁵²

Els criteris que contraindiquen la citoreducció abdominal primària (criteris d'irresecabilitat) són:⁵³

- Infiltració profunda difusa de l'arrel del mesenter de l'intestí prim.
- Carcinomatosi difusa de l'intestí prim que involucri parts tan grans que la resecció provocaria síndrome de l'intestí curt (intestí romanent menys d'1,5 m).
- Afectació difusa/infiltració profunda de l'estómac/duodè (és possible una resecció limitada), i o bé del cap o del tram mitjà del pàncrees (es pot resecar la cua del pàncrees).
- Afectació del tronc celíac, artèries hepàtiques, artèria gàstrica esquerra (els ganglis celíacs poden resecar-se).

Estadis IVB en què la resecció de les M1 no sigui factible.

Es recomana revisió sistemàtica de criteris d'irresecabilitat radiològics en comitè multidisciplinari abans de practicar qualsevol cirurgia (nivell d'evidència V).⁵⁴

Tractament neoadjuvant

Tal com hem assenyalat anteriorment, la citoreducció òptima és el principal factor pronòstic amb impacte en la supervivència en les pacients amb CO avançat. Tot i això, la cirurgia òptima s'aconsegueix únicament en el 50 % de les pacients. Els factors que incideixen en aquests resultats depenen de les característiques de la pacient (edat i patologia associada), la biologia del tumor (ascitis, disseminació ganglionar extensa, etc.), així com de l'experiència de l'equip quirúrgic (s'obté més citoreducció en els centres que compten amb equips multidisciplinaris i especialitzats en cirurgia de càncer d'ovari). A més, per aconseguir cirurgies òptimes es necessiten freqüentment tècniques quirúrgiques agressives amb una morbmortalitat associada elevada. Per aquest motiu, la comunitat científica va posar en marxa estudis per tal de valorar els avantatges del tractament de quimioteràpia neoadjuvant (QTNA) en el CO avançat.

L'any 2010, Vergote *et al.* va publicar el primer estudi prospectiu i aleatoritzat que va valorar de forma pura la indicació de la QTNA seguida de cirurgia d'interval (CI) i posteriorment 3 cicles més de quimioteràpia, en comparació amb l'estàndard de tractament (cirurgia de citoreducció màxima inicial seguida de 6 cicles de quimioteràpia de primera línia).⁵⁵ El disseny estadístic va ser de no inferioritat i l'objectiu primari va ser l'SG. Entre l'any 1998 i l'any 2006, es van aleatoritzar 670 pacients amb diagnòstic de CO/primari tubàric/primari peritoneal d'estadi IIIC-IV. L'hazard ratio (HR) va ser de 0,98 (IC90%: 0,84-1,13; $p = 0,01$ per a no inferioritat). Posteriorment, es va publicar l'estudi CHORUS de Fase III amb 552 pacients reclutades entre els anys 2004 i 2010 a hospitals britànics i neozelandesos amb un disseny molt similar al de Vergote *et al.*⁵⁶ Ambdós estudis van concloure que la QTNA i cirurgia d'interval no és una estratègia inferior a la cirurgia primària seguida de QT en termes d'SG i d'SLP, i que la neoadjuvència ofereix menys morbiditat i mortalitat associades al tractament. Tot i això, s'han formulat diverses crítiques en ambdós estudis: la baixa taxa de citoreducció òptima global, els pobres resultats en SG (al voltant de 22-30 mesos), els temps quirúrgics curts i la manca de correlació entre l'augment del nombre de cirurgies òptimes associat a la neoadjuvència (~77 % i ~42 %) i l'augment de la supervivència. A més, en el primer estudi, les pacients amb masses inicials inferiors a 5 cm van obtenir una SG lleugerament superior amb la cirurgia primària (HR = 0,64; IC95%: 0,45-0,93).

L'estratègia de la QTNA continua sent controvertida en pacients aparentment resecables i operables d'entrada, ja que, tot i associar-se a una morbmortalitat quirúrgica menor, pot exercir un impacte negatiu en la supervivència. S'ha de considerar una estratègia vàlida per a pacients d'entrada no resecables (amb alt risc de residu tumoral > 1 cm) o bé inoperables (aquelles que presenten alt risc quirúrgic).

Les guies de l'SGO i l'ASCO de l'any 2016 recomanen practicar cirurgia primària a les pacients operables i amb baixa possibilitat de quedar amb malaltia residual ≤ 1 cm. Per tant, un dels punts clau és la valoració de la resecabilitat, que hauria de ser practicada per un equip interdisciplinari abans d'iniciar qualsevol tractament oncològic.⁵⁷ Pel que fa a la valoració de la no operabilitat, s'han associat alguns factors a un augment de la morbiditat postquirúrgica: l'edat, una valoració ASA de 3-4, albúmina baixa, gran complexitat quirúrgica i els estadis IV.⁵⁸ És imprescindible disposar d'una biòpsia en el moment del diagnòstic per a una planificació correcta del tractament multidisciplinari.

Recomanacions de tractament

- A. Totes les pacients diagnosticades amb CO s'han de tractar amb cirurgia d'estadificació inicial amb l'objectiu d'aconseguir una citoreducció òptima inicial sempre que el seu estat ho permeti.
- B. En pacients amb CO FIGO IIIB-C o IV, gran volum de malaltia en el moment del diagnòstic, fràgils o amb mal estat nutricional (albúmina < 2,5 mg/dL) en les quals no es consideri possible una citoreducció òptima inicial, el grup d'experts recomana 3-4 cicles de QTNA seguits de cirurgia d'interval i quimioteràpia després de la cirurgia fins a completar 6 cicles.

L'esquema d'elecció és paclitaxel (175 mg/m²) + CBDCA (AUC 5-6) (nivell d'evidència IA).

Es recomana una revisió sistemàtica dels criteris d'irreseabilitat radiològics per part d'un comitè multidisciplinari abans de practicar qualsevol cirurgia (nivell d'evidència V). Es recomana la cirurgia de citoreducció en centres de referència.^{54,59}

La QTNA no està recomanada d'entrada en histologies de menor quimiosensibilitat (de baix grau, mucinosos, cèl·lules clares) per la seva baixa taxa de resposta (TR).

Taula 3. Estudis de QT en estadis avançats-neoadjuvència.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
55	Vergote <i>et al.</i> NEJM, 2010	Fase III EIIIC/EIV	Cirurgia citoreducció inicial respecte a IC post-QTNA (n = 670)	Objectiu primari: SG (m): 29 vs. 30; $p = 0,01$ HR = 0,98 (0,84–1,13) Objectiu secundari: 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 amb malaltia residual > 1 cm post-IQ primària.	CDDP + ciclofosfamida x 3 cicles, seguit de nova cirurgia citoreducció i posteriorment 3 cicles més (n = 140) CDDP + ciclofosfamida x 6 cicles (n = 138)	Objectiu primari: SG: 26 vs. 20; $p = 0,012$ Objectiu secundari: SLP: 18 vs. 13
56	Kehoe <i>et al.</i> Lancet, 2015 (CHORUS)	Fase III, aleatoritzat, controlat, de no inferioritat.	QT postoperatòria: cirurgia + 6 cicles de CBDCA + paclitaxel (n = 276). vs. QT perioperatòria: 3 cicles de CBDCA + paclitaxel + cirurgia + 3 cicles CBDCA + paclitaxel (n = 274)	Objectiu primari: SG (mdna.): 22,6 mesos QT postoperatòria vs. 24,1 mesos QT perioperatòria HR = 0,87 (IC95%: 0,72–1,05); $p > 0,05$ a favor de QT perioperatòria
60	Rose G <i>et al.</i> NEJM, 2004 (GOG)	Fase III FIGO III/IV amb > 1 cm de malaltia residual post-IQ.	Paclitaxel + CDDP x 3 cicles seguit de cirurgia citoreducció secundària i post-QT vs. Paclitaxel + CDDP exclusiva (n = 550; 448 aleat.)	Objectiu primari: SG (m): 33,9 vs. 33,7; $p = 0,92$ HR = 0,98 (0,78–1,24)

Aleat. = aleatoritzades; CBDCA = carboplatí; CDDP = cisplatí; HR = hazard ratio; IC = interval de confiança; m = mesos; QT = quimioteràpia; QTNA = quimioteràpia neoadjuvant; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió.

C. Tractament

C.1. Estadis inicials: indicacions de tractament adjuvant

El benefici de la QT en estadis inicials no està demostrat clarament i únicament les pacients amb determinats factors de risc es beneficien d'aquest tractament.

En primer lloc, atès que el nombre de pacients és reduït i el seu pronòstic és millor que en les situacions de malaltia avançada, és difícil completar estudis amb prou poder estadístic per trobar diferències significatives entre les branques. En aquest sentit, molts dels estudis publicats són antics i les exigències quirúrgiques d'estadificació molt variables. De fet, s'ha plantejat com a hipòtesi que les pacients que més es beneficien de la QT són aquelles en què la cirurgia és menys exhaustiva, ja que tenen més risc de ser estadis III ocults.

D'altra banda, en els estadis inicials del CO trobem una major varietat d'histologies i graus tumorals que en els estadis avançats. Hi ha més incidència de tumors de baix grau, mucinosos i carcinomes de cèl·lules clares, i un menor percentatge de carcinomes serosos. Aproximadament, el 90 % dels tumors que s'estenen al peritoneu o als ganglis són d'alt grau i el 72 % dels tumors en estadis IA-IIA són de baix grau.

Les pacients amb estadis inicials de baix risc (estadi IA de baix grau) presenten una SG a cinc anys superior al 90 % només amb cirurgia i, per tant, no són tributàries de tractament adjuvant. Així va quedar reflectit a l'estudi GOG aleatoritzat publicat per Young *et al.* l'any 1990.⁶¹

Les pacients amb CO en estadi I, d'alt grau, ruptura capsular o ascitis, subtipus de cèl·lules clares o en estadi II, presenten una SG a cinc anys del 80 %.⁶²

Els estudis europeus ACTION i ICON-1 són l'evidència més clara del benefici en l'SG i l'SLP amb tractament adjuvant en estadis inicials d'alt risc.⁶³⁻⁶⁵ L'estudi ACTION de Fase III va reclutar pacients amb CO en estadis FIGO IA-IB GII/III, IC, IIA i I-IIA amb histologia de cèl·lules clares.⁶⁴ D'altra banda, l'estudi ICON-1 va reclutar pacients amb càncer epitelial d'ovari en qualsevol estadi (93 % de les pacients en estadi FIGO I i un 73 % de grau I o II), i el benefici es va observar especialment en aquelles pacients FIGO IB/C-II d'alt grau.⁵

L'anàlisi conjunta dels dos estudis anteriors va reclutar 923 pacients amb CO en estadis inicials que van ser aleatoritzades per tal de rebre quimioteràpia basada en platí (QTP) enfront de pacients que no van rebre tractament adjuvant.⁶³ Els resultats d'aquesta anàlisi evidencien una millora estadísticament significativa tant en l'SLP com en l'SG amb la QTP. No es van observar diferències entre els graus o els tipus histològics. Tot i això, l'anàlisi de subgrups de l'estudi ACTION va generar incertesa sobre el benefici de la QT en les pacients ben estadificades que no es van beneficiar del

tractament adjuvant. No obstant això, atesa la manca de poder estadístic d'aquesta anàlisi de subgrups, els seus resultats no poden ser generalitzables i es planteja el tractament adjuvant.

Tanmateix, l'estudi aleatoritzat de Bell *et al.* va ajudar a establir la durada òptima de la quimioteràpia adjuvant (QTA).⁶⁶ L'estudi va reclutar 427 dones amb CO inicial d'alt risc de tots els subtipus histològics que es van aleatoritzar per tal de rebre tres o sis cicles de paclitaxel (175 mg/m²) + carboplatí (AUC 7-5). L'SG a cinc anys va ser del 84 % en les pacients d'estadi I i del 73 % en les pacients d'estadi II, però sense diferències estadísticament significatives entre les dues branques de tractament. En pacients de risc (FIGO IC, tumors amb afectació de superfície peritoneal, subtipus histològic serós d'alt grau) també es va observar, respecte a l'SLP, una tendència favorable en els sis cicles de tractament, però sense significació estadística.

Cal discutir l'ús del tractament adjuvant individualment, ja que el benefici és incert, en les situacions següents: tumors serosos de baix grau IB-IC, tumors endometrioides IB-IC, cèl·lules clares IA-IC1, mucinosos IC (expansiu) i mucinosos IA (subtipus infiltrant). No hi ha evidència del benefici de l'addició de paclitaxel al carboplatí (CBDCA) en aquestes situacions esmentades, per la qual cosa el carboplatí en monoteràpia es pot considerar una opció.⁶⁷

Taula 4. Recomanacions per al tractament adjuvant en estadis inicials.⁶⁸

Histologia i grau	FIGO IA	FIGO IB-IC1	IC2-IC3	II
Serosos alt grau	Sí	Sí	Sí	Sí
Serosos baix grau	No	Considereu	Considereu	Sí
Cèl·lules Clares	Considereu	Considereu	Sí	Sí
Endometrioide alt grau	Sí	Sí	Sí	Sí
Endometrioide baix grau	No	Considerareu	Considereu	Sí
Mucinós expansiu	No	No per IB Considereu IC1	Considereu	Sí
Mucinós infiltratiu	Considereu	Sí	Sí	Sí

Recomanacions de tractament

En primer lloc, cal tenir en compte que es requereix una cirurgia correcta d'estadificació inicial. En cas contrari, cal plantejar novament l'estadificació quirúrgica sempre que sigui factible.

D'acord amb l'evidència disponible i el consens europeu sobre el tractament del CEO, s'estableixen les recomanacions següents:

- Pacients amb estadis FIGO IA, IB de baix grau o mucinosos expansius. **No s'han de sotmetre a tractament adjuvant i es recomana observació/seguiment.**
- Pacients amb factors de risc (estadis FIGO IA o IB amb alt grau histològic, subtipus histològics de cèl·lules clares o indiferenciats, estadis inicials mucinosos infiltrants, estadi IC de qualsevol grau o en estadi II) es consideren candidates a rebre **tractament adjuvant**. En l'estadi IC de baix grau, el benefici de la quimioteràpia no està ben establert i es recomana la valoració individual.
- El tractament d'elecció en les pacients candidates a QT hauria d'estar basat en un esquema que inclogui platí.
- L'esquema d'elecció recomanat és:
paclitaxel (175 mg/m^2) + CBDCA (AUC 5-6) x 6 cicles (*nivell d'evidència IA*) per al subtipus histològic serós d'alt grau i de 3-6 cicles en la resta dels casos.
- Com a alternativa per a les pacients en estadis IA-B, estadi IC histològic no serós d'alt grau, contraindicació de taxans, fràgils o que rebutgin el tractament a causa dels efectes secundaris (alopècia): CBDCA (AUC 5-6) x 6 cicles.

Taula 5. Estudis de QT en estadis inicials.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
61	Young et al. NEJM, 1990	Fase III 1. IA o IB G1/2 2. I G3/IC o II	Melfalan x 12 cicles vs. Observació (n = 81) Melfalan x 12 cicles vs. QT IP post-IQ (n = 141) N = 222	Objectiu primari: 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 Objectiu secundari: 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 Estudi Fase III FIGO I, II, III sense malaltia residual	IP post-IQ vs. CDDP 50 mg/m ² x 6 cicles N = 347	No hi ha diferències en SG o SLP.
70	Bolis et al. Ann Oncol., 1995	Fase III FIGO IC	IP post-IQ vs. CDDP 50 mg/m ² x 6 cicles N = 152	Objectiu primari: SG: 79 % vs. 81 %; p = 0,35 HR = 0,72 (0,37–1,43) Objectiu secundari: 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 cèl·lules clares, IC i II	CBDCA (AUC 7) x 6 cicles (n = 81) vs. Observació (n = 81) N = 167	Objectiu primari: SG: 71 % vs. 70 %; p = NS HR = 0,94 (0,37–2,36) Objectiu secundari: SLP: 85 % vs. 80 % HR = 0,98 (0,52–1,83); p = NS
62	Trop et al. Ann Onc., 2000	Fase III FIGO IA/IB G3 o cèl·lules clares	CBDCA (AUC 7) x 6 cicles (n = 81) vs. Observació (n = 81) N = 167	Objectiu primari: SG: 71 % vs. 70 %; p = NS HR = 0,94 (0,37–2,36) Objectiu secundari: SLP: 85 % vs. 80 %; p = NS HR = 0,98 (0,52–1,83)

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
65	Colombo et al. ICON 1 r. J Natl Cancer Inst., 2003	Fase III Estadis amb dubte per rebre QT (la gran majoria, FIGO I)	QT x 6 cicles (CBDCA/CDDP/CAP/ altres esquemes que incloguin platins) (n = 241) vs. Observació (n = 236) N = 477	Objectiu primari: SG a 5 a.: 76 % vs. 70 %; $p = 0,03$ HR = 0,66 (0,45–0,97) Objectiu secundari: SLP a 5 a.: 73 % vs. 62 %; $p = 0,01$ HR = 0,65 (0,46–0,91)
64	Trimbs JB et al. J Natl Cancer Inst., 2003 (ACTION)	Fase III	QT 4-6 cicles (CBDCA/CDDP monoteràpia o combinació) vs. Observació N = 448	Objectiu primari: SG a 5 a.: 85 % vs. 78 %; $p = 0,10$ HR = 0,69 (0,44–1,08) Objectiu secundari: SLP a 5 a.: 72 % vs. 68 %; $p = 0,02$ HR = 0,63 (0,43–0,92)
63	Trimbs et al. J Natl Cancer Inst., 2003 (ICON 1 + ACTION).	Anàlisi conjunt estudis ACTION i ICON	QT vs. Observació N = 925	Objectiu primari: SG a 5 a.: 82 % vs. 74 %; $p = 0,008$ HR = 0,67 (0,5–0,9) Objectiu secundari: SLR: $p = 0,001$; HR = 0,64 (0,5–0,82) No hi ha diferències en l'SG. Millor SLR a favor de QT.
66	Bell et al. Gynecol Oncol., 2006	Fase III FIGO IA/BG3 FIGO I cèl·lules clares FIGO II FIGO IC	Paclitaxel + CBDCA x 3 cicles vs. Paclitaxel + CBDCA x 6 cicles N = 427	Objectiu primari: TR a 5 a.: 25,4 % vs. 20,1 %; $p = 0,18$ HR = 0,76 (0,51–1,13) Objectiu secundari: 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 cèl·lules clares, IC i II	Paclitaxel + CBDCA x 3 cicles. Al final es van aleatoritzar per a: - Observació - Paclitaxel 40 mg/m ² setmanal x 24 cicles N = 571	Objectiu primari: SLR a 5 a.: 23 % vs. 20 %; $p = NS$ HR = 0,807 (0,56–1,15) Objectiu secundari: SG a 5 a.: 86,2 % vs. 85,4 %; $p = NS$

a. = any; CAP = ciclofosfamida + doxorubicina + cisplatí; CDDP = cisplatí; CBDCA = carboplatí; G = grau; QT = quimioteràpia; IP = intraperitoneal; IQ = intervenció quirúrgica; SLP = supervivència lliure de progressió; SG = supervivència global; SLR = supervivència lliure de recurrència; TR = taxa de resposta; NS = no significatiu; HR = hazard ratio.

C.2. Estadis avançats en primera línia

C.2.1. Primera línia de quimioteràpia

Els primers fàrmacs utilitzats van ser els agents alquilants com ara l'adriamicina i la ciclofosfamida i, posteriorment, el cisplatí (CDPP).⁷³⁻⁷⁴ La metaanàlisi publicada per Aabo *et al.* va demostrar la superioritat de les combinacions amb platí i no va trobar diferències entre el carboplatí i el cisplatí, adoptant així com a règim estàndard la combinació de cisplatí + ciclofosfamida.⁷⁵

Amb l'aparició dels taxans es van desenvolupar dos estudis pivotals, GOG 111 i OV-10, que van comparar l'estàndard de tractament previ amb la combinació de taxà amb platí.⁷⁶⁻⁷⁸ Es van observar diferències significatives tant en l'SG com en l'SLP a favor de la combinació de cisplatí + paclitaxel, convertint-se en el nou estàndard.

Així mateix, es van comparar diferents combinacions de quimioteràpia enfront del carboplatí o cisplatí en monoteràpia, ICON2, GOG132 i ICON3.⁷⁹⁻⁸¹ Els resultats estan reflectits a les taules i són dispars a favor sempre del tractament amb platí combinat o en monoteràpia.

Tenint en compte que el millor perfil de toxicitat observat amb carboplatí i l'absència de diferències en eficàcia en els estudis AGO-OVAR3 i GOG158 en relació amb la combinació amb cisplatí, des del 1999 i fins a l'actualitat l'esquema de tractament d'elecció és el carboplatí + paclitaxel.⁸²⁻⁸³

També s'han estudiat les diferències entre taxans, tot avaluant la combinació de paclitaxel enfront de docetaxel sense que s'hagin observat diferències, per la qual cosa docetaxel es considera una alternativa.⁸⁴

L'estudi MITO2 va plantejar la superioritat de la combinació de carboplatí + DLP enfront de carboplatí + paclitaxel, però no va aconseguir l'objectiu de demostrar la superioritat, per la qual cosa no es planteja com a substitut de l'esquema d'elecció actual, però es considera una alternativa en pacients que no puguin rebre paclitaxel per qualsevol causa (al·lèrgia, comorbiditats, etc.).⁸⁵⁻⁸⁶

El tractament amb triplets de QT no va aconseguir superar els resultats dels doblets a l'estudi GOG182-ICON5, que va reclutar 4.312 dones, ni tampoc als estudis reportats per Du Bois *et al.* i Bolis *et al.*⁸⁷⁻⁸⁹

El tractament de manteniment amb QT es va estudiar en un assaig de Fase III, en què es comparava el tractament amb paclitaxel durant 3 o 12 cicles.⁹⁰ El tractament perllongat amb paclitaxel va aconseguir augmentar l'SLP, però no de l'SG, possiblement per la influència dels tractaments rebuts com a segona línia per a la recidiva. Tot i això, es va observar que el tractament de manteniment comportava una toxicitat afegida no menyspreable, especialment en forma de neurotoxicitat perifèrica.

