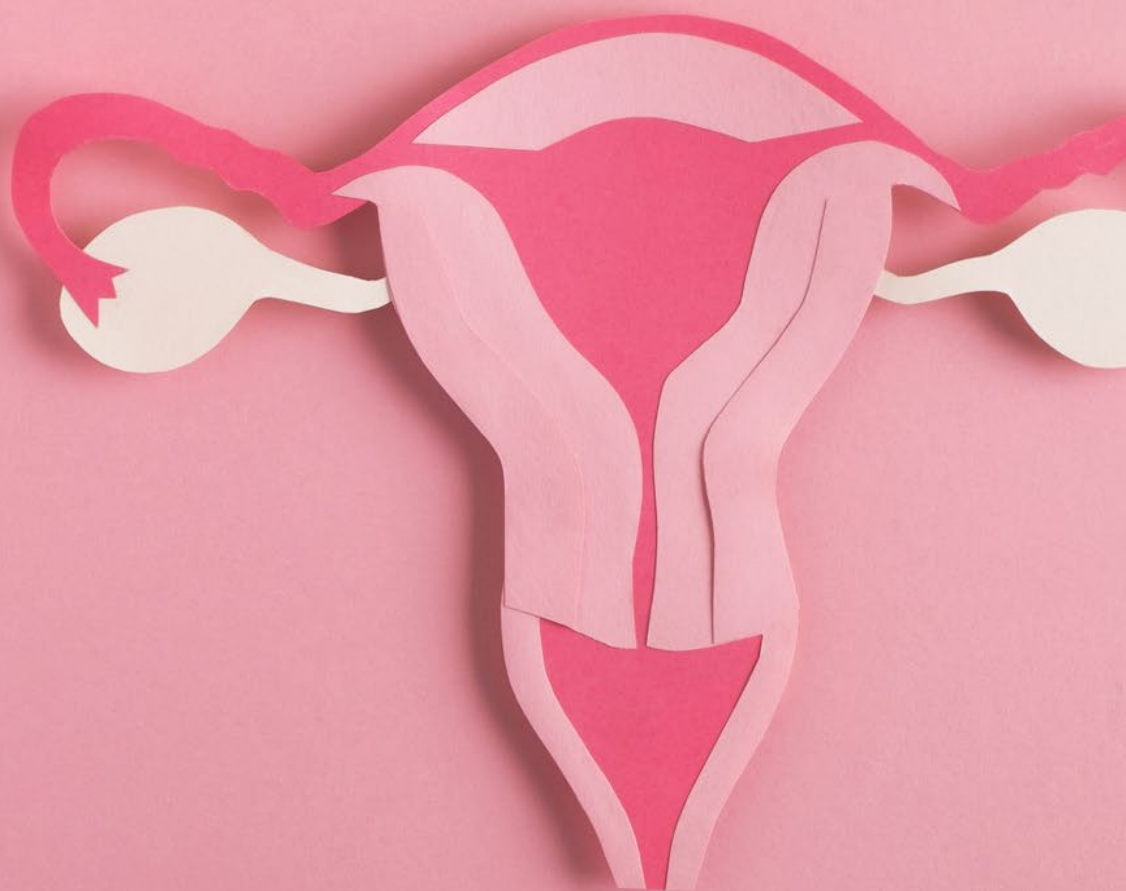


Terapéutica del cáncer de ovario

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción. Generalidades y clasificación

III. Factores pronósticos y de riesgo

IV. Tratamiento

- Tratamiento de la enfermedad localizada (estadios I y II)
- Tratamiento de la enfermedad avanzada (estadios III y IV)
- Tratamiento de la recaída
- Otras dianas terapéuticas

V. El papel asistencial del farmacéutico

VI. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

El concepto de *cáncer de ovario* designa cualquier tumor maligno que se origina en el ovario. Se trata del segundo tipo de cáncer ginecológico en incidencia tras el cáncer de útero, con una estimación de 3716 nuevos casos en España para el año 2024, pero es el primero en mortalidad. Por este motivo, es fundamental recalcar la importancia de su detección precoz, cuando la supervivencia llega a ser superior al 90 %. Con el objetivo de concienciar a la población sobre esta enfermedad, cada 8 de mayo se celebra el **Día Mundial del Cáncer de Ovario**.

Los carcinomas de ovario, es decir, aquellos que presentan una diferenciación epitelial, representan más del 85-90 % de la totalidad de los casos, mientras que el resto corresponde a tumores de células germinales de ovario o a tumores de los cordones sexuales, que en conjunto representan menos del 15 % de las neoplasias malignas de este órgano. La forma histopatológica más común es el carcinoma seroso de alto grado, que supone aproximadamente el 80 % de los casos de carcinoma ovárico avanzado.

Tradicionalmente considerado un cáncer de mujeres de raza blanca, hoy en día se asume que, aunque la incidencia es mayor en este grupo de la población, la proporción en mujeres de otras razas o grupos étnicos es también notable, cercana al 30 %. Además, su incidencia ha aumentado en zonas como el África subsahariana debido al envejecimiento de la población. En este sentido, cabe resaltar que el riesgo de sufrir la enfermedad se incrementa con la edad, con un debut clínico alrededor de los 60 años. Su relativamente elevada mortalidad se ve condicionada principalmente por la ausencia o escasez de síntomas en estadios tempranos, siendo los más frecuentes el dolor pélvico, estreñimiento, diarrea, urgencia urinaria, sangrado vaginal, distensión abdominal o fatiga.

El tratamiento del cáncer de ovario incluye la resección cuando esta es posible y, generalmente, un tratamiento farmacológico con un régimen combinado de carboplatino y paclitaxel en primera línea, tanto en caso de enfermedad avanzada como en enfermedad localizada de alto riesgo. Sin embargo, un aspecto que condiciona la supervivencia es la alta tasa de recidiva de la enfermedad, que se presenta con frecuencia con resistencia a platino, especialmente cuando la recidiva se produce en los primeros 6-12 meses desde la finalización del tratamiento. En estos casos, se debe instaurar un régimen de tratamiento alternativo en el que se incluyen fármacos como la trabectedina, la doxorubicina pegilada liposomal o la gemcitabina, en monoterapia o en combinación. Además, en los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas con fármacos dirigidos a prevenir la angiogénesis –principalmente con el uso del anticuerpo monoclonal bevacizumab– o a favorecer la muerte celular al impedir mecanismos de reparación del ADN en las células tumorales, con inhibidores de la poli-ADP-ribosa polimerasa como olaparib, niraparib y rucaparib. La introducción de estos nuevos fármacos en la terapéutica del cáncer de ovario se ha asociado con un incremento notable de la supervivencia.

El Consejo General de Colegios Farmacéuticos se une a la conmemoración de este Día Mundial resaltando la importante función asistencial que desempeñan los farmacéuticos en este contexto. La promoción de hábitos saludables, como mantener un adecuado peso y evitar el consumo de tabaco, contribuirán a reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad. Una vez que ésta ya ha sido diagnosticada, el fomento de la adherencia al tratamiento contribuirá a disminuir el riesgo de recaída y el consiguiente empeoramiento de la calidad de vida.

INTRODUCCIÓN. GENERALIDADES Y CLASIFICACIÓN

El **cáncer de ovario** es el segundo tipo de cáncer ginecológico en incidencia tras el cáncer de útero, con una estimación de 3716 nuevos casos en España para el año 2024, de acuerdo a los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, 2024). Dentro del concepto de cáncer de ovario se engloba cualquier tumor maligno que se origina en el ovario (Figura 1). Los carcinomas de ovario, es decir, aquellos que presentan una diferenciación epitelial,

representan más del 85-90 % de la totalidad de los tumores malignos que afectan a este órgano. El resto corresponde a tumores de células germinales de ovario o a tumores de los cordones sexuales, que en conjunto representan menos del 15 % de las neoplasias malignas de ovario y se consideran enfermedades raras¹. Por este motivo, la presente revisión se centrará fundamentalmente en los carcinomas de ovario.

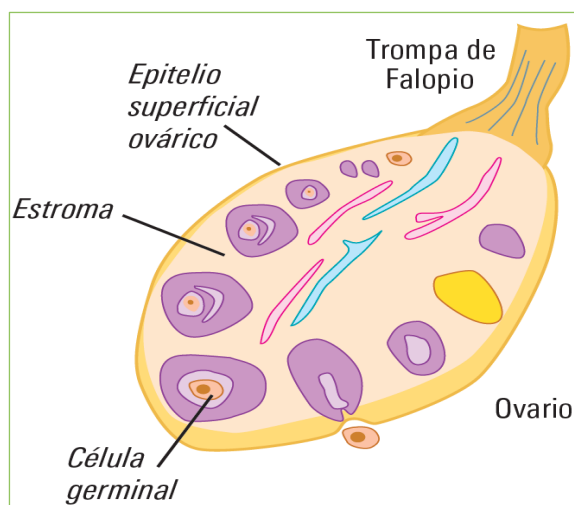


Figura 1. Anatomía del ovario y ciclo de evolución del folículo. Tomada de (Martínez *et al*, 2017).

