

ICO-ICS

PRAXI

per al tractament mèdic del càncer epitelial d'ovari

V2: novembre 2017

TÍTOL

Guia clínica per al tractament mèdic del càncer epitelial d'ovari (CEO)

JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS

La Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica és resultat d'un acord estratègic entre dues entitats públiques, l'Institut Català de la Salut i l'Institut Català d'Oncologia, que tenen com a missió garantir una atenció clínica integral als pacients oncològics i millorar la capacitat per afrontar els reptes de la medicina de precisió en el tractament del càncer.

Entre els valors que guien les actuacions de l'ICS i de l'ICO destaquen el posicionament de la ciutadania com a eix central del sistema sanitari, en el qual els professionals constitueixen la peça clau de l'organització; el compromís amb la sostenibilitat econòmica i social; la simplificació organitzativa; el diàleg i la transparència; l'atenció integral a les persones, i la integració activa, respectuosa i amb responsabilitat en el sistema sanitari de Catalunya. Actualment s'estan produint canvis importants en el món del tractament oncològic amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques, raó per la qual hem d'assegurar la millor utilització dels recursos disponibles sobre la base de la màxima evidència possible. El gran repte actual és l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència i amb un esforç continuat d'avaluació dels resultats.

En aquest escenari, entre els objectius de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica és clau assolir un lideratge clínic potent mitjançant un model basat en el consens professional i la capacitat de col·laboració entre els diferents centres. Les guies de pràctica clínica (GPC) són un instrument fonamental per oferir una atenció basada en l'evidència i que ens ajudi a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per tant, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació de resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica de l'atenció basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen un element fonamental per a una discussió terapèutica amb el pacient que permeti arribar a una presa de decisions compartida.

En el nostre àmbit les denominarem guies terapèutiques de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica o ICO-ICSPraxis.

El punt de partida per a les guies conjuntes ICO-ICS són les ICOPraxis, les guies terapèutiques que l'ICO ha desenvolupat durant la darrera dècada. L'any 2007, la direcció de l'ICO va decidir començar a elaborar guies de pràctica clínica (GPC) pròpies partint de les oncoguies catalanes. La particularitat de les ICOPraxis és que cerquen el consens entre els professionals de l'ICO avalat amb el màxim grau d'evidència disponible. Dos dels seus objectius principals, i també un dels motius pels quals van ser creades, és la disminució de la variabilitat en el tractament dels pacients de l'ICO i, en conseqüència, la possibilitat de comunicar resultats globals en el "món real". Des que es van crear, les ICOPraxis han resultat una eina molt bona tant per a la gestió clínica com per a l'avaluació/incorporació de noves tecnologies i la gestió del coneixement. Gràcies a la implicació de tots els professionals de la institució s'han creat 13 guies amb la participació de més de 200 professionals. Les ICOPraxis han reeixit i no

només han esdevingut una eina bàsica dins de la institució, sinó també una peça clau per a l'orientació a resultats en salut.

Objectius:

- Desenvolupar, difondre, implementar i avaluar resultats de la ICO-ICSPraxi de CEO epitelial.
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre les pacients tractades als diversos centres d'aquesta institució.
- Implementar els resultats de la terapèutica en les pacients amb CEO epitelial tractades d'acord amb les recomanacions d'aquesta guia.

DESCRIPCIÓ DE L'ENTITAT CLÍNICA OBJECTE DE LA GPC

El CEO és la segona neoplàsia ginecològica més freqüent als països desenvolupats i constitueix la principal causa de mort per càncer ginecològic i la quarta causa de mort per càncer en dones a Europa i als Estats Units (1-5). A Espanya, el CEO va ser el sisè càncer més freqüent en dones segons les estimacions de l'any 2012, amb 3.236 casos (incidència del 3,6%). La mitjana anual de nous casos de CEO estimada per a tot Catalunya durant el període 1998-2002 va ser de 452 casos (3,8% del total) i en el període 2003-2007 de 465 (3,4%). És el sisè tipus de càncer més freqüent. Segons dades del registre poblacional de Girona, en el període 2010-2012 se'n van diagnosticar 36 casos nous per any amb una taxa bruta de 9,50 casos per 100.000 dones-any (6).

Segons dades de l'OMS, la tendència de la mortalitat del CEO a escala global ha experimentat una disminució en l'última dècada a Europa (del 5,76 el 2002 al 5,19 el 2012) i als Estats Units (del 5,76 el 2002 al 4,85 el 2012). A Europa ha experimentat una baixada de la mortalitat més pronunciada en dones joves (20-49 anys), mentre que en les més grans s'observa una estabilització (4). La supervivència mitjana a cinc anys és del 38% segons dades de l'estudi EURO CARE-5 (7, 8).

La causa principal d'aquest mal pronòstic és que la majoria de casos, aproximadament el 75%, es diagnostiquen en estadis avançats, quan la possibilitat de curació és limitada. Desafortunadament, les estratègies de cribratge per tal d'assolir un diagnòstic precoç no han donat resultats quant a impacte en la supervivència, de manera que actualment l'optimització del tractament continua sent l'única via per millorar aquests resultats (9).

L'estratègia actual de maneig del CEO requereix l'abordatge amb un equip multidisciplinari que dugui a terme un estudi d'imatge preoperatori apropiat, una cirurgia reglada d'estadificació i citoreducció practicada per ginecòlegs entrenats en cirurgia oncològica amb l'objectiu d'assolir una cirurgia òptima per tal que no quedi tumor macroscòpic residual (10), un diagnòstic histopatològic acurat i l'administració òptima de quimioteràpia (QT) basada en platí (11,12). Actualment, l'objectiu de la cirurgia és l'assoliment de la cirurgia òptima, definida com l'absència de tumor macroscòpic residual (en contraposició a la definició prèvia de cirurgia òptima que incloïa el tumor macroscòpic residual < 1 cm). Aquesta cirurgia es pot practicar inicialment o després d'administrar QT neoadjuvant a les pacients inicialment considerades no

resecables (13). Els darrers anys s'han estudiat diverses estratègies per tal de millorar els resultats d'aquest tractament.

Fins ara, el tractament estàndard és quimioteràpia basada en paclitaxel-carboplatí PC administrats de diverses maneres (trisetmanal, setmanal amb dosis denses o intraperitoneal).

El 2011, l'Agència Europea del Medicament va aprovar l'addició d'antiangiogènics a la QT estàndard en estadis avançats (14). Tot i l'elevada resposta al tractament de la QT inicial, la majoria de casos, sobretot avançats, presenten una recidiva. El tractament de la recurrència depèn de l'interval lliure de tractament, de l'estat general de la pacient, de la localització de la malaltia i de l'estatus de BRCA. En alguns casos, les pacients es poden beneficiar d'una cirurgia citoreductora secundària.

IDENTIFICACIÓ DE LA POBLACIÓ D'ESTUDI

Pacients adultes diagnosticades de CEO.

EQUIP DE DESENVOLUPAMENT DE LA GUIA

Autors de la 2a Edició:

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

Dra. Maria Josep Carreras Soler. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

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

Dra. Silvia Guerra Prió. Servei de Farmàcia. ICO-Girona.

Dra. Clara Lezcano Rubio. Servei de Farmàcia. ICO-Badalona.

Dra. Irene Mangués Bafalluy. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

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

Dr. Josep Maria Piulats Rodríguez. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Ana Oaknin Benzaken. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Institut d'Oncologia (VHIO) Barcelona.

Dra. Sabela Recalde Penabad. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Consorci Sanitari Integral.

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

Dra. Montserrat Rey Salido. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet.

Coordinació: Consuelo Jordán de Luna. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet.