Per tal d'optimitzar la combinació de carboplatí + paclitaxel, Katsumata *et al.* van avaluar un esquema d'administració setmanal (dosis denses).⁹¹⁻⁹² Els resultats de l'estudi JGOG 3016, després d'un seguiment de 76,8 mesos, afavoreixen clarament la branca de paclitaxel setmanal, tant en l'SG com en l'SLP, amb diferències estadísticament significatives en la població asiàtica. L'estudi GOG 262 en la població caucàsica i amb la introducció de bevacizumab a criteri de l'investigador, tampoc no va demostrar benefici en el petit subgrup de pacients sense bevacizumab i tractament setmanal.⁹³ L'estudi ICON8, amb població predominantment europea, va comparar tres esquemes (carboplatí trisetmanal amb paclitaxel trisetmanal o setmanal, o ambdós setmanals), però no va aconseguir

demostrar diferències en l'SLP. Per aquestes raons, l'esquema setmanal no es considera actualment l'estàndard de tractament.⁹⁴

Piganata *et al.* van dissenyar l'estudi MITO-7 en què les pacients es van aleatoritzar per tal de rebre un esquema setmanal de carboplatí AUC 2 + paclitaxel 60 mg/m², en comparació amb el règim trisetmanal. Tot i que no s'objectivés un benefici a la branca d'estudi, per la menor toxicitat de l'esquema i la millor qualitat de vida, es pot considerar en pacients fràgils, ECOG 2, amb elevada comorbiditat i edat.⁹⁵

A més, en la població d'edat avançada amb càncer d'ovari en estadis avançats i amb criteris de vulnerabilitat associada, es disposa de l'evidència de l'assaig EWOC-1, un assaig de Fase III, aleatoritzat, on 120 pacients de més de 70 anys van ser aleatoritzades per tal de rebre QT amb carboplatí en monoteràpia enfront de carboplatí + paclitaxel. Cal destacar que el tractament amb monoteràpia va ser pitjor en aquesta població i es va aconsellar, sempre que sigui possible, un esquema en combinació, incloent-hi pacients fràgils.⁹⁶

Quimioteràpia intraperitoneal

Aquesta estratègia s'ha avaluat en estudis aleatoritzats entre els quals destaquen 3 estudis pivotals: SWOG8501/GOG104 (1996), GOG114 (2001) i l'estudi d'Armstrong *et al.* GOG 172 (2006).⁹⁷⁻⁹⁹ Es van reclutar pacients amb estadi III i < 1 cm de malaltia residual en combinacions de cisplatí + paclitaxel. Es van reportar beneficis en l'SLP i l'SG malgrat una toxicitat digestiva, hematològica i neurològica molt més elevada, en comparació amb la QT d'administració intravenosa. A més, amb importants controvèrsies respecte del braç control, que no era la QT estàndard, i considerant el braç comparador que també incloïa QT d'administració intravenosa. Únicament entre un 30 % i un 40 % de les pacients van poder completar els 6 cicles.

L'any 2015, Tewari D *et al.* van publicar una anàlisi conjunta dels estudis GOG 114 i GOG 172, i van concloure que els subgrups de pacients que més es beneficien del tractament intraperitoneal són les que presenten histologia de carcinoma serós, sense malaltia residual, i que reben un nombre més gran de cicles.¹⁰⁰ Les pacients amb malaltia residual ≤ 1 cm també obtenen benefici del tractament intraperitoneal (HR = 0,75 [IC95%: 0,62–0,92]; p = 0,006), tot i que presenten un risc més elevat (1,89 vegades) de mort, en comparació amb les pacients sense malaltia residual. Les pacients més joves són les que tenen més probabilitats de completar els sis cicles.

Recomanacions de tractament amb QT

El grup de treball de l'ICO-ICSPraxi recomana com a esquema d'elecció en la malaltia avançada:

- Paclitaxel (175 mg/m^2) + CBDCA (AUC 5-6) (nivell d'evidència IA).

En el cas de contraindicació al paclitaxel:

- Docetaxel 75 mg/m^2 + CBDCA AUC 5 cada 21 dies x 6 cicles (IV) (nivell d'evidència IB).
- Doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m^2 + CBDCA AUC 5 cada 21 dies x 6 cicles (nivell d'evidència IB).

En el cas de fragilitat, ECOG 2, elevada comorbiditat i edat avançada:

- Paclitaxel 60 mg/m^2 + CBDCA AUC 2 setmanal x 18 setmanes (nivell d'evidència IB).

En el cas d'intolerància al CBDCA que no es pugui revertir amb pauta de dessensibilització, cal considerar segons el risc/benefici:

- Paclitaxel 175 mg/m^2 + CDPP 75 mg/m^2 cada 21 dies per 6-8 cicles (IV).

Taula 6. Tractament de primera línia.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
101	Ozols RF. J Clin Oncol., 2003 (GOG158)	Fase III FIGO III (incloent-hi cirurgies subòptimes)	Paclitaxel + CBDCA vs. Paclitaxel + CDDP N = 792	Objectiu primari: SG (m) = 57,4 vs. 48,7 HR = 0,84 (0,7–1,02) Objectiu secundari: 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 (incloent-hi cirurgies subòptimes)	Paclitaxel 185 mg/m ² + CBDCA AUC 5 vs. Paclitaxel 185 mg/m ² + CDDP 75 mg/m ² N = 798	Objectiu primari: % pacients sense progressió a 2 anys 37,5 % vs. 40 % Objectius secundaris: 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, (MITE2)	Fase III superioritat	CBDCA AUC 5 + DLP 30 mg/m ² vs. Paclitaxel 175 mg/m ² + CBDCA AUC 5 N = 785	Objectiu primari: SLP: 19 vs. 16,8; p = 0,58, HR = 0,95 (0,81–1,13) Objectius secundaris: 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/m ² /setmanal + CBDCA AUC 6 vs. Paclitaxel 180 mg/m ² , c/21 d + CBDCA AUC 6 N = 631	Objectiu primari: SLP: 28,2 vs. 17,5; p = 0,0037 HR = 0,76 (0,62–0,91) Objectius secundaris: 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)

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
				SG residual > 1 cm: 51,2 vs. 33,5; $p = 0,0027$ HR = 0,75 (0,57-0,97)
73	Omura G		Doxorubicina + ciclofosfamida +/- CDPP N = 227	Objectiu primari: RC: 51 % vs. 26 % Objectiu secundari: SG (m): 15,7 vs. 9,7
74	Kaye SB	Estudi aleatoritzat prospectiu	Valoració 2 dosis diferents de CDPP + ciclofosfamida: 50 mg/m ² o 100 mg/m ² CDPP + 750 mg/m ² ciclofosfamida c/3 setm. x 6 cicles N = 165	Objectiu primari: Progressió a 12 mesos: HR = 0,55 (0,37-0,81); $p = 0,003$ Objectius secundaris: Taxa relativa de mort: HR = 0,53 (0,34-0,81); $p = 0,003$ SG (setm.) = 69 vs. 114
75	Aabo K. Br J Cancer, 1998	Metaanàlisi (37 assaigs)	Esquemes amb CDPP vs. CBDCA N = 5667	Superioritat dels esquemes amb CBDCA.
76	McGuire WP. N Engl J Med., 1996 (GOG111)	Fase III FIGO III amb cirurgia subòptima a 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	Objectiu primari: SG: 38 vs. 24; $p \leq 0,001$ Objectiu secundari: 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	Objectiu primari: SG (m): 15,5 vs. 11,5; $p = 0,0005$ Objectiu secundari: SLP: 36 vs. 26; $p = 0,0016$

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
80	Muggia, 2000 (GOG 132)	Fase III amb cirurgia subòptima a 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	Objectiu primari: SG (m): 26 vs. 30/26; sense dif. significatives Objectiu secundari: SLP (m): 14 vs. 11/16; sense dif. significatives
81	ICON col·laborador sLancet, 2002 (ICON3)	Fase III FIGO I-IV	QTP vs. Paclitaxel + QTP N = 2.074	Objectiu primari: SG (m): 36,1 vs. 35,4 HR = 0,93 (0,84–1,03); p = 0,16 Objectiu secundari: SLP: 17 vs. 16; p = NS
82	Neijt JP. J Clin Oncol., 2000	Fase III FIGO II-IV (incloent-hi cirurgies subòptimes)	Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 5 vs. Paclitaxel 175 mg/m² + CDPP 75 mg/m² N = 208	Objectiu primari: SLP: HR = 1,07 (0,78-1,48) Objectiu secundari: SG: HR = 0,85 (0,59-1,24)
84	Vasey PA. J Natl Cancer Inst., 2004	Fase III	CBDCA AUC 6 + docetaxel 75 mg/m² (n = 297) vs. Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 5 (n = 289) N = 1077	Objectiu primari: SG (m): 64 vs. 69; p = NS Objectius secundaris: SLP: 15 vs. 14,8 TR (%): 65 vs. 62
87	Bookman MA. J Clin Oncol., 2009 (GOG182- ICON5)	Fase III FIGO III-IV (incloent-hi cirurgies subòptimes)	Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 5 + gemcitabina 800 mg/m² vs. Paclitaxel + CBDCA AUC 5 175 mg/m² + DLP 30 mg/m² vs. CBDCA (AUC 5 cicles 1-4, AUC 6 cicles 5-8) + topotecan 1,25 mg/m² (cicles 1-4) +	Objectiu primari: SLP: 16,4 vs. 15,4; p = NS Objectiu secundari: SG (m): 44,2 vs. 39,6; p = NS

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
			paclitaxel 175 mg/m² (cicles 5-8) vs. CBDCA AUC 5 + gemcitabina 1.000 mg/m² (cicles 1-4) + paclitaxel 175 mg/m² (cicles 5-8) vs. Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 6 N = 4.312	
88	Du Bois A. J Clin Oncol., 2006 (AGO)	Fase III FIGO IIB-IV (incloent-hi cirurgies subòptimes)	Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 5 + doxorubicina 60 mg/m² (n = 647) vs. Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 5 (n = 635) N = 1.282	Objectiu primari: SG: 45,8 vs. 41 HR = 0,93 (0,81–1,08); p = 0,3652 Objectiu secundari: 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 (incloent-hi cirurgies subòptimes)	Paclitaxel + CBDCA AUC 5 175 mg/m² + topotecan 1 mg/m² vs. Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 5 N = 326	Objectiu primari: SG a 5 a.: NS Objectius secundaris: SLP (setm.): 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 (incloent-hi cirurgies subòptimes)	Després de 5 o 6 cicles de paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 6: Paclitaxel 175 mg/m² c/28 d, 3 cicles vs. Paclitaxel 175 mg/m² c/28 d, 12 cicles N = 262	Objectiu primari: SLP (m): 21 vs. 28 HR = 2,31 (1,08–4,94)

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
103	Burger RA. FAS, 2010 (GOG 218)	Fase III FIGO III-IV (incloent-hi cirurgies subòptimes)	Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 6 + BVZ 15 mg/Kg vs. Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 6 + BVZ 15 mg/Kg → BVZ x 16 cicles vs. Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 6 N = 1873	Objectius primaris: 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); $p < 0,001$ Objectius secundaris: SG (6 c. de BVZ) (m): 37,9 vs. 39,4 SG (BV 16 c. vs. no BVZ): 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 (incloent cirurgies subòptimes)	Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 6 + BVZ 7,5 mg/Kg → BVZ x 12 cicles vs. Paclitaxel 175 mg/m² + CBDCA AUC 6 N = 1.528	Objectius primaris: SLP (m): 17,5 vs. 19, 9; HR = 0,93 (0,83-1,05); $p = 0,25$ SLP (m)*: 27,7 vs. 29,2 Objectius secundaris: SG (m): 58,6 vs. 58,0 HR = 0,99 (0,85-1,14); $p = 0,85$ SG (m)*: 44,6 vs. 45,5 *Anàlisi "diferència mitjana restringida": diferència entre les àrees sota la totalitat de les corbes d'SLP i d'SG. Es fa servir atesa la no proporcionalitat de les dades.
106	Kyrgiou M. J Natl Cancer Inst., 2006	Metaanàlisi (198 assaigs de tractament adjuvant)	Tots els tractaments comparats (N = 38.440)	El millor règim és platí + paclitaxel IV i el pitjor és monoteràpia sense platí IV.
95	Pignata et al. Lancet	Fase III FIGO IC-IV	Paclitaxel 60 mg/m² + CBDCA AUC 2 setmanal x	Objectius primaris: Qualitat de vida (puntuació FACT/TOI): millor QdV en el grup

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
	Oncol., 2014 (MITE-7)		18 setmanes vs. Paclitaxel 175 mg/m ² + CBDCA AUC 6 + 3 setmanes x 6 cicles (N = 822)	Exptal. ($p < 0,0001$). Objectius secundaris: (coprimari) 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 (ANTHALYA)	Fase II FIGO IIIC-IV (no resecables d'entrada)	BVZ 15 mg/kg x 3 cicles + paclitaxel 175 mg/m ² x 4 cicles + CBDCA AUC 6 (Exptal.) vs. Paclitaxel 175 mg/m ² x 4 cicles + CBDCA AUC 5 (Ctrl.) N = 95	Objectius primaris: TRC en pacients CI a la població ITT: 58,6 % (34) vs. 51,4 (19) TRC en pacients amb CI a la població ITTm*: 86,4 % vs. 51,4 % *Es va practicar CI en 62 pacients, 40 (69 %) en el grup Exptal. i 22 (60 %) en el grup Ctrl. A la població ITTm se li va practicar CI i va rebre com a mínim 2 cicles de BVZ. Objectiu secundari: Seguretat: no va haver-hi diferències en complicacions perioperatòries. El perfil va ser similar, però amb més AA i infeccions en el grup Ctrl. (38 % vs. 25 % i 13 % vs. 7 %) i més esdeveniments vasculars en el grup Exptal. (16 % vs. 3 %).
108	Oza AM Int J Gynecol Cancer, 2017 ROSiA	Assaig Fase IIIB, branca única	BVZ 15 mg/Kg (o 7,5) c/21 d + QT convencional N = 1.021	Objectiu primari: Seguretat: els EA més freqüents van ser hipertensió (55 %) i neutropènia (49 %). Quant a la toxicitat $\geq$ G3, les més freqüents van ser neutropènia (27 %) i hipertensió (25 %). Seguiment de 32 mesos.
93	A. Chan JK	Fase III, obert, aleatoritzat, estadis II-IV	2 grups: (N = 692) 1) CBDCA AUC 6 + paclitaxel 80 mg/m ² dies 1, 8, 15 x 6	Objectiu primari: SLP - Paclitaxel setm. vs. paclitaxel. trisetm.: 14,7 m vs. 14,0 m

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
			cicles + opcional BVZ 15 mg/Kg (C2 fins a progressió). vs. 2) CBDCA AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m² x 6 c. + opcional BVZ 15 mg/Kg (C2 fins a progressió).	(HR = 0,89; IC95%: 0,74–1,06); p = 0,18). - Sense BVZ: paclitaxel setm. vs. paclitaxel trisetm.: 14,2 m vs. 10,3 m; HR = 0,62; IC95%: 0,40–0,95); p = 0,03). - Amb BVZ: paclitaxel setm. vs. paclitaxel trisetm.: 14,9 m i 14,7 m; HR = 0,99; IC95%: 0,83–1,20; p = 0,60).
94	B. Clamp AR	Fase III, internacional, multicèntric, obert, aleatoritzat, estadis IC–IV	3 grups 1:1:1 (N = 1566) 1) CBDCA (AUC 5 o 6) + paclitaxel 175 mg/m² cicles 21 d x 6 cicles 2) CBDCA (AUC 5 o 6) + paclitaxel 80 mg/m² dies 1, 8, 15, cicles 21 d x 6 cicles 3) CBDCA AUC 2 set. + paclitaxel 80 mg/m² dies 1, 8, 15 cicles 21 d x 6 cicles	Objectiu primari: SLP 1) 17,7 m (10,6–NA) 2) 20,8 m (11,9–59,0) 3) 21 m (12,0–54,0) No diferències en SLP entre esquemes: p = 0,35 grup 2 vs. grup 1; p = 0,51 grup 3 vs. grup 1.
109	C. Tewari KS	Fase III internacional, multicèntric, doble cec, aleatoritzat, estadis III–IV	3 grups 1:1:1 (N = 1.873) 1) Ctrl.: QT (CBDCA AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m²) + placebo (C2-6) seguit de mant. placebo (C7-22) 2) QT + BVZ 15 mg/Kg (C2-6) seguit de mant. placebo (C7-22) 3) QT + BVZ 15 mg/Kg (C2-6) → BVZ mant. (C7-22)	Objectiu primari: 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). Anàlisi exploratòria: 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 = anys; BVZ = bevacizumab; c. = cicle; carboplatí = CBDCA; CDDP = cisplatí; CI = cirurgia d'interval; Ctrl. = control; d = dia; DLP = doxorubicina liposomal pegilada; EA = efectes adversos; Exptal. = experimental; HR = hazard ratio; ITT = intenció de tractar; ITTm = intenció de tractar modificada; m = mesos; mant. = manteniment; NA = no assolit; NS = no significatiu; QT = quimioteràpia; QTP = quimioteràpia basada en platí; QdV = qualitat de vida; RC = resposta completa; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; TR = taxa de resposta; TRC = taxa de resposta completa.

Bevacizumab

Els estudis de Fase III GOG218 i ICON7 van incorporar bevacizumab, un anticòs monoclonal amb acció antiangiogènica, a la combinació estàndard de paclitaxel i carboplatí.⁹⁷⁻⁹⁸ Els criteris d'inclusió, el disseny, la dosi de bevacizumab i la durada del tractament amb bevacizumab eren diferents en ambdós estudis (estudi doble cec i estudi obert, 15 mg/Kg i 7,5 mg/Kg i durada de tractament de 15 mesos i 12 mesos, respectivament). Els resultats d'ambdós assaigs indiquen un benefici en l'SLP amb l'addició de l'anticòs a la QT convencional (de 4 mesos aproximadament a l'estudi GOG218 i de 2 mesos a l'estudi ICON7, segons l'avaluació RECIST). No es va detectar benefici en l'SG en la població general dels dos estudis, tot i que l'anàlisi de subgrups de l'estudi ICON7 va destacar el benefici estadísticament significatiu per a un grup d'alt risc caracteritzat per estadis FIGO IIIC no operats, amb cirurgia subòptima de > 1 cm i tots els estadis FIGO IV (independentment de si havien estat operades i del resultat de la cirurgia). Es tractava de 502 pacients amb una mediana de l'SG de 28,8 mesos enfront de 36,6 mesos amb l'addició de bevacizumab (HR = 0,64 [0,48-0,85]; $p = 0,002$).⁹⁹ Els resultats a llarg termini de l'estudi GOG 218 van mostrar un benefici en l'SG per a les pacients amb estadis IV en una anàlisi exploratòria.¹⁰⁰ En aquest mateix estudi, es va realitzar una anàlisi per biomarcadors, evidenciant-se les mutacions en BRCA (BRCAm) i en d'altres gens de la recombinació homòloga com a pronòstics, però no predictius del benefici d'afegir bevacizumab.¹¹⁰

Inhibidors de PARP

Actualment hi ha dos inhibidors de PARP (iPARP) aprovats per al tractament de manteniment en primera línia del càncer d'ovari avançat: niraparib i olaparib (en monoteràpia o en combinació amb bevacizumab). El principal biomarcador predictor és la presència de BRCAm. Els tumors amb HRD, incloent-hi les BRCAm, són els que més es beneficien d'aquesta estratègia de manteniment. Actualment, les proves disponibles per a la determinació de l'estat de la recombinació homòloga (RH) no aconsegueixen discriminar quines pacients no es beneficien d'aquesta estratègia. Tot i que el benefici és de menor magnitud, algunes pacients es beneficien del manteniment malgrat presentar tumors amb recombinació homòloga competent (HRP, per les seves sigles en anglès).

L'estudi SOLO 1 de Fase III, aleatoritzat, realitzat en una població de pacients amb estadis III i IV, totes portadores de BRCAm, va estudiar el benefici del manteniment amb olaparib durant 2 anys (o fins a progressió a criteri de l'investigador si la resposta no havia estat completa en finalitzar la quimioteràpia), tot mostrant un benefici destacat en l'SLP.¹¹⁰ Aquest marcador es manté en el temps amb les dades publicades de seguiment a 5 i 7 anys.^{105,109} Malgrat que no s'ha assolit la maduresa de l'estudi per a l'anàlisi de l'SG, recentment s'han publicat les dades de seguiment a 7 anys, on la taxa d'SG és superior en el grup que va rebre olaparib (67 % vs. 46,5 %).

