

Artículo especial

# Oncoguía de cáncer de ovario 2020

**Dolores Gallardo-Rincón<sup>a,b</sup>, Gabriela C. Alamilla-García<sup>a,b</sup>, Rosa Angélica Salcedo-Hernández<sup>b</sup>, Antonio Bahena-González<sup>a,b</sup>, Rosa María Álvarez-Gómez<sup>c</sup>, Eder Alexandro Arango-Bravo<sup>a</sup>, Claudia Cano-Blanco<sup>a</sup>, David Cantú-de León<sup>b,d</sup>, Lucely del Carmen Cetina-Pérez<sup>a,d</sup>, Jaime Coronel-Martínez<sup>a,d</sup>, Raquel Espinosa-Romero<sup>a,b</sup>, Tatiana Galicia-Carmona<sup>a</sup>, Flavia Morales-Vásquez<sup>a</sup>, David Isla-Ortiz<sup>a</sup>.**

<sup>a</sup>Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; <sup>b</sup>Programa de Cáncer de Ovario, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; <sup>c</sup>Clinica de Cáncer Hereditario, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; <sup>d</sup>Departamento de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; <sup>e</sup>Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

**Autor para correspondencia: Dolores Gallardo Rincón**, Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, CP 14080 Ciudad de México. Número telefónico: 5556 556785; e-mail: [gnatureza@prodigy.net.mx](mailto:gnatureza@prodigy.net.mx)



**Cita:** Gallardo Rincón D, Alamilla García GC, Salcedo Hernández RA, Bahena González A, Álvarez Gómez RM, Arango Bravo EA, et al. Oncoguía de cáncer de ovario 2020. *Lat Am J Clin Sci Med Technol.* 2020 Nov; 2: 225-241.

**Recibido:** 20 de julio, 2020

**Aceptado:** 7 de septiembre, 2020

**Publicado:** 30 de noviembre, 2020

DOI: Número

## RESUMEN

El cáncer de ovario epitelial es la segunda causa de muerte por cáncer ginecológico en el mundo y tiene una alta letalidad. En México se diagnostica principalmente en etapas avanzadas. El principal factor de riesgo es genético, concretamente las mutaciones en los genes BRCA1/2. Los especialistas del Instituto Nacional de Cancerología desarrollaron la *Oncoguía de cáncer de ovario 2020* mediante un trabajo de consenso y basada en su experiencia y en el análisis de la evidencia más reciente. Se presentan aquí los factores de riesgo, el tamizaje, los elementos diagnósticos (clínicos e histológicos), la estadificación y el tratamiento que puede ser quirúrgico, de citorreducción en pacientes con enfermedad recurrente, quimioterapia adyuvante, quimioterapia intraperitoneal, neoadyuvancia, el uso de antiangiogénicos y el de inhibidores de PARP. También se describe el manejo de la enfermedad recurrente de las pacientes con cáncer platino-sensibles, platino-resistentes y el uso de la inmunoterapia.

**Palabras clave:** guía, neoplasia, cáncer de ovario, diagnóstico, tamizaje, genética, mutación, tratamiento, quimioterapia, inhibidor de la angiogénesis, inmunoterapia

## ABSTRACT

The epithelial ovarian cancer is the second gynecological cancer cause of death worldwide and has a high lethality. In Mexico, it is diagnosed primarily in advanced stages. The main risk factor is genetic, specifically the BRCA1/2 mutations. Specialists from Instituto Nacional de Cancerología developed *Oncoguía de cáncer de ovario 2020* in a consensus they conducted, based on their expertise and the analysis of the current evidence. They contain risk factors, screening, diagnostic elements (clinical and histologic), classification, and the treatment, which may be surgical, cytoreduction in patients with recurrent disease, chemotherapy (adjuvant, intraperitoneal,

neoadjuvant), antiangiogenic agents, and the use of PARP inhibitors. These guidelines also describe the recurrent disease management of platinum-sensitive and platinum-resistant patients, as well as the use of immunotherapy.

**Keywords:** guidelines, neoplasm, ovary cancer, diagnosis, screening, genetics, mutation, treatment, chemotherapy, antiangiogenic agents, immunotherapy

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
2. Programa de Cáncer de Ovario (CAOVA). Disponible en URL: <https://www.cancerdeovario.org.mx/caova/conocenos.html>
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 3.2019-November 26, 2019.
4. Committee on Practice Bulletins—Gynecology, Committee on Genetics, Society of Gynecologic Oncology. Practice Bulletin No 182: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2017;130(3):e110-e126.
5. Russo A, Calo V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, Di Fele G. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 69: 28-44.
6. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer*. 1993; 71: 677-685.
7. Doubeni C, Doubeni A, Myers A. Diagnosis and management of ovarian cancer. *Am Fam Physician*. 2016; 93(11):937-44.
8. Zhang N, Cai G, Price DC, Crouch JA, Gladieux P, Hillman B, et al. Genome wide analysis of the transition to pathogenic lifestyles in Magnaporthales fungi. *Sci Rep*. 2018; (1):5862.
9. Ventura-Alfaro CE, Torres-Mejía G, Ávila-Burgos LS. Hospitalización y mortalidad en México por cáncer de mama a partir de su inclusión en el esquema de gastos catastróficos. *Salud Públ Méx* 2016;58:187-196.
10. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10022):945-956.
11. Buys SS, Partridge E, Greene MH, Prorok PC, Reding D, Riley TL, et al. Ovarian Cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: Findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1630-39.
12. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: A multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(3): 414-20.
13. US Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement. Ovarian Cancer: Screening. Available from URL: [www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/ovarian-cancer-screening1](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/ovarian-cancer-screening1)
14. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian cancer (Version 1.2020). Available from URL: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ovarian-patient.pdf>

## INTRODUCCIÓN

Estas guías son sugerencias y recomendaciones para el manejo de pacientes en condiciones ideales; no constituyen razonamientos costo-eficientes, ni determinantes, para compra de medicamentos. Su objetivo es proporcionar una guía básica basada en la experiencia de la institución y en la evidencia publicada recientemente para que los médicos tratantes dispongan de información confiable en beneficio de las pacientes con cáncer de ovario.

### Epidemiología

El cáncer de ovario epitelial (COE) representa un problema de salud pública debido a su alta letalidad. De acuerdo con las estadísticas de GLOBOCAN 2018, se diagnostican aproximadamente 295,000 nuevos casos en todo el mundo, de los cuales mueren cerca de 185,000 mujeres al año, es decir, es la segunda causa de muerte por cáncer ginecológico. En México se diagnostican 4,759 casos al año, y la mortalidad es de 2,765 casos al año, lo cual obedece a que el 75% de las pacientes se diagnostica en etapas avanzadas.<sup>1</sup> El 60% de las pacientes se encuentra entre los 40 y 59 años; el promedio de edad es de 50 años (sistema automatizado programa CaOva).<sup>2</sup>

### Factores de riesgo

Hay factores de riesgo que se han asociado a su etiología. Los principales comprenden los síndromes genéticos y las mutaciones en los genes BRCA1/2 que son responsables de entre el 9 y 24% de los casos de cáncer de ovario<sup>3,4</sup>; los casos asociados a síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no polipósico)<sup>5,6</sup> alcanzan entre el 2 y 3%.<sup>7</sup>

Otros factores de riesgo conocidos son:

- Historia familiar sin presencia de mutaciones<sup>8</sup>:
  - » 1 familiar directo con cáncer de ovario RR: 2.4
  - » 1 familiar directo con cáncer de mama RR: 1.2
  - » 2 familiares directos con cáncer de ovario R: 11.3
- Nuliparidad o primer embarazo después de los 35 años RR: 2.6<sup>9</sup>
- Endometriosis RR: 2<sup>9</sup>
- Terapia de reemplazo: por 3 años o más RR 1.4<sup>9</sup>

### Tamizaje

El estudio UKCTOCS (*UK Collaborative Trial Ovarian Cancer Screening*) evaluó la eficacia de una estrategia de tamizaje multimodal, que consistía en la toma de un marcador tumoral mediante algoritmo de riesgo de cáncer de ovario ROCA (*Risk of Ovarian Cancer Algorithm*) y ultrasonido transvaginal. Se demostró disminución de la mortalidad por cáncer de ovario en 8%; sin embargo, ello fue menor a lo esperado; además, hubo una gran proporción de cirugías innecesarias con los subsecuentes riesgos (3.1% complicaciones quirúrgicas). Por lo tanto, se concluyó que deben ser tamizadas 641 mujeres durante 14 años para prevenir muerte por cáncer de ovario.<sup>10</sup>