Revisors externs de la 2a Edició:

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

Col·laboradors:

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

Grup d'Atenció Farmacèutica de la Xarxa Oncològica:

Membres: Hospital Municipal de Badalona (Dra. Muro, Dra. Pascual), Hospital de Blanes-Calella (Dra. Parada, Dr. Albertí, Dra. Antón, Dr. Hernández), Hospital Esperit Sant (Dra. Torre, Dr. Fernández, Dr. Albiol), Hospital de Figueres (Dr. Quiñones, Dra. Gol), Hospital del Garraf (Dr. Asensio, Dra. Castany, Dra. Calafell), Hospital d'Igualada (Dr. Capdevila, Dr. Serrais), Institut d'Assistència Sanitària (Dra. Malla), Hospital de Mataró (Dra. Gurrera, Dra. Lianes, Dra. Plensa), Hospital de Palamós (Dra. Camós, Dra. Magaña), Hospital Rius de Valls (Dra Vidal), Hospital de Vilafranca (Dra. Cardells, Dra. Arranz), ICO-L'Hospitalet (Dra. Quer, Dra. Galán, Dra. Clapés), ICO-M. Broggi (Dr. Losa, Dra. Gràcia), ICO-Girona (Dra. López, Dr. Gallardo, Dr. Rubió), ICO-Badalona (Dr. López, Dra. Balañà, Dr. Ribera), ICO-Tarragona (Dra. Vuelta, Dr. Sarrà), ICO-Tortosa (Dra. Julián), ICO Corporatiu (Dra. Clopés, Dra. Fontanals, Dra. Jordán, Dr. Soler), Pla director d'oncologia (Dr. Borrás), Servei Català de la Salut (Dra. Campanera, Dra. Casas, Dr. Llop, Dr. Ortín, Dra. Palacios, Dr. Peláez, Dra. Prat, Dra. Rey, Dra. Roig).

Responsables de l'àrea d'evidència:

Dra. Anna Clopés Estela. Direcció de política del medicament. Institut Català d'Oncologia. Direcció de suport a l'assistència. Institut Català de la Salut.

Dr. Josep Ramon Germà Lluch. Adjunt a Direcció per a la Recerca i el Coneixement. Institut Català d'Oncologia.

Dr. Josep Tabernero, MD PhD. Cap de Servei d'Oncologia mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona. Director de Recerca i Innovació. Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica de Catalunya.

Responsable de Direcció:

Dra. Candela Calle Rodríguez. Direcció General. Institut Català d'Oncologia. Directora Gerent. Institut Català de la Salut.

DECLARACIÓ DE CONFLICTE D'INTERÈS

Formulari

REVISIÓ DE LA LITERATURA: FONTS CONSULTADES

Fons per localitzar altres GPC

National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
Guíasalud	http://www.guiasalud.se/hombre.asp
Guidelines International Network (GIN)	http://www.g-y-n.net/
GPC del NICE	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/
Tripdatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	http://www.nccn.org/
Cancer Care Ontario	http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelines.htm
ASCO	http://www.asco.org/guidelines
Agency for Health research and quality (AHQR)	http://www.ahrq.gov/

Bases de dades

Cochrane Library

Medline

Pubmed

METODOLOGIA DE REVISIÓ SISTEMÀTICA DE L'EVIDÈNCIA CIENTÍFICA I GRADACIÓ DE L'EVIDÈNCIA

- Protocol de revisió sistemàtica
- Formulació de la pregunta de la revisió sistemàtica
- Localització i selecció dels estudis
- Interpretació dels resultats. Nivells d'evidència i elaboració de les recomanacions

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

Nivells d'evidència segons ESMO

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

Graus de recomanació segons ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt per eficàcia amb un benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat per eficàcia però amb benefici clínic limitat. Generalment recomanat.
C	Evidència insuficient respecte a l'eficàcia o el benefici. No compensa el risc o els inconvenients (esdeveniments adversos, costos...). Opcional.
D	Evidència moderada respecte a baixa eficàcia o resultat final advers. Generalment no es recomana.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.

ÍNDEX

1. Cirurgia: estadificació quirúrgica, criteris de reseccabilitat i neoadjuvència	8
2. Tractament	12
2.1. Estadis inicials: adjuvència (QT + cirurgia)	12
2.2. Estadis avançats primera línia i QT intraperitoneal	17
2.2.1. Primera línia	17
2.2.2. Quimioteràpia intraperitoneal	27
3. Recidiva	30
3.1. Tractament quirúrgic	32
3.2. Tractament sistèmic	32
3.2.1. Platí sensible/parcialment sensible	32
3.2.1.1. Tractament de quimioteràpia	32
3.2.1.2. Tractament amb teràpies dirigides: antiangiogènics	32
3.2.1.3. Tractament amb teràpies dirigides: inhibidors de PARP	33
3.2.2. Pacients amb sensibilitat intermèdia (recaiguda als 6-12 mesos del tractament previ)	35
3.2.3. Platí resistent/refractari	35
ANNEX 1. ICOSeguiment	45
ANNEX 2. Comparació entre escales d'estadiatge	46
ANNEX 3. Quimioteràpia intraperitoneal: protocol d'administració	47
ANNEX 4. Definició dels diferents esquemes de quimioteràpia inclosos a la guia	51
Proposta d'indicadors per avaluar el seguiment i els resultats	52
Professionals als quals va dirigida la GPC	52
Data d'edició o de l'última actualització	52
Previsió sobre l'actualització de la GPC	52
BIBLIOGRAFIA	53

1. CIRURGIA: ESTADIFICACIÓ QUIRÚRGICA, CRITERIS DE RESECABILITAT I NEOADJUVÀNCIA

L'estadiatge del CEO és quirúrgic i s'ha de portar a terme segons les guies d'estadificació quirúrgica de la Federació Internacional de Ginecologia i Obstetrícia (FIGO) (15). Aquesta cirurgia, anomenada d'estadificació, ha de ser practicada per un ginecòleg entrenat i amb experiència suficient en la cirurgia del CEO (16,17,18).

Tant el pronòstic com el tractament posterior del CEO estan determinats per l'estadiatge de la malaltia i el resultat de la cirurgia de citoreducció.

La supervivència als cinc anys de les pacients amb CEO en estadis inicials (I-IIA) varia entre el 37% i el 85% en funció de les diferents sèries publicades. En els estadis avançats, les sèries són més uniformes, amb una supervivència als cinc anys (SG5a) d'aproximadament el 45% a l'estadi III i < 5% a l'estadi IV (19, 20, 21).

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

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

La limfadenectomia pelviana i paraaòrtica ha demostrat una milloria en l'SLP però no en l'SG (19).

TRACTAMENT QUIRÚRGIC

La cirurgia, a banda d'aportar el diagnòstic anatomopatològic de certesa i ser la base de l'estadiatge, és la base del tractament del CEO.

Abans de la cirurgia i/o QT s'ha de fer un estudi bioquímic i hematològic complet, un estudi de la funció renal i hepàtica, un estudi d'extensió radiològic i un estudi del marcador CA 125 en sèrum. S'han de valorar altres exploracions complementàries (marcadors CEA, CA 19.9 i estudi digestiu) si se sospita un altre tipus d'histologia o origen tumoral.

Els criteris per definir la citoreducció "òptima" han evolucionat durant els darrers anys. Segons la Reunió de Consens sobre el CEO, les conclusions de la qual es van publicar l'any 2005 (22), la cirurgia **òptima** es va definir com aquella en què hi havia una presència de malaltia residual < 1 cm i la cirurgia **subòptima** com aquella en què hi havia una presència de malaltia residual > 1 cm.

Posteriorment, a la 4a Conferència de Consens sobre el CEO (23), les conclusions de la qual es van publicar l'any 2011, es va modificar la definició de cirurgia òptima i es va considerar:

- **Cirurgia òptima** (0 malaltia residual): aquella en què hi ha absència de malaltia residual macroscòpica.
- **Cirurgia subòptima** (> 0 malaltia residual): aquella en què hi ha una presència de malaltia residual macroscòpica.