L'estudi PRIMA va reclutar pacients amb estadis III i IV i es van aleatoritzar per tal de rebre manteniment amb niraparib durant 3 anys vs. placebo.¹¹¹ Les pacients reclutades presentaven característiques d'alt risc (elevada proporció de malaltia residual, QTNA i estadis IV) i s'aleatoritzaven al final de la quimioteràpia, havent aconseguit una resposta parcial (RP) o resposta completa (RC). Inicialment, la dosi va ser fixa per a totes les pacients, però es va permetre posteriorment utilitzar la dosi ajustada al pes inicial i/o al nombre de plaquetes basat en les troballes de l'estudi retrospectiu de les pacients tractades en recaiguda, tot disminuint la incidència de toxicitat hematològica.¹¹² L'estudi va assolir el seu objectiu primari, ja que es va aconseguir un benefici en l'SLP inicialment en la població amb HRD i, posteriorment, en la població global. L'anàlisi exploratòria preespecificada per subgrups

de biomarcador va mostrar un benefici significatiu en la població amb BRCAm, que va ser de major magnitud en comparació amb la població amb tumors HRD i de menor magnitud, tot i que estadísticament significatiu en la població HRP. Recentment s'han presentat les dades de seguiment a 3,5 anys, en què aquest benefici es manté.¹¹³

L'estudi PAOLA 1 va incloure pacients amb estadis III i IV tractades amb quimioteràpia i bevacizumab, incloent-hi cirurgies primàries i d'interval independentment del resultat, que van ser aleatoritzades per tal d'afegir olaparib enfront de placebo a la fase de manteniment amb bevacizumab, i que haguessin aconseguit una resposta parcial o completa.¹¹⁴ L'estudi va assolir el seu objectiu primari amb un benefici en l'SLP en la població global. A l'anàlisi preespecificada per subgrups, es va evidenciar benefici en l'SLP en les pacients amb tumors en la BRCAm i en el global de pacients amb HRD. No es va evidenciar benefici en afegir olaparib al manteniment amb bevacizumab en el subgrup de pacients amb tumors HRP.

L'estudi ATHENA va aleatoritzar les pacients amb estadis III i IV amb resposta parcial o completa després de quimioteràpia per tal de rebre 2 anys de manteniment amb rucaparib enfront de placebo. Es van incloure tant pacients amb cirurgia primària com tractades amb QTNA, i es van estratificar en funció de l'estat de l'HRD.¹¹⁵ L'estudi també va assolir el seu objectiu primari, tot presentant benefici en l'SLP inicialment a la població amb HRD i, posteriorment, a la població global. A l'anàlisi preespecificada per subgrups, es va confirmar més benefici a la població amb BRCAm, posteriorment a la població amb HRD/BRCAwT i, finalment, a la població HRP. Tot i que encara no es disposa de finançament en el nostre país, rucaparib està autoritzat per l'EMA com a tractament de manteniment en pacients diagnosticades de càncer d'ovari avançat, d'alt grau histològic (FIGO III i IV), que presentin resposta parcial o completa en finalitzar la QTP de primera línia, de manera que en un futur podria ser una altra alternativa de manteniment per a les pacients.

L'estudi VELIA de Fase III va analitzar l'eficàcia d'un altre inhibidor de PARP, veliparib. En aquest estudi, que incloïa pacients amb càncer d'ovari avançat serós d'alt grau, en estadis III i IV, l'addició de veliparib com a tractament de manteniment també va demostrar beneficis. Actualment, aquesta estratègia no està aprovada per l'EMA.¹¹⁶

C.2.2. Integració de biomarcadors i tractament de manteniment

Teràpies biològiques – Manteniment

Els estudis descrits anteriorment no són comparables entre ells a causa del diferent disseny i de les característiques de la població reclutada. Tots ells ens aporten la informació del benefici del tractament de manteniment, independentment de les característiques clíniques (moment i resultat de la cirurgia, estadi FIGO i resposta després del tractament de primera línia). L'únic factor que pot generar diferències significatives i una magnitud diferent del benefici és el biomarcador BRCA i l'RH. No obstant això, s'observa una proporció important de pacients amb BRCAm o amb HRD/BRCAwT que amb el tractament amb inhibidors de PARP no presenten l'evolució esperada.

Entre les diferents opcions de manteniment que es plantegen per tal de personalitzar el tractament per a cada pacient en les situacions en què es disposi de diverses alternatives són necessàries altres eines que ajudin a predir quina és la millor estratègia.

El benefici dels iPARP és més gran entre les pacients amb bona resposta radiològica, serològica i patològica a la quimioteràpia. A les anàlisis de subgrups dels estudis pivotals de bevacizumab, les pacients amb malaltia residual després de la cirurgia, estadi IV i presència d'alt volum de malaltia en forma d'ascitis i/o vessament pleural n'obtenen major benefici.

En les pacients que reben tractament neoadjuvant, és possible valorar la resposta al platí mitjançant els criteris RECIST, tot i que no s'ha trobat correlació entre la seva avaluació i la possibilitat de cirurgia òptima ni resposta patològica.¹¹⁷ En el cas que es disposi d'estudis PET/TC, la valoració mitjançant els criteris EORTC o PERCIST permet predir de manera precoç la resposta de les pacients, així com el resultat de la cirurgia, l'SG i l'SLP.¹¹⁸ Així mateix, la variació del volum metabòlic tumoral actiu permet predir el pronòstic de les pacients quan es relaciona amb l'SLP.¹¹⁹ Una altra forma de valorar la resposta a la QTNA és mitjançant el sistema d'escala de resposta a la quimioteràpia (CRS, per les sigles en anglès) determinat pel patòleg en la peça postcirurgia, que alhora és pronòstic.¹¹⁵ Com més puntuació CRS (puntuació 3) millor supervivència global, en comparació amb la puntuació menor CRS (puntuacions 1 i 2).¹²⁰ Aquesta estratègia no s'ha utilitzat en els assaigs clínics aleatoritzats per a estratificar les pacients o definir el tractament posterior, però pot ajudar en el moment de valorar la millor opció terapèutica de manteniment en la pràctica clínica.

Entre les pacients que reben QTNA, així com entre les que reben QT després de cirurgia primària òptima, sense tumor residual valorable, cal disposar d'altres dades que complementin la informació inicial en la presa de decisions.

La concentració en sang del marcador CA 125 està associada al volum tumoral en el càncer d'ovari, però els criteris descrits inicialment pel *Gynecologic Cancer Intergroup* (GCIG) eren limitats en el moment de valorar la resposta al platí i el benefici de bevacizumab.¹²¹ D'altra banda, recentment s'ha descrit la constant K de la taxa d'eliminació del CA 125 (KELIM), un mètode més precís per tal de valorar la cinètica de CA 125, obtenint-ne el valor durant els 3-4 primers cicles de la QTNA o la quimioteràpia adjuvant (QTA). La seva validesa com a predictor de resposta al platí s'ha reproduït en múltiples estudis aleatoritzats, incloent-hi més de 15.000 pacients, essent predictor de factibilitat de la cirurgia, predictiu de resistència al platí i pronòstic. La seva limitació principal és l'absència de validació prospectiva.¹²² De forma retrospectiva, se n'ha validat el valor predictiu de benefici de bevacizumab per a les pacients d'alt risc amb la constant KELIM desfavorable en els estudis ICON7 i GOG218, així com per al manteniment amb iPARP en les pacients amb KELIM favorable en l'estudi VELIA.¹²³⁻¹²⁵ La constant KELIM, juntament amb d'altres factors clínics utilitzats fins ara, pot ajudar a definir l'algorisme terapèutic del tractament de manteniment.¹²²

Per aquest motiu, es planteja un algorisme de decisió basat en el pes d'aquests factors, principalment en el biomarcador (prova per a determinar l'estat de l'HRD), i de forma secundària valorant els factors descrits: estadi i KELIM en cirurgia primària R0; estadi, CRS i KELIM després de QTNA. És difícil establir el pes de cada factor en l'algorisme de decisió amb les dades de què es disposen actualment. De la mateixa manera, les potencials contraindicacions de la pacient per tal de rebre un tractament o un altre, així com les seves preferències, hauran de ser valorades de forma individual quan hi hagi diverses opcions disponibles.

En cas de no disposar de l'estat d'RH per dificultats tècniques o per absència de material suficient per determinar-lo, es planteja la possibilitat de considerar que la pacient pugui potencialment beneficiar-se del tractament de manteniment amb iPARP i utilitzar els criteris clínics per a definir l'estratègia de tractament de manteniment per tal d'evitar la pèrdua d'oportunitat.

Tot esperant millors biomarcadors predictius o la validació prospectiva d'alguns dels descrits anteriorment, es planteja disposar del resultat de la prova d'HRD per tal de poder planificar l'estratègia de tractament. A la pràctica assistencial, no sempre és possible disposar del resultat a l'inici del tractament, de manera que es considera correcta la decisió d'afegir o no bevacizumab a partir del 3r-4t cicle de quimioteràpia, tenint en compte els protocols dels estudis pivotals amb bevacizumab.

Recomanacions de tractament

Es recomana el manteniment amb iPARP en pacients que han rebut tractament de primera línia amb QTP i que presentin una resposta parcial, radiològica i per marcador, d'acord amb els criteris de finançament i amb els criteris publicats en el dictamen del Catsalut.¹²⁶

Pacients amb BRCAm

- Olaparib 300 mg/12 h OR fins a progressió o toxicitat inacceptable, o fins a un màxim de 24 mesos de tractament (nivell d'evidència IA).
- Niraparib 300 mg/24 h OR (en el cas de pes ≥ 77 Kg i plaquetes basals ≥ 150.000) o 200 mg/24 h OR durant 3 anys (o fins a la progressió o a la toxicitat inacceptable en el cas de malaltia residual) (nivell d'evidència IA).
- Bevacizumab 15 mg/Kg IV trisetmanal durant la QT (mínim 3 cicles concomitants, 2 en context de neoadjuvència) fins a completar 15 mesos + OLAPARIB 300 mg/12 h OR durant 2 anys (nivell evidència IA).

A continuació, s'estableix un algorisme per a l'elecció del tipus de teràpia de manteniment en les pacients amb BRCAwt. S'estableix un nivell d'evidència IVB per a l'algorisme basat en dades retrospectives, però no per als fàrmacs, que presenten un nivell d'evidència IA.

Pacients amb HRD/ BRCAwt

- Bevacizumab + olaparib de forma preferent en cas de: (nivell d'evidència IVB)
 - EIII cirurgia primària R > 0
 - Puntuació 1 o 2 de l'escala CRS o malaltia residual després de QTNA
 - Pacients no resecables
 - Pacients amb alta càrrega tumoral (ascitis/vessament pleural)
 - KELIM desfavorable
- Niraparib de forma preferent en cas de: (nivell d'evidència IVB)
 - EIII o IV amb puntuació 3 de l'escala CRS després de QTNA
 - EIII o IV cirurgia R0 inicial
 - KELIM favorable

Pacients amb HRP

- Bevacizumab de forma preferent en cas de: (nivell d'evidència IVB)
 - EIII cirurgia primària R > 0
 - Puntuació 1 o 2 de l'escala CRS o malaltia residual després de QTNA
 - Pacients no resecables
 - Pacients amb estadi IV
 - Pacients amb alta càrrega tumoral (ascitis/vessament pleural)
 - KELIM desfavorable
- Niraparib de forma preferent en el cas de: (nivell d'evidència IVB)
 - EIII o IV amb puntuació 3 de l'escala CRS després de QTNA
 - EIII o IV cirurgia R0 inicial
 - KELIM favorable

En cas que no es disposi dels resultats de la prova de l'HRD a l'inici del tractament, es considera correcta la decisió d'afegir o no bevacizumab a partir del 3r-4t cicle de quimioteràpia.

C.2.3. Pacients amb estat de deficiència de recombinació homòloga desconegut

Les pacients a qui no s'hagi pogut determinar l'estat de la deficiència de recombinació homòloga, per exemple, per mostra tumoral insuficient en el moment del diagnòstic, i no hi hagi possibilitats d'obtenir una nova mostra en el cas de no ser operable, o bé per presentar una resposta completa patològica a la QTNA (seran pocs aquests casos, però cal tenir-los previstos), cal utilitzar la resta de factors clínics i patològics descrits per tal de decidir el tipus de teràpia de manteniment que cal administrar i no excloure la pacient d'un potencial tractament del qual es pogués beneficiar. És a dir, en aquests casos, si es considera que la pacient ha estat sensible al platí (resposta clínica o patològica, KELIM favorable), es consideraria l'opció d'utilitzar un iPARP de manteniment (niraparib), mentre que, en els casos de pacients poc responedores al platí, l'ús de bevacizumab, de la mateixa manera que es considera amb les pacients HRP.

Taula 7. Tractament amb teràpia dirigida a primera línia.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
112-114	Moore K et al. N Engl J Med., 2018 Banerjee S et al. Lancet Oncol., 2021 DiSilvestro P et al. J Clin Oncol., 2022	Estudi Fase III, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo. Pacients de nou diagnòstic amb CO serós d'alt grau o endometrial, càncer peritoneal primari o càncer de trompa de Fal·lopi, estadi III-IV, amb mutació BCRA1, BCRA2 o ambdues, amb RP o RC a QTP sense bevacizumab.	Aleatorització 2:1 Olaparib 300 mg/12 h (n = 260) vs. Placebo (n = 131) N = 391 Durada del tractament: 2 anys o fins a progressió. Si hi ha evidència de malaltia al cap de 2 anys, es pot continuar amb el tractament de manera emmascarada, si la valoració de l'investigador és en benefici del pacient.	A) Seguiment a 3 anys Objectiu primari: SLP investigador: 60 % olaparib vs. 27 % placebo HR = 0,30; IC95%: 0,23-0,41; $p < 0,001$. SLP comitè independent: 69 % olaparib vs. 35 % placebo HR = 0,28; IC95 %: 0,20-0,39; $p < 0,001$. Objectiu secundari: 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. QdV: no hi ha diferències clínicament rellevants. B) Seguiment a 5 anys Objectiu primari: SLP (mdna.) Olaparib: 56,0 mesos (IC95% 41,9-NA); Placebo 13,8 mesos (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). Objectiu secundari: 2a SLP: Olaparib: NA Placebo: 42,1 mesos HR = 0,46; IC95%: 0,33-0,65. Mediana durada del tractament: Olaparib: 24,6 mesos (RIC: 11,2-24,9); Placebo: 13,9 mesos (RIC: 8,0-24,8). C) Seguiment a 7 anys Objectiu secundari: SG (mdna.): Olaparib: NA (IC95%: NA-NA); Placebo: 75,2 mesos (IC95%: 65,4-NA), HR = 0,55; IC95%: 0,40 a 0,76; $p = 0,0004$ (es requereix $p = 0,0001$ per declarar la significació estadística).

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
115	González-Martín A et al. N Engl J Med., 2019 Seguiment: 13,8 mesos (PRIMA)	Fase III, doble cec, aleatoritzat 2:1 Pacients en RC o RP a la 1L de 6-9 cicles de QTP. HRD definida com la presència d'una mutació deletèria de BRCA 1/2, una puntuació d'almenys 42 a la prova myChoice, o ambdues.	Exptal.: Niraparib 300 mg/d OR (200 mg/d si peso < 77 Kg, Pla. < 150.000/mm³, o ambdós) x 36 mesos o fins a la progressió (n = 487, HRD n = 247) Ctrl.: Placebo OR x 36 mesos o fins a la progressió (n = 246, HRD n = 126) N = 733 N = 373 (50,9 %) població HRD (223 BRCa; 150 BRCawt)	Objectius primaris: SLP en població HRD Exptal.: 21,9 m vs. Ctrl.: 10,4 m, HR = 0,43 (IC95%: 0,31–0,59); p < 0,001. SLP en el total de la població: Exptal.: 13,8 m vs. Ctrl.: 8,2 m, HR = 0,62 (IC95%: 0,50–0,76); p < 0,001. Objectius secundaris: SG 24 m en població 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 Seguiment: 22,9 mesos (PAOLA-1)	Fase III, doble cec, aleatoritzat 2:1. Pacients en resposta a 1L de 4-8 cicles de QT de platí-taxà + BVZ. Una puntuació de l'HRD d'almenys 42 a la prova myChoice. HRD o mutació tumoral BRCA.	Exptal.: Olaparib 300 mg/12 h x 24 mesos + BVZ 15 mg/Kg c/21 d x 15 mesos o fins a la progressió/toxicitat. (n = 537) Ctrl.: Placebo OR x 24 mesos + BVZ 15 mg/Kg c/21 d x 15 mesos o fins a la progressió. (n = 269)	Objectius primaris: SLP o èxits en població total: Exptal.: 22,1 m vs. Ctrl.: 16,6 m, HR = 0,59 (IC95%: 0,49–0,72); p < 0,001) SLP en BRCa: Exptal.: 37,2 m vs. Ctrl.: 21,7 m, HR = 0,31 (0,20–0,47) SLP sense BRCa: Exptal.: 18,9 m vs. Ctrl.: 16,0 m, HR = 0,71 (0,58–0,88) SLP en població HRD: Exptal.: 37,2 m vs. Ctrl.: 17,7 m, HR = 0,33 (0,25–0,45) SLP en població HRD sense BRCa: Exptal.: 28,1 m vs. Ctrl.: 16,6 m, HR = 0,43 (0,28–0,66) SLP en població HRD negatiu o desconegut: (n = 419) Exptal.: 16,9 m vs. Ctrl.: 16,0 m, HR = 0,92 (0,72–1,17) SLP en població HRD negatiu: (n = 277) Exptal.: 16,6 m vs. Ctrl.: 16,2 m, HR = 1 (0,75–1,35)

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
				Objectius secundaris: Temps fins a la primera teràpia posterior en la població total: 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: dades immadures
121	Monk BJ et al. J Clin Oncol., 2022 Seguiment: 26,1 mesos (ATHENA-MONO)	Fase III, doble cec, aleatoritzat 4:1 Pacients en resposta a 1L de 4-8 cicles de QTP.	Exptal.: Rucaparib 600 mg/12 h x 25 mesos o fins a la progressió. (n = 427; HRD = 185) Ctrl.: Placebo OR x 25 mesos o fins a la progressió (n = 111; HRD = 49)	Objectius primaris: SLP en població HRD: Exptal.: 28,7 m vs. Ctrl.: 11,3 m, HR = 0,47 (IC95% 0,31-0,72), p = 0,0004 SLP en població amb 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 % Objectius secundaris: SG: dades immadures DR en població HRD: Exptal.: 16,7 m vs. Ctrl.: 5,5 m (IC95% no avaluable) DR en població amb ITT: Exptal.: 22,1 m vs. Ctrl.: 5,5 m (IC95% no avaluable)

BRCAm = mutació en el gen BRCA; **BRCawt** = mutació *wild type*; **BVZ** = bevacizumab; **CO** = càncer d'ovari; **Ctrl.** = control; **d** = dia; **DR** = durada de la resposta; **Exptal.** = experimental; **HR** = *hazard ratio*; **HRD** = deficiència en la recombinació homòloga; **IC** = interval de confiança; **ITT** = intenció de tractar; **m** = mes. **mdna.** = mediana; **NA** = no assolit; **OR** = administració oral; **QdV** = qualitat de vida; **QT** = quimioteràpia; **QTP** = quimioteràpia basada en platí; **RC** = resposta completa; **RIC** = rang interquartílic; **RP** = resposta parcial; **SG** = supervivència global; **SLP** = supervivència lliure de progressió.

D. Recaiguda

Les localitzacions de recaiguda més freqüents del CO són la cavitat peritoneal i els ganglis limfàtics infradiafragmàtics. Fora de l'abdomen, les metàstasis més freqüents són les pleurals i dels ganglis limfàtics del mediastí.¹²⁷

Un augment progressiu del CA 125 sèric permet sospitar una recidiva. Segons els criteris proposats pel *Gynecologic Cancer Intergroup*, es considera recaiguda la detecció de valors de CA 125 equivalents al doble del límit superior de la normalitat, documentats en dues deteccions separades com a mínim per un interval d'una setmana, en pacients que havien negativitzat els valors de CA 125 després del tractament o que no els havien tingut mai elevats. Entre les pacients que no els havien negativitzat, es considera recaiguda la detecció de valors que doblin el nadir (valor més baix obtingut després de la resposta) també en dues deteccions separades, com a mínim, per un interval d'una setmana. Una vegada documentat l'augment del CA 125, la recaiguda clínica (simptomàtica o radiològica) acostuma a aparèixer entre un període de 2 a 6 mesos de mitjana. Un estudi ha demostrat que tractar les pacients diagnosticades de recaiguda únicament sobre la base de l'augment del CA 125, sense evidència de malaltia radiològica, no comporta una millora de la supervivència, però sí un empitjorament de la qualitat de vida. Per aquest motiu, es recomana tractar les pacients quan la recaiguda es diagnostica per aparició de noves lesions o creixement de les lesions prèviament existents i/o progressió clínica. Per aquest motiu, la PET-TC és la tècnica de major rendiment diagnòstic.¹²⁸⁻¹³⁰

Tenint en compte l'interval de temps entre l'últim tractament basat en platí i el diagnòstic de la recaiguda, anteriorment els estudis classificaven les pacients en 4 categories: platí-refractàries (recaiguda durant el transcurs del tractament amb platí), platí-resistents (recaiguda en menys de 6 mesos), amb sensibilitat intermèdia al platí (recaiguda entre els 6-12 mesos) i platí-sensibles (recaiguda més de 12 mesos després del darrer tractament). Actualment, s'adopten els conceptes establerts en la 6a Conferència de Consens sobre Càncer d'Ovari del GCIG a partir de l'interval lliure de tractament (ILT) específic com el platí, inhibidors del PARP i altres factors clínics i moleculars.¹³¹

En aquest sentit, es recomana un tractament basat en platí en les pacients a les quals esperem una resposta a aquest tractament. Aquest grup inclou pacients amb:

- Tumors sense progressió durant o poc després de la darrera dosi (durant les 12 setmanes).
- Resposta al tractament amb platí més recent, o que no hagi rebut un tractament previ amb platí, o que no representa cap malaltia residual a l'inici del tractament amb platí.