Otros estudios, entre ellos el PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian*), reportaron resultados semejantes en una proporción de pacientes sometidas a cirugía por falsos positivos. Diversas guías internacionales no recomiendan la realización de tamizaje en la población general.<sup>11-13</sup>

No obstante, los estudios de tamizaje a nivel mundial han sido negativos debido, en parte, a la práctica indistinta en estos estudios de ultrasonido transvaginal y pélvico y a que se practicaban cada año, cuando lo ideal es realizarlo cada seis meses por la diseminación temprana de esta enfermedad. La recomendación que hacen las guías de la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) es que a las mujeres con 12 eventos o más al mes de distensión abdominal, dolor abdominal o pélvico, y urgencia o aumento en la frecuencia urinaria<sup>14</sup> se les practique un ultrasonido transvaginal cada seis meses porque dichos síntomas pueden ser sugestivos de cáncer de ovario. La identificación de factores de riesgo como el patrón hereditario, la endometriosis y la historia de terapia de reemplazo hacen necesario el tamizaje mediante el estudio de ultrasonido transvaginal cada seis meses.

### Diagnóstico

La detección oportuna es clave en el éxito del tratamiento del cáncer de ovario. La meta es su diagnóstico temprano o de enfermedad menos avanzada (Tabla 1).

**Tabla 1. Ruta diagnóstica en paciente con sospecha de cáncer de ovario<sup>3</sup>**

Sospecha de cáncer de ovario	Evaluación inicial	Manejo inicial
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distensión abdominal más de 12 veces en un mes</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Síntomas urinarios</li> <li>• Tumor pélvico</li> <li>• Ascitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrogatorio de antecedentes familiares</li> <li>• Ultrasonido transvaginal*</li> <li>• CA125</li> <li>• Si clínicamente se justifica: tomografía abdominalopélvica</li> </ul>	Si hay sospecha de diagnóstico de cáncer de ovario (tumor anexial por imagen con elevación del CA125 por arriba del valor normal): valoración por oncólogo para LAPE o, en caso de irsecabilidad, para toma de biopsia por laparoscopia diagnóstica o biopsia guiada por tomografía o biopsia guiada por ultrasonido.

\*Es el estudio de elección, sólo en casos en los que no sea posible su realización se puede considerar ultrasonido pélvico.

LAPE: laparotomía exploratoria

Los síntomas más frecuentes son: distensión abdominal, dolor abdominal o pélvico, diarrea alternada con estreñimiento, lo que la mujer identifica como cuadros de colitis o colitis agravada se presenta en el 70% de las pacientes (sistema automatizado CaOva), sangrado transvaginal, sólo en el 11%.<sup>3</sup> En etapas más avanzadas se presenta aumento del perímetro abdominal, por ascitis, tumor abdominal o pélvico, plenitud temprana, pérdida de peso muy ocasional.

Posterior a la valoración clínica, la medición sérica del marcador tumoral CA125 se utiliza de forma rutinaria como auxiliar en el diagnóstico. En enfermedad temprana su utilidad es limitada, en etapa clínica I se eleva en menos del 50% de los casos. En enfermedad avanzada se eleva hasta en el 85% de las pacientes.<sup>2,15</sup>

#### Consejería genética

Se recomienda que un genetista proporcione consejería

genética a todas las pacientes con diagnóstico de COE y que se les realice una prueba genética germinal para determinar mutación del BRCA1 y BRCA2.<sup>16</sup> El momento ideal para llevarlo a cabo es durante el diagnóstico; sin embargo, se debe dar prioridad a las condiciones médicas de la paciente, incluso se puede enviar posteriormente a que se resuelvan. Ello constituye una recomendación porque se ha observado que esta mutación se puede encontrar en un 25% de las pacientes, aun sin tener historia familiar.<sup>17</sup> La importancia de realizar esta prueba es que el resultado permite un tratamiento personalizado y es un factor predictivo y pronóstico.<sup>18,19</sup>

#### Subtipos histológicos

El COE se agrupa en cinco subtipos histológicos: seroso papilar de alto grado, endometrioide, seroso papilar de bajo grado, de células claras y mucinoso. De acuerdo con el subtipo (Tabla 2), presentan características clínicas y patológicas que les confieren una evolución diferente.<sup>20</sup>

**Tabla 2. Características de acuerdo con clasificación histológica<sup>20</sup>**

	Carcinoma seroso de alto grado	Carcinoma seroso de bajo grado	Carcinoma mucinoso	Carcinoma endometrioide	Carcinoma de células claras
<b>%</b>	70%	10%	5%	10%	5%
<b>Factores de riesgo</b>	BRCA 1/2	?	?	HNPCC	?
<b>Lesiones precursoras</b>	Carcinoma tubular intraepitelial	Tumor seroso limítrofe	Cistadenoma limítrofe	Endometriosis atípica	Endometriosis atípica
<b>Patrón de propagación</b>	Transcelómico temprano	Transcelómico	Confinado al ovario	Confinado a la pelvis	Confinado a la pelvis
<b>Alteraciones moleculares</b>	BRCA 1/2	BRAF, KRAS	KRAS, HER2	PTEN, ARID1A	HNF1, ARID1A
<b>Quimiosensibilidad</b>	Alta	Intermedia	Baja	Alta	Baja

15. Jelovac D, Armstrong D. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Ca Cancer J Clin* 2011;61:183-203.

16. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1222-45.

17. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:18032-18037.

18. Huang YW. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e9380

19. Zhong Q, Peng HL, Zhao X, Zhang L, Hwang WT, et al. Effects of BRCA1 and BRCA2 related mutations on ovarian and breast cancer survival. A meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2015;21:211-220.

20. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 10:x111-7.

21. American Cancer Society. Early detection, diagnosis, and staging. Available from URL: <http://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging.html>

### Estadificación

Existen dos sistemas para la estadificación del cáncer de ovario, el sistema FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) y el de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), basado en el sistema TNM (*Tumor, Node, Metastasis*), si bien son básicamente el mismo, el más utilizado es el sistema FIGO. La tabla 3

muestra el estadio patológico, también llamado quirúrgico, y está determinado por la examinación del tejido removido durante la cirugía. En los casos en que la cirugía inicial no es posible, la estadificación se basa en el examen clínico, biopsias y estudios de imagen (como la tomografía axial computada), realizados previamente a la quimioterapia neoadyuvante.<sup>21</sup>

**Tabla 3. Etapas clínicas y supervivencia de cáncer de ovario<sup>21</sup>**

Etapa AJCC	TNM	Etapa FIGO	Distribución de porcentaje de pacientes en cada etapa clínica	Características	SV 5 años
I	T1N0M0	I	20%	Limitado a los ovarios o a las trompas de Falopio	
IA	T1aN0M0	IA		Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio, ausencia de tumor en la superficie ovárica o en la de las trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales (T1a)	87.6%
IB	T1bN0M0	IB		Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o ambas trompas de Falopio, ausencia de tumor en las superficies ováricas o tubáricas; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales (T1b)	84.5%
IC	T1cN0M0	IC		Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con cualquiera de las siguientes lesiones (T1c): IC1- Ruptura operatoria IC2- Cápsula rota preoperatoria o tumor en superficie ovárica/tubárica IC3- Presencia de células malignas en la ascitis o en lavado peritoneal	81.7%
II	T2N0M0	II	5%	El tumor se encuentra en uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica (vejiga, colon sigmoidees o recto) o tumor primario del peritoneo (T2)	
IIA	T2aN0M0	IIA		Extensión o implantes en útero, trompas de Falopio y/o ovarios (T2a)	69.3%
IIB	T2bN0M0	IIB		Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales (T2b)	70.2%