ESTADIS INICIALS FIGO I i IIA

Es recomana completar la cirurgia d'estadificació. Només en aquelles pacients joves que vulguin preservar la fertilitat és possible, si es tracta de tumors localitzats unilaterals (estadis IA, G1, G2), practicar una salpingo-ooforectomia unilateral sense augmentar el risc de recurrència. És, però, obligat practicar una biòpsia de l'ovari contralateral si la inspecció de l'ovari restant no és normal (24,25,26).

ESTADIS AVANÇATS FIGO IIB-IIIIC i IV

En primer lloc, s'ha de fer una valoració de la reseccabilitat (estudi d'imatge +/- laparoscòpia) per determinar si el tumor és reseccable d'entrada, tenint sempre en compte que l'objectiu de la cirurgia ha de ser aconseguir una absència de malaltia residual macroscòpica.

Es practica la cirurgia anomenada d'interval a les pacients no reseccades inicialment que han rebut 3-4 cicles de tractament de QT neoadjuvant i que han assolit una resposta o presenten una malaltia estable (SD) després de la QT. Han de completar tres cicles més de QT si la seva qualitat de vida ho permet, després de la cirurgia (13, 27, 28).

La cirurgia citoreductora suposa un benefici pel que fa a supervivència en l'estadi IV de la malaltia (29).

Vegeu als annexos les classificacions TNM, FIGO i pTNM

TRACTAMENT NEOADJUVANT (QT NA)

Tal com hem assenyalat anteriorment, la citoreducció òptima és el principal factor pronòstic amb impacte en la supervivència en les pacients amb CEO avançat (21). Malgrat això, la cirurgia òptima només s'assoleix en el 50% de pacients. Els factors que incideixen en aquests resultats depenen de les característiques de la pacient (edat, patologia associada), la biologia del tumor (ascites, disseminació ganglionar extensa, etc.) i l'experiència de l'equip quirúrgic (**s'obté més citoreducció en aquells centres que disposen d'equips multidisciplinaris i especialitzats en cirurgia de càncer d'ovari**). A més a més, per aconseguir cirurgies òptimes sovint es necessiten tècniques quirúrgiques agressives amb una morbiditat associada elevada. Per aquest motiu, fa més de vint anys, la comunitat científica va posar en marxa estudis que pretenien valorar els avantatges del tractament QT NA en CEO avançat.

L'any 2010, Vergote i col. (13) va publicar el primer estudi prospectiu i aleatoritzat que valorava de forma pura la indicació de la QT NA seguida de cirurgia d'interval en el tractament del CEO avançat estadis III i IV en comparació amb el tractament estàndard (cirurgia de citoreducció màxima inicial seguida de quimioteràpia de primera línia). El disseny estadístic va ser de no-inferioritat i l'objectiu principal SG. S'hi van incloure 670 pacients. Posteriorment s'ha publicat l'estudi fase III CHORUS (30) amb 552 pacients reclutades entre 2004 i 2010 en hospitals britànics i neozelandesos i un disseny molt similar al de Vergote. Els dos estudis conclouen que la QT NA i cirurgia d'interval no és una estratègia inferior a la cirurgia primària seguida de QT en termes d'SG i SLP i que la neoadjuvència ofereix menys morbiditat i mortalitat associades al tractament. No obstant això, s'han formulat diverses crítiques a ambdós estudis: la baixa taxa de citoreducció òptima global, els pobres resultats globals d'SG (al voltant de 22-30 mesos), els temps quirúrgics curts i la manca de correlació entre l'augment del nombre de cirurgies òptimes associat a la neoadjuvència (~77% i ~42%) i l'augment de la supervivència. A més, a l'estudi de l'EORTC, les pacients amb masses inicials inferiors a 5 cm van obtenir més SG amb la cirurgia primària (HR 0,64; 95%CI 0,45-0,93).

Recentment s'han publicat dos estudis observacionals multicèntrics americans, el primer amb dades de 1.538 pacients tractades amb QT NA en centres NCI entre 2003 i 2012 (31) i l'altre amb dades de 2.935 pacients tractades amb QT NA entre 2003 i 2011 i registrades a la National Cancer Database (NCDB) (32), tots dos amb controls aparellats. Els dos estudis van trobar que la QT NA s'associava a una SG més baixa (32 i 37-42 mesos) tot i que a l'estudi de l'NCI aquesta diferència no va ser estadísticament significativa en els estadis IV (31 i 36 mesos, HR 1,16; 95%CI 0,89-1,52). Aquest mateix estudi també va trobar que les dones amb estadis IIIC, tot i aconseguir més taxes de malaltia residual ≤ 1 cm tenien pitjor SG que els seus controls aparellats.

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

Les guies de l'SGO i l'ASCO de 2016 recomanen portar a terme cirurgia primària en les pacients operables i amb alta possibilitat de quedar amb malaltia residual ≤ 1 cm (33). Per tant, un dels punts clau és la valoració de la resecabilitat, la qual hauria de ser portada a terme per un equip interdisciplinari abans de començar qualsevol tractament oncològic. Quant a la valoració d'inoperabilitat, alguns factors s'han associat a un augment de la morbiditat postquirúrgica: l'edat, una puntuació ASA de 3-4, albúmina baixa, gran complexitat quirúrgica i els estadis IV (34). També és rellevant la recomanació de les guies ASCO/SGO de disposar sempre d'una biòpsia del tumor abans d'iniciar la QT NA (33).

RECOMANACIÓ

A. En pacients amb CEO FIGO IIIC o IV, gran volum de malaltia en el moment del diagnòstic, fràgils i amb mal estat nutricional (albúmina < 2,5 mg/dl) en les quals no es consideri assolible una citoreducció òptima inicial, el grup d'experts recomana 3-4 cicles de quimioteràpia neoadjuvant seguits de cirurgia d'interval i 3 cicles postintervenció.

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

B. Les pacients amb EIIB o inferiors han de ser tractades amb cirurgia d'estadificació inicial amb l'objectiu d'assolir una citoreducció òptima inicial sempre que el seu estat ho permeti.

FACTORS PRONÒSTICS EN CÀNCER EPITELIAL D'OVARI (CEO)

Els factors pronòstics clínics i patològics de què disposem avui dia s'han identificat a través d'estudis retrospectius (35-37), els quals conclouen que els principals factors de mal pronòstic són l'estadi tumoral (segons classificació FIGO), el volum de malaltia residual després d'una cirurgia citoreductora, el subtipus histològic, el grau de diferenciació, l'edat, la ruptura capsular i la presència d'ascites tumoral.

Els dos únics factors pronòstics independents en el tractament del CEO són la mida del tumor residual després de la cirurgia i l'estadi FIGO. El fet de ser portadora d'una mutació germinal de BRCA 1/2 comporta millor pronòstic entre les pacients amb càncer epitelial d'ovari. (38-40)

2. TRACTAMENT

2.1. Estadis inicials: adjuvència (QT + cirurgia)

El benefici de la QT en estadis avançats està clarament demostrat. En canvi, en estadis inicials només les pacients amb determinats factors de risc se'n beneficien.

En primer lloc, atès que el nombre de pacients és baix i el seu pronòstic és millor que en les situacions de malaltia avançada, es fa difícil completar estudis amb prou poder estadístic per trobar diferències significatives entre branques (41). En aquest sentit, molts dels estudis publicats són antics i les exigències quirúrgiques d'estadificació molt variables. De fet, s'ha plantejat la hipòtesi de si les pacients que més es beneficien de la QT són aquelles en les quals la cirurgia és menys exhaustiva, atès que tenen més risc de ser estadis III ocults.