No es recomana un tractament basat en platí en pacients amb:

- Tumors que han progressat durant o poc després de la darrera dosi de la teràpia basada en platí (12 setmanes).
- Tumors que no han respost al règim previ basat en platí.

Altres característiques que cal tenir en compte abans de decidir quin serà el millor abordatge de la malaltia recidivada són:

- El subtipus histològic
- L'estat BRCA
- El tipus de tractament prèviament rebut (QT, teràpia antiangiogènica, iPARP)
- El nombre de línies prèviament rebudes
- Presència o no de símptomes
- Càrrega tumoral de la recaiguda
- Resultat de la cirurgia primària

D.1. Tractament quirúrgic

Els resultats publicats de l'estudi DESKTOP III permeten valorar si una pacient pot ser tributària d'un rescat quirúrgic després de la recaiguda, el qual es defineix com una citoreducció secundària. Es tracta d'un estudi prospectiu en què 407 pacients que van presentar recaiguda després d'un interval lliure de platí de ≥ 6 mesos, amb una puntuació AGO positiva (ECOG 0, presència d'ascitis de ≤ 500 ml i en aquelles que se'n va aconseguir una cirurgia completa en la cirurgia inicial) van ser aleatoritzades per tal de sotmetre's novament a intervenció quirúrgica i, posteriorment, tractades amb quimioteràpia enfront de quimioteràpia sola. En les pacients operades es va aconseguir un 75,5 % de reseccions completes i amb una mediana d'SG de 61,9 mesos. En la població total, la mediana d'SG va ser de 53,7 mesos enfront de 46 mesos a favor de la cirurgia (HR = 0,75; IC95%: 0,59-0,96; $p = 0,02$). ¹³²

Un altre estudi que demostra l'eficàcia de la citoreducció secundària és l'estudi SOC-1. Es reforça l'interès per la selecció adequada de les pacients tributàries d'aquesta citoreducció. ¹³³

Les pacients que presenten un interval lliure de tractament amb platí (ILTp) inferior a 6 mesos, el plantejament quirúrgic es contempla només en el context de la pal·liació.

D.2. Tractament sistèmic

Malgrat les taxes de resposta (TR) d'aproximadament el 80 % en el tractament inicial, el risc de recaiguda en el CEO és elevat. En principi, es considera que les pacients que han respost prèviament a un tractament amb platí poden continuar responent a aquest tractament. En aquest context, l'elecció del tractament es basa en el temps fins a la recurrència o l'ILTP que, tal com s'ha esmentat prèviament, és un factor determinant de la resposta al tractament.

Es considera possible una segona remissió completa, però gairebé mai és definitiva, ja que el risc de nova recaiguda és de gairebé el 100 %, i amb un temps fins a la recaiguda habitualment menor que en la recurrència prèvia.

D.2.1. Pacients per a les quals el platí és la millor opció

D.2.1.1. Tractament de quimioteràpia

Tot i que no es disposa de cap estudi de Fase III que compari la QT amb el millor tractament de suport, la QT es considera l'estàndard de tractament de la recaiguda. La possibilitat de resposta al retractorament amb sals de platí en el subgrup de pacients considerades prèviament com amb sensibilitat intermèdia al platí (ILTp 6-12 mesos) oscil·la entre el 20 % i el 30 %, i fins al 60 % en el cas que la recurrència sigui posterior als 12-18 mesos (platí-sensibles). ¹³⁴

Habitualment, el tractament es basa en la reintroducció del carboplatí en combinació amb un altre fàrmac. La combinació del paclitaxel + carboplatí s'ha comparat amb el tractament amb carboplatí en monoteràpia en dos estudis aleatoritzats de Fase III (ICON 4 - OVAR2.2). ¹³⁵ Les corbes de supervivència van mostrar una diferència absoluta del 7 % al cap de 2 anys (50 % vs. 57 %) i una mediana de l'SG de 29 mesos enfront de 24 mesos. Així mateix, va mostrar un benefici en l'SLP a favor de paclitaxel + carboplatí. Un altre esquema analitzat és el de gemcitabina + carboplatí, que en

comparació amb el carboplatí en monoteràpia va demostrar benefici en l'SLP (HR = 0,72; IC95%: 0,58-0,90; $p = 0,031$) i en les taxes de resposta (47,2 % vs. 30,9 %; $p = 0,016$).¹³⁶

D'altra banda, un estudi de Fase III aleatoritzat va comparar l'estàndard de paclitaxel + carboplatí amb la combinació de carboplatí + doxorubicina liposomal pegilada (DLP).¹³⁷ Tot i que inicialment l'estudi estava dissenyat per demostrar la no inferioritat, es va permetre un nou càlcul per tal de comparar ambdós tractaments en què es va demostrar que els resultats de l'SLP i de l'SG eren superiors amb la combinació de carboplatí + DLP tant en el subgrup de pacients platí-sensibles com en el grup de pacients amb sensibilitat intermèdia al platí.

Els resultats de l'estudi aleatoritzat MITO-8 no van demostrar superioritat en termes d'SLP i d'SG amb l'estratègia de tractar la recaiguda al cap de 6-12 mesos amb monoteràpia no basada en platí per tal d'allargar l'ILTp, i el tractament amb platí en la segona progressió enfront de la seqüència inversa, amb un potencial efecte deleteri en la supervivència, per la qual cosa s'aconsella l'ús primerenc del platí en la recaiguda de pacients platí-sensibles.¹³⁸

L'estudi de Fase III aleatoritzat OVA 301 va avaluar el tractament de les pacients platí-sensibles amb DLP en comparació amb la combinació DLP + trabectedina. Es va assolir l'objectiu primari de l'SLP: 5,8 mesos enfront de 7,3 mesos (HR = 0,79; IC95%: 0,65-0,96). Els resultats posteriors de l'anàlisi de subgrups de les pacients amb sensibilitat intermèdia al platí van objectivar un 35 % de reducció relativa del risc de progressió o mort per la malaltia (HR = 0,65; IC95%: 0,45-0,92; $p = 0,0152$), amb una mediana de l'SLP de 7,4 enfront de 5,5 mesos i una mediana de supervivència de 23 mesos enfront de 17 mesos (HR = 0,59; IC95%: 0,43 – 0,82; $p = 0,0015$).¹³⁹⁻¹⁴¹

Els resultats de l'estudi de Fase III INOVATYON es van presentar a l'ESMO 2020. Comparaven trabectedina + DLP seguit de retractament amb esquema basat en platí en el moment de la progressió enfront del carboplatí + DLP. Es van aleatoritzar 670 pacients amb recaiguda després d'un ILP entre 6–12 mesos per tal de rebre trabectedina + DLP enfront de carboplatí + DLP. Després d'una mediana de seguiment de 44 mesos, no es van observar diferències en l'objectiu primari amb medianes d'SG de 21,3 enfront de 21,5 mesos en els braços de carboplatí + DLP i trabectedina + DLP, respectivament, (HR = 1,10; IC95: 0,92-1,32; $p = 0,284$). Els autors van concloure que, quan es va produir la recaiguda amb un ILTp entre els 6 i 12 mesos, un esquema de QTP continua essent l'esquema d'elecció i que, atès que el règim trabectedina + DLP va mostrar una SG similar a la del carboplatí + DLP, es pot considerar una opció per a les pacients que requereixen més temps per recuperar-se de les toxicitats del platí. Tot i amb això, no es considera una opció vàlida per prolongar l'ILP.¹⁴²

4.2.1.2. Tractament amb teràpies dirigides: antiangiogènics

L'estudi OCEANS de Fase III va avaluar la combinació de carboplatí + gemcitabina amb bevacizumab/placebo 15 mg/Kg x 21 dies concomitant i, posteriorment, en monoteràpia fins a la progressió.¹⁴³ L'estudi va revelar un benefici significatiu en l'augment de l'SLP (objectiu primari) de 8,6 mesos enfront de 12,3 mesos (HR = 0,451; IC 95%: 0,351-0,580) i de la taxa de resposta (TR) (57,4 % vs. 78,5 %; $p < 0,0001$), favorable a les pacients que van rebre el tractament antiangiogènic, sense detectar efectes secundaris no previsibles. Les pacients reclutades presentaven una puntuació en l'escala ECOG Performance Status (PS) de 0-1 i es trobaven en una primera recaiguda (58 % amb ILTp > 12 mesos, 42 % amb ILTp 6-12 mesos). L'anàlisi per subgrups (< 65 anys enfront de ≥ 65 anys, ECOG 0 enfront d'ECOG 1, amb aplicació o sense de cirurgia per a la recaiguda, ILTp < 12 enfront de

l'ILTp 12-24, i enfront de l'ILTp > 24 mesos) va ser consistent amb l'anàlisi principal. El resultat final d'SG no va mostrar diferències (mediana de 33,6 mesos en el braç experimental enfront de 32,9 mesos en el braç placebo (HR = 0,95 [0,77 – 1,18]; $p = 0,65$).¹⁴⁴

L'estudi GOG 213 tenia l'objectiu d'avaluar si la citoreducció de rescat i/o el bevacizumab afegit a la segona línia de paclitaxel + carboplatí incrementaven l'SG d'aquestes pacients. Per a això, va reclutar 674 pacients en primera recidiva (amb resposta completa després de la QT primària), les quals van ser doblement aleatoritzades, en primer lloc, per tal de realitzar cirurgia de rescat i, en segon lloc, per tal de rebre bevacizumab concomitant amb paclitaxel + carboplatí i, posteriorment, de manteniment. La mida de la mostra estava calculada per a demostrar una reducció del 25 % del risc relatiu de mort amb l'ús de bevacizumab, amb una potència estadística del 81 %. Per a aquest càlcul, es va estimar que la mediana del temps de supervivència per a pacients platí-sensibles tractades amb un règim de quimioteràpia de platí i taxà sense cirurgia de citoreducció seria de 22 mesos a partir del diagnòstic de recurrència. Els resultats van mostrar una mediana de l'SG de 37,3 enfront de 42,2 mesos a favor de la branca experimental, amb una HR = 0,823 (IC95%: 0,680-0,996); $p = 0,0447$, després d'una correcció auditada d'un error en l'estratificació del 7 % de pacients). Quant als objectius secundaris, l'increment > 3 mesos en l'SLP també va resultar significatiu i l'estudi de qualitat de vida no va demostrar un detriment en el braç experimental. L'anàlisi de subgrups va mostrar la mateixa tendència en les pacients tractades prèviament amb bevacizumab o sense (un 10,9 % l'havien rebut en la primera línia), entre les pacients amb un ILTp 6-12 enfront de > 12 mesos, o en pacients aleatoritzades, o no, per a cirurgia.

L'estudi AGO OVAR 2.21 va comparar els règims carboplatí + gemcitabina (braç control) i carboplatí + DLP (braç experimental), ambdós règims acompanyats de bevacizumab durant la QT i de manteniment, com a tractament de la primera recaiguda platí-sensible (operada o no). Els resultats van mostrar una mediana de l'SLP de 11,6 enfront de 13,3 mesos a favor de la branca experimental, amb una HR = 0,81 (IC95%: 0,68-0,96); $p = 0,012$. Quant als objectius secundaris, l'increment > 4 mesos en l'SG també va resultar significatiu i l'estudi de qualitat de vida no va demostrar detriment en el braç experimental. L'anàlisi de subgrups va mostrar la mateixa tendència en les pacients tractades prèviament amb bevacizumab o sense (45 % l'havien rebut en la primera línia), en les pacients amb un ILTp de 6-12 enfront de > 12 mesos, o en les pacients amb malaltia avaluable o no, mitjançant RECIST, a l'inici de l'estudi (un 24,1 % havien rebut una cirurgia de rescat de la recaiguda com a tractament previ a la seva entrada a l'estudi).

Per tant, l'addició de bevacizumab als esquemes més habituals de QT en la recaiguda platí-sensible (paclitaxel + carboplatí o carboplatí + DLP) mostren benefici en l'SG i l'SLP sense detriment en la qualitat de vida de les pacients. Com a conseqüència, s'ha realitzat una ampliació de les indicacions de bevacizumab en el càncer d'ovari a nivell estatal, reconeixent-ne el potencial ús en aquesta indicació en combinació amb paclitaxel + carboplatí, carboplatí + DLP o carboplatí + gemcitabina. Es considera que amb les noves indicacions dels iPARP hi haurà pacients en què la decisió d'usar bevacizumab en primera línia canviarà a favor dels iPARP per tal de beneficiar-se de l'antiangiogènec en recaiguda platí-sensible.

D'altra banda, tal com s'ha comentat, una proporció variable de pacients reclutades en els estudis GOG 213 i AGO OVAR 2.21 havia rebut prèviament bevacizumab en primera línia. En aquest sentit, es disposen de les dades de l'estudi aleatoritzat de Fase III MITO16MANGO2b, que va aleatoritzar

406 pacients amb càncer d'ovari (diferents histologies), que haguessin rebut bevacizumab en primera línia i que es trobessin en primera recaiguda platí-sensible, per tal de rebre un doblet de platí amb bevacizumab o sense durant la QT i, posteriorment a la QT, en manteniment. El 72 % de les pacients van progressar després de finalitzar el bevacizumab de manteniment i, aproximadament, el 36 % de les pacients presentava BRCAm. L'objectiu primari era l'SLP i es va observar un augment estadísticament significatiu en la mediana de 3 mesos (8,8 vs. 11,8 mesos; HR = 0,51 [IC95%: 0,41-0,65]; $p = 0,0001$) a favor de la branca experimental. El resultat va ser consistent en les anàlisis de subgrups en funció de si les pacients havien progressat a l'inici del tractament amb bevacizumab durant o després de l'esquema de manteniment, segons si l'ILP era de 6-12 mesos o superior a 12 mesos i en els subgrups BRCAwt o desconegut; en canvi, aquest resultat no es va aconseguir en el cas de les pacients amb BRCAm. No es van observar diferències en l'SG, un objectiu secundari en aquest estudi.

D.2.1.3. Manteniment: inhibidors de PARP

Tal com hem observat, per al tractament de primera línia del càncer d'ovari avançat, el tractament de manteniment amb iPARP, antiangiogènics o ambdós, té un impacte en l'augment de l'SLP i, en alguns casos, també de l'SG.

El benefici del tractament de manteniment amb iPARP es va objectivar inicialment en la malaltia recurrent tributària de rebre QTP i que es trobessin en RP o RC a aquesta. Actualment, es disposa d'indicació dels tres iPARP següents en monoteràpia en aquesta situació clínica: olaparib, niraparib i rucaparib.

Olaparib¹⁴⁵

L'Estudi 19 és un estudi de Fase II, aleatoritzat, doble cec, que avalua l'addició de l'olaparib de manteniment (400 mg/12 h en càpsules), en comparació amb el placebo, en pacients amb tumors serosos d'alt grau d'ovari, de peritoneu o de trompa de Fal·lopi, que han rebut almenys dues línies de QTP prèvies i presentessin RC o RP després de la darrera línia de tractament.¹⁴⁶ L'objectiu primari de l'estudi va ser l'SLP determinada per l'investigador. Es va evidenciar un augment significatiu de l'SLP a favor de la branca de l'olaparib (8,4 mesos vs. 4,8 mesos; HR = 0,35; IC95%: 0,25-0,49). Una anàlisi preespecificada en el subgrup de pacients amb BRCAm (que representava el 51 % de la població global de l'estudi), va demostrar un benefici significatiu en l'SLP en la branca de l'olaparib (11,2 mesos vs. 4,3 mesos; HR = 0,18; IC95%: 0,10-0,31) (Ledermann et al., *Lancet Oncol.* 2014).¹⁴⁶

L'estudi SOLO 2 és un estudi de Fase III, aleatoritzat, doble cec, que avalua l'olaparib comprimits (300 mg/12 h), en comparació amb el placebo, com a tractament de manteniment en pacients amb càncer serós d'alt grau o endometriode d'alt grau d'ovari, de peritoneu o de trompa de Fal·lopi, que han rebut prèviament almenys dues línies de QTP, i presenten RP o RC després de la darrera línia de tractament (Pujade-Lauraine E, *Lancet Oncol.* 2017).¹⁴⁷ Totes les pacients havien de presentar BRCAm (bé germinal o bé somàtica) i un ECOG 0-1. L'objectiu primari va ser l'SLP determinada per l'investigador, i es va demostrar un benefici en la branca de l'olaparib de 19,1 m vs. 5,5 m en la branca placebo (HR = 0,30; IC95%: 0,22-0,41). Les dades finals de l'SG reportades d'aquest estudi van demostrar un increment de 12,9 mesos en l'SG per a la branca de l'olaparib enfront de la branca de placebo

(51,7 m vs. 38,8 m; HR = 0,74; IC95%: 0,54-1,00; $p = 0,054$), que, tot i no ser estadísticament significativa, es va considerar clínicament rellevant (Poveda et al., *Lancet Oncol.* 2021).¹⁴⁸

Niraparib¹⁴⁹

L'estudi NOVA és un assaig de Fase III aleatoritzat, doble cec, que compara niraparib (300 mg/24 h) enfront del placebo de manteniment en pacients amb càncer serós d'alt grau, trompa de Fal·lopi o peritoneu, independentment de l'estat de BRCA, ECOG 0-1, que haguessin rebut almenys dues línies de QTP i que presentessin RP o RC després de la darrera línia de tractament. Es va determinar en totes les pacients l'estat de l'HRD mitjançant la prova de Myriad-Genetics i es va analitzar l'objectiu primari, l'SLP, en 3 cohorts: la cohort amb mutació germinal en BRCA (gBRCAm), la cohort HRD/BRCAwt i en el total del grup sense gBRCAm. Es va determinar en totes les pacients l'estat de l'HRD mitjançant la prova de Myriad-Genetics. En totes elles es va observar benefici a favor de la branca de niraparib. A la població gBRCA, la mediana de l'SLP va ser de 21 m vs. 5,5 m (HR = 0,27; IC95%: 0,17-0,41). En la població amb HRD/gBRCAwt, 12,9 mesos vs. 3,8 mesos (HR = 0,38; IC95%: 0,24-0,59) i en la població sense gBRCAm, 9,3 mesos vs. 3,9 mesos (HR = 0,45; IC95%: 0,34-0,61) (Mirza MR et al. *N Engl J Med.* 2016).¹⁵⁰

Rucaparib¹⁵¹

L'ARIEL 3 és un assaig de Fase III, aleatoritzat, doble cec que avalua el rucaparib (600 mg/12 h) en comparació amb el placebo de manteniment en pacients amb càncer serós o endometriode d'alt grau, independentment de l'estat de BRCA, que haguessin rebut com a mínim 2 línies prèvies de QTP i que presentessin resposta després de la darrera línia de tractament. Pacients amb puntuació ECOG 0-1 i un dels factors d'estratificació va ser l'estat de l'HRD (determinat mitjançant la prova de *Foundation Medicine*). L'objectiu primari va ser l'SLP analitzada en 3 cohorts: BRCAm, pacients amb HRD (BRCAm o BRCAwt amb HRD) i població per intenció de tractar. De la mateixa manera que per als altres estudis, es va observar un benefici en l'SLP per al rucaparib en les tres cohorts: en la població BRCAm, 16,6 mesos vs. 5,4 mesos (HR = 0,23; IC95%: 0,16-0,34); en la població amb HRD, 13,6 mesos vs. 5,4 mesos (HR = 0,32; IC95%: 0,24-0,42); i a la població amb intenció de tractar, 10,8 mesos vs. 5,4 mesos (HR = 0,36; IC95%: 0,30-0,45).¹⁵²

En els assaigs NOVA i ARIEL 3, l'eficàcia de l'iPARP de manteniment s'ha analitzat en funció de l'estat de BRCAm o l'existència, o no, d'HRD, essent, com hem observat, favorable en la branca de l'iPARP, tot i que s'ha objectivat el benefici més gran en la població BRCAm, posteriorment, en la població HRD/BRCAwt i, finalment, en la població BRCAwt-no HRD. A més de demostrar benefici en l'SG, objectiu primari, els tres iPARP milloren, enfront de placebo, el temps fins a la progressió al primer tractament subsegüent, fins a rebre un segon tractament subsegüent o fins a la mort.

No hi va haver diferències en la qualitat de vida en cap d'aquests estudis entre la branca de placebo i la branca de manteniment amb iPARP.