Continúa en la pág. 229

**Tabla 3. Etapas clínicas y supervivencia de cáncer de ovario<sup>21</sup>**

Etapa AJCC	TNM	Etapa FIGO	Distribución de porcentaje de pacientes en cada etapa clínica	Características	SV 5 años
<b>III</b>	T1-3 N0-1 M0	III	58%	El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio (T1), o bien se trata de cáncer primario del peritoneo (T2) con diseminación peritoneal extrapélvica (T3), y/o metástasis ganglionares retroperitoneales confirmadas citológica o histológicamente (N1)	21%
<b>IIIA1</b>	T N0 M0	IIIA		Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (por encima del promotorio) (no tumor macroscópico) con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales	52%
<b>IIIA2</b>	T3a N0-1 M0			<ul style="list-style-type: none"> <li>• IIIA1 -Exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) confirmados citológica e histológicamente</li> <li>• IIIA1 (i) Metástasis de menos o igual a 10 mm de diámetro mayor</li> <li>• IIIA1 (ii) Metástasis extrapélvicas de más de 10 mm de diámetro mayor</li> <li>• IIIA2-Metástasis extrapélvicas microscópicas con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales</li> </ul>	
<b>IIIB</b>	T3b N0-1 M0	IIIB		Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor a 2 cm (T3b) con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales	45.3%
<b>IIIC</b>	T3c N0-1 M0	IIIC		Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor a 2 cm (T3c) con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales La extensión a la cápsula hepática y esplénica se clasifica como estadio IIIC	32.1%
<b>IV</b>	T1-3 N0-1 M1	IV	17%	El tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales)	15.3%
<b>IVA</b>	T N M1a	IVA		Derrame pleural con citología positiva para células malignas (M1a)	

Continúa en la pág. 230

22. Ghaemmaghami F, Hassanzadeh M, Karimi-Zarchi M, Modari-Gilani M, Behtash A, Mousavi N, et al. Centralization of ovarian cancer surgery: Do patients benefit? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(4):429-33.
23. Harter P, Gnauert K, Hills R, Lehmann TG, Fisseler-Eckhoff A, Traut A, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:1238-1244.
24. Morice P, Joulie F, Cammatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: Analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003;197:198-205.
25. Moore L, Gajjar K, Jimenez-Linan M, Crawford R. Prevalence of appendiceal lesions in appendectomies performed during surgery for mucinous ovarian tumors: A retrospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(8):1386-9.
26. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: A systematic review of oncological issues. *Ann Oncol.* 2016;27(1): 1994-2004.
27. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:974-9.
28. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Mironov S, Iyer RB, et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134:455-461.

**Tabla 3. Etapas clínicas y supervivencia de cáncer de ovario<sup>21</sup>**

Etapa AJCC	TNM	Etapa FIGO	Distribución de porcentaje de pacientes en cada etapa clínica	Características	SV 5 años
------------	-----	------------	---	-----------------	-----------

IVB	T N M1b	IVB
-----	------------	-----

Metastásis parenquimatosas y metástasis a órganos extrabdominales (M1b) (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los localizados fuera de la cavidad abdominal). Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IVB

AJCC=American Joint Committee on Cancer, TNM=tumor-nodes-metastasis, FIGO=International Federation of Gynecology and Obstetrics

### Tratamiento

#### Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario en etapa temprana

La cirugía es la piedra angular del tratamiento del cáncer de ovario. El tratamiento inicial en etapa clínica temprana (etapas I - II) es quirúrgico.

La cirugía debe ser realizada por un cirujano oncólogo o ginecólogo oncólogo e, idealmente, en centros especializados, ya que se ha demostrado que ello repercute en el adecuado tratamiento de la paciente, en la supervivencia global y en el período libre de enfermedad.<sup>22</sup>

La cirugía consiste en una incisión en línea media supra e infraumbilical, realizar un lavado peritoneal o aspiración del líquido de ascitis (enviarlo a estudio citológico), inspección, palpación de la cavidad abdominal y posterior resección del tumor pélvico con envío a estudio transoperatorio para determinar el diagnóstico (estirpe histológica). Una vez hecho el diagnóstico de carcinoma, hay que realizar histerectomía, salpingooforectomía contralateral, omentectomía infracólica, biopsias de fondo de saco, peritoneo vesical, parietal y diafragmático, linfadenectomía pélvica y paraórtica (ésta última debe realizarse hasta los vasos renales, ya que la afección ganglionar paraórtica por arriba de la arteria mesentérica superior es de 32%).<sup>23</sup> Además, realizar una linfadenectomía adecuada puede incrementar la etapa clínica hasta en 33% de los casos, lo cual dependerá de la histología y el grado tumoral.<sup>24</sup>

La apendicectomía está indicada cuando se encuentra afectada o en histologías mucinosas y es imprescindible cuando se encuentra un pseudomixoma peritoneal, para determinar el origen del mismo.<sup>25</sup>

En pacientes que desean preservar la fertilidad (el cáncer de ovario epitelial se presenta en 6.6% en pacientes menores de 40 años), se puede preservar un ovario y el útero, sólo si cumplen con las siguientes condiciones<sup>26</sup>:

- pacientes con etapa IA;
- histología endometriode grado 1 y 2 o mucinosa;
- se debe haber realizado el resto de la cirugía estandarizada para confirmar la etapa clínica, se deben conservar el útero y ovario.

Se puede considerar complementar la cirugía posterior a tener paridad satisfecha (recomendación categoría 2B).<sup>3</sup>

#### Cirugía en cáncer de ovario avanzado

La cirugía se puede llevar a cabo en diversos momentos del tratamiento primario. El objetivo es realizar una resección de toda la enfermedad visible, ya que se ha visto que la enfermedad residual afecta negativamente la supervivencia global de la paciente.<sup>27</sup> El beneficio de la citorreducción se ha comprobado a partir de un resultado de enfermedad residual menor a 1 cm (citorreducción óptima).

Realizar una cirugía en cáncer de ovario avanzado requiere de un equipo quirúrgico ampliamente entrenado en la realización de este procedimiento, ya que de esto dependerá el éxito de la citorreducción, el cual se alcanza en un 25-75%, dependiendo del centro.<sup>27</sup>

La decisión de realizar la cirugía primaria dependerá principalmente de la posibilidad de citorreducción y del estado funcional de la paciente. Se han descrito múltiples normogramas, hallazgos tomográficos y valores de marcadores tumorales para poder predecir la posibilidad de citorreducción de forma preoperatoria; los más aceptados son<sup>28</sup>:



- nivel de CA-125 > 500 U/ml,
- ganglios retroperitoneales por arriba del hilio renal,
- enfermedad difusa en el intestino delgado,
- lesión periesplénica >1 cm,
- enfermedad voluminosa en el omento menor y
- engrosamiento de la raíz del mesenterio.

Además, se ha visto que la evaluación laparoscópica en pacientes en donde haya duda de la posibilidad de citorreducción permite evitar una laparotomía innecesaria; se utiliza el índice de Fagotti, el cual permite hacer una evaluación objetiva de la cavidad, si éste es > 8, la probabilidad de realizar una laparotomía innecesaria es de 40.5%.<sup>29</sup> En caso de que la laparoscopia confirme que la enfermedad es resecable, se procederá a llevar a cabo la laparotomía con intento de citorreducción.

Los procedimientos que se pueden considerar para conseguir una citorreducción óptima, además de los que incluyen la cirugía estadificadora, son: resección intestinal, resección parcial del diafragma, esplenectomía, cistectomía parcial, hepatectomía parcial, gastrectomía parcial, colecistectomía y pancreatomectomía distal.<sup>30</sup> La decisión para realizar alguno de estos procedimientos dependerá del contexto de la enfermedad y del nivel de experiencia del centro.

La realización de una linfadenectomía sistemática no está recomendada en pacientes con ganglios clínicamente negativos (estudios de imagen e intraoperatoriamente) porque se ha reportado que no incrementa la supervivencia de las pacientes, pero sí aumenta la morbilidad y mortalidad postoperatoria<sup>31</sup>; entonces, sólo debe realizarse cuando hay enfermedad macroscópica como parte de la cirugía citorreductora.