D'altra banda, en els estadis inicials del CEO trobem una barreja més gran d'histologies i graus tumorals que en els estadis avançats. Hi ha més incidència de tumors de baix grau, mucinosos i carcinomes de cèl·lules clares i un percentatge més petit de carcinomes serosos. Aproximadament el 90% dels tumors que s'estenen al peritoneu o als ganglis són d'alt grau i el 72% dels tumors en estadis IA-IIA són de baix grau. Els estadis inicials de baix risc (estadi IA baix grau) tenen una SG a cinc anys superior al 90% només amb cirurgia i, per tant, no són tributaris de tractament adjuvant. Així va quedar reflectit a l'estudi aleatoritzat del GOG publicat per Young el 1990 (42).

Les pacients amb CEO en estadi I, alt grau, ruptura capsular o ascites, subtipus de cèl·lules clares o estadi II, tenen una SG a cinc anys del 80%.

Els estudis europeus ACTION i ICON-1 són l'evidència més clara del benefici en SG i SLP amb tractament adjuvant en estadis inicials d'alt risc (43-44).

L'estudi de fase III ACTION (43) va incloure pacients amb CEO estadis FIGO IA-IB GII/III, IC, IIA i I-IIA amb histologia de cèl·lules clares. D'altra banda, l'estudi ICON-1 (45) va incloure pacients amb CEO en qualsevol estadi (93% de les pacients estadi FIGO I i un 73% grau I o II).

L'anàlisi conjunta dels dos estudis anteriors va incloure 923 pacients de CEO en estadis inicials, les quals van ser aleatoritzades a rebre QT basada en platí respecte a no rebre tractament adjuvant. Els resultats d'aquesta anàlisi (44) evidencien una millora estadísticament significativa tant en SLP com en SG amb la QT basada en platí. No es van observar diferències entre els graus o tipus histològics. Tanmateix, l'anàlisi de subgrups de l'estudi ACTION va generar incertesa sobre el benefici de la QT en les pacients ben estadificades, que no es van beneficiar del tractament. Malgrat això, atesa la manca de poder estadístic d'aquesta anàlisi de subgrups, els seus resultats no poden ser generalitzables.

Tanmateix, l'estudi aleatoritzat de Bell i col. va ajudar a establir la durada òptima de la QT adjuvant (46). Va incloure 427 dones amb CEO inicial d'alt risc, les quals es van aleatoritzar a rebre tres o sis cicles de paclitaxel (175 mg/m²)-carboplatí (AUC 7-5). L'SG a cinc anys va ser del 84% en les d'estadi I i del 73% en

les d'estadi II, però sense diferències estadísticament significatives entre ambdues branques de tractament. En pacients de risc (FIGO IC, tumors fixats en creixement a la superfície peritoneal) també es va observar, respecte a l'SLP, una tendència favorable en els sis cicles de tractament, però sense significació estadística.

RECOMANACIÓ

En primer lloc s'ha de tenir en compte que es requereix una cirurgia d'estadificació inicial correcta. En cas contrari s'ha de plantejar la reestadificació quirúrgica.

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

- Pacients amb estadis FIGO **IA, IB baix grau** → NO s'han de sotmetre a tractament ADJUVANT → OBSERVACIÓ.
- Pacients amb **factors de risc** (estadis FIGO IA o IB amb alt grau histològic, subtipus histològics de cèl·lules clares o indiferenciats, estadi IC de qualsevol grau o estadi II) es consideren candidates a rebre TRACTAMENT ADJUVANT.
- El tractament d'elecció en les pacients candidates a QT hauria d'estar basat en un esquema que inclogui platí.

L'esquema d'elecció recomanat és: **paclitaxel (175 mg/m²)-carboplatí (AUC 5-6) x 6 cicles** (nivell d'evidència IA).

- S'estableixen tres cicles de tractament com a durada mínima. Es considera que el subgrup de pacients amb FIGO IC, tumors fixats, en creixement a la superfície peritoneal, es podrien beneficiar d'un tractament més prolongat de sis cicles.
- Com a alternativa en les pacients amb contraindicació de taxans, fràgils o que rebutgin el tractament a causa dels efectes secundaris (alopècia): **carboplatí (AUC 5-6) x 6 cicles**.

Taula 1. Estudis de QT en estadis inicials

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n) E respecte a CR	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)	
38	Young <i>et al.</i> NEJM 1990	Fase III 1. IA o IB G1/2 2. I G3/IC o II	222	Melfalan x 12 respecte a observació (81) Melfalan x 12 respecte a QT IP post. IQ (141)	Objectiu principal						No hi ha diferències en SG o SLP.
					SG a 5 a	98%	94%		p = 0,43		
					Objectius secundaris						
					SLP a 5 a	81%	78%		p = 0,41		
39	Vergote <i>et al.</i> Cancer 1992	Fase III Estudi fase III FIGO I, II, III sense malaltia residual	347	IP post-IQ respecte a CDDP 50 mg/m ² x 6 cicles							No hi ha diferències en SG o SLP.
40	Bolis <i>et al.</i> Ann Oncol 1995.	Fase III FIGO IC	152	IP post-IQ respecte a CDDP 50 mg/m ² x 6	Objectiu principal						No hi ha diferències en SG. Millor SLP amb CDDP.
					SG	79%	81%		0,35	0,72 (0,37-1,43)	
					Objectius secundaris						
					SLP	65%	85%		0,007	0,39 (0,19-0,77)	
42	Young <i>et al.</i> JCO 2003	Fase III FIGO IA/IB G3 o cèl. clares, IC, II	251	IP post-IQ respecte a CDDP (100 g/m ²) + cicles (1.000 mg/m ²) x 3 IV.	Objectiu principal						No hi ha diferències en SG o SLP.
					SG				NS	0,83	
					Objectius secundaris						
					SLR	65%	72%		0,15		
41	Trope <i>et al.</i> Ann Onc 2000	Fase III FIGO IG2/G3 o FIGO I cèl. clares	167	CBDCA (AUC 7) x 6 cicles (81) respecte a observació (81)	Objectiu principal						No hi ha diferències en SG o SLP.
					SG	71%	70%		NS	0,94 (0,37-2,36)	
					Objectius secundaris						
					SLP	85%	80%		NS	0,98 (0,52-1,83)	
45	Colombo <i>et al.</i> ICON 1 r. J Natl Cancer Inst 2003	Fase III Estadis amb dubte per rebre QT (la gran majoria, FIGO I)	477	QT x 6 cicles (carbo/CDDP/CAP/altres esquemes que incloguin platins (241) respecte a observació (236))	Objectiu principal						Millora 9% en SG i millor SLR a favor de la QT.
					SG a 5 a	76%	70%		0,03	0,66 (0,45-0,97)	
					Objectius secundaris						
					SLP a 5 a	73%	62%		0,01	0,65 (0,46-0,91)	

Taula 1. Estudis de QT en estadis inicials

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n) E respecte a CR	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)	
43	Trimbos JB <i>et al.</i> (ACTION). J Natl Cancer Inst 2003	Fase III	448	QT 4-6 cicles (carbo/CDDP monoteràpia o combinació) respecte a observació	Objectiu principal						No hi ha diferències en SG. Millor SLR a favor de la QT.
					SG a 5a	85%	78%		0,10	0,69 (0,44-1,08)	
					Objectius secundaris						
					SLP a 5 a	72%	68%		0,02	0,63 (0,43-0,92)	
44	Trimbos <i>et al.</i> (ICON 1 + ACTION). J Natl Cancer Inst 2003	Anàlisi conjunta estudis ACTION i ICON	925	QT respecte a observació	Objectiu principal						No hi ha diferències en SG. Millor SLR a favor de la QT.
					SG 5a	82%	74%		0,008	0,67 (0,5-0,9)	
					Objectius secundaris						
					SLR				0,001	0,64 (0,5-0,82)	
46	Bell <i>et al.</i> Gynecol Oncol (2006)	Fase III FIGO IA/BG3 FIGO I cèl. clares FIGO II FIGO IC	427	PC x 3 respecte a PC x 6	Objectiu principal						No hi ha diferències en TR o SG.
					TR a 5 a	25,4%	20,1%		0,18	0,76 (0,51-1,13)	
					Objectius secundaris						
					SG a 5 a				0,94	1,02 (0,66-1,57)	
47	Mannel RS <i>et al.</i> Gynecol Oncol 2011; 122 (1) : 89-94	Fase III FIGO IA/IB G3o cèl. clares, IC y II	571	PC x 3. Al final s'aleatoritzen a: - Observació - Paclitaxel 40 mg/m ² setmanal x 24.	Objectiu principal						No hi ha diferències en SLR ni SG.
					SLR a 5 a	23 %	20%		NS	0,807 (0,56-1,15)	
					Objectius secundaris						
					SG a 5 a	86,2%	85,4%		NS		

PC: paclitaxel-carboplatí; CDDP: cisplatí; CBDCA: carboplatí; RDT amb fòsfor 32; QT: quimioteràpia; IP: intraperitoneal; IQ: intervenció quirúrgica; SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; SLR: supervivència lliure de recurrència; TR: taxa de resposta; TRe: taxa de recurrència; NS: no significatiu; HR: *hazard ratio*.