Hi ha dades de retractament amb iPARP en pacients que es van considerar sensibles a aquest tractament. Aquesta opció es va analitzar en l'assaig OREO, de Fase III, aleatoritzat, doble cec, evidenciant un benefici en l'SLP a favor de la branca de retractament amb iPARP, tant en la població BRCAm com en la població BRCAwt (població BRCAm, HR = 0,57; IC95%: 0,37-0,87 i població BRCAwt, HR = 0,43; IC95%: 0,26-0,71). No es disposa d'aprovació per a aquesta indicació, però s'hi objectiven

indicis de benefici amb aquesta estratègia i queda pendent definir els subgrups en què el benefici és més rellevant clínicament.¹⁵³

Recomanacions de tractament

- En general, cal considerar sempre incloure la pacient en un assaig clínic.
- En pacients que han experimentat recaiguda y presenten una puntuació AGO positiva, es recomana valorar la citoreducció secundària.
- Independentment de si s'ha realitzat o no una cirurgia de citoreducció secundària, les pacients hauran de rebre un tractament sistèmic.
- En pacients que han experimentat una recaiguda després d'un ILTp ≥ 3 mesos, havent respost al primer tractament amb platí, es recomana el retractament amb un doblet amb platí, en el cas que no existeixi cap contraindicació. Entre els esquemes indicats per a aquestes pacients, el grup considera l'algorisme següent:
- En pacients que han rebut bevacizumab en primera línia:
 - Carboplatí AUC 5 i DLP 30 mg/m² cada 28 dies (*nivell d'evidència IA*). Esquema que, per perfil de tolerància és de primera elecció.
 - Els següents dos esquemes són alternatives a l'esquema anterior que cal tenir en consideració segons la toxicitat desenvolupada amb els tractaments previs:
 - Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatí AUC 5 cada 21 dies.
 - Carboplatí AUC 4 dia 1 + gemcitabina 1.000 mg/m² dies 1 i 8 cada 21 dies.
- Tanmateix, si responen a aquesta línia de tractament, i no han rebut iPARP, en primera línia, han de rebre-la de manteniment (olaparib, niraparib o rucaparib per a pacients amb mBRCA; i niraparib o rucaparib per a pacients wBRCA, *nivell d'evidència IA*)
- Per a pacients que no han rebut bevacizumab en primera línia i no hi hagi contraindicació, per afegir l'antiangiogènec:
 - Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatí AUC 5 + bevacizumab 15 mg/kg cada 21 dies i continuar bevacizumab de manteniment fins progressió o toxicitat.
 - DLP 30 mg/m² + carboplatí AUC 5 cada 28 dies + bevacizumab 10mg/kg cada 15 dies i continuar bevacizumab de manteniment fins progressió o toxicitat.
- A les recaigudes d'entre 6 i 12 mesos en pacients que no puguin rebre platí es pot considerar l'esquema de trabectedina 1,1 mg/m² + DLP 30 mg/m² cada tres setmanes.

Taula 8. Estudis de tractament en pacients per a les quals el platí és la millor opció.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
135	Parmar et al. Lancet, 2003 (ICON 4/AGO2.2)	Fase III, aleatoritzat, sensible.	Paclitaxel + CBDCA + CDPP vs. CBDCA o CDPP N = 802	Objectiu primari: SG a 2 a.: 29 m vs. 24 m HR = 0,82 (0,69-0,97); $p = 0,023$; RAR = 7 % Objectius secundaris: SLP: 12 m vs. 9 m HR = 0,76 (0,66-0,89); $p = 0,0004$; RAR = 10 % Tres protocols de tract. amb diferents dosis + 75 % ILTp > 12 m. Diferències significatives en èmesis els primers 15 d, alopecia i neuropatia.
136	Pfisterer et al. JCO, 2005 (AGO-OVAR 2.5)	Fase III, aleatoritzat, obert.	CBDCA AUC 4 d 1 + gemcitabina 1.000 mg/m² d 1, 8 c/21 d vs. CBDCA AUC 5 c/21 d N = 366	Objectiu primari: SLP: 8,6 vs. 5,8 HR = 0,72 (0,58-0,90); $p = 0,0031$ Objectius secundaris: 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: diferències NS a la QdV 60 % ILTp > 12 m 60 % havien rebut prèviament paclitaxel. Més toxicitat hematològica.
137	Pujade- Laurraine et al. JCO, 2010 (CALYPS)	Fase III, aleatoritzat Recaiguda platí-sensible, 100 % paclitaxel previ	CBDCA AUC 5 + DLP 30 mg/m² c/28 d vs. CBDCA AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m² c/21 d N = 976	Objectiu primari: SLP: 11,3 vs. 9,4 HR = 0,82 (0,75-0,92); $p = 0,005$ Objectius secundaris: SG mdna. no aconseguida 60 % ILTp > 12 m 60 % havien rebut prèviament paclitaxel. Toxicitat: EPP, mucositis < hipersensibilitat al platí. Braç Ctrl.: alopecia i neurotoxicitat.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
139	Monk BJ et al. JCO, 2010 OVA301	Fase III, aleatoritzat, multicèntric Recaiguda, persistència o progressió després de 1a línia prèvia QT	Trabectedina 1,1 mg/m ² + DLP 30 mg/m ² c/3 setm. vs. DLP 40 mg/m ² c/4 setm. N = 672 (663)	Objectiu primari: SLP: 7,3 vs. 5,8 HR = 0,79 (0,65-0,96); p = 0,019 Objectius secundaris: SG: p = 0,15 DR: p = 0,016 per durada de l'estabilització Més EPP per monoteràpia, més toxicitat hepàtica i hematològica branca estudi. No hi ha diferències en QdV. No hi ha diferències significatives en subgrup platí-resistent.
140	Poveda A et al. Annals Oncology, 2011	Fase III OVA 301 subpoblació amb sensibilitat intermèdia al platí	Trabectedina 1,1 mg/m ² + DLP 30 mg/m ² c/3 setm. vs. DLP 40 mg/m ² c/4 setm. N = 214	Objectiu primari: 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, aleatoritzat. Recaiguda platí	CBDCA AUC 4 + gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8 + placebo d 1 c/21 d + placebo fins a progressió o toxicitat. vs. CBDCA + gemcitabina + BVZ 15 mg/kg d 1 c/21 d x 6 c + BVZ c/21 d fins a toxicitat o progressió N = 484	Objectiu primari: SLP: 12,4 vs. 8,4 HR = 0,48 (0,38-0,60); p < 0,0001 Objectius secundaris: 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, obert Pacients amb CO amb sensibilitat intermèdia al platí. Aleatorització 1:1 per rebre QTP en 1a recaiguda seguït de QTNP	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	Objectiu primari: SG (mdna.): Ctrl.: 25,5 m (IC95%: 22,4-33,6) vs. Exptal.: 21,8 (IC 95%: 16,3-29,3) Objectius secundaris: SLP2 (mdna.): (SLP després de 2 tract): 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 i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
		en segona (braç Ctrl.) o QTNP en primera recaiguda, seguit de QTP en segona (braç Exptal.)		SLP1 (mdna.) (SLP després del 1r tract): Ctrl.: 9 m (IC95%: 7,6-10,4) vs. Exptal.: 5 m (IC95%: 4,1-5,9). CdV: pitjor al braç Exptal. ($p = 0,003$), però millora després de 6 cicles ($p = 0,46$)
154	Coleman RL et al. Lancet Oncol., 2017 GOG 213	Fase III, obert	Paclitaxel 75 mg/m² + CBDCA AUC 5 ± BVZ 15 mg/Kg c/3 setm. (6 setm. de QT + mant. BVZ). En cas de neuropatia es podia canviar a docetaxel. N = 674	Objectiu primari: SG: 42,2 (IC95%: 37,7-46,2) vs. 37,3 (IC95%: 32,6-39,7) HR = 0,829 (IC95%: 0,683-1,005); $p = 0,056$ Es realitza una anàlisi <i>post-hoc</i> excusant un error en el càlcul de l'ILTp: HR = 0,823 (IC95%: 0,68-0,99); $p = 0,0447$ Objectiu secundari: 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	Objectiu primari: 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); $p = 0,012$ Objectiu secundari: 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, obert, CO, com a 1L o malaltia recurrent que no hagin estat tractades prèviament amb el mateix fàrmac	Ctrl.: doblats de platí (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.: doblat platí + BVZ 10 mg/Kg c/14 d (si DLP) o 15 mg/Kg c/21 d (si paclitaxel, gemcitabina)	Objectiu primari: SLP (m) per 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); $p < 0,0001$ Objectiu secundari: 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 i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
157-158	Kaufman B et al. JCO, 2015 Domchek S et al. Gynecol Oncol, 2016 Protocol 42	Fase II, Recaiguda gBRCAm tractades amb ≥3 línies de platí.	Olaparib 400 mg² 2 vegades/dia (un braç) (n = 193/298)	Objectiu primari: TRG: 34 % (IC95%: 26-42) Objectius secundaris: 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 Protocol 19	Fase II, aleatoritzat Recaiguda platí-sensible, mant. en pac. tractades amb ≥ 2 línies de platí	Olaparib 400 mg 2 vegades/dia vs. Placebo N = 265	Objectius primaris: 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); $p \leq 0,001$ Objectius secundaris: 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); $p = 0,025$ QdV*: > 0,05 SG: no va assolir el requisit predefinit per a la significació estadística ($p < 0,0095$). *Anàlisi QdV NS.
147,153	Pujade- Lauraine et al. Lancet Oncol., 2017 (NOMÉS-2)	Fase III Recaiguda platí-sensible, mant. en pac. tractades amb ≥ 2 línies de platí Aleatorització 2:1	Olaparib 300 mg 2 vegades/dia vs. Placebo N = 295	Objectiu primari: SLP BRCAM: 19,1 vs. 5,5 HR = 0,30 (0,22-0,41); $p \leq 0,0001$ Objectiu secundari: SG: NA vs. NA HR = 0,80 (0,5-1,31); $p = 0,43$ CdV: > 0,05 Estudi en curs (seguiment 22 mesos). 97 % de les pacients presentaven gBRCAm 1/2. SG: dades immadures (24 % maduresa).

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
150	Mirza et al. NEJM, 2016 (ENGOT- OV16/NOVA)	Fase III, aleatoritzat 2:1, doble cec, controlat amb placebo. Manteniment en pacients amb recrència platí-sensible, que han rebut almenys dues línies prèvies d'aquest tipus. Anàlisi retrospectiva de reducció de dosis de l'assaig NOVA.	NIR: niraparib 300 mg 1 vegada/dia fins a progressió vs. PBO: placebo fins a progressió N = 553	Seguiment: 16,9 mesos Objectiu primari: SLP: (1) Cohort 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) Cohort No gBCRAM N = 203; NIR (n = 138), PBO (n = 65) No gBCRAM HRD: NIR: 12,9 vs. PBO: 3,8 mesos 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); $p < 0,001$ Objectius secundaris: QdV: igual entre grups Interval lliure de QT: significativament superior per a NIR. Temps fins a la 1a teràpia posterior: significativament superior per a NIR. SLP 2: significativament superior per a NIR SG: dades immadures Anàlisi retrospectiva Interrupció tractament: NIR: 80 %, PBO: 19 % Reducció dosi per toxicitat: NIR: 73 %, PBO: 6 % (majoritàriament dosis estables al final del 3r mes). 300 mg 1 vegada/dia: < 77 Kg o un recompte basal de plaquetes < 150.000/ μ L: 35 % trombocitopènia $\geq$ G3 $\geq$ 77 Kg i un recompte basal de plaquetes $\geq$ 150.000/ μ L: 12 % trombocitopènia $\geq$ G3 200 mg 1 vegada/dia va ser la dosi

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
				mediana administrada. SLP al mes 4 per als pacients amb dosi reduïda a 200 mg 1 vegada/dia o 100 mg 1 vegada/dia va ser equivalent a la de les pacients que mantenen la dosi inicial de 300 mg 1 vegada/dia (tant per a les pacients de la cohort gBRCAm, com per a les de la cohort No gBRCAm).
152	Coleman et al. Lancet, 2017 (ARIEL 3)	Fase III, aleatoritzat 2:1, doble cec, controlat amb placebo Manteniment en pacients amb recurrència platí-sensible, que han rebut com a mínim dues línies prèvies d'aquest tipus.	RUCA: rucaparib 600 mg 2 vegades/dia (n = 375) vs. PBO: placebo (n = 189) N = 564	Objectiu primari: SLP en tres cohorts (1) BCRAm (germinal o somàtica): RUCA (n = 130) / PBO (n = 66) RUCA: 16,6 vs. PBO: 5,4 mesos 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 mesos vs. PBO: 5,4 mesos HR = 0,32 (IC95%: 0,24-0,42); $p < 0,0001$ (3) Població ITT: RUCA: 10,8 mesos vs. PBO: 5,4 mesos HR = 0,36 (IC95%: 0,30-0,45); $p < 0,0001$ Objectiu secundari: SG: dades immadures.

BRCAm = mutació en el gen BRCA; BRCAwt = mutació *wild type*; BVZ = bevacizumab; CBDCA = carboplatí; CO = càncer d'ovari; Ctrl. = control; d = dia; DLP = doxorubicina liposomal peglada; DR = durada de la resposta; EPP = eritrodisestèsia palmoplantar; Exptal = experimental; HR = *hazard ratio*; HRD = deficiència en la recombinació homòloga; ILTp = interval lliure de platí; m = mes; mant. = manteniment; mdna = mediana; NA = no assolida; NIR = niraparib; NS = no significatiu; PBO = placebo; QT = quimioteràpia; QTNP = quimioteràpia no basada en platí; QTP = quimioteràpia basada en platí; QdV = qualitat de vida; RAR = reducció absoluta del risc; RUCA = rucaparib; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; tract. = tractament; TR = taxa de resposta; TRG = taxa de resposta global.

D.2.2. Pacients per a les quals el platí NO és la millor opció

En aquest grup de pacients el tractament té un caràcter pal·liatiu sense impacte en la supervivència global.

En aquest context, es van dur a terme estudis on es va demostrar que no hi havia diferències significatives en l'SLP ni en l'SG en realitzar el tractament amb poliquimioteràpia o bé amb monoteràpia. Tot i això, la toxicitat va ser significativament superior en les pacients amb tractaments combinats de quimioteràpia. Atès que la qualitat de vida és un factor important que cal tenir en compte en aquest tipus de pacients, el tractament indicat seria l'administració de monoteràpia de forma seqüencial.¹⁶¹

D'acord amb aquestes dades, els estàndards de tractament són: doxorubicina liposomal pegilada, gemcitabina, paclitaxel o topotecan en monoteràpia.

Cap d'aquests tractaments ha mostrat superioritat l'un enfront de l'altre, amb taxes de resposta al voltant del 10 % i el 15 %, una SLP amb medianes de 3 mesos i una SG al voltant dels 12 mesos. Tot i això, no hi ha estudis aleatoritzats que demostrin que el tractament en monoteràpia és superior, per la qual cosa l'elecció del tractament es basa en les toxicitats esperades dels fàrmacs i en la forma d'administració.¹⁶²⁻¹⁶⁴

L'avenç més rellevant en aquest tipus de pacients va ser la incorporació al tractament de fàrmacs antiangiogènics, sent el bevacizumab el fàrmac més estudiat.

GOG-0170D és el primer estudi publicat en aquest context, un estudi de Fase II que va reclutar 62 pacients amb dues línies prèvies de tractament. El 83 % de les pacients presentaven malaltia no tributària del tractament amb platí. La mediana de l'SLP va ser de 4,7 mesos.¹⁶⁵⁻¹⁶⁶ L'any 2007 es van publicar resultats d'un altre estudi de Fase II que va reclutar 44 pacients (el 50 % de les quals van rebre tres línies prèvies de tractament), assolint una mediana d'SLP de 4,4 mesos.

Finalment, tenint en compte aquestes dades, es va desenvolupar l'estudi AURELIA, el primer estudi de Fase III, aleatoritzat, que avalua la combinació de bevacizumab amb quimioteràpia en els tumors d'ovari resistents a la teràpia amb platí. Aquest estudi va reclutar 361 pacients que haguessin rebut com a màxim dues línies prèvies de tractament. Van quedar excloses les pacients amb complicacions abdominals que poguessin presentar perforacions intestinals com a complicació. Les pacients es van aleatoritzar per tal de rebre tractament de QT en monoteràpia (doxorubicina liposomal pegilada, paclitaxel setmanal o topotecan) enfront de la QT combinada amb bevacizumab. El tractament s'administrava fins a la progressió i es permetia el creuament de les pacients tractades amb QT en monoteràpia per a rebre bevacizumab en el moment de la progressió. L'objectiu primari de l'estudi era avaluar l'SLP. Els objectius secundaris eren: la TR (mitjançant criteris RECIST i el marcador tumoral CA 125), la seguretat/tolerabilitat i l'SG. La combinació de QT + bevacizumab va demostrar un augment significatiu en l'SLP amb una HR = 0,48 (IC95%: 0,38-0,60; $p < 0,001$). La mediana de l'ILTP per a la QT va ser de 3,4 mesos (l'esperat tenint en compte els estudis previs) enfront de 6,7 mesos, mantenint-se en tots els subgrups. La TR (valorada per RECIST i per CA 125 en 350 pacients) va ser del 12,6 % per a les pacients tractades amb QT i del 30,9 % per a les quals rebien la combinació (IC95%: 9,6-27,0; $p < 0,001$). L'SG no va arribar a ser significativa (HR = 0,85; $p < 0,174$), però cal destacar que podria estar esbiaixada pel creuament de les pacients que van rebre bevacizumab (el 40 % de les pacients tractades únicament amb QT) després de la progressió. Pel que fa a la seguretat, es va observar

més freqüència d'esdeveniments adversos de grau 2 de tipus proteinúria i hipertensió arterial en les pacients tractades amb bevacizumab: 57 % enfront del 40,3 % (resultats similars observats en d'altres estudis). Pel que fa a les complicacions com ara la perforació intestinal, només es va observar en el 2,2 % (N = 4) de les pacients tractades amb antiangiogènics.¹⁶⁷

De manera addicional es va objectivar que el tractament amb bevacizumab millora la simptomatologia abdominal, ja que controla l'ascitis derivada de la malaltia peritoneal.

Després de la publicació dels resultats de l'estudi de Fase III AURELIA, l'ús de bevacizumab en combinació amb quimioteràpia en pacients amb recaigudes de càncer d'ovari resistents al platí va ser aprovat el 6 d'agost del 2014 per l'EMA i el 17 de novembre del 2014 per la FDA.

Una altra estratègia terapèutica per a aquestes pacients, actualment pendent d'aprovació a Europa, però ja aprovada per part de la FDA, serà l'ús de mirvetuximab soravtansine (un immunoconjugat contra el receptor de folat alfa), que ha demostrat superioritat respecte a la quimioteràpia convencional en pacients que sobreexpressen el receptor de folat alfa).¹⁶⁸

Recomanació de tractament

En pacients no candidates a QTP es recomana, sempre que sigui possible, incloure-les en un assaig clínic. En el cas que no sigui possible, es recomana:

- Les pacients que presenten una puntuació ECOG 0-1, que hagin rebut com a màxim dues línies de tractament quimioteràpic previ i que no hagin rebut cap antiangiogènic previ. Segons el programa d'armonització.¹⁶⁹
 - Bevacizumab 10 mg/Kg (dies 1 i 15) en combinació amb paclitaxel (dies 1, 8, 15 i 22), cicles cada 28 dies.
 - Si la pacient presenta alguna contraindicació al paclitaxel, pot rebre una de les següents combinacions:
 - Bevacizumab 10 mg/Kg (dies 1 i 15) + DLP 40 mg/m² cada 28 dies.
 - Bevacizumab 10 mg/Kg (dies 1 i 15) + topotecan 4 mg/m² (dies 1,8 i 15) cada 28 dies.
 - Bevacizumab 15 mg/Kg (dia 1) + topotecan 1,25 mg/m² (dies 1-5) cada 21 dies.
- Les pacients amb ECOG PS ≤ 2 que no compleixin els criteris previs: cal considerar el tractament de quimioteràpia en monoteràpia en primera línia o posteriors.
 - Tractament amb monoteràpia seqüencial amb paclitaxel setmanal 80 mg/m², topotecan 3,5 mg/m² (dies 1, 8 y 15 cada 28 dies), DLP 40 mg/m² cada 28 dies o gemcitabina 1.000 mg/m² (dies 1, 8 i 15 cada 28 dies) en funció de la toxicitat acumulativa prèvia.
 - El tractament s'ha d'administrar fins a la progressió o toxicitat inacceptable.
- Les pacients amb puntuació ECOG ≥ 3: tractament simptomàtic.

Taula 9. Estudis de QT en pacients per a les quals el platí NO és la millor opció.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
162,170	Tin Huinik Bokkel et al. JCO, 1997. Annal Oncol., 2004	Fase III, aleatoritzat, multicèntric	Topotecan 1,5 mg/m ² /d x 5 dies c/21 d vs. Paclitaxel 175 mg/m ² c/21 d N = 226	Objectiu primari: TR: 20,5 vs. 13,2; $p = 0,138$ Objectiu secundari: TTP: 18,9 setm. vs. 4,7 setm.; $p = 0,08$ SG (setm.): 63 vs. 53; $p = 0,44$ Recaiguda CO (durant o després tractament amb platí). Opció encreuament a la progressió no comparat amb millor tract. de suport. Inclou platí-sensibles i platí-resistents/refractàries. No hi ha resistència creuada (TR: 13 % vs. 10 %; $p = \text{NS}$)
171-172	Gordon et al. JCO, 2001. Gyn Onc., 2004	Fase III, aleatoritzat, multicèntric	DLP 50 mg/m ² c/28 d vs. Topotecan 1,5 mg/m ² /d. x 5 dies c/21 d N = 474	Objectiu primari: TR (%): 19,7 % vs. 17,0 %; $p = 0,39$ SLP (setm.): 28,9 vs. 23,3; $p = 0,037$ Objectius secundaris: SG (setm.): 62,7 vs. 59,7 HR = 1,21 (1-1,47); $p = 0,05$ Recaiguda de CO, durant o després del tract. amb platí. No hi ha diferències significatives en les pacients platí-resistents.
164	Mutch et al. JCO, 2007	Fase III, aleatoritzat, multicèntric	Gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8 c/21 d vs. DLP 50 mg/m ² c/28 d N = 195	Objectiu primari: SLP: 3,6 vs. 3,1; $p = 0,87$ Objectius secundaris: TR: 6,1 vs. 8,3; $p = 0,589$ SG: 12,7 vs. 13,5; $p = 0,99$ Recaiguda platí-resistent, 1 o 2 línies prèvies de tractament. Opció de creuament. Només pacients platí-resistents. Comparador segons estudi Gordon. Diferent perfil toxicitat, no hi ha diferències significatives en el creuament.