De acuerdo a los datos del *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) de la OMS, en el año 2022 se produjeron más de 320 000 nuevos casos de cáncer de ovario y 207 000 muertes en todo el mundo (Bray *et al*, 2022). Existe variación en la tasa de incidencia en el continente europeo, siendo mayor en los países del norte de Europa. De acuerdo a los datos de la SEOM (2024), representa el noveno tumor más común en la mujer y el sexto tumor más letal entre todos los tumores. Si nos restringimos a los tumores de la esfera ginecológica, es el tumor que más muerte ocasiona. La incidencia de la enfermedad aumenta con la edad, siendo más prevalente en la sexta y la séptima décadas de

vida. La edad media al diagnóstico ronda los 60 años y más del 70 % de las pacientes debutan con enfermedad avanzada.

Las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario localizado pueden tener pocos o ningún síntoma relacionado con su enfermedad, por lo que representan un desafío diagnóstico. Comúnmente, los síntomas se presentan con la progresión de la enfermedad, motivo por el cual el 60-70 % de los casos se diagnostica en estadios avanzados. Este hecho condiciona una elevada mortalidad, teniendo en cuenta que la tasa de supervivencia a 5 años se reduce drásticamente desde el 93 % cuando la

¹ Estos tumores malignos están recogidos como enfermedades raras en la base de datos de Orphanet, un consorcio de alrededor de 40 países coordinado por el equipo francés del INSERM (*Institute National de la Santé et de la Recherche Médicale*), que

realiza actividades tales como la revisión sistemática de la literatura científica para proporcionar una estimación de la prevalencia de las enfermedades raras en Europa.

enfermedad está localizada hasta el 31 % una vez que ésta se ha diseminado².

Los **síntomas más frecuentes** al diagnóstico son dolor pélvico, estreñimiento, diarrea, urgencia urinaria, sangrado vaginal, distensión abdominal o fatiga. En estadios avanzados, la ascitis (acumulación de líquido en la cavidad abdominal) y la carcinomatosis peritoneal pueden provocar el aumento del perímetro abdominal, náuseas, vómitos y anorexia. La extensión de la enfermedad al diafragma y la cavidad pleural puede conllevar la aparición de derrame pleural y síntomas respiratorios relacionados.

Debido a su localización, su principal vía de **diseminación** es a las estructuras pélvicas adyacentes. El desprendimiento de células neoplásicas a la cavidad peritoneal da lugar a su diseminación peritoneal (carcinomatosis peritoneal). Por vía linfática, se puede extender a los ganglios retroperitoneales e ilíacos y, finalmente, con menor frecuencia, se puede extender por vía hematológica a hígado, pulmón, hueso y cerebro.

La **clasificación** de los tumores epiteliales actualmente usada por los patólogos está basada en la morfología de la célula tumoral:

- **Carcinoma seroso**: es la histología más común, representando en torno al 80 % de todos los carcinomas de ovario avanzados. Los carcinomas serosos de alto y bajo grado representan 2 entidades con alteraciones genéticas y comportamiento diferentes. Los tumores de bajo grado aparecen a una edad más temprana y presentan una mayor supervivencia.

- **Carcinoma seroso de alto grado (CSAG)**: se corresponde con la gran mayoría de los casos de carcinoma seroso (> 95 %). Se produce generalmente en mujeres mayores de 50 años y tiene mal pronóstico debido a que se suele diagnosticar en estadios avanzados, en los que el tumor se ha diseminado más allá del ovario, y a que las células tumorales presentan una muy elevada actividad mitótica

(Kurman, 2013). Desde el punto de vista molecular, las mutaciones más frecuentemente encontradas en las pacientes con este tipo de neoplasia son las que afectan al gen de la proteína p53 (*TP53*), con una prevalencia que en algunos estudios se ha llegado a situar por encima del 80 % (Ahmed *et al.*, 2010). Con menor frecuencia, en alrededor del 10 % de las pacientes se identifican otras mutaciones asociadas al CSAG, principalmente en *BRCA1* y *BRCA2*, implicados en procesos de reparación del ADN.

- **Carcinoma seroso de bajo grado (CSBG)**: a diferencia del caso anterior, los casos de CSBG presentan una evolución lenta de la neoplasia y la enfermedad debuta en mujeres más jóvenes, con una edad mediana estimada de unos 50 años frente a los 63 del CSAG (Babaier *et al.*, 2022). Son muy poco comunes y generalmente son resistentes al tratamiento estándar del cáncer de ovario, basado en derivados del platino. Este hecho se debe probablemente al distinto perfil molecular en comparación con los CSAG, pues las mutaciones más frecuentemente asociadas al CSBG no se encuentran en *TP53* sino en los genes *BRAF* y *KRAS* (Zwimpfer *et al.*, 2023), que codifican para proteínas asociadas a la transducción de señales intracelulares activadoras de la proliferación celular. No obstante, la confirmación de la presencia de estas mutaciones abre la puerta al tratamiento con inhibidores específicos de estas proteínas con actividad tirosinasa.

- **Carcinoma endometriode**: representan en torno al 10 % de los casos. La mayoría son localizados y de bajo grado y se presentan en mujeres relativamente jóvenes, con una mediana de edad de en torno a los 50-55 años, factores que condicionan un buen pronóstico, con una supervivencia a 5 años superior al 80 % (Fadare *et al.*, 2019). La endometriosis y los quistes endometriósicos se han considerado lesiones precursoras (Ishizaka *et al.*, 2022).

² De acuerdo a las cifras de la *American Cancer Society*, disponibles en: <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.

Las pacientes frecuentemente presentan mutaciones en el gen *CTNNB1* –que activa la tumorigénesis–, así como en genes supresores de tumores como *PIK3CA*, *PTEN* o *ARID1A* (Dou *et al.*, 2020).

- **Carcinoma de células claras:** representa aproximadamente un 5 % de los tumores de ovario y suele debutar a edades tempranas en comparación con el CSAG, alrededor de los 45-50 años (Gadducci *et al.*, 2021). Pese a que el pronóstico en estadios localizados es relativamente bueno, los carcinomas de ovario de células claras avanzados tienen peor pronóstico que los CSAG, ya que son más resistentes a los agentes quimioterápicos utilizados en esta patología. Este subtipo histológico está fuertemente relacionado con la endometriosis y una proporción significativa de pacientes (30-50 %) son portadoras de mutaciones en el gen *ARID1A* o en *PIK3CA*.

- **Carcinoma mucinoso:** se estima que este tipo de tumores constituyen escasamente un 3 % de los carcinomas de ovario, pero es el tipo que con mayor frecuencia se presenta en mujeres menores de 40 años (Babaier *et al.*, 2020). Afortunadamente, la mayoría de casos se diagnostica cuando la enfermedad se encuentra todavía localizada, por lo que el pronóstico es muy favorable. Sin embargo, la respuesta a derivados del platino en enfermedad avanzada es pobre, de manera que la mediana de supervivencia en estos casos se reduce a entre 12 y 33 meses (Morice *et al.*, 2019). A nivel molecular, las mutaciones más frecuentemente asociadas a este tipo de carcinoma son las que se afectan a *KRAS* y *TP53*, junto con la amplificación de *HER2*, comúnmente asociada a cánceres de mama con una tendencia más agresiva y mayor riesgo de metástasis.

- **Carcinoma de Brenner o de células transicionales:** los carcinomas transicionales primarios de ovario son raros, pero los carcinomas de otros tipos que presentan características transicionales son más comunes, la mayoría de

ellos variantes de los CSAG que expresan *WT1*, relacionado con la capacidad de invasión y metástasis en los carcinomas de ovario (Han *et al.*, 2020).

Cabe considerar asimismo la posible presencia de tumores *borderline*, que debido a sus características intermedias no pueden categorizarse como tumores benignos o malignos. Se ha estimado que los tumores *borderline* constituyen alrededor del 15 % del total de tumores de ovario (Skírnisdóttir *et al.*, 2008). Estos tumores presentan una menor agresividad y capacidad invasiva que los carcinomas y sus características moleculares se corresponden con la de alguno de los tipos hasta ahora comentados, lo que permite establecer un *continuum* en la histopatología de las neoplasias ováricas. De este modo, por ejemplo, en los tumores *borderline* serosos las mutaciones más habituales se encuentran en los genes *BRAF* y *KRAS*, similares a los CSBG.

Como previamente se ha sugerido, el momento del diagnóstico condiciona de forma directa el pronóstico de estas pacientes, de manera que el hallazgo de la enfermedad en estadios tempranos (I-II), cuando el tumor se encuentra confinado a los ovarios o se ha extendido en escasa medida, permite alcanzar tasas de supervivencia incluso superiores al 90 %. Sin embargo, esta no será la situación de la mayor parte de las pacientes, que serán diagnosticadas una vez que la enfermedad se encuentre diseminada (estadios III y IV) (Tabla 1).

El diagnóstico clínico se suele llevar a cabo a partir de una sospecha motivada posiblemente por la presencia de síntomas, aunque estos son poco frecuentes en los primeros estadios. Si bien algunos marcadores tumorales estarán elevados en la mayor parte de las pacientes –principalmente el biomarcador CA 125³–, la confirmación se establece en base a la biopsia de una muestra de tejido ovárico o de la trompa de Falopio.

³ El **antígeno de cáncer 125** (CA 125) es un marcador tumoral empleado en el diagnóstico y en el seguimiento de las pacientes con cáncer de ovario. No es demasiado específico, pues se puede encontrar elevado también en otros tipos de cáncer, como el de

endometrio o pulmón; además, otras situaciones patológicas como la insuficiencia renal o la endometriosis también pueden provocar un aumento de sus niveles.