Taula 2. Estudis de QT en estadis avançats-neoadjuvència

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n) E respecte a CR	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)	
13	Vergote <i>et al.</i> 2010 NEJM	Fase III EIIIC / EIV	670	Cirurgia citoreducció inicial respecte a cirurgia d'interval post QT neoadjuvant	Objectiu principal						En SG P = 0,01 per no- inferioritat.
					SG (m)	29	30		0,01	0,98 (0,84-1,13)	
					Objectius secundaris						
					SLP (m)	12	12			1,01 (0,89-1,15)	
48	Van der Burg <i>et al.</i> NEJM 1995 (EORTC)	Fase III FIGO lib-lvb amb malaltia residual > 1 cm post-IQ primària	319 (278 aval)	CDDP + ciclofosfamida x 3 seguit de nova cirurgia citoreducció i posteriorment 3 cicles més CDDP + ciclofosfamida x 6 cicles post-IQ	Objectiu principal						
					SG	26	20		0,012		
					Objectius secundaris						
					SLP	18	13				
49	Rose G <i>et al.</i> NEJM 2004 (GOG)	Fase III FIGO III/IV amb més 1 cm de malaltia residual post-IQ	550 (448 aleat.)	Paclitaxel-CDDP x 3 seguit de cirurgia citoreducció secundària I post QT Paclitaxel-CDDP exclusiva	Objectiu principal						
					SG (m)	33,9	33,7		0,92	0,98 (0,78-1,24)	
					Objectius secundaris						
						10,5	10,7 m		0,54	1,07 (0,86 respecte a 1,31)	
30	Sean Kehoe <i>et al.</i> Lancet 2015	Fase III EIII o IV	552	Primera quimioteràpia respecte a 1a cirurgia	Objectiu principal						No-inferioritat.
					SG (m)	24,1	22,6			0,87 (0,72-1,05)	
					Objectius secundaris						

CDDP: cisplati; IQ: intervenció quirúrgica; SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; NS: no significatiu; HR: *hazard ratio*.

2.2. Estadis avançats: primera línia i QT intraperitoneal

2.2.1. Tractament de primera línia

El tractament de primera línia amb QT en el CEO en estadis avançats comprèn l'ús d'agents endovenosos i intraperitoneals (vegeu l'apartat corresponent).

Els primers fàrmacs utilitzats van ser els agents alquilants com l'adriamicina i la ciclofosfamida i posteriorment el cisplatí (50,51). La metaanàlisi publicada per Aabo i col. (52) va demostrar la superioritat de les combinacions amb platí i no va trobar diferències entre el carboplatí i el cisplatí. Sobre la base d'aquests resultats es va adoptar com a règim estàndard de tractament la combinació de cisplatí amb ciclofosfamida.

Amb l'aparició dels taxans als anys noranta es van dur a terme dos estudis pivot, el GOG111 (53) i l'OV-10 (54,55), que van comparar l'estàndard de tractament previ (cisplatí-ciclofosfamida) amb la combinació de taxà amb platí. Els resultats d'aquests estudis van fer canviar l'esquema d'elecció atès que es van observar diferències significatives tant en SG com en SLP a favor de la combinació de cisplatí i paclitaxel. També es van comparar diferents combinacions respecte al carboplatí o cisplatí en monoteràpia, ICON2 (56), GOG132 (57) i ICON3 (58), amb resultats diversos que mostrem a la taula 3.

Atès el millor perfil de toxicitat observat amb carboplatí, es va avaluar aquest anàleg de cisplatí en diversos estudis. Cal destacar l'assaig AGO-OVAR3 (59) i el GOG158 (11,60), els quals no van trobar diferències entre l'eficàcia d'ambdós fàrmacs. En conseqüència, des de 1999 i fins a l'actualitat l'esquema de tractament d'elecció és el carboplatí amb paclitaxel.

També s'han estudiat les diferències entre taxans avaluant la combinació de PC respecte a carboplatí-docetaxel sense que hagin mostrat diferències (61).

D'altra banda, l'estudi MITO2 plantejava la superioritat de la combinació de carboplatí-DLP respecte a l'estàndard (62,63), però no va assolir l'objectiu de demostrar la superioritat, raó per la qual no es planteja com a substitut de l'esquema d'elecció actual però es considera una alternativa en pacients que no puguin rebre paclitaxel.

El tractament amb triplets de QT es va plantejar com a estratègia per tal de disminuir el risc de recidiva. L'estudi aleatoritzat més extens dut a terme és el GOG182-ICON5 (64), que va reclutar 4.312 dones en cinc branques de tractament amb diferents combinacions amb carboplatí, però no n'hi va haver cap que demostrés ser superior a carboplatí i paclitaxel. Aquests resultats coincideixen amb els comunicats per Du Bois *et al.* (65) i Bolis *et al.* (66).

El tractament de manteniment amb QT també ha estat objecte d'estudi en l'adjuvència del CEO. Markman va dur a terme un assaig de fase III en què es comparava el tractament amb paclitaxel durant 3 o 12 cicles. Com a criteris de selecció de les pacients, aquestes havien d'haver assolit una resposta completa

(RC) als cinc o sis cicles de QT basada en carboplatí i paclitaxel (67-71) i no haver experimentat toxicitat prèvia. El tractament prolongat amb paclitaxel va aconseguir augmentar l'SLP, però no l'SG, possiblement per la influència dels tractaments rebuts com a segona línia per a la recidiva. Tanmateix, es va observar que el tractament de manteniment comportava una toxicitat afegida no menyspreable, especialment en forma de neurotoxicitat perifèrica.

Per tal d'optimitzar la combinació de carboplatí i paclitaxel, Katsumata i col. van avaluar un esquema d'administració setmanal (72,73) (dosis denses). Els resultats de l'estudi JGOG 3016, després d'un seguiment de 76,8 mesos (74), afavoreixen clarament la branca de paclitaxel setmanal tant en SG com en SLP, amb diferències estadísticament significatives. Els resultats indiquen una SLP de 28,2 mesos a la branca de dosis denses de paclitaxel i de 17,5 mesos a l'esquema trisetmanal (HR 0,76; IC 95% 0,62-0,91; p 0,0037). Pel que fa a l'SG, és de 100,5 mesos a l'esquema setmanal i de 62,2 mesos a la branca trisetmanal (HR 0,79; IC95% 0,93-0,99; p 0,039). Segons els resultats de l'anàlisi de subgrups de l'estudi, no s'observa benefici en les histologies de cèl·lules clares o mucinosa (les quals suposaven el 17% i el 15% de la mostra, respectivament). Sí que se'n beneficiaven les pacients amb malaltia residual > 1 cm tant en SG com en SLP. Cal tenir en compte que l'esquema setmanal es va associar a més toxicitat hematològica. D'altra banda, l'estudi va registrar una alta taxa d'abandonament precoç (només el 47% de les pacients van completar la QT). També s'ha objectivat en altres estudis internacionals amb població asiàtica i caucasiana que la supervivència de les pacients asiàtiques és significativament superior (75). Per aquestes raons, l'esquema setmanal no es considera el tractament estàndard actualment.