Ref.	Autor Revista i any	Disseny	Tractaments Nre. pacients	Resultats
				Dades CdV no disponibles.
173	Ferrandina et al. JCO, 2008	Fase III, aleatoritzat, multicèntric	Gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8, 15 c/28 d vs. DLP 40 mg/m ² c/28 d N = 153	Objectiu primari: SG (setm.): 56 vs. 51; p = 0,048 Objectius secundaris: TR (%): 29 vs. 16; p = 0,06 Diferent esquema administració tract. Inclou platí-resistents i millor sensibilitat intermèdia en escales de fatiga i funció emocional i física.
167,174	Pujade- Lauraine et al. JCO, 2014 (AURELIA)	Fase III, aleatoritzat	A elecció de l'investigador: Braç 1: QT convencional Braç 2: QT + BVZ 10 mg/Kg c/2 setm. o 15 mg/Kg c/3 setm. (si topotecan c/21 d) Com a QT s'inclou: DLP 40 mg/m ² c/28 d Topotecan 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	Objectiu primari: 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 topotecan: 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) Objectius secundaris: 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) Topotecan: 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) EA grau 2-5 (%): 91,1 vs. 7,3 SLP (setm.): 21,7 vs. 22,4; p = 0,15 TR: 17,8 vs. 22,4; p = 0,34 SG (setm.): 45,7 vs. 56,1; p = 0,44

BVZ = bevacizumab; CO = càncer d'ovari; d = dia; DLP = doxorubicina liposomal pegilada; EA = esdeveniments adversos; HR = hazard ratio; NS = no significatiu; QT = quimioteràpia; QdV = qualitat de vida; setm. = setmana; SG = Supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; tract. = tractament; TR = Taxa de resposta; TRG = taxa de resposta global.

E. Histologies poc freqüents

Les histologies poc freqüents en càncer d'ovari comprenen diferents subtipus amb una freqüència inferior del 10 %, que actualment s'anomenen histotips. La darrera Classificació de Tumors del Tracte Genital Femení de l'OMS, cinquena edició, identifica 5 histotips principals: carcinoma serós d'alt grau, carcinoma serós de baix grau, carcinoma endometriode, carcinoma mucinos i carcinoma de cèl·lules clares.¹⁷⁵ Cada histotip s'origina a partir de diferents tipus cel·lulars, la qual cosa en permet el diagnòstic mitjançant marcadors immunohistoquímics i presenten alteracions oncogèniques específiques.

El diagnòstic i l'avaluació inicials seran similars en tots els subtipus, però hi haurà diferències en els tractaments posteriors.^{16,176} Un d'aquests factors és la menor freqüència de mutacions en BRCA1 i BRCA2, així com d'alteracions en la recombinació homòloga, per la qual cosa els tractaments amb iPARP no s'utilitzen de forma estàndard. Tot i això, està establerta l'avaluació de la mutació en BRCA1 i BRCA2 també en histologia de cèl·lules clares i endometriode (tumors epitelials no mucinosos).

E.1. Carcinoma de cèl·lules clares

Es tracta d'un tumor d'alt grau amb una freqüència del 4,8 % fins al 25 % en la població asiàtica, que es considera més quimioresistent i amb un pitjor pronòstic que els tumors serosos d'alt grau.¹⁷⁷ L'estratègia terapèutica adjuvant i en la malaltia avançada és la mateixa que a la resta dels tumors d'alt grau. S'han testat altres combinacions d'agents de QT sense objectivar-ne benefici (cisplatí/irinotecan vs. carboplatí/taxol, assaig GCIG/JGOG3017).¹⁷⁸ El patró de recurrència també difereix de l'habitual amb un nombre major de metàstasis ganglionars i visceral.¹⁷⁹

Tot i que la presència de la mutació en BRCA1 i BRCA2 és més reduïda (6 %) i aquesta histologia no està inclosa en els estudis pivotals amb iPARP, per extrapolació, es recomana valorar el manteniment amb iPARP després de la QTA o a la recurrència en cas de resposta a la QTP (nivell d'evidència V).¹⁸⁰

A nivell molecular, presenta alteracions com mutacions en ARID1A, amplificacions del gen HER2, i de la via PI3K, la qual cosa pot constituir una diana terapèutica, tot i que les teràpies aplicables s'estan investigant en assaig clínic.

L'angiogènesi també apareix com una via activada en aquest subtipus tumoral.

La immunoteràpia s'està estudiant en aquest subtipus davant els resultats prometedors en l'anàlisi per subgrups de diversos assaigs, encara que segueixen sense trobar-se marcadors predictors de resposta, però s'ha plantejat com a hipòtesi que el microambient tumoral del carcinoma de cèl·lules clares amb macròfags associats a tumor, juntament amb alteracions oncogèniques intrínseques del tumor, explicarien aquesta resposta.¹⁸¹⁻¹⁸⁶ Hi ha diversos estudis en marxa amb durvalumab, nivolumab, ipilimumab i pembrolizumab (assaigs MOCCA, BrUOG 354, Ninja i PEACOC, respectivament) i combinacions amb antiangiogènics (assaigs INOVA i LARA), per la qual cosa s'ha de valorar la immunoteràpia en la recurrència.¹⁸⁷

E.2. Carcinoma serós de baix grau

Representen menys del 5 % del total de càncer d'ovari i, a diferència dels tumors d'alt grau, es defineixen com a quimioresistents. La cirurgia és el tractament principal i la QTNA només presenta un 5 % de resposta.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ En estadis FIGO IC-IV es recomana QTA amb carboplatí i taxol, encara que s'està avaluant l'hormonoteràpia adjuvant.¹⁹¹

L'hormonoteràpia s'ha avaluat en aquests tumors atesa l'alta expressió de receptors d'estrogen i progesterona. Estudis retrospectius han mostrat beneficis, com és el cas de l'estudi de Gersherson *et al.* amb una mediana d'SLP de 24,5 mesos, en comparació amb els 64,9 mesos en el braç amb hormonoteràpia de manteniment després de cirurgia primària i QTA.¹⁹²⁻¹⁹³ S'ha de valorar com a teràpia complementària a la cirurgia (*nivell d'evidència IIB*).

Quan es produeix la recurrència, la cirurgia de rescat ha de ser la primera elecció. Els esquemes de QT estan basats en platí i en aquells casos que no siguin candidats a platí, com és el cas dels tumors d'alt grau. L'ús de bevacizumab en assaigs retrospectius ha objectivat una TR del 40 % amb QT o sense.¹⁹⁴ Els resultats de l'hormonoteràpia són similars als obtinguts en QT, per la qual cosa s'ha de valorar com a opció terapèutica (*nivell d'evidència IIA*). L'estudi PARAGÓ de Fase II, únicament per a tumors amb expressió de receptors horminals, va mostrar una taxa de benefici clínic a 6 mesos del 61 %.¹⁹⁵⁻¹⁹⁶ Per tal d'aconseguir la progressió a hormonoteràpia, s'han dissenyat estudis de combinació de teràpia hormonal i inhibidors de ciclines.¹⁹⁷

Els antiangiogènics també són actius en tumors de baix grau combinats amb QT o amb d'altres teràpies dirigides o amb hormonoteràpia.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹

Atès que poden presentar alteracions moleculars específiques (mutacions en KRAS i BRAF, amplificació del gen HER2 i alteracions de la via PI3K), caldria avaluar la seqüenciació genètica del tumor per tal d'identificar dianes terapèutiques susceptibles de ser tractades.¹⁸⁵

S'han fet diversos assaigs amb inhibidors de MEK. L'assaig GOG-0239 de Fase II amb selumetinib va obtenir una TR del 15,4 %, malaltia estable (ME) del 65 % i una mediana de l'SLP d'11 mesos, sent l'SLP habitual per a d'altres teràpies de 7 mesos de durada. No es van objectivar diferències en el benefici segons l'estat de la mutació de KRAS.²⁰⁰ Un altre estudi de Fase III que aleatoritzava un inhibidor de MEK (MEK162, binimetinib), en comparació amb la QT escollida per l'investigador (taxol, DLP o topotecan), es va cancel·lar per futilitat. Tot i això, una anàlisi *post hoc* suggeria que la resposta a binimetinib podia associar-se a la mutació de KRAS.²⁰¹⁻²⁰² Trametinib, un inhibidor de MEK1/2 es va comparar en un assaig de Fase II/III enfront de taxol, DLP o topotecan, letrozol o tamoxifèn, obtenint una mediana de l'SLP de 13 mesos, en comparació amb 7,2 mesos en el braç estàndard, amb una TR del 26 % enfront del 6 %, per la qual cosa també s'ha de valorar com a tractament en la malaltia recurrent (*nivell d'evidència IIA*).²⁰³⁻²⁰⁴

En el cas de mutacions en BRAF V600E s'ha de valorar el tractament amb dabrafenib i trametinib (*nivell d'evidència IIB*), amb benefici en estudis de multicohort, en què es va obtenir una TR del 38 % i una SLP d'11,4 mesos, en el cas de tumors serosos de baix grau.²⁰⁵

E.3 Carcinoma endometriode de baix grau

El càncer endometriode d'ovari representa el 10 % dels tumors ovàrics, sent la majoria de baix grau (80 %), que cal diferenciar dels tumors serosos.

Tenint en compte la classificació molecular ja establerta en el càncer d'endometri, s'han identificat les mateixes mutacions en el càncer d'ovari, però en menor freqüència (mutacions en POLE entre el 3,5 % i el 6 %, així com alteracions en el sistema de reparació de l'ADN [dMMR] entre el 13 % i el 18 %). Estan particularment alterades les vies de PI3K-AKT, WNT (CTNNB1), RAS i NOTCH.²⁰⁶⁻²⁰⁷

L'hormonoteràpia, de la mateixa manera que succeeix en el carcinoma serós de baix grau, també és una opció terapèutica complementària a la cirurgia (nivell d'evidència IIB i a la recurrència. A l'estudi d'hormonoteràpia de Tang et al. es van incloure carcinomes endometrioides de baix grau (nivell d'evidència IIA).¹⁹⁶

En aquells tumors amb mutacions en POLE i dMMR la immunoteràpia amb fàrmacs anti-PD-1 s'ha de valorar en el moment de la progressió (nivell d'evidència IA).

E.4 Carcinoma mucinós d'ovari

Representa entre el 2 % i el 3 % dels tumors d'ovari. Cal descartar sempre l'origen en un altre òrgan davant la possibilitat que es tracti d'una metàstasi ovàrica, tot realitzant endoscòpies digestives durant el diagnòstic i una apendicectomia durant la cirurgia per tal de descartar tumors digestius. Existeixen dos patrons de creixement: expansius i infiltratius. Els expansius estan associats a un millor pronòstic.

El tractament adjuvant i recurrent de primera línia es basarà en la combinació de carboplatí + paclitaxel.¹⁷⁹

Després de recurrència, a més de seguir el règim habitual basat en platí, es poden utilitzar d'altres fàrmacs com ara 5-fluorouracil amb leucovorina i oxaliplatí, o bé oxaliplatí + capecitabina.²⁰⁸⁻²⁰⁹

Donat que poden presentar alteracions moleculars específiques (mutacions en KRAS, ampliació del gen HER2), caldria avaluar la seqüenciació genètica del tumor per tal d'identificar dianes terapèutiques susceptibles de ser tractades.^{185,210}

Recomanacions de tractament en histologies poc freqüents

Cal seguir les recomanacions descrites per a tumors epitelials d'ovari amb les particularitats següents:

- **Cirurgia:** cal valorar la preservació de fertilitat en tumors de baix grau, estadis FIGO IA-IC1 (serós, endometrioide o mucinós).
- **Limfadenectomia** només en el cas que pugui comportar algun canvi en l'estadiatge i, per tant, en adjuvència.
- **QTA no recomanada en tumors de baix grau, estadi FIGO IA.** En el cas d'estadis IB-IC3, l'adjuvència és opcional. Recomanada a partir d'estadi II.

Cal seguir els mateixos esquemes de tractament anteriorment recomanats, però en el carcinoma mucinós recurrent s'inclouen altres esquemes de QT: oxaliplatí + capecitabina o, en pacients no candidats a capecitabina, 5-FU + oxaliplatí.

F. Abordatge multidisciplinari del pacient amb càncer d'ovari

F.1. Actuacions del personal d'infermeria de pràctica avançada a la Unitat Funcional de Gineoncologia

Les Unitats Funcionals Gineoncològiques (UFGO) són una estructura organitzativa que, davant d'una sospita de càncer, organitza l'atenció professional per aconseguir un diagnòstic ràpid i un consens per part de l'equip interdisciplinari especialitzat mitjançant els Comitès Oncològics. D'aquesta manera, es facilita i discuteix activament la presa de decisions tot facilitant una millora de les opcions terapèutiques i de la qualitat de vida de les pacients.

La infermeria de pràctica clínica avançada (IPA) forma part d'aquest equip multidisciplinari. La seva missió és intervenir en les diferents fases dels processos assistencials oncològics, des del diagnòstic fins a la finalització del procés oncològic, i és una figura de referència per a la pacient i per als professionals en el transcurs de tot l'itinerari assistencial.

Per la diversitat i la complexitat de les cures en el càncer d'ovari, es recomana que tots els centres sanitaris que tractin aquesta patologia disposin d'un personal d'infermeria de pràctica clínica avançada en oncologia per a la gestió del cas. Diferents estudis justifiquen la necessitat de disposar d'aquesta figura de referència que coordini els diferents serveis, faci el seguiment i la detecció precoç de complicacions, doni suport a l'autocura i respongui a les múltiples necessitats de les pacients en el seu procés oncològic.

A més a més, aquesta figura ha demostrat exercir un impacte significatiu en la qualitat de vida de les pacients en el procés oncològic.²¹¹

Tan bon punt la pacient amb sospita o certesa de càncer d'ovari és inclosa com a pacient a la Unitat Funcional, l'IPA inicia les diferents intervencions tant a nivell assistencial com de gestió.

Primera visita del personal d'infermeria:

- Valoració integral del personal d'infermeria: recollida d'informació per tal de valorar les necessitats de cura de la pacient. Consisteix a un procés planificat, sistemàtic i continuat. La valoració integral se centra en l'entrevista clínica. Es faran servir instruments específics d'infermeria com ara els diccionaris clínics i eines específiques centrades en un aspecte concret de l'àmbit de la salut: qüestionaris, tests, escales, etc.
- Aplicació de protocols de rehabilitació multimodal quirúrgica, també anomenats ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*), amb el programa de prehabilitació. Aquests protocols es van començar a implementar en la cirurgia colorectal, però tenint en compte els seus bons resultats, s'han estès a d'altres disciplines quirúrgiques. Tot i que són estratègies en desenvolupament, el seu objectiu és prehabilitar i millorar les condicions de les pacients per a potenciar la recuperació postquirúrgica. A la primera consulta, el personal d'infermeria de la UFGO/IPA realitza un cribratge de la pacient per tal de detectar els riscos en els tres àmbits que necessitin derivació a d'altres professionals sanitaris per a capacitar en aquests tres àmbits descrits.

En el moment de la consulta amb el personal d'infermeria, la pacient rep educació sanitària verbal i escrita pel que fa a les pautes que cal seguir per tal d'arribar amb el millor estat possible el dia de la intervenció.

L'IPA aplica un control del programa de prehabilitació i roman en contacte amb la pacient, sempre que sigui necessari per a totes dues parts.

El protocol ERAS s'ha d'iniciar sempre que sigui possible un mes abans de la intervenció. En la realitat del càncer d'ovari, sovint no és possible respectar els temps establerts per la necessitat d'urgència de la cirurgia, però sí que és aplicable en els casos de cirurgies amb quimioteràpia postneoadjuvant.

- Derivació a d'altres professionals segons els resultats de la valoració integral de l'IPA.
- Planificació de cures i gestió de procediments segons les necessitats de la pacient: valoració d'accessos vasculars, cures de ferides oncològiques, programació de proves diagnòstiques, etc.
- Educació sanitària a la pacient i a la família o cuidadors: l'educació sanitària és una de les funcions principals a la consulta amb el personal d'infermeria i està present en tot el procés assistencial. A la primera visita, el personal d'infermeria ha d'oferir l'educació i la informació necessària per tal de començar a capacitar la pacient en el seu procés de malaltia sempre segons les necessitats i les capacitats.
 - Reforçar la informació rebuda a les consultes mèdiques de la unitat funcional: la cirurgia, el pla terapèutic, medicació de suport, etc.
 - Proporcionar informació de manera verbal i escrita: esquemes de tractament, efectes secundaris i recursos que cal utilitzar.
 - Respondre dubtes, preguntes i inquietuds de la pacient.
- Suport psicoemocional: encara que s'apliquen cribratges de derivació als professionals de psicooncologia, no totes les pacients necessiten un seguiment professional, però sí que totes les pacients requereixen d'un acompanyament psicoemocional que el personal IPA ha de ser capaç d'oferir.
- Facilitar telèfon de contacte de l'UFGO i d'altres recursos necessaris de suport.

F.2. Visites de seguiment i valoració del personal d'infermeria

Les visites podran ser presencials, telefòniques i/o telemàtiques. La freqüència dels seguiments variarà depenent del pla terapèutic establert des del Comitè Oncològic, de les necessitats de les pacients i dels protocols de cada centre, però sempre basats en les guies de pràctica clínica. Una vegada finalitzat el tractament, el seguiment s'estendrà fins a la resolució de la toxicitat associada a la malaltia i als tractaments.

Durant tot el procés terapèutic, la pacient compta amb el suport telefònic per tal de comunicar-se de manera fàcil, ràpida i directa amb el personal d'infermeria i poder consultar qualsevol dubte que li pugui sorgir, a més de realitzar un seguiment telefònic programat.

- Control i seguiment del postoperatori de la pacient que ha rebut l'alta hospitalària. Aquesta activitat es realitza tant de manera presencial com telefònica segons les necessitats de la pacient. El seu objectiu és detectar precoçment possibles problemàtiques i accelerar les intervencions necessàries per tal de garantir la recuperació òptima de la pacient.
- Planificació de cures i gestió de procediments segons les necessitats de la pacient.

- Control, valoració i seguiment de les toxicitats dels tractaments oncològics i d'altres problemes associats al tractament i/o simptomatologia de la mateixa malaltia.
- Gestió de la derivació a professionals sanitaris segons la valoració de les necessitats de la pacient en el transcurs del procés oncològic.
- Educació sanitària a la pacient i a la família o cuidadors, segons el procés i el moment en què es trobi la pacient: com tractar les toxicitats dels tractaments, saber identificar els signes d'alarma, autogestió de recursos, consells dietètics, reforç d'hàbits de vida saludable, etc.

Actuació del personal d'infermeria en la gestió i la coordinació:

- Suport i/o coordinació per tal d'agilitzar exploracions i visites segons la decisió del Comitè.
- Suport i/o coordinació dels plans d'atenció en el transcurs del procés i assegurar el pla proposat que cal seguir en cadascun dels casos.
- Suport i/o coordinació del procés de les pacients en el programa ERAS.
- Suport en l'organització i la planificació de les visites a l'UFGO segons les necessitats de les pacients i els criteris mèdics.