Tabla 1. Estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) del cáncer epitelial de ovario. Tomada de (Martínez Jáñez *et al.*, 2017).

Estadio I	Tumor confinado a los ovarios
IA	Tumor confinado a un ovario, cápsulas intactas, ausencia de tumor en la superficie ovárica, ausencia de células neoplásicas en ascitis o lavado peritoneal
IB	Tumor limitado a ambos ovarios, cápsulas intactas, ausencia de tumor en la superficie ovárica, ausencia de células neoplásicas en ascitis o lavado peritoneal
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios, con cualquiera de las siguientes características: rotura de la cápsula, tumor en la superficie ovárica, células neoplásicas en ascitis o lavados peritoneales IC1: rotura de la cápsula durante la cirugía IC2: cápsula rota antes de la cirugía o tumor en la superficie ovárica IC3: células malignas en líquido peritoneal
Estadio II	Extensión pélvica
IIA	Extensión y/o implantes en útero y/o trompas. No células neoplásicas en ascitis ni lavado peritoneal
IIB	Extensión y/o implantes en otros tejidos pélvicos. No células neoplásicas en ascitis ni lavado peritoneal
Estadio III	Tumor que afecta a uno o dos ovarios con metástasis peritoneales confirmadas microscópicamente fuera de la pelvis y/o metástasis ganglionares regionales
IIIA IIIA1 IIIA2	Nódulos retroperitoneales positivos y/o metástasis peritoneales microscópicas más allá de la pelvis. Ganglios retroperitoneales positivos exclusivamente IIIA1i: metástasis < 10 mm IIIA1ii: metástasis > 10 mm Afectación microscópica, extrapélvica ± ganglios linfáticos retroperitoneales positivos
IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas más allá de la pelvis, de < 2 cm de diámetro máximo ± metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales
IIIC	Metástasis peritoneales macroscópicas más allá de la pelvis, de > 2 cm de diámetro máximo ± metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales
Estadio IV	Metástasis a distancia fuera de la cavidad peritoneal
IVA IVB	IVA: derrame pleural con citología positiva IVB: metástasis extraabdominales

FACTORES PRONÓSTICOS Y DE RIESGO

Se han identificado diversos **factores de riesgo** asociados al desarrollo de carcinoma de ovario como la raza blanca, la nuliparidad, la infertilidad, la menarquia precoz y la menopausia tardía, el uso de terapia hormonal sustitutiva, factores ambientales como el talco y el tabaco, la endometriosis y la obesidad. Por lo general, se considera que un mayor número de ovulaciones a lo largo de la vida se asocia con un mayor riesgo, debido a que cada ovulación genera microtraumatismos en el epitelio ovárico que podrían asociarse en último término al desarrollo tumoral (Cramer, 2023), lo que se conoce como la **hipótesis de la ovulación incesante** (*incessant ovulation hypothesis*).

Aunque la incidencia es superior en mujeres de raza blanca, la proporción de casos en mujeres de otras razas y grupos étnicos no es desdéniable –aproximadamente un 28 % de los casos en EE.UU. en los últimos 5 años– y la incidencia se encuentra en aumento en regiones como el África subsahariana debido en

buena medida al envejecimiento de la población (Smith *et al.*, 2024).

En el otro lado de la balanza, entre los **factores protectores** se han descrito la paridad, el uso de anticonceptivos orales, la lactancia materna y la realización de histerectomía y ligadura de trompas.

Mención especial merecen las **alteraciones genéticas** que aumentan la predisposición a desarrollar cáncer de mama y ovario. Los genes *BRCA1* (*breast cancer gene-1*) y *BRCA2* (*breast cancer gene-2*) son genes supresores de tumores implicados en la reparación del daño en el ADN que ocurre tras la exposición ambiental (por ejemplo, tras la exposición a radiaciones ionizantes) o durante el proceso de recombinación genética. Las mutaciones en estos genes reducen la capacidad de reparación del ADN, facilitando la acumulación de otras mutaciones que pueden resultar en la aparición de procesos neoplásicos. Las mujeres con mutación heredada en *BRCA1* o *BRCA2*

presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario. Pese a que estas mutaciones son responsables de aproximadamente un 10 % de todos los cánceres de ovario, constituyen el factor de riesgo más importante para este tipo de cáncer. El riesgo de cáncer de ovario aumenta hasta un 44 % en mujeres con una mutación deletérea de *BRCA* en línea germinal en comparación con el 1,6 % del resto de la población (Kuchenbaecker *et al.*, 2017).

Por otra parte, el síndrome de cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC, por sus siglas en inglés, o *síndrome de Lynch*) es responsable del resto de los casos de carcinomas de ovario hereditarios. Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica dominante que se produce por una mutación germinal en alguno de los genes *MMR* (*mismatch repair*)

relacionados con la reparación de emparejamientos erróneos del ADN (*ML1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) o por la pérdida de expresión de *MSH2* secundaria a la delección del gen *EPCAM*. Estas mutaciones ocasionan inestabilidad de fragmentos repetitivos del ADN (microsatélites), distribuidos a lo largo del genoma, y una acumulación de errores en la replicación del ADN. Además de incrementar el riesgo de cáncer de colon o de endometrio, aumenta el riesgo de carcinoma de ovario.

La cirugía, como se discutirá más adelante, es el abordaje inicial fundamental del carcinoma de ovario. Ésta no solo permite la realización de una estadificación adecuada, sino también el estudio de unas variables clínico-patológicas que ayudarán a establecer los factores pronósticos (Tabla 2).

Tabla 2. Factores pronósticos del cáncer de ovario.

Edad	El pronóstico es más favorable en mujeres jóvenes, tanto en los estadios iniciales como en los avanzados.
Estadio tumoral	Correlaciona directamente con la supervivencia a 5 años.
Volumen de enfermedad residual	Un mayor volumen residual tras la cirugía incide negativamente en la supervivencia.
Subtipo histológico	Los subtipos de peor pronóstico son el carcinoma de células claras y el mucinoso en estadio avanzado. El endometriode presenta mejor pronóstico que el seroso.
Niveles de CA 125	Mayores niveles se asocian con un mayor volumen de la enfermedad. Los niveles posquirúrgicos son los que tienen mayor significado pronóstico.

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento para una paciente con carcinoma de ovario deberá considerar factores como el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, el riesgo de progresión o la respuesta frente al tratamiento de primera línea en caso de enfermedad refractaria o recidiva. En la práctica clínica, la combinación de un derivado de platino junto con un taxano –por ejemplo, **carboplatino o cisplatino + paclitaxel** (Figura 2) – se considera el

tratamiento de elección para la mayoría de las pacientes con enfermedad avanzada, teniendo en cuenta que dependiendo del subtipo de carcinoma se podrán instaurar otros regímenes debido a la baja respuesta a derivados de platino. En los últimos años, la introducción de anticuerpos monoclonales antiangiogénicos y de inhibidores de la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP) ha ampliado el arsenal terapéutico del cáncer de ovario (Tabla 3).

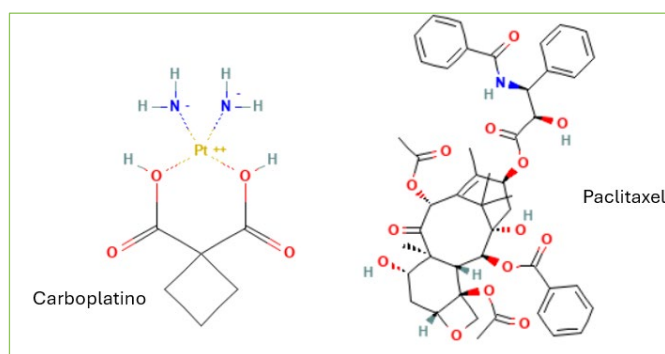


Figura 2. Estructura química de carboplatino y paclitaxel.

Tabla 3. Fármacos comercializados en España con indicación en el tratamiento del carcinoma de ovario.

Principio activo	Vía de administración	Condiciones de prescripción	Indicación
Bevacizumab	Intravenosa	H	Tratamiento de primera línea en enfermedad avanzada, en combinación con carboplatino y paclitaxel.
Carboplatino	Intravenosa	H	Tratamiento de primera línea.
Ciclofosfamida	Intravenosa / oral	H / DH para comprimidos orales	Enfermedad metastásica.
Cisplatino	Intravenosa	H	Primera línea en enfermedad avanzada o metastásica.
Doxorubicina	Intravenosa	H	Segunda línea en enfermedad avanzada.
Epirubicina	Intravenosa	H	Segunda línea en enfermedad avanzada.
Gemcitabina	Intravenosa	H	Segunda línea en enfermedad avanzada o recurrente.
Melfalán	Intravenosa / oral	H, excepto para comprimidos orales	Segunda línea en enfermedad avanzada.
Niraparib	Oral	DH	Mantenimiento en enfermedad sensible a platino avanzada o en recidiva.
Olaparib	Oral	DH	Mantenimiento en enfermedad sensible a platino avanzada o en recidiva.
Paclitaxel	Intravenosa	H	Tratamiento de primera línea.
Rucaparib	Oral	DH	Mantenimiento en enfermedad sensible a platino avanzada o en recidiva.
Topotecán	Intravenosa / oral	H	En segunda línea o posterior.
Trabectedina	Intravenosa	H	En combinación con doxorubicina liposomal pegilada.