Amb la finalitat de confirmar aquestes dades en pacients caucasianes es va portar a terme l'estudi GOG262. La comparació entre carboplatí amb paclitaxel setmanal o trisetmanal (amb bevacizumab opcional a criteri de l'investigador en ambdues branques) no va trobar diferències pel que fa a SLP. En la subanàlisi, amb escàs poder estadístic, de les pacients que no van rebre bevacizumab es va observar un benefici en SLP en el grup de paclitaxel setmanal però no en el subgrup que va rebre bevacizumab. L'estudi ICON8 aportarà noves dades per a l'esquema de dosis denses.

Piganata i col. van dissenyar l'estudi MITO-7, en el qual van randomitzar les pacients a rebre un esquema setmanal de carboplatí AUC 2 i paclitaxel 60 mg/m² respecte al règim trisetmanal. Tot i no objectivar un benefici a la branca d'estudi, la toxicitat més baixa de l'esquema i la millor qualitat de vida fan que es pugui considerar en pacients fràgils, ECOG 2, amb elevada comorbiditat i edat (76).

Estudis posteriors, GOG218 (77) i ICON7/BO17707 (14,78-80), van incorporar bevacizumab, un anticòs monoclonal amb acció antiangiogènica, a la combinació estàndard de paclitaxel i carboplatí. Els criteris d'inclusió, el disseny, la dosi de bevacizumab i la durada del tractament amb bevacizumab eren diferents en ambdós estudis (estudi doble cec i estudi obert, 15 mg/kg i 7,5 mg/kg i durada de tractament de 15 mesos i 12 mesos, respectivament). Els resultats d'ambdós assajos indiquen un benefici en SLP amb l'addició de l'anticòs a la QT convencional (aproximadament de quatre mesos en el GOG i de dos mesos en l'ICON7, segons avaluació RECIST). No es va detectar benefici en l'SG de la població general d'ambdós estudis, tot i que l'anàlisi de subgrups de l'estudi ICON7 va destacar el benefici estadísticament

significatiu per a un grup d'alt risc caracteritzat per estadis FIGO IIIC no operats, amb cirurgia subòptima de > 1 cm i tots els estadis FIGO IV (independentment de si havien estat operades i del resultat de la cirurgia). Es tractava de 502 pacients amb una SG mitjana de 28,8 mesos respecte a 36,6 mesos amb l'addició de bevacizumab (HR 0,64; 0,48-0,85; $p = 0,002$) (81). La dosi aprovada per l'Agència Europea del Medicament és de 15 mg/kg cada tres setmanes. Davant la revisió de les dades comunicades, aquesta guia escull l'esquema de QT de carboplatí i paclitaxel amb bevacizumab 7,5 mg/kg durant els sis cicles concomitant i amb posterior manteniment fins a un total de 15 mesos en aquesta població de pacients.

El paper de bevacizumab en la neoadjuvència ha estat avaluat per estudis amb resultats encara no publicats (NOVA, ANTHALYA). Es coneixen les dades de seguretat de l'estudi ROSiA, un fase IIIB de braç únic en el qual hi havia un 20,2% de pacients tractades de forma neoadjuvant i que van rebre bevacizumab després de la cirurgia.

Taula 3. Tractament de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n) E respecte a CR	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)	
50	Omura G		227	Doxorubicina + ciclofosfamida +/- cisplatí	Objectiu principal						
					RC	51%	26%				
					Objectius secundaris						
					SG (m)	15,7	9,7				
51	Kaye SB			Valoració 2 dosis diferents de cisplatí + ciclofosfamida: 50 mg/m ² (E) o 100 mg/m ² (CR) de cisplatí + 750 mg/m ² ciclofosfamida c/3 set. x 6 cicles	Objectiu principal						Resultats favorables a dosi alta de CDDP.
					Progressió als 12 mesos				0,003	0,55 (0,37-0,81)	
					Objectius secundaris						
					Taxa relativa de mort				0,003	0,53 (0,34-0,81)	
				SG (setm.)	69	114					
52	Aabo K. Br J Cancer 1998	Metaanàlisi (37 assaigs)	5667	Esquemes amb cisplatí respecte a carboplatí							Superioritat dels esquemes amb carboplatí.
53	McGuire WP. N Engl J Med 1996 (GOG111)	Fase III FIGO III amb cirurgia subòptima en FIGO IV	386	Paclitaxel 135 mg/m ² /24 h (184) - cisplatí 75 mg/m ² Cisplatí 75 mg/m ² - ciclofosfamida 750 mg/m ² (202)	Objectiu principal						Superioritat de l'esquema amb paclitaxel.
					SG	38	24		< 0,001		
					SLP	18	13		< 0,001		
54 55	Piccart J Natl. Cancer Inst 2000 OV-10	Fase III FIGO IIB-V	680	Paclitaxel 175 mg/m ² /3 h (338) - cisplatí 75 mg/m ² + cisplatí 75 mg/m ² - ciclofosfamida 750 mg/m ² (342)	Objectiu principal						
					SG (m)	15,5	11,5		0,0005		
					Objectius secundaris						
				SLP	36	26		0,0016			
56	ICON col·laboradors. Lancet 1998 (ICON2)	Fase III FIGO I-IV	1526	Cisplatí 50 mg/m ² + ciclofosfamida 500 mg/m ² + doxorubicina 50 mg/m ² (760)	Objectiu principal						Sense diferències en SG.
					SG(m)	33	33		0,98	1 (0,86-1,16)	

Taula 3. Tractament de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n) E respecte a CR	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)	
				Carboplatí AUC 5 (766)							
57	Muggia 2000 (GOG 132)	Fase III amb cirurgia subòptima en FIGO IV		Paclitaxel 135 mg/m ² /24h - cisplatí 75 mg/m ²	Objectiu principal						Sense diferències en SG ni SLP.
					SG (m)	26	30/26		NS		
					Objectius secundaris						
				Paclitaxel 200 mg/m ² /24h - cisplatí 100 mg/m ²	SLP (m)	14	11/16				
58	ICON col·laboradors. Lancet 2002 (ICON3)	Fase III FIGO I-IV	2074	Paclitaxel 175 mg/m ² - Carboplatí AUC 6	Objectiu principal						Sense diferències en SG ni en SLP.
					SG (m)	36,1	35,4		0,16	0,93 (0,84-1,03)	
				Objectius secundaris							
				Carboplatí AUC 6 Cisplatí 50 mg/m ² + ciclofosfamida 500 mg/m ² + doxorubicina 50 mg/m ² (grups control carboplatí monoteràpia i CAP)	SLP	17	16		NS		
59	Neijt JP. J Clin Oncol 2000	Fase III FIGO II-IV (incloent-hi cirurgies subòptimes)	208	Paclitaxel 175 mg/m ² - carboplatí AUC 5	Objectiu principal						Sense diferències significatives entre ambdós esquemes.
					SLP					1,07 (0,78-1,48)	
				Objectius secundaris							
				Paclitaxel 175 mg/m ² - cisplatí 75 mg/m ²	SG					0,85 (0,59-1,24)	
61	Vasey PA. J Natl Cancer Inst 2004	Fase III	1077	Carboplatí AUC 6 + docetaxel 75 mg/m ² (297)	Objectiu principal						Sense diferències significatives entre els esquemes.
					SG (m)	64	69				
				Objectius secundaris							
					SLP	15	14,8				
				Paclitaxel 175 mg/m ² (289) - carboplatí AUC 5	TR (%)	65	62				