En pacientes con enfermedad irreseccable o con mal estado funcional no es conveniente realizar una cirugía. En ellas está indicado dar quimioterapia neoadyuvante (QTNA) con el objetivo de disminuir la carga tumoral, permitir la resecabilidad y realizar una cirugía citorreductora de intervalo después de tres o cuatro ciclos de quimioterapia a base de carboplatino/paclitaxel. Existen cuatro estudios clínicos aleatorizados que han evaluado administrar tres a cuatro ciclos de QTNA con carboplatino y paclitaxel, seguido de cirugía citorreductora, en comparación con una cirugía primaria seguida de quimioterapia basada en platinos (EORTC 55971 [European Organisation for Research and Treatment of Cancer], CHORUS, JCOG 0602 [Japan Clinical Oncology

Group] y SCORPION [Surgical COmplications Related to Primary or Interval debulking in Ovarian Neoplasm]), pero no muestran diferencia en la supervivencia de las pacientes. La principal ventaja que se observó con la QTNA fue la disminución de las complicaciones postoperatorias.<sup>32-35</sup> Los objetivos y procedimientos quirúrgicos no cambian con lo descrito en la cirugía primaria. Se ha explicado la realización de la cirugía de intervalo por abordaje laparoscópico; sin embargo, poder realizarla depende de la experiencia del centro y del cirujano; además, se ha reportado que se puede llevar a cabo en casos seleccionados con respuesta completa o casi completa por estudio de imagen.<sup>36</sup>

#### Notas clave

1. Es necesario documentar de forma objetiva la carga tumoral; actualmente se recomienda usar el índice de carcinomatosis de Sugarbaker, ya que se ha visto que es un factor pronóstico.<sup>37</sup>
2. Es necesario tener un registro de las complicaciones postoperatorias, se recomienda el de Clavien-Dindo<sup>38</sup> (Anexo 1).

#### Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)

Actualmente sólo está recomendado realizar este procedimiento en centros especializados con personal entrenado, en pacientes con cáncer de ovario avanzado (EC III), que hayan recibido QTNA (3 ó 4 ciclos de cisplatino 100 mg/SC) y sean candidatas a cirugía de intervalo. Ello coincide con un estudio aleatorizado que mostró supervivencia global y período libre de enfermedad más largos en estas pacientes.<sup>39</sup> El uso en otro escenario —como cirugía primaria o recurrencia— con otros esquemas de tratamiento debe considerarse bajo protocolo clínico.

#### Citorreducción secundaria en pacientes con cáncer de ovario recurrente

La importancia de la cirugía en las pacientes con enfermedad recurrente dependerá del sitio de recaída y del período libre de enfermedad. Hoy en día es debatible su efecto en la supervivencia global debido a los resultados contradictorios del estudio GOGO-0213 (Gynecologic Oncology Group) y el DESKTOP III (Descriptive Evaluation of preoperative Selection Criteria for OPerability).<sup>40,41</sup> Se recomienda en grupos muy seleccionados; como pacientes con enfermedad platino sensible, oligometastásica, con buen estado funcional, en las que se pueda resecar toda la enfermedad visible.<sup>41</sup>

29. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):642.e1-6.
30. Aletti GD, Podratz KC, Jones MB, Cliby WA. Role of rectosigmoidectomy and stripping of pelvic peritoneum in outcomes of patients with advanced ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2006;203(4):521-6.
31. Harter P, Sehoul J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Eng J Med*;380:822-832.
32. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiartera V, et al. Phase III randomized clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer*. 2016;59:22-33.
33. Vergote I, Tropé C, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage III/IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953.
34. Kehoe S, Hook J, Nakiweli M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386:249-257.
35. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakaniishi T, Nakamura K, et al. Comparison of survival between upfront primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomized trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer*. 2016;64:22-31.
36. Fagotti A, Aletti G, Corrado G, Cola E, Vizza E, Vieira M, et al. The INTERNATIONAL MISSION study: Minimally invasive surgery in ovarian neoplasms after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(1):5-9.
37. Shin W, Park S, Cheol M. Peritoneal index in ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2019;30:e14.
38. Iyer R, Gentry-Maharaj A, Nordin A, Burnell M, Liston R, Manchanda R, et al. Predictors of complications in gynaecological oncological surgery: a prospective multicenter study (UKGOSOC-UK gynaecological oncology surgical outcomes an complications). *Br J Cancer*. 2015;112:475-484.
39. van Driel WJ, Kooles SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230-40.
40. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *New Eng J Med*;361:1929-1939.
41. Bommert M, Harter P, Heitz F, du Bois A. When should surgery be used for recurrent ovarian carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*2018;30(8):493-497.

42. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.

43. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, 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):125-32.

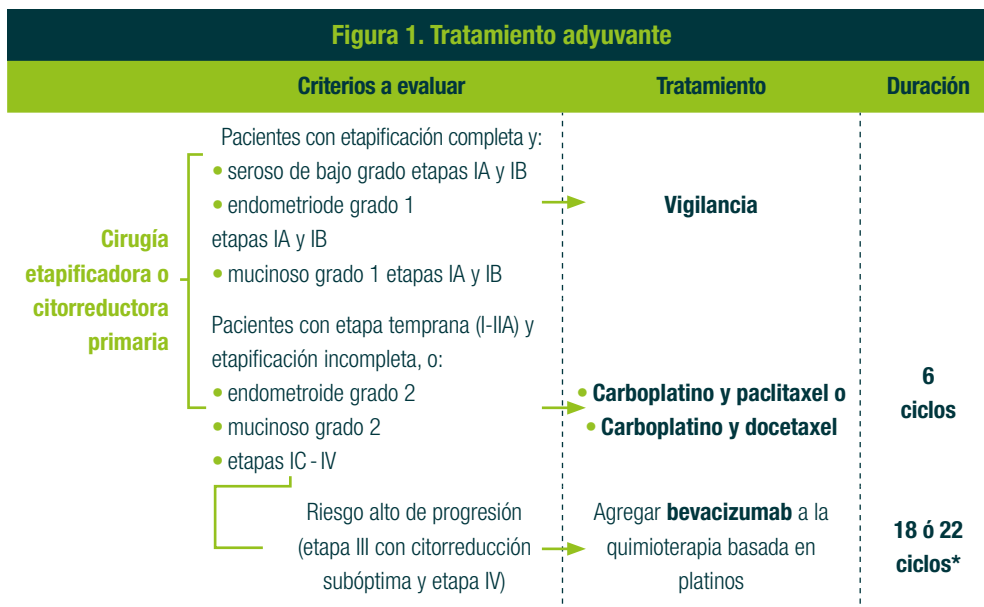
44. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006;102(3):432-9.

45. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: The MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(27): 3628-3635.

### Tratamiento adyuvante con quimioterapia

El beneficio de la quimioterapia (QT) adyuvante se ha evaluado en múltiples estudios (Figura 1). Un metanálisis de Cochrane, que incluyó cinco estudios prospectivos, mostró que las pacientes con enfermedad temprana que reciben QT adyuvante, basada en platinos, tienen mayor supervivencia global (OS, *overall survival*) y supervivencia libre de progresión (PFS, *progression-free survival*) que las pacientes que se mantienen en observación.<sup>42</sup>

El riesgo de recurrencia incrementa significativamente una vez que la enfermedad se extendió más allá del ovario, por lo cual todas las pacientes con etapas clínicas II-IV de la FIGO deben recibir QT adyuvante. El tratamiento estándar consiste en la combinación de paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC 5-6, ambos administrados de forma intravenosa (IV) cada 3 semanas por 6 ciclos. No hay evidencia que sugiera que dar más de 6 ciclos resulte en mayor beneficio.<sup>2</sup>



\*18 ciclos con base en el estudio ICON 7 y 22 ciclos con base en el estudio GOG 218

El seguimiento a largo plazo de las pacientes del estudio ICON 1 (*International Collaborative Ovarian Neoplasm*) confirmó el beneficio de la adyuvancia en las pacientes de alto riesgo (etapas clínicas IB y IC grado 2), las grado 3 y las histologías de células claras.<sup>43</sup>

La duración óptima de la QT adyuvante en etapas I sigue generando controversia. El estudio GOG 157 evaluó administrar 3 vs. 6 ciclos de QT con carboplatino y paclitaxel, pero no demostró beneficio en PFS u OS, hubo mayor toxicidad en quienes recibieron 6 ciclos. Un análisis *post hoc* de este estudio sugiere que el grupo de pacientes con histología serosa de alto grado sí se beneficia de recibir 6 ciclos en comparación con 3, mientras que el resto de las histologías no.<sup>44</sup>

La QT adyuvante está indicada en etapas clínicas IA-IB con grados 2-3, en etapas IC en adelante, y en histología de células claras con cualquier etapa.