H: uso hospitalario; DH: diagnóstico hospitalario (dispensables en farmacia comunitaria, aunque a veces su financiación se restringe por reservas singulares a su dispensación en servicios de farmacia hospitalaria).

Tratamiento de la enfermedad localizada (estadios I y II)

La **cirugía** es el tratamiento fundamental, que tiene por objetivo la eliminación de toda la enfermedad macroscópica. Para ello, la cirugía debe incluir inspección y palpación de toda la superficie peritoneal, histerectomía total, aneختomía bilateral⁴, omentectomía⁵, linfadenectomía pélvica y paraaórtica bilateral hasta las venas renales, biopsias del peritoneo pélvico y recogida de muestra de líquido peritoneal. La apendicectomía se recomienda en los tumores mucinosos. Las muestras de tejido obtenidas permitirán realizar un exhaustivo análisis del estadio de la enfermedad y del riesgo de progresión, que es fundamental a la hora de tomar una decisión sobre la necesidad de administrar o no quimioterapia (en adelante, QT) adyuvante (Trimbos *et al.*, 2010).

La mayoría de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios precoces recibirán **quimioterapia** (en adelante, QT) **adyuvante**. Únicamente en el caso de las pacientes de bajo

riesgo, estadios IA-IB de grado I y con una correcta cirugía de estadificación, no se requiere de tratamiento adyuvante, ya que la supervivencia a largo plazo en estos casos es superior al 90 %.

Sin embargo, existe bastante discordancia respecto a estos mismos estadios IA-IB con moderado grado de diferenciación, para los que no hay un claro acuerdo sobre la necesidad de tratar; por tanto, se puede recomendar observación clínica continua o QT adyuvante.

Para el grupo de alto riesgo, estadios IA-IB mal diferenciados, los estadios IC y II, o cualquier estadio con histología de células claras, el alto riesgo de recidiva (20-30 %) justifica el tratamiento con QT adyuvante. El tratamiento farmacológico de elección es el mismo que se utiliza en la enfermedad avanzada: la asociación de platino (preferentemente carboplatino) y paclitaxel (3-6 ciclos).

Tratamiento de la enfermedad avanzada (estadios III y IV)

La **estrategia terapéutica estándar** en cáncer de ovario en estadios III-IV consiste en la citorreducción primaria realizada según las especificaciones técnicas anteriormente mencionadas seguida de 6 ciclos de QT adyuvante con el esquema carboplatino-paclitaxel. Este esquema de tratamiento estándar incluye carboplatino a una dosis dependiente de la concentración plasmática objetivo⁶ y paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos; tiene un potencial de emesis moderada, por lo que está indicada la premedicación con corticosteroides y antagonistas selectivos del receptor 5HT₃, como ondansetrón.

En el tratamiento con paclitaxel es frecuente la aparición de neuropatía periférica, que se manifiesta como dolor, entumecimiento, hormigueo y sensación de ardor de predominio en zonas distales, como las manos y los pies; se puede experimentar también debilidad muscular y dificultad para abrocharse los botones de la camisa. La incidencia de neuropatía periférica es muy frecuente, siendo de grado moderado o grave hasta en un 20 % de los casos. Es necesaria una monitorización estrecha y, cuando llega a grado II, es necesaria la reducción de un 20 % de la dosis. Habitualmente, los síntomas desaparecen varios meses después de la suspensión del fármaco, aunque puede

⁴ La aneختomía bilateral es la cirugía de extirpación de ambos ovarios y trompas de Falopio.

⁵ El omento o epiplón es un repliegue del peritoneo. En humanos se distinguen dos epiplones: el epiplón menor se extiende entre el hígado y la curvatura menor del estómago, mientras que el epiplón mayor se extiende desde la curvatura mayor del estómago hacia el colon. La eliminación quirúrgica del epiplón mayor es relativamente sencilla y se justifica, principalmente, por la diseminación tumoral en casos de cáncer de ovario o endometrio.

⁶ El cálculo de la **dosis de carboplatino** se establece en base a la concentración plasmática objetivo, generalmente con un área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de entre 5 y 6 en el tratamiento del cáncer de ovario. Para el cálculo se utiliza la *fórmula de Calvert*: dosis (mg) = AUC x (TFG + 25), donde TFG es la tasa de filtración glomerular de la paciente. Debido a la toxicidad del carboplatino, esta fórmula permite conseguir un uso más seguro y eficaz del fármaco.

persistir una neuropatía residual en algunos casos.

Adicionalmente, el paclitaxel puede producir reacciones de hipersensibilidad que, no obstante, suelen ser de carácter leve o moderado, siendo las reacciones potencialmente fatales muy poco comunes. Para evitar su aparición hay que premedicar a los pacientes con dexametasona, dexclorfeniramina y ranitidina por vía intravenosa (i. v.) 30 minutos antes de la administración. La administración de **nab-paclitaxel**, una forma constituida por nanopartículas del fármaco unido a albúmina y libre de los solventes responsables de la mayor parte de las reacciones de hipersensibilidad –principalmente Cremophor®– permite reducir este tipo de eventos y mejorar el perfil de seguridad (Parisi *et al.*, 2020).

Si se presenta una reacción alérgica grave a paclitaxel o una neurotoxicidad limitante, podría utilizarse docetaxel –aunque no cuenta con indicación en carcinoma ovárico–. Con este fármaco la neurotoxicidad es menos frecuente,

Quimioterapia neoadyuvante

En caso de que se determine que la enfermedad peritoneal es técnicamente irreseccable, la paciente se encuentra deteriorada o existe enfermedad a distancia (estadio IV), la QT neoadyuvante sería lo indicado.

El estudio EORTC 55971, realizado entre 1998 y 2006, incluyó a 670 mujeres con estadios IIIC-IV y comparó la realización de cirugía de citorreducción primaria seguida de QT frente a la administración de 3-4 ciclos de QT neoadyuvante seguida de cirugía y la posterior administración de otros 3-4 ciclos. Los resultados a largo plazo, tras un seguimiento mediano de 7,6 años, indican una ligera mejora en la supervivencia global (en adelante, SG) para las pacientes en estadio IV tratadas con QT neoadyuvante, con una mediana de 24,3 meses vs. 21,2

Quimioterapia en dosis densas

La expresión *QT en dosis densas* se refiere a la administración de los fármacos en intervalos más cortos. En un estudio abierto de fase 3, se evaluó la administración semanal de paclitaxel

pero más frecuente la toxicidad hematológica, especialmente la neutropenia (Vasey *et al.*, 2004), por lo que debe considerarse solo como una alternativa terapéutica en segunda línea de tratamiento.

De forma similar, la toxicidad más importante del **carboplatino** es la toxicidad hematológica. La trombopenia es el principal evento adverso al que se asocia y constituye su toxicidad limitante de dosis. También pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad. Si existen reacciones que no se controlan pese a disminuir la velocidad de infusión y aumentar la premedicación, pueden realizarse protocolos de desensibilización supervisados por el servicio de alergología. Aunque su perfil en cuanto a nefrotoxicidad es mejor que el de cisplatino, el carboplatino está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. Para evitar problemas de nefrotoxicidad se utiliza, para calcular la dosis, la fórmula matemática de Calvert, que permite ajustes en función de las variaciones de la función renal.

meses (Vergote *et al.*, 2018). Además, en pacientes con mal estado general, se reducen las complicaciones quirúrgicas y la dificultad de la cirugía.

A pesar de estos resultados, la neoadyuvancia continúa siendo un tema controvertido y de amplio debate en la comunidad científica. En este estudio existen limitaciones como la calidad de la cirugía o el uso de QT neoadyuvante en pacientes que eran candidatas a citorreducción primaria. Por lo tanto, la QT neoadyuvante se reserva a día de hoy para pacientes con mal estado general o en las que se prevea que la obtención de una citorreducción óptima no va a ser posible por la extensión de la enfermedad.

en 692 pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario en estadio II o III. En este estudio, las pacientes fueron aleatorizadas a recibir paclitaxel cada 3 semanas a una dosis de 175

mg/m² vs. paclitaxel semanal a 80 mg/m²; ambas ramas recibían carboplatino AUC 6 cada 3 semanas. Los resultados demostraron una mayor eficacia en términos de SLP, de 14,2 vs. 10,3 meses (p= 0,03) a favor de la rama de dosis densas (Chan *et al.*, 2016). Posteriormente, se llevó a cabo el ensayo clínico MITO7 con población caucásica, en el cual se aleatorizaron 822 pacientes con estadios IC-IV a recibir carboplatino AUC 6 más paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos o bien

carboplatino AUC 2 más paclitaxel 60 mg/m² semanalmente durante 18 semanas. No se demostraron diferencias en SLP, aunque se objetivó una mejoría de la calidad de vida reportada por los pacientes en la rama de tratamiento semanal (Pignata *et al.*, 2014), por lo que la administración de este régimen en dosis más bajas podría considerarse especialmente en pacientes con un estado general de salud más deteriorado.