Taula 3. Tractament de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n) E respecte a CR	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)	
60	Bookman MA. J Clin Oncol 2009 (GOG182-ICON5)	Fase III FIGO III-IV (incoent-hi cirurgies subòptimes)	4312	Paclitaxel 175 mg/m ² - carboplatí AUC 5 - gemcitabina 800 mg/m ²	Objectiu principal						Sense diferències significatives entre els esquemes.
				SLP	16,4	15,4		NS			
				Objectius secundaris							
				Paclitaxel -carboplatí AUC 5 175 mg/m ² - DLP 30 mg/m ²							
65	Du Bois A. J Clin Oncol 2006 (AGO)	Fase III FIGO IIB-IV (incoent-hi cirurgies subòptimes)	282	Carboplatí (AUC 5 cicles 1-4, AUC 6 cicles 5-8) + topotecan 1,25 mg/m ² (cicles 1-4)+ paclitaxel 175mg/m ² (cicles 5-8)	Objectiu principal						Sense diferències significatives entre ambdós esquemes.
				SG (m)	44,2	39,6					
				Objectius secundaris							
				Carboplatí AUC 5 + gemcitabina 1.000 mg/m ² (cicles 1-4) + paclitaxel 175 mg/m ² (cicles 5-8)							
66	Bolis G. Eur J Cancer	Fase III FIGO III-IV	326	Paclitaxel 175 mg/m ² - carboplatí AUC 6	Objectiu principal						Sense diferències significatives
				Paclitaxel 175 mg/m ² - carboplatí AUC 5 - doxorubicina 50 mg/m ² (647)	SG	45,8	41		0,3652	0,93 (0,81-1,08)	
				Paclitaxel 175 mg/m ² - carboplatí AUC 5 + (635)	SLP	18,4	17,9		0,334	0,95 (0,83-1,07)	
66	Bolis G. Eur J Cancer	Fase III FIGO III-IV	326	Paclitaxel - carboplatí AUC 5 175 mg/m ² +	Objectiu principal						Sense diferències significatives
				SG 5a				ns			

Taula 3. Tractament de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n) E respecte a CR	Resultats						Validesa/ Observacions	
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)		
	2010	(incoent-hi cirurgies subòptimes)		topotecan 1 mg/m ²	Objectius secundaris						entre ambdós esquemes.	
				Paclitaxel 175 mg/m ² - carboplatí AUC 5	SLP (setm.)	71,8	70,4					
					TR (%)	94	84		0,62			
67	Markman. J Clin Oncol 2003 (GOG-SWOG)	Fase III FIGO III-IV (incoent-hi cirurgies subòptimes)	262	Després de 5 o 6 cicles de paclitaxel 175 mg/m ² - carboplatí AUC 6:	Objectiu principal						Sense diferències significatives entre ambdós esquemes.	
				Paclitaxel 175 mg/m ² c/28 d, 3 cicles	SLP (m)	21	28			2,31 (1,08-4,94)		
				Paclitaxel 175 mg/m ² c/28 d, 12 cicles								
77	Burger RA. ASCO 2010 (GOG 218)	Fase III FIGO III-IV (incoent-hi cirurgies subòptimes)	1873	Paclitaxel 175 mg/m ² - carboplatí AUC 6 - bevacizumab 15 mg/kg	Objectiu principal						SLP favorable a la combinació amb BV. Sense diferències en SG ni en TR.	
					SLP(6 c de BV) (mesos)	11,6	10,6		0,04			
					SLP (BV 16 cicles respecte a no BVZ)	14,7 m	10,6 m		< 0,001	0,908 [0,759-1,04]		
				Paclitaxel 175 mg/m ² - carboplatí AUC 6 - bevacizumab 15 mg/kg → Bev x16 cicles	Objectius secundaris							
					SG (6 c de BV) (mesos)	37,9	39,4					
					SG (BV 16 cicles respecte a no BVZ)	43,8	40,6		0,0641	0,879 [0,745-1,038]		
					TR(6 c de BV) (mesos)	66,2%	63,4%		p: 0,08			
79	Perren T. ESMO 2010, NEJM 2011, (ICON7/BO1 7707)	Fase III FIGO I-IV (incoent-hi cirurgies subòptimes)	1528	Paclitaxel 175 mg/m ² - carboplatí AUC 6 - bevacizumab 7,5 mg/kg → bevacizumab x12 cicles	Objectiu principal						*Anàlisi "restricted mean difference": diferència entre les àrees sota la totalitat de les	
					SLP (mesos)	17,5	19,9		0,25	0,93 [0,83-1,05]		
					SLP (mesos)*	27,7	29,2					
				Objectius secundaris								
					SG (mesos)	58,6	58,0		0,85	0,99 [0,85-1,14]		
		TR (BV 16 cicles respecte a no BVZ)	66%	63,4%								

Taula 3. Tractament de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n) E respecte a CR	Resultats						Validesa/ Observacions	
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)		
	OZA AM. Lancet Oncol 2015			Paclitaxel 175 mg/m ² - carboplatí AUC 6	*SG (mesos)	44,6	45,5					corbes d'SLP i SG. S'utilitza atesa la no- proporcionalitat de les dades.
82	Kyrgiou M J Natl Cancer Inst 2006	Metaanàlisi (198 assajos de tractament adjuvant)	3844 0	Tots tractaments comparats	Objectiu principal						El millor règim és platí + paclitaxel EV i el pitjor és monoteràpia sense platí EV.	
					Objectius secundaris							
76	Pignata <i>et al.</i> Lancet Oncol 2014 (MITO-7)	Fase III FIGO IC-IV	822	Paclitaxel 60 mg/m ² - carboplatí AUC 2 setmanal x 18 setmanes Paclitaxel 175 mg/m ² - carboplatí AUC 6 + 3 setmanes x 6 cicles	Objectiu principal						Millor qualitat de vida en el grup experimental (p < 0,0001). Sense diferències significatives en SLP ni SG.	
					Qualitat de vida (FACT/TOI score)				(p < 0,0001)			
					Objectius secundaris							
					Coprimari: SLP (mesos)	18,3	17,3		0,66	0,96		
					SG (% a 24 mesos)	77,3	78,9		0,22	1,2		
					Taxa de reseccions completes (TRC)							
					Objectius secundaris							
Seguretat												
83	Rouzier <i>et al.</i> EJC 2017 ANTHALYA	Fase II FIGO IIIC-IV (no reseccables d'entrada)	95	BVZ 15 mg/kg x 3 + paclitaxel 175 mg/m ² x 4 - carboplatí AUC 6 (E) Paclitaxel 175 mg/m ² x 4 carboplatí AUC 5 (C)	Objectiu principal						*Es va practicar CI en 62 pacients, 40 (69%) en el grup E i 22 (60%) en el grup C. La població mIIT és aquella a la qual es va practicar cirurgia d'interval i va rebre almenys 2 cicles de	
					TRC en pacients amb cirurgia d'interval en la població ITT	58,6% (34)	51,4 (19)					
					TRC en pacients amb cirurgia d'interval cent la població mITT *	86,4%	51,4%					
					Objectius secundaris							
					Seguretat	No hi va haver diferències en el nombre de complicacions perioperatòries. El perfil va ser similar però amb més esdeveniments greus i infeccions a la branca C (38% respecte a 25% i 13% respecte a 7%) i més esdeveniments vasculars a la E (16% respecte a 3%).						

Taula 3. Tractamet de primera línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n) E respecte a CR	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)	
											bevacizumab.
81	Oza AM Int J Gynecol Cancer . 2017 ROSiA	Assaig fase IIIB branca única	1021	Bevacizumab 15 mg/kg (o 7,5) c/21d - QMT convencional	Objectiu principal	L'efecte advers més freqüent va ser hipertensió (55%) i neutropènia (49%). Pel que fa a toxicitat \geq G3, les més freqüents van ser neutropènia (27%) i hipertensió (25%).					Seguiment de 32 mesos.