F.4. Atenció pal·liativa en càncer d'ovari

El model d'atenció pal·liativa es basa en una valoració multidimensional de la pacient i de la seva família, tenint en compte el conjunt d'aspectes físics, emocionals, socials i espirituals. El concepte d'atenció pal·liativa ha experimentat una transició important en els darrers anys, amb una rellevància més gran en l'àmbit de l'Oncologia, amb l'objectiu principal de brindar una atenció pal·liativa precoç de caràcter multidisciplinari.²¹²⁻²¹⁴

Diversos assaigs clínics i metaanàlisis han demostrat beneficis en la qualitat de vida i en el maneig de la càrrega simptomàtica en aquelles pacients que reben atenció pal·liativa precoç enfront del seguiment oncològic estàndard.²¹⁵⁻²¹⁸ L'ASCO proposa que les pacients siguin derivades a un equip de Cures pal·liatives multidisciplinàries durant les primeres 8 setmanes del diagnòstic per tal de proporcionar un seguiment en el decurs de la malaltia i durant el tractament oncoespecífic.²¹³ D'altra banda, l'ESMO descriu el concepte de 'Cures centrades en la persona' i defensa la integració de les cures pal·liatives i de suport a l'atenció oncològica estàndard.²¹⁹⁻²²⁰ En el cas de les pacients amb càncer d'ovari, l'atenció pal·liativa precoç és recomanada tant per l'ASCO com per la Society of Gynecologic Oncology (SGO).^{213,221} Tot i això, i malgrat el seu benefici, es detecta de manera freqüent un ús insuficient i un retard en la derivació als equips d'atenció pal·liativa.²²² L'atenció pal·liativa pot millorar el control de diversos símptomes en el transcurs de la malaltia, no només en el càncer d'ovari, sinó també en d'altres càncers d'etiologia ginecològica.²²³ És freqüent que les pacients presentin una càrrega elevada de símptomes i un important malestar emocional després de la primera recidiva o després de la progressió a una primera línia de tractament.²²⁴

Existeixen símptomes típicament relacionats amb els estadis avançats de la malaltia com ara: metàstasis hepàtiques i/o pulmonars, ascitis recurrent, obstrucció intestinal, dolor, vessament pleural i fenòmens trombotics.²²⁵ L'aparició d'aquests esdeveniments clínics apunta a una alta mortalitat al cap de 6 mesos i haurien de comportar una derivació a una Unitat de Cures pal·liatives sense demora.²²⁶

En el cas de les pacients per a les quals el platí no és la millor opció, caracteritzades per una supervivència de 12 a 16 mesos i una resposta a la quimioteràpia inferior al 15 %, amb supervivència posterior limitada, es recomana la derivació a Unitats de Cures pal·liatives de forma proactiva, mesura que es mostra com a beneficiosa per a les pacients i per als seus familiars.^{167,227-229}

La identificació de les pacients que es troben en un estadi avançat de la malaltia permet dissenyar estratègies i abordar la planificació anticipada i els objectius de cura. En un estudi realitzat per Davidson i Puechi en el qual es va realitzar una intervenció dirigida cap a la planificació anticipada amb dones amb càncer ginecològic avançat es va observar que les pacients que hi havien participat van redactar un major nombre de documents de voluntats anticipades, i van suspendre el tractament quimioteràpic en els darrers 14 dies de vida.²³⁰ Una revisió sistemàtica publicada el mes de maig de 2022 per Pozzar i Berri reforça les conclusions de l'estudi anterior i ressalta que la comunicació entre l'equip assistencial i la pacient és una eina d'empoderament de la pacient en la presa de decisions i incrementa la percepció d'atenció centrada en el pacient.²³¹

F.4.1. Maneig de símptomes específics

D'altra banda, en el maneig específic de símptomes de les pacients amb càncer d'ovari és important ressaltar que s'han de mantenir les cures i les recomanacions específiques de qualsevol pacient amb càncer.²³²

Tot i no ser un símptoma específic del càncer d'ovari, cal esmentar el major risc trombòtic elevat associat a aquesta malaltia, sobretot en fases avançades. Seria recomanable avaluar l'escala Khorana, que defineix el risc trombòtic en pacients amb càncer, i valorar l'ús de l'heparina profilàctica en aquestes pacients en cas d'obtenir una puntuació > 2.²³³

A més, cal tenir en compte certs símptomes específics del càncer d'ovari avançat com ara el maneig de l'oclusió intestinal, la malnutrició, l'ascitis i el dolor oncològic.

F.4.1.1. Dolor

Per al maneig del dolor oncològic es recomana consultar la Guia ICO- ICSPraxis per al tractament del dolor oncològic publicada recentment.²³⁴

F.4.1.2. Obstrucció intestinal

L'obstrucció intestinal és una complicació freqüent que oscil·la entre el 20 % i el 50 % en els casos de malaltia avançada.²³⁵ Es pot produir tant per obstrucció mecànica pel tumor primari, com per implants abdominals o per seqüeles de tractaments previs.

El tractament més habitual comporta el maneig mèdic que inclou el repòs intestinal, corticoides i procinètics, i el maneig de símptomes associats. El mes de març de 2022, Jones i Mcgauran van publicar un estudi retrospectiu de dones diagnosticades de càncer d'ovari avançat tractades amb maneig pal·liatiu no quirúrgic i en tractament amb dexametasona amb un maneig complet o parcial del 89 % dels símptomes.²³⁶ La resposta a la dexametasona no va canviar en relació amb les recurrències, tot i que es va relacionar amb una pitjor resposta en les pacients platí-resistents.²³⁷

En alguns casos, després d'una valoració individualitzada i multidisciplinària, es preveu l'opció de mesures invasives com ara la col·locació de dispositius stents per radiologia intervencionista i, en casos més excepcionals, la cirurgia.²³⁵ Els resultats d'una metaanàlisi publicada per Jin l'any 2020 comparaven la cirurgia pal·liativa amb el tractament pal·liatiu no quirúrgic, i van concloure que la cirurgia té una taxa més elevada de resolució de l'obstrucció intestinal (sense que s'apreciï diferència en relació amb les recurrències) tot i que presenta una taxa més elevada de mortalitat a 30 dies, però amb una SG més gran en les pacients que van superar les complicacions relacionades amb la intervenció.²³⁷

Per al tractament de l'oclusió intestinal maligna general, es disposa d'un protocol a l'ICO: *Oclusió Intestinal maligna en el pacient oncològic avançat. Protocol de tractament i d'actuació*. Editat l'any 2022 i que és la guia de referència.²³⁸

F.4.1.3. Desnutrició

La desnutrició és freqüent en les pacients amb càncer d'ovari. D'etiologia multifactorial, s'associa alhora a la presència d'obstrucció intestinal establerta o recurrent.²³⁹ Per aquest motiu, es considera necessària la implementació d'eines de cribatge nutricional que permetin detectar de manera precoç aquelles pacients que es trobin en risc de desnutrició i poder derivar-les a les unitats de nutrició per a una valoració nutricional completa que permeti instaurar un pla d'intervenció nutricional efectiu. En ocasions excepcionals, i sempre de forma individualitzada i després d'una valoració multidisciplinària, aquesta intervenció nutricional pot necessitar l'ús de nutrició parenteral domiciliària, especialment en aquelles pacients amb quadres d'obstrucció intestinal recurrent en curs de tractament oncospecífic o, més excepcionalment, algun cas de pacients amb oclusió intestinal establerta, amb l'objectiu de millorar la qualitat de vida i facilitar la tornada al domicili.

F.4.1.3. Ascitis

És una de les manifestacions clíniques més freqüents del càncer d'ovari i acostuma a indicar un estat avançat de la malaltia i un pitjor pronòstic. Es considera patològica la presència de > 500 ml de líquid a la cavitat abdominal. A més, provoca una varietat de símptomes (distensió, dolor, nàusees, dificultat respiratòria, alteració de l'hàbit deposicional) que afecten la qualitat de vida de les pacients.²⁴⁰

En pacients resistents a la quimioteràpia amb múltiples recurrències es considera que aproximadament 2/3 presenten ascitis refractària.

El maneig de l'ascitis inclou des de fàrmacs que disminueixin la presència de líquid fins al drenatge d'aquest líquid.

F.4.1.3.1 Tractament farmacològic

Diürètics (furosemda, espironolactona): són els més utilitzats, però a la pràctica no s'acostuma a observar un efecte significatiu i no hi ha estudis prospectius aleatoritzats que hagin valorat aquesta opció.

La presència de carcinomatosi peritoneal amb gradient albúmina sèrica/ascitis < 1,1 g/dL implica una escassa resposta al diürètic i, atès que la carcinomatosi és la causa d'ascitis en la gran majoria de pacients, és poc esperable una millora.²⁴¹

En aquelles pacients que tinguin un component d'hipertensió portal per metàstasis hepàtiques, els diürètics que podrien presentar més utilitat.²⁴²

Corticoides: l'ús d'hexacetonid de triamcinolona va mostrar un retard en la següent paracentesi de 2,5 a 17,5 dies en una petita sèrie d'ascitis maligna de diferents neoplàsies. És un fàrmac emprat en pacients en hemodiàlisi que presenten ascitis refractària i es considera que el seu efecte es produeix per activitat contra la producció del factor de creixement endotelial vascular.²⁴³

Octreotida: només existeixen dades de sèries molt petites en què es va observar un efecte beneficiós, fins i tot resposta completa en ascitis maligna de diferents neoplàsies.²⁴²

F.4.1.3.2. Drenatge mecànic

Paracentesi: és el maneig més bàsic i habitual, es pot repetir periòdicament segons les necessitats clíniques i acostuma a alleujar temporalment fins a un 90 % de les pacients.²⁴² Acostuma a ser una tècnica amb escassa iatrogenia (sagnat intraabdominal, peritonitis, perforació intestinal, hipotensió i hipoproteïnèmia especialment en el drenatge d'ascitis de gran quantia) i que provoca alleugeriment ràpid dels símptomes i de la qualitat de vida. Un altre avantatge és que es pot fer en àmbits no hospitalaris com en l'atenció domiciliària dels equips de pal·liatius (PADES), considerant-se segura una extracció de fins a 5 litres sense haver de fer reposició hidroelectrolítica. El marcatge ecogràfic del lloc de punció i l'ús de l'ecògraf durant la realització de la paracentesi pot minimitzar significativament els riscos d'aquesta, i facilitar-la en casos d'ascitis loculada (especialment freqüent en dones que han requerit cirurgies extenses i han patit múltiples recidives). Actualment, es disposa d'ecògrafs portàtils que es poden fer servir a peu de llit, fins i tot a domicili.^{240,244} El catèter utilitzat depèn de l'entorn i la pràctica habitual de cada centre. En una enquesta realitzada al Regne Unit, el més usat va ser el catèter suprapúbic Bonanno i, amb una freqüència molt menor, la cànula intravenosa (14 %).²⁴⁴

La millora simptomàtica posterior a la paracentesi acostuma a durar una mitjana de 10 dies (4 – 45) i, en cas d'ascitis recidivant i necessitat de paracentesis freqüents, caldria plantejar mesures més definitives com ara els catèters peritoneals.²⁴⁵

El catèter tunelitzat peritoneal es considera un procediment segur, efectiu i mínimament invasiu.²⁴⁵ Estaria indicat sobretot en pacients amb una supervivència més prolongada, facilita el control simptomàtic, ja que es pot realitzar l'evacuació de líquid sempre que sigui necessari, i millora la qualitat de vida en evitar desplaçaments i consultes hospitalàries.²⁴⁶⁻²⁴⁸ La seva col·locació depèn del Servei de Radiologia guiada per ecografia. Els riscos serien: obstrucció del catèter, sortida accidental, hipotensió, peritonitis i sepsi.²⁴⁶ No s'acostuma a utilitzar antibiòtic profilàctic, però hi ha alguna dada antiga a favor del seu ús la primera setmana perquè disminueix el risc d'infecció.²⁴⁹ No hi ha un tipus de catèter estàndard, depèn més de la pràctica clínica habitual de cada centre hospitalari, i es pot col·locar des de *port-a-caths*, catèters de diàlisi, drenatges *pigtails* i de PleurX®. Aquest darrer és un catèter de silicona amb una vàlvula que impedeix el reflux del líquid i amb què s'ha descrit menys risc d'infecció, a més d'una eficàcia correcta per control pal·liatiu de l'ascitis.²⁵⁰⁻²⁵¹

Les derivacions peritoneovenoses no es consideren indicades actualment per la taxa elevada de complicacions greus (sèpsia, embolització tumoral, coagulació intravascular disseminada i edema pulmonar), així com risc de disseminació tumoral hematògena.

El maneig de l'ascitis refractària en el context de les cures pal·liatives està relacionat amb la millora de la qualitat de vida de les pacients amb càncer. Tot i això, una revisió Cochrane publicada l'any 2019 conclou que no hi ha prou evidència relacionada amb el maneig de les ascitis per poder realitzar una recomanació general, delimitant-ne així la seva indicació a una valoració individualitzada per part de l'equip assistencial, tenint en compte la capacitat de l'entorn, la necessitat de desplaçament, la severitat dels símptomes, el nombre de paracentesis i visites a urgències, així com les preferències de la pacient.²⁴⁶

F.4.1.3.3. Vessament pleural

Porcel et al. van realitzar la primera avaluació simultània de la prevalença, característiques i pronòstic del vessament pleural en pacients amb neoplàsia d'ovari.²⁵² Es presenta fins a un 43 % de les dones en el decurs de la malaltia (29 % en el moment del diagnòstic) i s'associa a fases avançades de la malaltia (39 % en estadi III i 53 % en estadi IV), més freqüentment en aquelles que presenten ascitis. Es presenta amb nodularitat o engruiximent de la pleura fins i tot en un terç dels casos i és bilateral en la meitat dels casos. Està independentment associada a la mortalitat (26,7 mesos vs. 90,4 mesos) i al període lliure de malaltia (9,8 mesos vs. 55 mesos). No sempre s'aconsegueix un diagnòstic citològic de malignitat, però > 90 % dels casos se situen entre un diagnòstic definitiu, probable i incert. És més probable la causa maligna si s'observa més quantitat de líquid. La presència de vessament pleural (sobretot > 250 ml) es relaciona amb una pitjor supervivència, fins i tot si no requereixen toracocentesi i per això és tan important diagnosticar-los. La TC o la PET/TC són les proves radiològiques d'elecció.

El maneig puntual amb toracocentesi pot alleujar els símptomes temporalment i comporta riscos com ara pneumotòrax i hemotòrax, els quals es poden minimitzar mitjançant el marcatge ecogràfic. Actualment, es disposa d'ecògrafs portàtils que es poden fer servir a peu de llit. Amb freqüència (60 %), el maneig del vessament pleural requereix mesures definitives com ara la pleurodesi o drenatges permanents. En aquests casos, les pacients s'haurien de derivar als Serveis de Pneumologia i/o Cirurgia Toràcica.

Recomanacions de tractament

Es recomana la derivació a la Unitat de Cures pal·liatives de pacients en estadis III/IV de la malaltia, pacients per a les quals el platí no és la millor opció, així com les pacients que presenten una recidiva durant els primers 2 anys després de finalitzar el tractament oncoespecífic i les que cursen amb una elevada càrrega simptomàtica relacionada amb la malaltia i/o els tractaments.

És important fer un abordatge multidisciplinari, així com establir un vincle terapèutic de manera precoç que permeti tractar situacions complexes i la planificació anticipada.

Realitzar una derivació a l'equip de Cures pal·liatives davant l'aparició de símptomes típicament relacionats amb els estadis avançats de la malaltia: metàstasis hepàtiques i/o pulmonars, ascitis recurrent, obstrucció intestinal, dolor, vessament pleural i fenòmens trombòtics, així com símptomes refractaris que es relacionen amb mal pronòstic a curt i mitjà termini i que permeti fer un abordatge multidisciplinari, cures de forma individualitzada i d'acord amb les necessitats de la pacient.

F.5. Radioteràpia en el càncer d'ovari

El paper de la radioteràpia (RT) en el tractament del càncer d'ovari continua sent controvertit, i les indicacions per al seu ús no estan completament establertes.²⁵³ Actualment, el paper de l'RT en el CO s'aplica a les pacients amb malaltia oligometastàtica o oligoprogressiva recurrent i, en moltes ocasions, com a tractament pal·liatiu per al control simptomàtic.²⁵⁴ Encara que la definició de malaltia oligometastàtica varia considerablement en la literatura, la majoria de les definicions limiten el nombre màxim de localitzacions metastàtiques fins a 5, essent totes les localitzacions tributàries a tractament radical.²⁵⁵

Radioteràpia pal·liativa

La radioteràpia pal·liativa en el CO és eficaç en pacients amb malaltia localitzada simptomàtica. La mediana de la dosi de radioteràpia de 30 Gy amb rang de dosi total 7,5 Gy - 53 Gy, administrada localment en localitzacions que causen símptomes, és un tractament pal·liatiu efectiu per al dolor abdominal o el sagnat vaginal i ha demostrat una alta taxa de resposta.²⁵⁶⁻²⁵⁷

Radioteràpia corporal estereotàctica de rescat

La radioteràpia corporal estereotàctica (SBRT, per les sigles en anglès), també coneguda com a radioteràpia estereotàctica ablativa corporal (SABR), és una modalitat de tractament no invasiva i altament conformada, en què s'administren altes dosis de radiació a petits volums tumorals en poques fraccions (generalment 2-5), tot preservant en gran mesura els òrgans propers.²⁵⁸

S'han publicat múltiples estudis d'SBRT en el maneig de neoplàsies malignes ginecològiques metastàtiques, la gran majoria retrospectius.

Un estudi retrospectiu multicèntric de 261 pacients amb càncer d'ovari metastàtic, persistent i recurrent va confirmar l'eficàcia i la seguretat de l'SBRT i va identificar paràmetres clínics i de tractament capaços de predir la resposta local. L'edat < 60 anys, el volum diana planificat (PTV, per les sigles en anglès) < 18 cm³, el tractament de M1 ganglionar i la dosi biològica efectiva α/β 10 > 70 Gy es van associar a una probabilitat de resposta completa més gran.²⁵⁹

L'estudi italià retrospectiu d'una sola institució, que va analitzar 82 pacients amb càncer d'ovari oligometastàtic metacrònic, va demostrar que la radioteràpia estereotàctica és eficaç, amb bon control local i ben tolerada, sense toxicitat a partir de grau 3. De les 152 lesions tractades amb dosi mitjana de 24 Gy en 3 fraccions, es va observar la resposta radiològica completa en 91 (60 %) pacients, resposta parcial en 26 (17 %), malaltia estable en 24 (16 %) i progressió de la malaltia en 11 (7 %).²⁶⁰

Un altre estudi retrospectiu va analitzar les dades de 28 dones tractades amb SBRT de 47 lesions de neoplàsies malignes ginecològiques oligometastàtiques o oligoprogressives (15 d'ovari, 8 endometrials, 2 cervicals, 2 vaginals i 1 carcinosarcoma uterí). En un 17 % de les pacients es va observar resposta completa, un 32 % va presentar resposta parcial, 34 % malaltia estable i 17 % progressió local de la malaltia. No es van detectar fallides locals de les lesions pulmonars ni ganglionars. Es va observar la diferència significativa en la grandària mitjana entre les lesions que van tenir una resposta favorable (DE, PR y RC) enfront de les que van tenir una resposta desfavorable (DP) (17,2 vs. 57,6 mm; $p = 0,004$). Les lesions que van respondre favorablement van rebre la dosi biològicament efectiva més alta (79,0 vs. 59,6 Gy); $p = 0,027$).²⁶¹

Iftode et al. van realitzar l'estudi retrospectiu incloent-hi 26 pacients amb càncer d'ovari tractades amb SBRT en 44 lesions metastàtiques (63,6 % ganglionars, 31,8 % hepàtiques i 4,5 % pulmonars).²⁶²

Es va observar resposta radiològica completa, RP, ME i progressió de malaltia en 26 (59,1 %), 9 (20,5 %), 6 (13,6 %) i 3 casos (6,8 %), respectivament. La mediana de l'SLP va ser de 19 mesos, amb una SLP del 69,3 % a l'any, 38 % al cap de 2 anys i 19 % al cap de 5 anys. Cinc (11,3 %) casos van experimentar toxicitat de grau 2 i cap de grau 3 o 4, tot suggerint que l'SBRT és un tractament segur i eficaç amb bon control local.²⁶²

Un altre estudi americà va analitzar els resultats de 35 pacients amb CO tractades amb SBRT de 98 lesions (51 de metàstasi ganglionar, 21 de recurrència local i 26 de metàstasi sòlida *de novo* diagnòstic). Com a factors predicatius de fallida local van detectar dosi biològica efectiva (BED, per les sigles en anglès) ≤ 35 Gy ($p = 0,016$) i tractament de recurrència local ($p = 0,01$).

L'estudi de Fase II realitzat per tal d'avaluar la seguretat i l'eficàcia de l'SBRT (24 Gy/3 dosis diàries) va reclutar 50 pacients amb càncer ginecològic recidivant (50 % amb càncer d'ovari primari). Les localitzacions de tractament van incloure ganglis paraaòrtics (38 %), ganglis pèlvics/localitzacions de teixits tous pèlvics (28 %), fetge (16 %), pulmó (8 %) i ganglis limfàtics inguinals (2 %). La TR (definida com a RC o RP) va ser del 96 % amb un benefici clínic de 6 mesos observat en el 68 % de les pacients. Cap lesió tractada amb SBRT no mostrava progressió local (96 % presentaven RC o RP, i un 4 % de les pacients resposta estable). Els esdeveniments adversos a partir de grau 2 més freqüents atribuïts a l'SBRT van incloure fatiga (16 %), nàusees (8 %) i diarrea (4 %). La mediana de supervivència lliure de malaltia va ser de 7,8 mesos i l'SG va ser de 20,2 mesos.²⁶⁴

La majoria dels estudis mostren que l'SBRT proporciona un excel·lent control local, però les taxes de progressió fora de les lesions tractades continuen sent altes, tot oscil·lant entre el 43 % i el 57 %.^{261,265-266}

Un escenari on el tractament amb SBRT pot tenir interès és en l'abordatge de la malaltia oligorecurrent en progressió a iPARP. Tenim dades en aquest escenari que reflecteixen que un tractament local (cirurgia, radioteràpia, o ambdós) de les esmentades lesions i mantenir, posteriorment, l'iPARP ofereix taxes d'SLP d'11,5 mesos, per la qual cosa podria ser una opció que caldria considerar en algunes pacients.²⁶⁷

Conclusió

L'SBRT en el càncer d'ovari oligometastàtic/oligoprogressiu és un tractament segur i eficaç, i proporciona un bon control local amb una toxicitat extremadament baixa. Tot i que la curació completa podria ser possible en poques pacients amb oligometàstasi, l'objectiu de l'SBRT en aquest context és aconseguir el control local i endarrerir la progressió i, per tant, també posposar la necessitat de tractament sistèmic. Les lesions petites, de localització ganglionar i tractades amb SBRT a BED més elevades, demostraven millor resposta. L'evidència científica és força escassa, ja que la majoria dels estudis són retrospectius, en espera d'estudis prospectius aleatoritzats, per tal d'identificar quin subgrup de pacients pot assolir un major benefici d'aquest tractament.