Para las pacientes que desarrollan alergia o no toleran paclitaxel, la combinación de carboplatino con docetaxel o doxorubicina liposomal pueden ser alternativas adecuadas.<sup>45</sup>

### Quimioterapia intraperitoneal normotérmica

Debido a que muchas de las recaídas ocurren en la cavidad abdominal, la QT intraperitoneal (IP) se ha considerado como opción de tratamiento. Al administrar de esta forma, aumenta la concentración del fármaco en la superficie peritoneal. Estudios fase III han mostrado beneficio, uno de ellos, el GOG 172, que administró paclitaxel IV 135 mg/m<sup>2</sup> en 24 horas el día 1 con cisplatino IP 100 mg/m<sup>2</sup> el día 2 y paclitaxel IP 60 mg/m<sup>2</sup> el día 8, comparado con el grupo de tratamiento IV con cisplatino y paclitaxel. Los resultados mostraron aumento en la OS de 65.6 vs. 49.7 meses, a favor del grupo de QT IP con HR (*hazard ratio*): 0.75; IC (intervalo de confianza) 0.58-0.97; p=0.03; sin embargo, esta ganancia se asocia con mayor toxicidad que incluye falla renal, neuropatía e infecciones



del catéter, lo cual hizo que sólo el 42% de las pacientes completara los 6 ciclos planeados de QT IP.<sup>46</sup>

El GOG 252, estudio fase III, que evaluó la QT IP en primera línea, incluyó pacientes con etapa clínica III y citorreducción óptima, definida en este estudio como enfermedad residual <1 cm. Fueron aleatorizadas para recibir QT IV vs. la combinación de QT IV con platinos IP, carboplatino en un grupo y cisplatino en otro. Pacientes en los tres grupos recibieron bevacizumab durante la QT y como mantenimiento. En contraste con reportes previos, no se encontró una diferencia significativa en OS ni en PFS, al comparar los brazos de QT IP vs. el tratamiento IV.<sup>47</sup>

La QT IP es un tratamiento que no se ha adoptado como estándar en muchos centros debido a la dificultad de administración y a la toxicidad relacionada, además de los cuestionables resultados.

#### Tratamiento neoadyuvante con quimioterapia

Las pacientes con enfermedad avanzada deben ser evaluadas (Figura 2) para determinar si es factible una citorreducción primaria. En caso de que no se considere posible, ya sea porque no es susceptible de citorreduc-

ción óptima o por un mal estado funcional de la paciente, la alternativa es la administración de QTNA, que consiste en carboplatino y paclitaxel en dosis estándar por 3 ciclos preferentemente, seguida de citorreducción de intervalo y posterior administración de QT para completar 6 ciclos.

El tratamiento previamente descrito se basa en el estudio realizado por la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), que reclutó a pacientes con cáncer de ovario etapas IIIC y IV y evaluó el tratamiento con tres ciclos de QT de inducción, seguidos de cirugía de intervalo, y tres ciclos más de QT complementarias, en comparación con la cirugía citorreductora primaria y el tratamiento adyuvante con seis ciclos de quimioterapia. El resultado fue una PFS de 12 vs. 12 meses y una OS de 29 vs. 30 meses (sin diferencia significativa entre ambos grupos). Estos resultados se confirmaron posteriormente en el estudio CHORUS, en el que la quimioterapia de inducción tampoco logró prolongar la PFS o la OS, en comparación con la cirugía citorreductora primaria. No obstante, la quimioterapia de inducción sí asoció una disminución en la morbilidad perioperatoria en ambos estudios.<sup>48</sup>

46. Wright AA, Cronin A, Milne DE, Bookman MA, Burger RA, Cohn DE, et al. Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33:2841-2847.

47. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. Randomized trial of intravenous versus intravenous/peritoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: A GOG/NRG oncology study. *J Clin Oncol.* 2019; 37 (16): 1380-1390.

48. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16061.

Figura 2. Tratamiento neoadyuvante

Criterios a evaluar	Tratamiento	Duración
Diagnóstico de cáncer de ovario		
Paciente con etapas IIIC-IV con enfermedad irreseccable o inoperables	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatino y paclitaxel o</li> <li>• Carboplatino y docetaxel</li> </ul>	3-4 ciclos
Paciente con enfermedad irreseccable e inoperable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatino y paclitaxel o</li> <li>• Carboplatino y docetaxel</li> </ul>	3-4 ciclos
Paciente operable y con enfermedad reseccable	• Cirugía citorreductora de intervalo	
Citorreducción óptima	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatino y paclitaxel o</li> <li>• Carboplatino y docetaxel</li> </ul>	3-4 ciclos
Citorreducción subóptima	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatino y paclitaxel o</li> <li>• Carboplatino y docetaxel</li> </ul>	3-4 ciclos
	Agregar bevacizumab a la quimioterapia basada en platinos	12 o 15 ciclos*

\* Completar la terapia con 12 ciclos (con base en el estudio ICON 7) o 15 ciclos (con base en el estudio GOG 218).

49. Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD007929.
50. McMeekin DS, Tillmans T, Chaudry T, Gold M, Johnson G, Walker J, et al. Timing isn't everything: An analysis of when to start salvage chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):157-64.
51. Boussios S, Karathanasi A, Cooke D, Neille C, Sadauskaitė A, Moschetta M, et al. PARP inhibitors in ovarian cancer: The route to "Ithaca". *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(2):55.
52. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2473-2483.
53. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2484-96.
54. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994; 266(5182): 66-71.
55. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789-92.
56. Jiang X, Li W, Li X, Bai H, Zhang Z. Current status and future prospects of PARP inhibitor clinical trials in ovarian cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4371-4390.
57. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1382-92.
58. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18:1274-84. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2. Epub 2017 Jul 25. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017;18(9):e510. PMID: 28754483.

### Mantenimiento

Aunque las respuestas iniciales a la quimioterapia generalmente son buenas, alrededor del 70% de las pacientes llega a tener recurrencia de la enfermedad, y nuevamente requerirá tratamiento con quimioterapia en los primeros tres años posteriores al diagnóstico. Se ha evaluado, en varios estudios clínicos, el beneficio de las terapias de mantenimiento para el retraso de la recurrencia de la enfermedad, con terapias dirigidas.<sup>49-51</sup>

### Antiangiogénicos

La angiogénesis es un importante componente en el desarrollo del cáncer de ovario. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), principal ligando promotor del proceso de angiogénesis. Dos estudios fase III (ICON 7 y GOG 218) evaluaron la utilidad de agregar bevacizumab a la combinación de QT con carboplatino y paclitaxel en primera línea de tratamiento. En ambos estudios el grupo experimental recibía bevacizumab IV cada 3 semanas durante la fase de QT, seguida de un período de mantenimiento. Las diferencias fundamentales entre los estudios fueron las características de las pacientes, las dosis utilizadas y el número de ciclos programados. El ICON 7 incluyó a pacientes con etapas tempranas de riesgo alto (etapas I o IIA de células claras o con grado 3) y pacientes con enfermedad avanzada (etapas IIB a IV), mientras que el GOG 2018 incluyó únicamente etapas III y IV. La dosis de bevacizumab fue de 7.5 mg/kg en el ICON 7 y 15 mg/kg en el GOG 218. La duración del mantenimiento fue de 12 y 15 meses para ICON7 y GOG 2018, respectivamente. Ambos estudios cumplieron su objetivo primario, es decir, aumento significativo en la PFS a favor del grupo de bevacizumab. Además, las pacientes con enfermedad de alto riesgo del estudio ICON 7 (etapas III con citorreducción subóptima y etapas IV) y las pacientes con etapa IV del GOG 218 también tuvieron beneficio en términos de OS. Los principales eventos adversos que se presentaron fueron hipertensión arterial sistémica, eventos tromboembólicos, sangrado mucocutáneo y perforación gastrointestinal.<sup>52,53</sup>

Con base en los resultados previamente descritos, se puede concluir que las pacientes con mayor beneficio de recibir bevacizumab en primera línea son las pacientes con etapa III y citorreducción subóptima, así como las diagnosticadas en etapa IV. No existe un ensayo clínico que compare las dosis 7.5 mg/kg o 15 mg/kg trisemanales, por lo que no es posible definir si existe

ventaja de una sobre la otra. Para disminuir la posibilidad de perforación intestinal o fístula se recomienda programar una cirugía al menos 6-8 semanas después de la última aplicación de bevacizumab, e iniciar el tratamiento con bevacizumab de 6-8 semanas posterior a cirugía (Anexos 2 y 3).