Quimioterapia intraperitoneal

El interés por la administración intraperitoneal (i.p.) de la QT como estrategia para reducir el riesgo de recaída y prolongar la supervivencia de las pacientes se justifica por el hecho de que el carcinoma de ovario se disemina fundamentalmente por siembra peritoneal a toda la cavidad abdominal. Mediante esta vía de administración se consigue mayor concentración del agente citotóxico en el microambiente tumoral, tal y como lo demuestran los análisis de concentración de fármaco intratumoral en lesiones de 2 a 3 mm en los que se prueba una exposición al fármaco significativamente mayor cuando la administración es i.p. en comparación con la vía intravenosa. Además, los tumores avasculares también se exponen a mayor concentración del fármaco con la QT i.p. frente a la i.v.

Existen múltiples ensayos clínicos que abordan esta materia. Entre ellos, quizá el más relevante fue el estudio GOG 172 (Armstrong *et al.*, 2006), en el que se incluyeron 415 pacientes con estadio III y tumor residual tras la cirugía menor o igual a 1 cm. Las pacientes se aleatorizaron para recibir cisplatino 75 mg/m² i.v. más paclitaxel 135 mg/m² i.v. en infusión continua durante 24 h cada 3 semanas por 6 ciclos o paclitaxel 135 mg/m² i.v. seguido de cisplatino 100 mg/m² i.p. más paclitaxel 60 mg/m²

i.p. el día 8 cada 3 semanas por 6 ciclos. Las pacientes en la rama que contenía la QT i.p. experimentaron una supervivencia libre de progresión (en adelante, SLP) mayor (23,8 vs. 18,3; p= 0,05) y SG (65,6 vs. 49,7; p= 0,03).

En contraposición, se han descrito mayores tasas de toxicidad hematológica, gastrointestinal, renal, neurológica, metabólica, infecciones, dolor abdominal y complicaciones de catéter, lo que provoca que solo el 42 % de las pacientes complete los 6 ciclos previstos. El esquema más utilizado cuando se recurre a la QT i.p. es el empleado en el estudio GOG 172:

- Paclitaxel 135 mg/m² infusión i.v. de 24 horas en el día 1.
- Cisplatino 100 mg/m² i.p. en el día 2.
- Paclitaxel 60 mg/m² i.p. en el día 8.

Por tanto, esta vía de administración de la QT se erige como una opción interesante y debe ser ofrecida a pacientes seleccionadas (jóvenes, estadio III, citorreducción óptima, con enfermedad residual menor de 1 cm y aclaramiento de creatinina mayor del 60 %), en hospitales entrenados y tras discutir detalladamente los riesgos y beneficios de la misma.

Tratamiento de la recaída

Aproximadamente un 70-80 % de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de ovario estadio III-IV sufrirán una recaída pese a ser inicialmente operadas y recibir una primera línea

de tratamiento basada en un derivado de platino y un taxano.

En tales casos recurrentes, pese a que se deben tener en cuenta las características de la

paciente, como el estado general, las comorbilidades, la toxicidad previa experimentada y las preferencias, el factor más importante a considerar para la decisión sobre el tratamiento es el tiempo transcurrido desde la última administración de platino, es decir, el **intervalo libre de platino (ILP)**: cuanto mayor sea, mayor será la sensibilidad a un nuevo esquema basado en carboplatino. Generalmente, se acepta que cuando el ILP hasta la progresión de la enfermedad es inferior a 6 meses, el cáncer es resistente a platino, mientras que cuando el ILP es superior, la enfermedad se considera sensible a platino; algunos autores consideran la enfermedad como “parcialmente sensible a platino” cuando la recaída se produce entre los 6 y los 12 meses siguientes a la finalización del tratamiento. La duración del tratamiento en los casos de recaída dependerá de la respuesta que se obtenga con el mismo: normalmente se mantiene hasta la obtención de máxima respuesta, la aparición de toxicidad inaceptable o la progresión de la enfermedad, y suele comprender entre 6 y 8 ciclos de tratamiento.

En líneas generales, las pacientes que tienen **enfermedad sensible a platino** siguen mostrando sensibilidad a un tratamiento con platino y la opción más adecuada es el retratamiento. En este contexto, se dispone de una fuerte evidencia científica sobre la superioridad de la combinación basada en platino frente a la monoterapia y existen varias opciones válidas, ya que ninguna combinación ha demostrado superioridad frente a otras. Por tanto, la decisión del tratamiento podrá adaptarse a cada caso, teniendo especialmente en cuenta el estado de salud de la paciente y el perfil de seguridad de cada esquema:

- Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino AUC 6 cada 3 semanas.
- Doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m² día 1 + carboplatino AUC 5 en el día 1 cada 28 días.
- Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8 + carboplatino AUC 4 en el día 1 cada 3 semanas.

En el ensayo clínico CALYPSO se compararon dos esquemas de combinación en enfermedad sensible a platino: carboplatino-doxorubicina liposomal pegilada (DLP) vs. carboplatino-paclitaxel, mostrando similar eficacia. Tras una

mediana de seguimiento de 51 meses, la SG mediana fue de 40,2 meses en el brazo de carboplatino-DLP y de 43,9 meses en el de carboplatino-paclitaxel, una diferencia que no alcanzó significación estadística (Mahner *et al.*, 2015). No obstante, sí se observaron diferencias en cuanto al perfil de seguridad de ambas combinaciones: los efectos secundarios más frecuentes con carboplatino-DLP son enfermedad palmo-plantar y mucositis, con tasas del 12- 14 % (vs. 2-7 % con la combinación de paclitaxel y carboplatino), mientras que produce menos alopecia, reacciones de hipersensibilidad y neuropatía sensorial (con frecuencias del 7 %, 5 % y 5 %, respectivamente) que el régimen de paclitaxel-carboplatino (83 %, 18 % y 27 %, respectivamente).

Por su parte, las pacientes que tienen **enfermedad parcialmente sensible a platino** (recaen entre los 6 y los 12 meses después de la última administración de platino) suelen tener una respuesta más pobre a las combinaciones con platino mencionadas anteriormente, así como una SLP y una SG menores, si bien siguen mostrando sensibilidad a un tratamiento con platino y el retratamiento puede ser una opción adecuada. En este contexto, no parece que la introducción de un esquema de tratamiento sin platino permita obtener una importante mejora en los resultados de supervivencia.

En este sentido, se puede citar a modo de ejemplo el ensayo de diseño abierto MITO8, el cual incluyó a 215 pacientes que habían progresado entre 6 y 12 meses después de haber finalizado un régimen basado en platino y que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir un régimen basado en platino (carboplatino + paclitaxel o gemcitabina) o bien un esquema sin platino (doxorubicina liposomal pegilada o topotecán o gemcitabina), con el objetivo de evaluar la eficacia en cada grupo en términos de SG. De acuerdo a sus resultados (Pignata *et al.*, 2017), la mediana de SG fue similar en ambos grupos, aunque ligeramente superior en el de platino (24,5 vs. 21,8 meses).

En el ensayo clínico INOVATYON (*INTERNATIONAL OVARIAN Cancer Patients Trial With YONdelis*) se ha explorado la hipótesis de si aumentar de manera artificial el ILP con un régimen no basado en platino (en este caso,

trabectedina⁷-DLP) podría restablecer la sensibilidad al platino y ser beneficioso para la paciente. En este estudio de fase 3 abierto, internacional, de grupos paralelos, se aleatorizó a 617 pacientes que con enfermedad recurrente tras entre 6 y 12 meses de la finalización de un régimen basado en platino para recibir carboplatino-DLP o trabectedina-DLP, con el objetivo principal de analizar la mejora en la SG (determinada como una *hazard ratio* -HR- o cociente de riesgos de al menos 0,75). Tras un seguimiento mediano de 45,6 meses, la SG fue de 21,4 meses en el grupo de carboplatino y de 21,9 meses en el de trabectedina (HR: 1,13; p=0,197), por lo que no se demostró la superioridad de un régimen sin platino en estas pacientes, considerándose que el régimen basado en platino continúa siendo el estándar de tratamiento en enfermedad parcialmente sensible a platino (Colombo *et al.*, 2023).

Por último, para las pacientes que presentan **enfermedad resistente y refractaria a platino**, el uso de **monoterapia que no incluya platino** es el tratamiento adecuado. Los tratamientos disponibles hasta la fecha ofrecen porcentajes de respuesta muy escasos, por lo que debe ser estimulada la participación en ensayos clínicos. Son varias las alternativas que se emplean en práctica clínica, ofreciendo porcentajes de respuesta bajos, en el entorno del 10 al 15 %. Se han realizado diversos estudios comparando las distintas opciones entre sí, en los que se ha demostrado una eficacia similar, con diferencias únicamente en el perfil de toxicidad. Por otro lado, se han realizado estudios en fase 2 con combinaciones de estos fármacos frente a la monoterapia que producen un incremento en los porcentajes de respuesta, sin claro beneficio en la supervivencia y con una mayor toxicidad. Por ello, el tratamiento de estas pacientes consiste en el empleo secuencial de fármacos en monoterapia.