Taula 10. Estudis d'SBRT en el càncer d'ovari oligometastàtic.

Ref.	Autor	Disseny de l'estudi	Dosi SBRT	Comentaris
259	Macchia et al.	Retrospectiu, multicèntric, MITE RT-01) SBRT/SRS 261 pacients; 449 lesions	Dosi total mdna. (rang): 25 (5–75) Gy Nre. de fraccions (mdna.): 4 (1–13) Dosi/fracció (rang): 8 (3–30) Gy BED α/β 10 mdna. (rang): 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.	Retrospectiu, unicèntric 82 pacients; 156 lesions		RC: 91 (60 %) RP: 26 (17 %) SD: 24 (16 %) PD: 11 (7 %) Sense toxicitats agudes o tardanes de G3-G4 Mediana SFI després d'SBRT: 7,4 mesos; 1 de c/ 3 pac. està lliure de malaltia 1 any després de l'SBRT SLP local a 2 anys: 68 % SLP: 18 % SG: 71 %
261	Mesko et al.	Retrospectiu 28 pacients; 47 lesions	Hepàtica (mdna.): 40 Gy en 5 fr. Pulmonar (mdna.): 50 Gy en 4 fr. Ganglionar: PA 37,5 Gy a 5 fr. Ganglionar pelvià (mdna.): 40 Gy a 5 fr. M1 pèlvics parts toves: 32,5 Gy a 5 fr.	RC: 17 %, RP: 32 %, SD: 34 %, PD: 17 % Resposta: Grandària lesió (17,2 vs. 57,6 mm; $p = 0,0044$). BED (79,0 vs. 59,6 Gy; $p = 0,027$). SLP (mdna.): 10,8 mesos 1 pac. va experimentar toxicitat de G3
262	Iftode et al.	Retrospectiu SBRT (nòduls limfàtics, fetge i pulmó).	Nòduls limfàtics (mdna. dosi total): 45 Gy en 4-8 fr. Fetge	SLP a 1 a.: 69,3 % SG a 1 a.: 100 % SLP a 2 a.: 38 %

Ref.	Autor	Disseny de l'estudi	Dosi SBRT	Comentaris
		26 pacients; 44 lesions	(mdna. dosi total): 60 Gy en 4-8 fr. Pulmó (mdna. dosi total): 40 Gy en 4 fr.	SG a 2 a.: 92,7 % SLP a 5 a.: 19 % SG a 5 a.: 61,7 %
263	Kowalchuk et al.	Retrospectiu SBRT 35 pacients; 98 lesions	Dosi total (mdna.)(Gy): 24 (12–40) Fraccions (mdna.): 4 (3–6) BED (mdna.)(Gy): 38,40 (16,80–84,38) VTM (mdna.) (cc): 10,41 (0,30–272,37) PTV (mdna.) (cc): 25,21 (1,79–393,07)	RC: 53 CL a 2 a.: 80 % SG (mdna.): 35,2 mesos SLP a 2 a.: 12 % PS > 0 va ser predictiu de disminució SG ($p = 0,0024$) i SLP ($p = 0,044$) Factors predictius de fracàs local: menor BED < 35 Gy i tract. recurrència ($p = 0,01$). El tractament dels ganglis limfàtics va predir una resposta radiogràfica completa (HR = 4,95) i major BED (HR = 1,03).
264	Kunos et al.	Fase II 50 pacients, 103 lesions	8 Gy × 3 fr./dia	CL: 96 % a 6 mesos, DP: 62 % a 6 mesos

BED = dosi biològica efectiva; CL = control local; fr. = fraccions; mdna. = mediana; pac. = pacients; PS = *performance status*; PTV = volum diana planificat; RC = resposta completa; RP = resposta parcial; SBRT = radioteràpia corporal estereotàctica; SG = supervivència global; SLP = supervivència lliure de progressió; SRS = radiocirurgia estereotàctica; TRO = taxa de resposta objectiva; VTM = volum tumoral macroscòpic.

En pacients amb recaiguda oligometastàtica no resecable que es pot beneficiar del tractament local, es recomana valorar la possibilitat de realitzar tractament amb intenció radical, sent l'SBRT la tècnica d'elecció per les seves dosis ablatives, sense descartar l'RT a dosis radicals amb fraccionament convencional (*nivell evidència V*).

F.6. Oncogeriatría

La incidència del càncer d'ovari augmenta amb l'edat. Actualment, al voltant del 50 % dels diagnòstics i del 70 % de les morts es produeixen en pacients d'edat avançada (≥ 65 anys), però a causa de l'envelliment poblacional s'espera un augment progressiu de casos.²⁶⁸⁻²⁶⁹ La selecció de la millor estratègia terapèutica en aquest grup poblacional, que és altament heterogeni en les seves condicions de salut, ha de considerar el perfil de fragilitat de les pacients i no basar-se exclusivament en la seva edat cronològica. És a dir, cal individualitzar el tractament en funció del perfil de fragilitat de la pacient.²⁶⁹⁻²⁷⁰

L'estàndard de referència per tal de classificar les pacients en funció del seu perfil de fragilitat és la Valoració Geriàtrica Integral (VGI).²⁷⁰ La VGI és una eina multidimensional i multidisciplinària que avalua, mitjançant exploracions validades (*vegeu l'Annex 3*), tots aquells aspectes de la vida de la pacient i del seu entorn que poden tenir un impacte en la forma com la pacient tolera i respon als tractaments. La VGI ha demostrat tenir un paper predictiu de toxicitat i un pronòstic del nivell d'independència del càncer, i és utilitzada com a eina de suport en la presa de decisions terapèutiques en els equips multidisciplinaris. La VGI, a més de classificar les pacients en funció de les condicions biològiques i funcionals, incorpora un pla d'intervencions geriàtriques orientades a optimitzar i/o donar suport a aquestes condicions i fer-ne un seguiment durant el tractament.²⁷¹

Atès que la necessitat de recursos necessaris per a implementar una VGI a la rutina assistencial (espai, temps i especialistes en geriatria) és difícilment assumible en la majoria dels centres, s'han plantejat alternatives que, si bé no poden substituir el benefici de la VGI, poden permetre una implementació més universal:

- a. La utilització d'eines de cribratge de fragilitat que permetin diferenciar les pacients en bones condicions de salut i candidates a un maneig habitual, d'aquelles pacients que requeriran una valoració geriàtrica per determinar-ne el perfil de fragilitat.²⁷² (*vegeu l'Annex 4*). Les eines de cribratge més utilitzades i validades en l'entorn de la pacient oncològica són el *Vulnerable Elderly Survey* (VES-13) i el *Geriatric 8* (G8) (*vegeu l'Annex 4*).²⁷²⁻²⁷³
- b. Les eines de valoració geriàtrica bàsica, més breus, que puguin dur a terme professionals no especialistes en geriatria de manera senzilla i en un temps assumible assistencialment.²⁷⁴

Annex 1. Seguiment

Annex: seguiment CEO					
Mes	Visita	Perfil general bioq. oncol. Hemograma	Antigen CA 125 C. Subst arb.*	TC** abdominal	Exploració ginecològica
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	

Annex: seguiment CEO					
Mes	Visita	Perfil general bioq. oncol. Hemograma	Antigen CA 125 C. Subst arb.*	TC** abdominal	Exploració ginecològica
54	X	X	X	X	X
60	X	X	X		

Notes generals

Durant els tres primers anys, els controls s'han de fer cada 3-4 mesos amb analítica i exploració física, i cada sis mesos amb TC. Es poden alternar amb especialistes d'altres serveis com ara ginecòlegs. A partir del quart any, s'han de fer cada sis mesos amb analítica i TC. A partir del cinquè any, anualment amb analítica i TC.

Exploració ginecològica cada sis mesos els tres primers anys i, posteriorment, cada any.

* Control al cap d'un mes de finalitzar la QT. Correspon a control de nadir de CA 125.

** En determinades histologies de CEO com ara CA 19,9 cal valorar altres marcadors tumorals.

Annex 2. Definició dels diferents esquemes de quimioteràpia inclosos a la Guia

Fàrmacs i dosificació	Freqüència
Paclitaxel 175 mg/m ² en 3 hores CBDCA AUC 6 en 1 hora	Cada 3 setmanes per 6-8 cicles
CBDCA AUC 5 en 1 hora Paclitaxel 175 mg/m ² en 3 hores	Cada 3 setmanes per 6-8 cicles
CBDCA AUC 5 en 1 hora	Cada 3 setmanes per 3 cicles
CBDCA AUC 2 en 1 hora Paclitaxel 60 mg/m ² en 1 hora	Setmanal
CBDCA AUC 5 en 1 hora DLP 30 mg/m ² en 1 hora	Cada 28 dies per 6 cicles com a mínim
Olaparib 300 mg oral Bevacizumab 15 mg/Kg IV en 30-90 min	Cicles cada 21 dies Bevacizumab fins a completar 15 mesos Olaparib fins a completar 2 anys
Olaparib 300 mg oral	Cada 12 h cada dia del cicle
Niraparib 300 mg (si ≥ 77 kg i ≥ 150.000 plaquetes) Niraparib 200 mg (si < 77 kg i < 150.000 plaquetes)	Cada 24 h fins a completar 3 anys
Rucaparib 600 mg	Cada 12 h cada dia del cicle
CBDCA AUC 6 en 1 hora Paclitaxel 175 mg/m ² en 3 hores Bevacizumab 7,5 mg/Kg en 30-90 min	Cada 3 setmanes
CBDCA AUC 6 en 1 hora Paclitaxel 175 mg/m ² en 3 hores Bevacizumab 15 mg/Kg en 30-90 min	Cada 3 setmanes
Bevacizumab 7,5 mg/kg en 30-90 min	Cada 21 dies
Bevacizumab 15 mg/Kg en 30-90 min	Cada 21 dies
CBDCA AUC 5 en 1 hora Docetaxel 75 mg/m ² en 1 hora	Cada 3 setmanes per 6-8 cicles
Paclitaxel 175 mg/m ² en 3 hores CDDP: 75 mg/m ² en 1 hora	Cada 3 setmanes per 6-8 cicles
Gemcitabina 1.000 mg/m ² dies 1, 8 i 15 en 30-120 min	Cada 4 setmanes
Paclitaxel 80 mg/m ² en 1 hora	Cada setmana
Topotecan: 3,5 mg/m ² dies 1, 8 i 15 en 30 min	Cada 4 setmanes

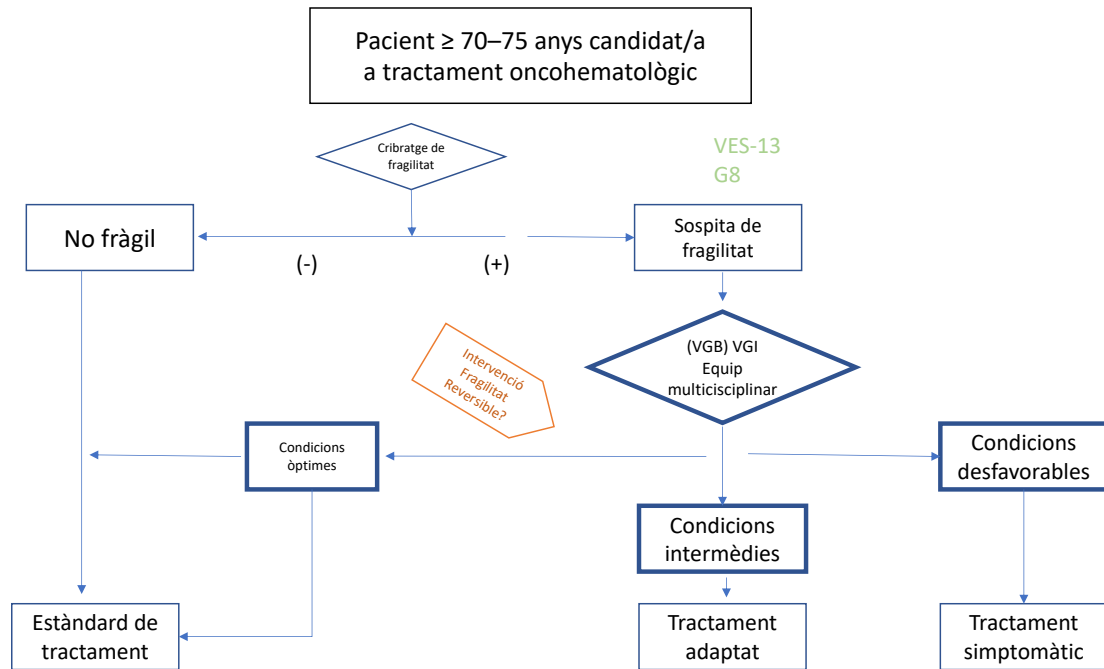
Fàrmacs i dosificació	Freqüència
DLP 40 mg/m ² c/28 dies en 1 hora	Cada 4 setmanes
CBDCA AUC 4 dia 1 en 1 hora Gemcitabina 1.000 mg/m ² dies 1 i 8 en 30-120 min	Cada 3 setmanes
Trabectedina 1,1 mg/m ² en 3 hores DLP 30 mg/m ² en 1 hora	Cada 3 setmanes
Bevacizumab 10 mg/Kg dies 1 i 15 en 30-90 min Paclitaxel 80 mg/m ² dies 1, 8, 15 i 22 en 1 hora	Cada 4 setmanes
Oxaliplatí 130 mg/m ² dia 1 Capecitabina 850 mg/m ² /12 h dies 1-14	Cada 21 dies
Oxaliplatí 85 mg/m ² dia 1 Leucovorina 200 mg/m ² dia 1 FU 400 mg/m ² en 2 h dia 1 FU 1.200 mg/m ² en 46 h	Cada 14 dies
CBDCA AUC 5 en 1 hora - dia 1 DLP 30 mg/m ² en 1 hora - dia 1 Bevacizumab 10 mg/Kg en 30-90 min - dia 1,15	Cada 28 dies

CBDCA = carboplatí; CDDP = cisplatí; DLP = doxorubicina liposomal peglada; FU = 5-fluorouracil; IP = intraperitoneal; QT = quimioteràpia; RT = radioteràpia.

Annex 3. Escales més utilitzades en la valoració geriàtrica

Domini	Eina
SITUACIÓ FUNCIONAL Activitats bàsiques de la vida diària (ABVD) Activitats instrumentals de la vida diària (AIDL) CONDICIÓ FÍSICA	• Índex de Barthel • Escala de Lawton-Brody • Velocitat de la marxa a 4 metres • Prova <i>Up and Go</i> • <i>Short Physical Performance Battery</i> (SPPB)
COMORBIDITAT	• Escala de CIRS-G • Índex de Charlson
POLIMEDICACIÓ	• Nombre de medicaments habituals • Revisió d'indicacions i possibles interaccions
SITUACIÓ EMOCIONAL	• <i>MiniGeriatric Depression Scale</i> (Mini-GDS)
FUNCIO COGNITIVA	• <i>Short Portable Mental Status Questionnaire</i> (SPMSQ) (Qüestionari de Pfeiffer) • Test Mini-mental • Test del rellotge • Test Mini-Cog
SÍNDROMES GERIÀTRIQUES	• Caigudes de repetició • Delírium • Incontinència no d'esforç • Demència • Fractures per osteoporosi • Altres
SITUACIÓ NUTRICIONAL	• Pèrdua no intencionada de pes • MNA (<i>Mini Nutritional Assessment</i>)
SUPORT SOCIAL	• Identificació de cuidador principal • Escala de valoració sociofamiliar de Gijón

Annex 4. Proposta de circuit de valoració geriàtrica



VGB: Valoració geriàtrica bàsica; VGI: Valoració geriàtrica integral

Annex 5. Eines de cribratge

G8

Variables	Puntuació total 0-17
MNA. Ha disminuït la ingesta durant els últims 3 mesos per falta de gana, problemes digestius, problemes de masticació o de salivació?	0: Disminució greu de la ingesta 1: Disminució moderada 2: No disminució de la ingesta
Pèrdua de pes els últims 3 mesos	0: Pèrdua de pes > 3 Kg 1: Ho desconeix 2: Pèrdua entre 1 i 3 Kg 3: No pèrdua de pes
Índex de massa corporal (IMC = pes en Kg/altura en m ²)	0: IMC < 19 1: IMC entre 19 i 21 2: IMC entre 21 i 23 3: IMC ≥ 23
Mobilitat	0: Llit o cadira 1: S'aixeca del llit/cadira, no surt fora 2: Surt fora
Pren > 3 medicaments al dia	0: Sí 1: No
En comparació amb d'altres persones de la mateixa edat, com considera el pacient el seu estat de salut?	0: Pitjor 0,5: Ho desconeix 1: Igual 2: Millor
Edat	0: > 85 1: 80-85 2: < 80

Cribratge positiu ≤ 14/17 punts

Vulnerable Elderly Survey 13 (VES-13)

Versió traduïda i adaptada de Saliba D et al. JAGS 2001;49:1691-100

Edat	Puntuació
☐ 75 - 84 anys	1
☐ ≥ 85 anys	3

Autopercepció de l'estat de salut

☐ Bo, molt bo o excel.lent	0
☐ Regular o dolent	1

Té "molta dificultat" per a realitzar alguna de les següents activitats físiques?

☐ Ajupir-se a la gatzoneta o posant-se de genolls	Sí/No
☐ Aixecar / portar objectes pesats d'uns 5 kg	Sí/No
☐ Aixecar / estirar els braços per sobre de les seves espatlles	Sí/No
☐ Escriure / fer servir / agafar objectes petits	Sí/No
☐ Passejar / caminar 500 metres	Sí/No
☐ Realitzar feines domèstiques feixugues (fregar el terra o netejar finestres)	Sí/No
(Sí = 1 punt; puntuació màxima 2 punts)	

Tenint en compte la seva salut o condició física, té alguna dificultat per?

☐ Comprar articles personals (objectes d'higiene, medicaments, etc.)	Sí/No
☐ Fer servir diners (controlar els comptes, les factures, etc.)	Sí/No
☐ Passejar per l'habitació (es permet fer servir bastó o caminador)	Sí/No
☐ Realitzar tasques domèstiques lleugeres (rentar els plats, posar la rentadora, etc.)	Sí/No
☐ Banyar-se o dutxar-se sol/a	Sí/No
(4 punts per a una o més respostes positives)	

Total:

(VES > 3 punts sobre una puntuació màxima de 10 punts indica cribratge POSITIU per a fragilitat)

Annex 6. Proposta d'indicadors per tal d'avaluar el seguiment dels resultats

S'estableixen els indicadors de qualitat esmentats a continuació per tal d'avaluar els resultats derivats de la implantació de l'ICO-ICSPraxi per al tractament del CEO a partir de la data inicial d'aplicació. Es recomana que l'avaluació i el seguiment dels indicadors esmentats els duguin a terme els membres responsables de l'elaboració d'aquesta ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració complementària necessària en cada cas (gestor de dades clíniques, comitè d'avaluació extern, etc.).

Indicadors de resultat

- L'SLP en el tractament adjuvant des del darrer cicle de QTA fins al diagnòstic de recidiva (interval lliure de tractament amb platí).
- El percentatge de pacients que progressen durant el tractament de manteniment de l'adjuvència sobre el total de pacients que reben manteniment de l'adjuvència.
- L'SLP en el darrer tractament rebut, ja sigui QT o fàrmacs dirigits a dianes terapèutiques (interval lliure de tractament biològic).
- La supervivència global al cap de cinc anys.

Indicadors de procés

- El nombre i percentatge de pacients tractades segons les recomanacions de l'ICO-ICSPraxi.

Es proposa una revisió anual dels resultats clínics i d'execució i seguiment de l'ICO-ICSPraxi en la qual estaran implicats, entre d'altres, els encarregats de l'elaboració de la mateixa. La revisió ha de permetre detectar el grau d'adaptació dels diferents hospitals de l'ICO a la guia, identificar possibles errors, tant en les directrius i recomanacions establertes a la Guia com a la seva aplicació als diferents hospitals, i establir-ne les adaptacions oportunes en cada cas. Així mateix, es revisarà la idoneïtat dels indicadors de qualitat proposats per tal de corregir-los si s'escau (reducció, ampliació o substitució).

Finalment, es considera que caldrà efectuar una revisió i actualització de les recomanacions d'aquesta ICO-ICSPraxi amb una periodicitat mínima de dos anys, o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària, per part dels responsables d'elaborar-la, en què hauran d'aplicar els mateixos criteris utilitzats per a crear-la.

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 EUROCARE-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. doi: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, Doroszuk 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-cncr2820690322>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 chronic 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. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskeva 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, Colombari 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, GCIIG 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. Accessed December 23, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_es.pdf
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. Accessed December 23, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_es.pdf
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 IIIb 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 FRα-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-ICSPraxi. 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, Nabholz 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, Rattanakanokchai 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