### Inhibidores de PARP

Otro elemento importante para el tratamiento de las pacientes es la presencia de mutación en BRCA1/2 porque actualmente hay tratamiento dirigido con inhibidores de poli ADP-ribosa polimerasa (PARP, *poly ADP-ribose polymerase*). Los inhibidores de PARP han emergido como una de las terapias más activas para el tratamiento del cáncer de ovario. Las enzimas PARP son necesarias para la reparación de las rupturas en el ADN. Los tumores con mutación de BRCA 1/2 se caracterizan por una deficiencia en la reparación por recombinación homóloga (HRD), lo cual, aunado al tratamiento con inhibidores de PARP propician la muerte de la célula, conocida como letalidad sintética.<sup>54-56</sup>

Hay cuatro inhibidores de PARP que han sido evaluados en ensayos clínicos para cáncer de ovario (olaparib, niraparib, rucaparib y veliparib). En México, olaparib está aprobado para enfermedad recurrente platino-sensible con mutación del BRCA 1/2. Su eficacia y seguridad se demostró en el Estudio 19, un ensayo fase II en el que se utilizó como mantenimiento posterior a quimioterapia, en pacientes con recurrencia platino sensible, y se le comparó contra placebo. Olaparib aumentó la PFS de 8.4 vs. 4.8 meses con un HR de 0.35; IC 0.25-0.49; p< 0.001.<sup>57</sup>

Estos hallazgos se confirmaron en el estudio SOLO 2, que incluyó 295 pacientes con cáncer de ovario recurrente platino sensible que hubieran recibido dos ó más líneas de tratamiento con platino y con respuesta a la última, que fueran portadoras de mutación germinal de BRCA 1 ó 2 (gmBRCA) a recibir mantenimiento con olaparib vs. placebo. Se demostró aumento en la PFS de 19.1 vs. 5.5 meses con un HR 0.30; IC 0.22-0.41; p< 0.0001, a favor de olaparib. A dos años, el 43% de las pacientes tratadas con olaparib permanecía libre de progresión.<sup>58</sup> Los efectos adversos (grado 1 y 2) más comunes fueron: náusea (71%), fatiga (62%), vómito (35%), diarrea (32%) y anemia (24%); los eventos adversos serios que requirieron ajuste de dosis se presentaron en el 28% de las pacientes, principalmente por anemia (Anexo 4).

El estudio SOLO 1, fase III, aleatorizado, evaluó olaparib de mantenimiento en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de ovario seroso papilar de alto grado o endometriode etapas clínicas III y IV portadoras de mutación en BRCA1/2, que tuvieran respuesta completa o parcial posterior a quimioterapia de primera línea basada en platinos. Encontró disminución del riesgo de recurrencia en 70% con HR 0.30; IC 0.23-0.41;  $p < 0.001$  a favor de las pacientes que recibieron olaparib vs. placebo.<sup>59</sup>

El fármaco niraparib es otro inhibidor de PARP que ha demostrado beneficio como mantenimiento en la recurrencia platino-sensible. El estudio fase III NOVA reportó beneficio de 21 vs. 5.5 meses en la PFS de pacientes con gBRCA. En pacientes sin mutación del BRCA1/2, el beneficio de la SLP fue de 9.2 vs 3.9 meses. En pacientes con deficiencia en la recombinación homóloga, la diferencia en PFS fue de 12.9 vs 3.8 meses.<sup>60</sup>

Rucaparib fue evaluado en el ensayo ARIEL 2, que incluyó pacientes con recurrencia platino-sensible y que también probó un algoritmo para medir la recombinación homóloga de acuerdo con la pérdida de heterocigocidad (LOH, *Loss of Heterozygosity*). Dividió a las pacientes en tres grupos: mBRCA, BRCAwt /LOH alta y BRCAwt/LOH baja; las tasas de respuesta fueron 69%, 39% y 11% respectivamente.<sup>61</sup> Finalmente, el ensayo fase III ARIEL 3 mostró un beneficio de 16.6 vs. 5.4 meses a favor del mantenimiento con rucaparib en pacientes con mBRCA.<sup>62</sup>

El estudio PRIMA, fase III, aleatorizado, evaluó recibir niraparib de mantenimiento posterior a la primera línea de quimioterapia con platinos, en pacientes que hubieran presentado respuesta, estratificadas de acuerdo con la presencia o no de deficiencia de recombinación homóloga. Los resultados estuvieron a favor del grupo que recibió niraparib. Para la población con deficiencia en recombinación homóloga, el beneficio en PFS fue de 21.9 vs. 10.4 meses; para la población en general fue de 13.8 vs. 8.2 meses también a favor de niraparib. Los eventos adversos más comunes fueron anemia, trombocitopenia y neutropenia; no hubo muertes relacionadas con el tratamiento.<sup>63</sup>

Como se mencionó previamente, olaparib es el único inhibidor de PARP disponible en México y está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial, con mutación BRCA1/2 (germinal y/o somática), en recaída, sensibles a platino, que están en respuesta completa o parcial a

quimioterapia basada en platino. La dosis es, si se usa en cápsulas, de 400 mg dos veces al día (ocho cápsulas de 50 mg cada 12 horas); si se usa en tabletas es de 300 mg dos veces al día (dos tabletas de 150 mg cada 12 horas), de forma continua hasta progresión o toxicidad inaceptable. Las presentaciones no son intercambiables. Si se inició con la presentación en cápsulas, se debe continuar con ella hasta el final del tratamiento.

#### Enfermedad recurrente

A pesar de las opciones de tratamiento y los avances recientes, las tasas de recurrencia siguen siendo elevadas. El intervalo libre de platino continúa siendo un factor fundamental para guiar el tratamiento de las recurrencias, e influye en el pronóstico tanto en PFS como en OS.<sup>62</sup>

Se define como enfermedad platino-sensible cuando las pacientes presentan una recurrencia  $\geq 6$  meses de haber recibido última dosis de platino. Las que son platino-resistentes tienen recurrencia dentro de los primeros seis meses posteriores a la última dosis de platino. Platino-refractaria es la progresión durante la administración de la QT basada en platino o en las primeras cuatro semanas posteriores a haberla concluido.<sup>64</sup>

Para considerar si una paciente es candidata a una nueva línea de tratamiento basado en platinos, se toman en cuenta varios factores, como la respuesta inicial a la primera línea con platino, el período libre de platino, el estatus del gen BRCA 1/2 o el antecedente de alergia a platinos. Sin embargo, el principal factor predictivo de respuesta a platinos parece ser el tiempo que pasó entre la última dosis de platinos y la recaída.<sup>64</sup>

#### Tratamiento de la recurrencia platino-sensible

En pacientes con recurrencia posterior a seis meses del tratamiento primario, el manejo estándar continúa siendo la QT basada en platino (Figura 3).

El estudio ICON 4 evaluó la adición de paclitaxel a la terapia con platino (principalmente carboplatino) en pacientes con recurrencia, y demostró aumento en la PFS de 13 vs. 10 meses y en la OS de 57% vs. 50% a favor de la combinación con paclitaxel.<sup>61</sup>

El estudio AGO-OVAR analizó agregar gemcitabina al agente platinado. Este estudio también demostró una ventaja en tasa de respuesta y en supervivencia libre de progresión. En particular, la SLP se prolongó a favor del doblete por 2.8 meses (HR, 0.72,  $P=0.0031$ ).<sup>65</sup>

59. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(26):2495-2505.
60. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154-64.
61. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): An international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):75-87.
62. Luvero D, Plotti F, Aloisia A, Montera R, Terranova C, de Cicco Nardone C, et al. Ovarian cancer relapse: From the latest scientific evidence to the best practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 140: 28-38.
63. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, De-Pont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-2402.
64. Boubberhan S, Pujade-Lauraine E, Camstra S. Advances in the management of platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(27):2424-2436.
65. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave A, 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):4699-707.

66. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3323-29.

67. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, 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: 2039-2045.