Las diferentes opciones disponibles son (**Figura 3**):

- DLP 40-50 mg/m² cada 4 semanas: doxorubicina encapsulada en liposomas que evita que sea eliminada por el sistema fagocítico y aumenta su permanencia en sangre. Su principal toxicidad se produce a nivel cardiaco, por lo que se recomienda monitorizar a las pacientes con electrocardiogramas periódicos y valoración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). La enfermedad palmo-plantar aparece de forma leve en el 45 % de las pacientes y puede ser grave hasta en el 17-19 %. Consiste en la aparición de erupciones cutáneas dolorosas con enrojecimiento y dolor que pueden evolucionar a úlceras y descamación, interfiriendo con las actividades basales de la vida diaria. La toxicidad hematológica es leve y reversible, y no se asocia a neutropenia febril ni sepsis.

- Topotecán 3-4 mg/m² semanal: la dosis inicial utilizada es de 1,5 mg/m² en 30 min durante 5 días consecutivos cada 3 semanas. Topotecán es un inhibidor de la topoisomerasa I, enzima encargada de relajar la torsión de la doble hélice de ADN para que intervengan a continuación las polimerasas. Su principal toxicidad es hematológica, con casos de sepsis y mielosupresión grave, por lo que es fundamental la monitorización periódica.

Otros regímenes empleados, quizás con menos frecuencia, son:

- Trabectedina: 1,3 mg/m² en infusión de 3 h cada 3 semanas.
- Paclitaxel trisemanal o semanal.
- Docetaxel: 75 mg/m² cada 3 semanas.
- Gemcitabina: 1000 mg/m² en los días 1, 8 y 15/28.

⁷ La trabectedina es un agente antitumoral de origen marino (originalmente procedente de *Ecteinascidia turbinata*) desarrollado por una empresa farmacéutica española. Actualmente se produce por síntesis química. Se une al surco menor del ADN e interfiere con la división celular, los procesos de transcripción genética y la

maquinaria de reparación del ADN. En noviembre de 2009 Yondelis® recibió su aprobación por parte de la EMA para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente platino-sensible en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (DLP).

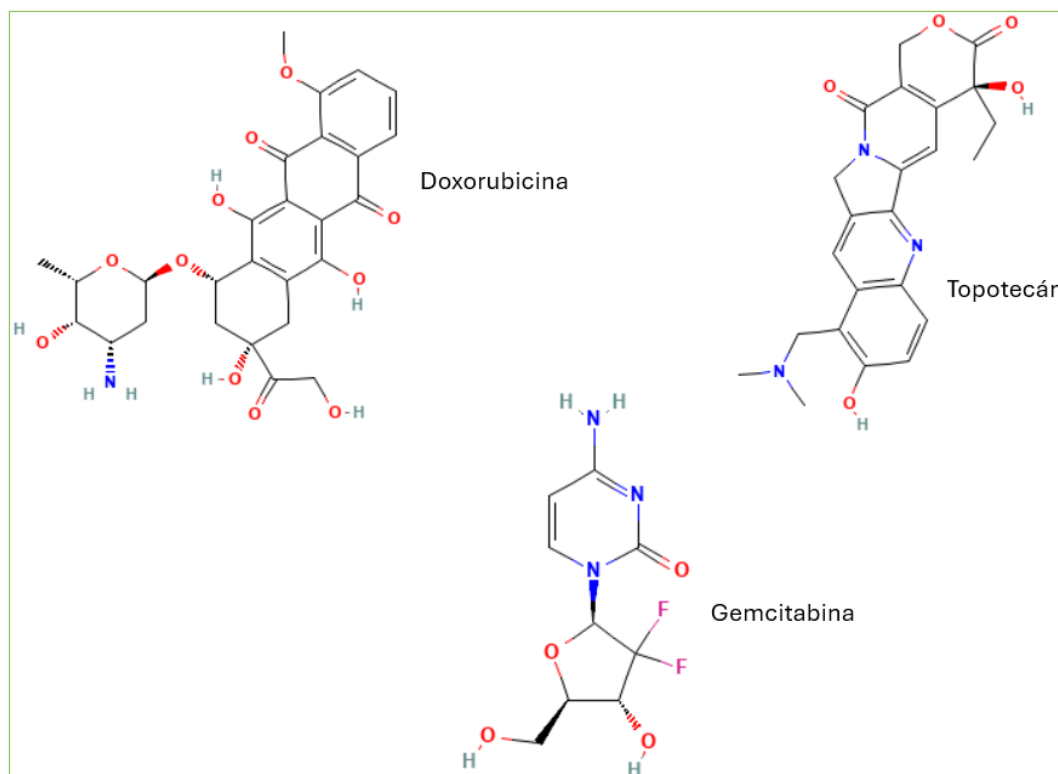


Figura 3. Distintas alternativas de tratamiento en enfermedad parcialmente sensible o resistente a platino.

Otras dianas terapéuticas

Tanto el uso de antiangiogénicos como de los inhibidores de poli ADP ribosa polimerasa (PARP) son ya una realidad. Otras estrategias

en estudio incluyen los antagonistas del receptor de folatos.

Antiangiogénicos

La angiogénesis juega un papel crucial en la patogénesis del cáncer de ovario, es por ello por lo que ha sido un importante campo de investigación. La familia del factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF, por sus siglas en inglés)⁸ con sus ligandos VEGF A-E y sus receptores VEGFR 1-3 son los mejor caracterizados.

Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado de administración por vía i.v. que bloquea todas las isoformas de VEGF, es el fármaco antiangiogénico más estudiado y empleado en diversos contextos y escenarios de la enfermedad, y su adición a la terapia del cáncer de ovario se fundamentó en los

resultados de dos estudios en los que se evaluó su uso en combinación con carboplatino-paclitaxel en primera línea de tratamiento.

El ensayo clínico de fase 3 ICON7 demostró que el mayor beneficio lo experimentaban las pacientes con estadio III-IV de alto riesgo, definido como enfermedad residual tras la cirugía mayor de 1 cm. En esta población, la SLP tras un seguimiento de 42 meses fue de 14,5 meses con el tratamiento quimioterápico y de 18,1 meses en la rama de QT más bevacizumab, resultando en una diferencia estadísticamente significativa. Con respecto a la SG, el tiempo fue de 28,8 y 36,6 meses, respectivamente. Tras una mediana de seguimiento de

⁸ El factor de crecimiento endotelial vascular participa activamente en la angiogénesis, vasculogénesis y en el crecimiento de

las células endoteliales, motivo por el cual es una diana útil para frenar o ralentizar la capacidad de metástasis en los tumores.

49 meses, no se observó una mejora general en la supervivencia, pero sí en aquellas pacientes consideradas de peor pronóstico, con una SG de 39,3 meses vs. 34,5 meses entre las que no recibieron bevacizumab (Oza *et al.*, 2015).

Por su parte, el ensayo GOG-218 incluyó una población de pacientes y un esquema terapéutico similares. Se demostró que la rama que contenía carboplatino-paclitaxel más bevacizumab concomitante y de mantenimiento presentaba un aumento significativo de SLP (14,1 vs. 10,3 meses; $p < 0,001$) en comparación con la QT sola. Un análisis reciente de los datos de este estudio ha probado que el beneficio podría ser aún mayor en pacientes con ascitis de inicio (Ferriss *et al.*, 2015).

Por lo tanto, las indicaciones de bevacizumab actualmente aprobadas en cáncer de ovario en la Unión Europea son:

- En combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.
- En combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras primera recaída, carcinoma de la trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.
- En combinación con paclitaxel, topotecán, o doxorubicina liposomal pegilada para el

tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platinato, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

Desde el prisma de la seguridad, los principales efectos adversos asociados al tratamiento con bevacizumab son la hipertensión, proteinuria, complicaciones de la cicatrización, fistulizaciones y tromboembolismo arterial y venoso.

Por otra parte, también se ha estudiado la posibilidad de introducir antiangiogénicos orales que, aunque no forman parte del tratamiento actual, se encuentran en fase de investigación clínica. El mejor ejemplo es **nintedanib**: un derivado de indolinona (Figura 4) capaz de inhibir diferentes tirosina cinasas, entre ellas VEGFR y FGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos), además de PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas), implicadas en la angiogénesis (angiocinasas), por lo que inhibe la angiogénesis a diferentes niveles y puede administrarse por vía oral. Actualmente está autorizado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática y de otras enfermedades pulmonares intersticiales en adultos. Su eficacia en cáncer de ovario se encuentra en investigación, aunque en un estudio de fase 2 se observó que la adición de este fármaco a un régimen de carboplatino y paclitaxel reducía la supervivencia y empeoraba el perfil de seguridad, debido principalmente a una mayor frecuencia de eventos hematológicos y gastrointestinales (Ferron *et al.*, 2023).

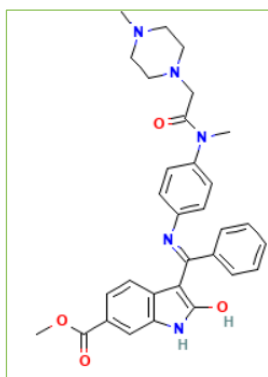


Figura 4. Estructura química de nintedanib.