**Figura 3. Tratamiento de la enfermedad recurrente platino - sensible**



El estudio CALYPSO comparó la combinación de carboplatino con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) con la de carboplatino y paclitaxel. La PFS fue superior para la combinación con DLP, pero no hubo diferencias significativas en la OS. El perfil de toxicidad fue diferente, con mayor porcentaje de alopecia, reacción de hipersensibilidad y neuropatía con paclitaxel, y más síndrome mano-pie, náusea y mucositis con DLP.<sup>66</sup>

Bevacizumab ha demostrado utilidad en las pacientes con recurrencia platino-sensible (Anexo 2). El estudio OCEANS comparó la combinación de carboplatino y gemcitabina con o sin bevacizumab y mostró un aumento en la PFS de 12.4 vs. 8.4 meses, así como un incremento en las tasas de respuesta (78.5% vs. 57.4%) a favor de la adición de bevacizumab.<sup>67</sup>

El estudio MITO 16b evaluó la adición de bevacizumab al tratamiento de segunda línea en pacientes con recurrencia platino-sensible que ya lo habían recibido previamente. Se incluyeron 405 pacientes, los resultados mostraron aumento en la PFS de 11.8 vs. 8.8 meses con HR 0.51; IC 0.41-0.64;  $p < 0.001$ , a favor del grupo con bevacizumab.

*Tratamiento de la recurrencia platino-resistente*

En la recurrencia platino-resistente (Figuras 4 y 5), la QT con un solo agente es el tratamiento de elección. Los fármacos más activos son: paclitaxel, DLP, topotecán y gemcitabina.<sup>62</sup>

**Figura 4. Tratamiento de la enfermedad recurrente platino - resistente**



**Figura 5. Tratamiento de la enfermedad platino-resistente, subsecuente**

Criterios a evaluar	Tratamiento	Duración
<p><b>Recurrencia o progresión</b></p> <p>Paciente previamente tratada por enfermedad platino-resistente, con recurrencias o progresiones subsecuentes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Adriamicina liposomal,</b></li> <li>• <b>Paclitaxel,</b></li> <li>• <b>Gemcitabina o</b></li> <li>• <b>Topotecán</b></li> </ul> <p><b>Terapia hormonal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tamoxifeno</b></li> <li>• <b>Anastrozol</b></li> <li>• <b>Letrozol</b></li> <li>• <b>Exemestano</b></li> </ul>	<p><b>6 - 8 ciclos</b></p>
<p>No candidata a quimioterapia</p>		<p><b>Hasta la progresión</b></p>

68. Pujade Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). J Clin Oncol 2012; 30 (suppl): abstr LBA5002.

69. Tsubulak I, Zeimet A, Marth C. Hopes and failures in front-line ovarian cancer therapy. Crit Rev Oncol Hematol. 2019; 143:14–19.

Un estudio publicado en 2001 comparó el uso de DLP 50 mg/m<sup>2</sup> IV cada 4 semanas vs. topotecán 1.5 mg/m<sup>2</sup>/ día del día 1-5 cada tres semanas. El estudio mostró que no hubo diferencia en la PFS ni en OS en 474 pacientes evaluadas, y que el perfil de toxicidad era mayor para topotecán, con mayor mielosupresión y estomatitis.<sup>62</sup>

Paclitaxel ha sido evaluado en múltiples estudios. Uno de ellos, publicado en 2002, evaluó 407 pacientes con cáncer de ovario recurrente que recibieron paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> o 135 mg/m<sup>2</sup> en 3 o 24 horas; 62% presentó respuesta al tratamiento, con la dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> en 3 horas cada 21 días. La tasa de respuesta fue del 15%. En 2016 se publicó un estudio en el que se comparó paclitaxel semanal vs. paclitaxel trisemanal en 55 pacientes con recurrencia platino-resistente, y los resultados demostraron aumento en la PFS de 7 vs. 4.5 meses y en la OS de 16 vs. 11.9 meses a favor de la administración semanal.<sup>62</sup>

Bevacizumab tiene un importante papel en las pacientes con recurrencia platino resistente (Anexo 2). El estudio AURELIA evaluó la adición de bevacizumab a la QT; se incluyó a 361 pacientes aleatorizadas a recibir QT sola, con esquema a elección del médico tratante a base de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal, topotecán 4 mg/m<sup>2</sup> semanal o DLP 40 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas, con o sin bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas en las pacientes que recibían topotecán.

El estudio demostró aumento en la PFS de 6.7 vs. 3.4 meses con HR: 0.48; IC 0.38-0.60; p< 0.001, a favor de bevacizumab. Las principales toxicidades asociadas a éste fueron hipertensión y proteinuria; la perforación intestinal G2 se presentó en 2.2%.<sup>68</sup>

#### Inmunoterapia

En el cáncer de ovario, la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológico se encuentra en fase de ensayos clínicos y se espera que los resultados puedan adquirir gran relevancia. Nivolumab, un anticuerpo monoclonal anti PD-1, se ha probado en ensayos fase I con pacientes platino-resistentes con tasas de respuesta del 17%. Otro fármaco en investigación es avelumab, examinado en el estudio JAVELIN Ovarian 200 que lo evaluó en pacientes con recurrencia platino-resistente, solo o en combinación con DLP. Los resultados arrojaron que no alcanzó diferencia estadísticamente significativa en OS o PFS comparada con DLP sola. En el JAVELIN Ovarian 100, se probó como tratamiento junto con la QT y como mantenimiento en primera línea. En el análisis interino pre planeado no se cumplió la hipótesis inicial, por lo que se decidió cerrar el estudio. Aún están en desarrollo estudios como el JAVELIN Ovarian PARP 100 que evalúa talazoparib y avelumab; el MK-7339-001/ENGOT-ov43/KEYLYNK-001 con olaparib y pembrolizumab; y el AGO/ DUO-O con olaparib, bevacizumab y durvalumab.<sup>69</sup> Hasta el momento, el uso de inmunoterapia solamente se encuentra recomendado dentro de ensayos clínicos.

## CONCLUSIONES

Es fundamental realizar un diagnóstico oportuno de cáncer de ovario debido a su alta letalidad y a que en nuestro país generalmente se diagnostica en etapas avanzadas. Se recomienda dar consejería genética a todas las pacientes y llevar a cabo cirugía porque es la piedra angular del manejo del cáncer de ovario. No obstante, en casos

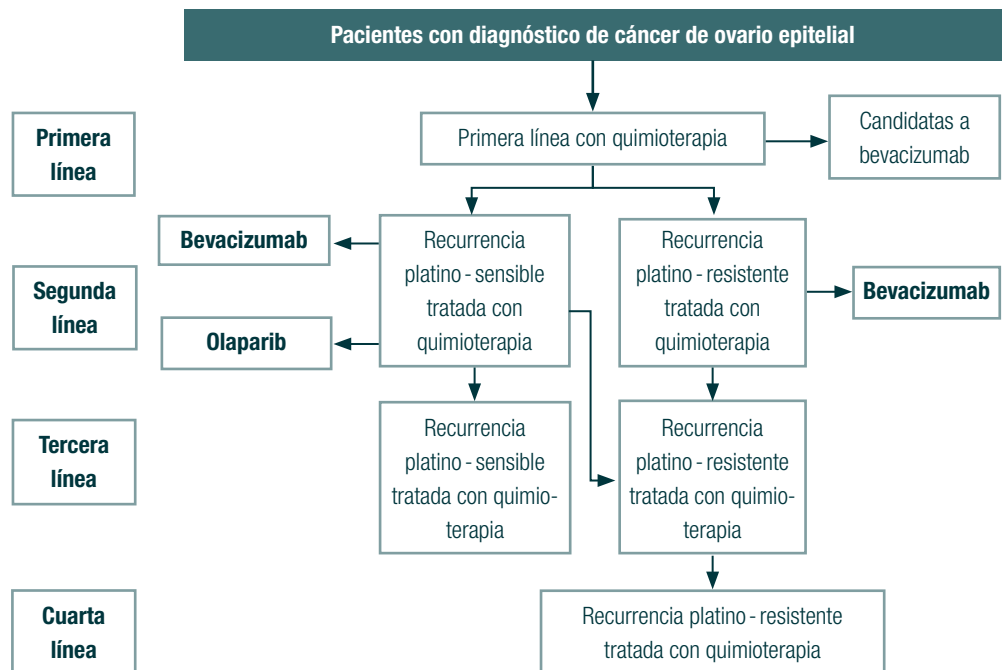
específicos se implementa el tratamiento adyuvante con quimioterapia porque prolonga la supervivencia. En ciertas etapas y condiciones, los antiangiogénicos han demostrado su utilidad; al igual que los inhibidores de PARP que han mostrado extender la supervivencia libre de progresión en pacientes que manifiestan las mutaciones relacionadas.

### Anexo 1. Clasificación de Clavien-Dindo

<b>Grado I</b>	Cualquier desviación del curso postquirúrgico normal, sin la necesidad de tratamiento farmacológico o quirúrgico, así como intervenciones radiológicas o endoscópicas. Permite tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Infección de la herida abierta en cama.
<b>Grado II</b>	Requiere tratamientos farmacológicos con otros fármacos diferentes a los antes descritos. La transfusión sanguínea y nutrición parenteral total está incluida.
<b>Grado III</b>	Requiere intervención radiológica, endoscópica o quirúrgica.
IIIa	Intervención sin anestesia general
IIIb	Intervención con anestesia general
<b>Grado IV</b>	Complicación que amenaza la vida, requiere manejo en unidad de cuidados intensivos.
IVa	Disfunción de un simple órgano (incluye diálisis)
IVb	Disfunción multiorgánica
<b>Grado V</b>	Muerte del paciente

Tomado de The Clavien Dindo Classification, 2020.<sup>70</sup>

### Anexo 2. Tratamiento sistémico





### Anexo 3. Manejo de las toxicidades asociadas a bevacizumab

	Descripción	Manejo
<b>Hipertensión</b>		
<b>Grado 1</b>	Incremento de la TA asintomático y transitorio (<24 h) por 20 mmHg (diastólica) o a >150/mm Hg	Tratamiento de la hipertensión
<b>Grado 2</b>	Incremento de la TA recurrente o persistente (>24 h) por 20 mmHg (diastólica) o a >150/mm Hg	Tratamiento de la hipertensión
<b>Grado 3</b>	Requiere más de un fármaco o tratamiento más intensivo	Si no se controla, discontinuar bevacizumab
<b>Grado 4</b>	Consecuencias que ponen en riesgo la vida (por ejemplo, crisis hipertensiva)	Descontinuar bevacizumab
<b>Proteinuria</b>		
<b>Grado 1</b>	≥1 g de proteinuria o 0.15 - 1 g/24 h	No requiere ninguna acción
<b>Grado 2</b>	≥2 g a 4 g de proteinuria o > 1 g - 3.5 g/24 h	Suspender bevacizumab hasta mejoría de la proteinuria a ≤2 g/ 24 h Descontinuar si proteinuria >2 g/24 h que no resuelve luego de suspenderlo por 3 semanas
<b>Grado 3</b>	> 4 g de proteinuria o > 3.5 g/24 h	Descontinuar bevacizumab
<b>Grado 4</b>	Síndrome nefrótico	Descontinuar bevacizumab
<b>Complicación de herida quirúrgica</b>		
<b>Grado 1</b>	Separación de la herida ≤25%, no más profundo que la fascia superficial	No requiere ninguna acción
<b>Grado 2</b>	Separación de la herida >25%, no más profundo que la fascia superficial	No requiere ninguna acción
<b>Grado 3</b>	Hernia sin estrangulación; dehiscencia de la fascia sin evisceración; cierre de herida primaria o revisión quirúrgica indicada; necesidad de hospitalización u oxígeno hiperbárico	Descontinuar bevacizumab
<b>Grado 4</b>	Hernia con estrangulación; dehiscencia de la fascia con evisceración; necesidad de reconstrucción con colgajo, injerto, resección o amputación	Descontinuar bevacizumab
<b>Tromboembolismo venoso</b>		
<b>Grado 1</b>	No aplica	
<b>Grado 2</b>	Trombosis venosa profunda o trombosis cardiaca; no requiere intervención (anticoagulación, lisis, filtro, procedimientos invasivos)	No requiere ninguna acción

71. Wasif Saif M. Managing bevacizumab-related toxicities in patients with colorectal cancer. J Support Oncol 2009; 7(6): 245-251.

### Anexo 3. Manejo de las toxicidades asociadas a bevacizumab

	Descripción	Manejo
<b>Grado 3</b>	Trombosis venosa profunda o trombosis cardiaca; si requiere intervención (anticoagulación, lisis, filtro, procedimientos invasivos)	<p>Suspender bevacizumab.</p> <p>Si se planea dar tratamiento anticoagulante por <math>\leq 2</math> semanas, suspender hasta que termine este período.</p> <p>Si se planea dar por <math>&gt; 2</math> semanas, suspenderlo por 2 semanas y luego reiniciar si se cumplen los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>el paciente está con dosis estable de anticoagulante y rango de INR estable</li> <li>no hay historia de evento hemorrágico grado 3-4</li> <li>no hay evidencia de tumor que invade vasos sanguíneos mayores</li> </ul>
<b>Grado 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Embolismo. Incluye tromboembolia pulmonar o trombosis que pone en peligro la vida.</li> <li>- Tromboembolismo venoso grado 4, sintomático</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Igual que en grado 3</li> <li>- Descontinuar bevacizumab</li> </ul>
<b>Tromboembolismo arterial</b>		
<b>Cualquier grado</b>		Descontinuar bevacizumab
<b>Hemorragia</b>		
<b>Grado 1</b>	Leve. No requiere intervención más allá de suplemento de hierro	No requiere ninguna acción
<b>Grado 2</b>	Intervención médica o cauterización menor indicada	No requiere ninguna acción
<b>Grado 3</b>	Necesidad de transfusión, radiología intervencionista, radioterapia, endoscopia o cirugía	Descontinuar bevacizumab
<b>Perforación intestinal</b>		
<b>Cualquier grado</b>		Descontinuar bevacizumab

Adaptado de Wasif Saif M, 2009.<sup>71</sup>

#### Anexo 4. Manejo de la toxicidad asociada a inhibidores de PARP

Evento adverso	Grado 2	Toxicidad grado 3-4
<b>Náusea</b>	<p>Dar antiemético (metoclopramida). Si no resuelve, suspender hasta que sea grado 1 y reiniciar a la misma dosis.</p> <p>En caso de presentarlo por segunda ocasión, suspender nuevamente y considerar ajuste de dosis.*</p>	<p>Dar antiemético (metoclopramida). Si no resuelve, suspender hasta que sea grado 1 y reiniciar con ajuste de dosis. Si se presenta nuevamente, realizar un segundo ajuste de dosis.**</p> <p>Si se vuelve a presentar, suspender.</p>
<b>Vómito</b>	<p>Dar antiemético (metoclopramida). Si no resuelve, suspender hasta que sea grado 1 y reiniciar a la misma dosis.</p> <p>En caso de presentarlo por segunda ocasión, suspender nuevamente y considerar ajuste de dosis.</p>	<p>Dar antiemético (metoclopramida). Si no resuelve, suspender hasta que sea grado 1 y reiniciar con ajuste de dosis. Si se presenta nuevamente, realizar un segundo ajuste de dosis.</p> <p>Si se vuelve a presentar, suspender.</p>
<b>Fatiga</b>	<p>Terapia de soporte (ejercicio). Si no resuelve, suspender hasta que sea grado 1 y reiniciar a la misma dosis.</p> <p>En caso de presentarlo por segunda ocasión, suspender nuevamente y considerar ajuste de dosis.</p>	<p>Terapia de soporte (ejercicio). Si no resuelve, suspender hasta que sea grado 1 y reiniciar con ajuste de dosis. Si se presenta nuevamente, realizar un segundo ajuste de dosis.</p> <p>Si se vuelve a presentar, suspender.</p>
<b>Anemia</b>	<p>Considerar transfusión. Si no resuelve, suspender hasta que sea grado 1 y reiniciar a la misma dosis.</p> <p>En caso de presentarlo por segunda ocasión, considerar nueva transfusión. Si no resuelve, suspender nuevamente y considerar ajuste de dosis.</p>	<p>Transfusión. Si no resuelve, suspender hasta que sea grado 1 y reiniciar con ajuste de dosis. Si se presenta nuevamente, realizar otra transfusión y reiniciar con un segundo ajuste de dosis. Si se vuelve a presentar, suspender.</p>

\* El ajuste de dosis recomendado es una reducción a la mitad de la dosis.

\*\* El segundo ajuste recomendado es una reducción al 25% de la dosis.

Adaptado de Friedlander M, 2016.<sup>72</sup>

72. Friedlander M, Banerjee S, Milesin L, Scott C, Shannon C, Goh J. Practical guidance on the use of olaparib capsules as maintenance therapy for women with BRCA mutations and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12(4): 323-331.