Inhibidores de PARP

Las PARP (poli ADP-ribosa polimerasa) son proteínas necesarias para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN. Los inhibidores de PARP (iPARP) se unen al sitio activo de la enzima asociada al ADN, evitan la disociación de la PARP y la atrapan en el ADN, bloqueando la reparación. En células normales, la alternativa es la reparación por recombinación homóloga (RRH), que requiere los genes funcionales *BRCA1* y *2*, y es eficaz a la hora de reparar estas roturas del ADN. Sin embargo, en las células cancerígenas sin genes *BRCA1* o *BRCA2* funcionales, las roturas de la cadena sencilla no pueden ser reparadas a través de recombinación homóloga, haciéndolas vulnerables a la inhibición de PARP por estos iPARP. Actualmente, en España se dispone de tres iPARP comercializados con indicación en el tratamiento de cáncer de ovario: olaparib, niraparib y rucaparib (Figura 5).

Olaparib es un inhibidor potente por vía oral de las enzimas PARP-1, PARP-2 y PARP-3. Al unirse al sitio activo de la enzima asociada al ADN, olaparib evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación; durante la replicación de las células, esto produce roturas bicatenarias del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN.

Su aprobación en patología ovárica se sustentó en los resultados de un ensayo clínico de fase 2 que comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con olaparib administrado en monoterapia (400 mg 2 veces al día transcurridas 8 semanas después de la finalización de la última dosis del régimen que contiene platino) frente a placebo, en pacientes con cáncer avanzado, estadio IIIb-IV de la FIGO, que tuvieron respuesta completa o parcial después de la QT basada en platino. El estatus BRCA se obtuvo en 131 (96 %) pacientes del grupo olaparib vs. 123 (95 %) en el grupo placebo, de las que 74 (56 %) vs. 62 (50 %) tenían una mutación germinal o tumoral en *BRCA*. La rama que contenía olaparib demostró ser sustancialmente más eficaz en términos de SLP, especialmente en las pacientes con *BRCA* mutado, con una SLP de 11,2 vs. 4,3 meses (Ledermann *et al.*, 2014).

Asimismo, en combinación con bevacizumab, olaparib ha demostrado mejorar la supervivencia como tratamiento de mantenimiento en pacientes con mutación en *BRCA*. En un estudio de fase 3, tras un seguimiento mediano de 62 meses, la SG alcanzó los 56,5 meses con olaparib vs. 51,6 meses con placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Ray-Coquard *et al.*, 2023).

Por su parte, **niraparib** es también un iPARP, pero selectivo para PARP-1 y PARP-2. Su eficacia en carcinoma de ovario se estudió en un ensayo pivotal de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, en el que evidenció su superioridad clínica frente a placebo al ser capaz de prolongar la SLP una mediana de 15,5 meses en pacientes con *BRCA* mutante (21,0 vs. 5,5 meses con placebo) y de 5,4 meses (9,3 vs. 3,9 meses con placebo) en pacientes con *BRCA* no mutante, lo que se traduce en una reducción del riesgo de progresión o muerte por la enfermedad en un 73 % y un 55 %, respectivamente. Para el global de la población de estudio, la SLP se veía aumentada en 6,6 meses frente a placebo y la estimación de SLP a los 12 meses de tratamiento con niraparib fue del 27 % (vs. 7 % con placebo). Su eficacia fue consistente en todos los subgrupos analizados, y especialmente relevante en aquellas pacientes con *BRCA2* mutante (Fernández-Moriano, 2019).

Por último, **rucaparib** es un inhibidor de PARP-1, PARP-2 y PARP-3 cuya eficacia en carcinoma de ovario se evaluó en un ensayo pivotal de fase 3. Administrado como monoterapia de mantenimiento, rucaparib consiguió prolongar la SLP en 5,4 meses frente a placebo (hasta más de 8 meses en revisión por comité independiente), reduciendo en un 64 % el riesgo de progresión de la patología; ese beneficio, que parece inferior en pacientes sin mutación *BRCA*, aumentaba hasta los 11,2 meses en la cohorte de pacientes con *BRCA* mutado (Fernández-Moriano, 2020). Estos resultados se ven respaldados por los de otro estudio de fase 3 todavía en marcha, en el que en un análisis interino han revelado una SLP de 28,7 meses con rucaparib vs. 11,3 meses en el grupo de placebo en pacientes con *BRCA* mutado y de

12,1 meses vs. 9,1 meses con placebo en pacientes sin mutación en *BRCA* (Monk *et al.*, 2022).

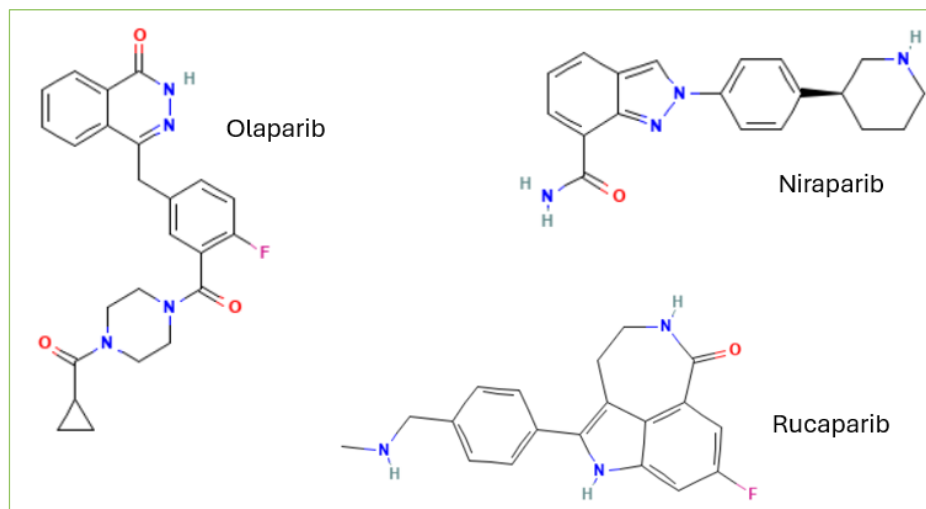


Figura 5. Estructura química de los iPARP disponibles en España con indicación en cáncer de ovario.

Con respecto a la seguridad, en el perfil toxicológico de los iPARP destaca un número considerable de reacciones adversas, entre las que sobresalen por su frecuencia los eventos adversos de naturaleza gastrointestinal y hematológica (náuseas, vómitos, anemia,

neutropenia); entre los graves, se debe prestar especial atención a los casos de anemia, neutropenia febril y fatiga. Con los tres fármacos se han descrito casos –escasos– de síndrome mielodisplásico y desarrollo secundario de leucemia mieloide aguda.

Terapia dirigida al receptor de folato

Los receptores de folato (RF), especialmente el RF-alfa, están altamente expresados en el 80 % de los tumores de ovario no mucinosos, constituyendo una pieza clave para el transporte de grupos folato y aumentando la quimiorresistencia. Aunque todavía no disponible en Europa, en 2022 se autorizó en EE.UU. el fármaco inmunoconjugado **mirvetixumab soravtansina**, que combina un anticuerpo

monoclonal dirigido al RF-alfa con un inhibidor de microtúbulos y se encuentra indicado en pacientes con cáncer de ovario resistente a platino y con sobreexpresión del RF-alfa. En un estudio de fase 2, tras un seguimiento mediano de 13,4 meses, la tasa de respuesta global fue del 32,4 %, alcanzando el 30,2 % en pacientes que habían recibido 3 líneas de tratamiento previo (Matulonis *et al.*, 2023).

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria las pacientes con cáncer de ovario. En este sentido, la información rigurosa y el asesoramiento práctico sobre la enfermedad y su medicación son piezas clave para combatir un tipo de cáncer con una creciente relevancia epidemiológica, teniendo en cuenta que la forma histopatológica más común, el carcinoma seroso, se presenta con mayor riesgo en edades avanzadas, especialmente a partir de los 60 años.

El cáncer de ovario es el cáncer ginecológico que se asocia con una mayor mortalidad, un factor que viene condicionado por la escasa presencia de síntomas en estadios tempranos de la enfermedad. Cuando estos se presentan, destacan por su frecuencia el dolor pélvico, la urgencia urinaria o el sangrado vaginal, que pueden combinarse con otros más inespecíficos como estreñimiento o fatiga. Por ello, atendiendo al hecho de que cada día más 2,3 millones de pacientes y usuarios acuden a las más de 22 000 farmacias españolas, y que en ellas se ofrecen al año más de 182 millones de consejos sanitarios, parece evidente el gran potencial divulgador del farmacéutico como profesional sanitario, así como su incuestionable papel para canalizar hacia el médico a personas con problemas relevantes de salud, para un estudio clínico detallado. Por tanto, la farmacia comunitaria constituye un establecimiento sanitario accesible y ubicuo capaz de suministrar una información solvente y ofrecer un servicio de máximas garantías sanitarias con la debida confidencialidad. Con la integración efectiva del farmacéutico comunitario en los equipos multidisciplinares de atención primaria, se pueden identificar varias **vías asistenciales** enfocadas al abordaje de ciudadanas en riesgo potencial de desarrollar cáncer de ovario.

A diferencia de otros tipos de cáncer que se producen de manera predominante o exclusiva en la mujer, como el de mama o el de cérvix, el cáncer de ovario cuenta con relativamente pocos factores de riesgo sobre los que se pueda actuar a modo de prevención. No

obstante, sí cabe destacar el incremento del riesgo como consecuencia de mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*, por lo que el farmacéutico puede contribuir a la **derivación al especialista** en los casos de mujeres en las que se han detectado estas mutaciones para que obtengan un asesoramiento y, en su caso, puedan realizarse pruebas genéticas, contribuyendo así a la detección precoz o al seguimiento periódico.

También existe un espacio de actuación en esa línea para los casos de las pacientes que refieren en la farmacia problemas habituales de menstruación, teniendo en cuenta que existe un amplio grado de evidencia de que el uso de anticonceptivos orales, que contribuyen a la regulación del ciclo menstrual, reduce el riesgo de desarrollo de cáncer de ovario.

Entre los factores de riesgo modificables destacan el hábito tabáquico y la obesidad. Por ello, los farmacéuticos pueden proponer una serie de consejos a las pacientes y a cualquier ciudadano, con un propósito de prevención primaria pero también de promoción de hábitos saludables que ayudarán a reducir el riesgo de comorbilidades y a mejorar el estado general de salud. En este sentido, se pueden proporcionar consejos sanitarios como los siguientes:

- Mantener un buen estado de forma, practicando actividad física de forma regular de manera adaptada a las capacidades individuales, y alejarse del sedentarismo.
- Adherirse a una dieta equilibrada y saludable, como es el caso de la dieta mediterránea, para así controlar el peso (manteniendo valores de índice de masa corporal relacionados con normopeso).
- No fumar o pedir consejo para la cesación del hábito tabáquico.

Actualmente, la dispensación de los medicamentos específicamente indicados en el tratamiento del carcinoma ovárico se encuentra restringida al ámbito hospitalario, bien por contar con la calificación de medicamentos *uso hospitalario* o de *diagnóstico hospitalario sometidos a reserva singular*, por lo que su

dispensación en el ámbito de la financiación por el Sistema Nacional de Salud se encuentra limitada a la farmacia hospitalaria.

En cualquier caso, ante una paciente con diagnóstico confirmado de cáncer de ovario, el farmacéutico, como profesional sanitario experto en el medicamento ejerciente bien en la farmacia comunitaria o en la farmacia hospitalaria, debe apostar por una decidida **promoción de la adherencia al tratamiento** prescrito. Las estrategias con este fin deben desarrollarse de forma personalizada, con la paciente y la familia (en caso de mujeres ancianas o especialmente vulnerables), fomentando la confianza de las pacientes en los fármacos administrados. Estas estrategias pueden incluir información verbal y escrita, y recursos interactivos, debiendo siempre recordarse que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida del paciente, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o incluso de mortalidad. Todo ello, además, puede suponer ingresos hospitalarios y otras intervenciones sanitarias que impliquen ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario.

Asimismo, la vigilancia ante posibles reacciones adversas, y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones del tratamiento antitumoral revertirá en una mejor calidad de vida de las pacientes con cáncer de ovario.

En este sentido, se debe tener en cuenta que aunque el tratamiento de primera línea de este tipo de cáncer –la combinación carboplatino-paclitaxel– se escogió en base a su mejor perfil de toxicidad en comparación con alternativas como el empleo de cisplatino, este régimen quimioterápico se asocia con diversas **reacciones adversas**. Concretamente, este régimen tiene un perfil moderado de emesis, por lo que

está indicada la premedicación con corticosteroides y antagonistas del receptor 5HT₃. Además, en el tratamiento con paclitaxel es frecuente la aparición de neuropatía periférica. Se manifiesta como dolor, entumecimiento, hormigueo y sensación de ardor de predominio en zonas distales, como las manos y los pies. Por su parte, la toxicidad más importante del carboplatino es la hematológica. La trombopenia es su principal problema de seguridad y constituye su toxicidad limitante de dosis.

Es característica, asimismo, la toxicidad cardíaca con el empleo de doxorubicina, por lo que hay que monitorizar a los pacientes con electrocardiogramas periódicos. En el caso de la combinación con trabectedina, los principales eventos adversos son los hematológicos –neutropenia, neutropenia febril– y el incremento de transaminasas. También se asocia con eventos cardiovasculares el uso de bevacizumab, concretamente con hipertensión y aumento del riesgo de tromboembolismo arterial y venoso. En cambio, los iPARP –olaparib, niraparib, rucaparib– suelen producir con mayor frecuencia eventos gastrointestinales, como náuseas, vómitos o diarrea, aunque también producen reacciones adversas de tipo hematológico, como anemia y neutropenia.

Teniendo en cuenta este perfil de seguridad, que en ocasiones implicará el uso de fármacos adicionales para el tratamiento de las reacciones adversas, además de lo especificado en el presente informe y de la recomendación de consultar las fichas técnicas autorizadas de los medicamentos, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la base de datos BOT PLUS, que permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos, para su evaluación a la hora de optimizar los tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

- **Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, Lynch AG, Riad M, Sharma R et al.** Driver mutations in *TP53* are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol.* 2010; 221(1): 49-56. DOI: 10.1002/path.2696.
- **Babaier A, Ghatage P.** Mucinous Cancer of the Ovary: Overview and Current Status. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(1): 52. DOI: 10.3390/diagnostics10010052.
- **Babaier A, Mal H, Alselwi W, Ghatage P.** Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary: The Current Status. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(2): 458. DOI: 10.3390/diagnostics12020458.
- **Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I et al.** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024. DOI: 10.3322/caac.21834.
- **Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL et al.** Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 374(8): 738-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1505067.
- **Colombo N, Gadducci A, Sehouli J, Rulli E, Mäenpää J, Sessa C 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.* 2023; 128(8): 1503-13. DOI: 10.1038/s41416-022-02108-7.
- **Cramer DW.** Incessant ovulation: a review of its importance in predicting cancer risk. *Front Oncol.* 2023; 13: 1240309. DOI: 10.3389/fonc.2023.1240309.
- **Dou Y, Kawaler EA, Cui Zhou D, Gritsenko MA, Huang C, Blumenberg L et al.** Proteogenomic Characterization of Endometrial Carcinoma. *Cell.* 2020; 180(4): 729-48.e26. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.026.
- **Fadare O, Parkash V.** Pathology of Endometrioid and Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Surg Pathol Clin.* 2019; 12(2): 529-64. DOI: 10.1016/j.path.2019.01.009.
- **Fernández Moriano C.** Niraparib (Zejula®) en cáncer de ovario, de trompas y peritoneal. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(426): 1086-94.
- **Fernández Moriano C.** Rucaparib (Rubraca®) en cáncer de ovario, de trompas y peritoneal. *Panorama Actual Med.* 2020; 44(432): 362-73.
- **Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Walker JL et al.** Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol.* 2015; 139(1): 17-22. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.07.103.
- **Ferron G, De Rauglaudre G, Becourt S, Delanoy N, Joly F, Lortholary A et al.** Neoadjuvant chemotherapy with or without nintedanib for advanced epithelial ovarian cancer: Lessons from the GINECO double-blind randomized phase II CHIVA trial. *Gynecol Oncol.* 2023; 170: 186-94. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.01.008.
- **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): 741-50. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.06.033.
- **Han Y, Song C, Zhang T, Zhou Q, Zhang X, Wang J et al.** Wilms' tumor 1 (*WT1*) promotes ovarian cancer progression by regulating E-cadherin and ERK1/2 signaling. *Cell Cycle.* 2020; 19(20): 2662-75. DOI: 10.1080/15384101.2020.1817666.
- **Ishizaka A, Taguchi A, Tsuruga T, Maruyama M, Kawata A, Miyamoto Y et al.** Endometrial cancer with concomitant endometriosis is highly associated with ovarian endometrioid carcinoma: a retrospective cohort study. *BMC Womens Health.* 2022; 22(1): 332. DOI: 10.1186/s12905-022-01917-5.
- **Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ et al.** Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017; 317(23): 2402-16. DOI: 10.1001/jama.2017.7112.
- **Kurman RJ.** Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 10: x16-21. DOI: 10.1093/annonc/mdt463.
- **Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G 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): 852-61. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
- **Martínez Jáñez N, Cortés Salgado A, Cortés Castán J, Carrato Mena A.** Terapéutica de los cánceres ginecológicos. En: *Trastornos oncológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 301-43.
- **Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, Pignata S, Dean A, Denys H et al.** Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(13):2436-45. DOI: 10.1200/JCO.22.01900.
- **Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK 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.* 2022; 40(34): 3952-64. DOI: 10.1200/JCO.22.01003.
- **Morice P, Gouy S, Leary A.** Mucinous Ovarian Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(13): 1256-66. DOI: 10.1056/NEJMra1813254.
- **Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E et al.** Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 928-36. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8.
- **Pignata S, Scambia G, Bologna A, Signoriello S, Vergote IB, Wagner U et al.** Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study. *J Clin Oncol.* 2017; 35(29): 3347-53. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.4293.
- **Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S et al.** Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(4): 396-405. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70049-X.
- **Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C et al.** Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol.* 2023; 34(8): 681-92. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.05.005.
- **Skárnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L.** Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2008; 123(8): 1897-901. DOI: 10.1002/ijc.23724.
- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** Las cifras del cáncer en España. 2024. Disponible en: https://www.seom.org/imagenes/LAS_CIFRAS_2024.pdf.
- **Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M et al.** Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(13): 982-7. DOI: 10.1093/jnci/djq149.
- **Zwimpfer TA, Tal O, Geissler F, Coelho R, Rimmer N, Jacob F et al.** Low grade serous ovarian cancer - A rare disease with increasing therapeutic options. *Cancer Treat Rev.* 2023; 112: 102497. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102497.