PC: paclitaxel-carboplatí; CDDP: cisplatí; CBDCA: carboplatí; RDT amb fòsfor 32; QT: quimioteràpia; IQ: intervenció quirúrgica; SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; SLR: supervivència lliure de recurrència; TR: taxa de resposta; TRe: taxa de recurrència; TRC: taxa de resposta completa; NS: no significatiu; HR: *hazard ratio*; ITT: intenció de tractar; NA: no assolit; CI: cirurgia d'interval.

2.2.3. Quimioteràpia intraperitoneal

La disseminació del CEO és freqüentment local i els principals llocs de recidiva són la superfície peritoneal i la via limfàtica. Aquesta és la base del desenvolupament de la QT intraperitoneal, afavorida per l'avantatge que suposa des del punt de vista farmacocinètic.

Aquesta estratègia s'ha avaluat en set estudis aleatoritzats (84,85-92), entre els quals destaquen l'estudi SWOG8501/GOG104(85), el GOG114 (86), l'estudi d'Armstrong i col. i el GOG172 (84). La revisió combinada d'aquests estudis (93) confirma el benefici en SLP i SG de la QT intraperitoneal, amb una reducció del risc de mort del 21,6% i un augment de 12 mesos en la mitjana d'SG. Aquest benefici es mantenia malgrat que el nombre de pacients que van completar els sis cicles de tractament era baix (el 44% al GOG172).

D'altra banda, una metaanàlisi (82) que va incloure 198 assaigs clínics registrats de 1971 a 2006 va concloure que l'esquema amb més probabilitat d'augmentar la supervivència en l'adjuvència del CEO és la combinació de platí i paclitaxel en administració intraperitoneal.

Aquests resultats van donar lloc a un comunicat per part del National Cancer Institute el gener de 2006 (NCI) (87) en què recomanava l'ús de QT intraperitoneal en dones amb CEO en estadi III intervingudes de forma òptima segons criteris antics (tumor residual < 1 cm).

Tewari (93), en una anàlisi conjunta dels estudis GOG 114 i GOG 172, evidencia amb una mitjana de seguiment de 10,7 anys dades d'SLP de 25 mesos a la branca de quimioteràpia intraperitoneal i de 20 mesos a la branca de quimioteràpia endovenosa ($p = 0,019$). Respecte a l'SG, 61,8 mesos en les pacients tractades amb esquema intraperitoneal respecte a 51,4 mesos en les tractades amb esquema endovenós ($p = 0,042$). El tractament intraperitoneal s'associa a una reducció del risc de progressió del 21% (AHR 0,79; $p = 0,003$) i a una reducció del risc de mortalitat del 23% (AHR 0,77; $p = 0,002$).

En aquest estudi s'analitza el benefici del tractament (IP respecte a IV) segons subgrups: els subgrups de pacients que més es beneficien del tractament intraperitoneal són el de les que tenen una histologia de carcinoma serós, el de les que no presenten malaltia residual macroscòpica i el de les que reben un nombre més gran de cicles de tractament intraperitoneal.

Respecte a la malaltia residual postquirúrgica, malgrat que les pacients amb residu ≤ 1 cm també obtenen benefici del tractament intraperitoneal (AHR 0,75; $p = 0,006$), presenten un risc més elevat (1,89 vegades) de mort que les que presenten un residu tumoral = 0.

Pel que fa al nombre de cicles rebuts, s'observa que el risc de mort disminueix un 12% en cada cicle de quimioteràpia intraperitoneal completat (AHR 0,88; $p < 0,001$). Les pacients que reben els sis cicles complets tenen millor SG que les que només reben tres cicles de tractament IP i tres de tractament EV ($p = 0,032$). Les pacients més joves són les que tenen més probabilitat de completar els sis cicles.

Per tant, a l'hora d'escollir les pacients tributàries d'aquest tractament cal tenir en compte l'edat, la histologia serosa, la cirurgia amb residu 0 postcitoreducció i intentar aconseguir el màxim de cicles amb quimioteràpia intraperitoneal (88).

En una revisió recent de la Cochrane (89) s'analitza el benefici de la QT IP respecte a IV en més de 2.000 pacients procedents de vuit estudis randomitzats i es conclou un benefici en SG i SLP en les dones que reben esquema intraperitoneal, SG amb HR 0,81 i SLP amb HR 0,78.

Malgrat això, cal tenir en compte la toxicitat més alta de la QT intraperitoneal, principalment en forma de dolor abdominal, nàusees i vòmits, a més de les possibles complicacions derivades de la col·locació del catèter. La incidència d'aquestes últimes es pot reduir amb l'ús de port-a-caths d'accés venós en comptes dels catèters de diàlisi que s'empraven inicialment. La resta d'efectes adversos acostumen a ser de curta durada i fàcilment controlables amb els tractaments coadjuvants. D'altra banda, es considera que no hi ha diferències entre els dos esquemes pel que fa a la qualitat de vida de les pacients més enllà de l'any d'haver acabat el tractament.

Les dosis de CDDP IP acceptades per les guies internacionals oscil·len entre 75-100 mg/m² atesa la toxicitat més elevada amb 100 mg/m² observada a l'estudi GOG 172. La dosi de 75 mg/m² de cisplatí i l'ús alternatiu de carboplatí intraperitoneal en comptes de cisplatí o el fet d'administrar-la després de cirurgia d'interval s'ha considerat en estudis com el GOG 252 i l'OV21/PETROC, amb resultats pendents de publicació.

Pel que fa a la durada de la perfusió de paclitaxel, es recomana, segons la fitxa tècnica, administrar la dosi de 175 mg/m² (IV) durant 3 hores, o bé els 135 mg/m² en una perfusió de 24 hores. En aquest sentit, disposem dels resultats d'un estudi en dones amb CEO recurrent pretractat amb platí que, en un disseny bifactorial, van ser aleatoritzades a rebre 175 o 135 mg/m² de paclitaxel en 3 hores o en 24 hores (94). Les taxes de resposta van ser similars en ambdós grups (16% i 19%, respectivament, per a les 3 h i 24 h, p = 0,6), sense que s'observessin diferències pel que fa a supervivència. Sembla, però, que la infusió de 24 h produïa més mielosupressió.

Malgrat els beneficis de la quimioteràpia intraperitoneal en les pacients amb citoreducció inicial de CEO i malaltia residual ≤ 1 cm, s'han publicat dades de la utilització real d'aquest tractament en una cohort prospectiva de 823 pacients tractades en centres de l'NCCN (95) en què s'evidencia que l'ús d'aquest esquema és d'un 50% malgrat els beneficis en SG i SLP que ha demostrat.

Taula 4. Estudis de QT intraperitoneal

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n)	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)	
85	Alberts DS. N Engl J Med 1996	Fase III FIGO III, IQ primària (malaltia residual < 2 cm)	546	Ciclofosfamida 600 mg/m ² IV + cisplatí 100 mg/m ² IP	Objectiu principal						Resultats favorables a QT IP.
					SG	49	41		0,02	0,76 (0,61-0,96)	
					Objectius secundaris						
					SLP						
86	Intergrup Markman. J Clin Oncol 2001 GOG114	Fase III FIGO III, IQ primària (malaltia residual < 1 cm)	462	Paclitaxel 135 mg/m ² 24h IV - cisplatí 100 mg/m ² IP + cisplatí 75 mg/m ² IV	Objectiu principal						
					SLP	28	22		0,01	0,78	
				Objectius secundaris							
					Paclitaxel 135 mg/m ² 24 h IV - carboplatí AUC 9 x 2 cicles						
84	Armstrong. N Engl J Med 2006 GOG172	Fase III FIGO III, IQ primària (malaltia residual < 1 cm)	416	Paclitaxel 135 mg/m ² 24 h IV d1 + cisplatí 100 mg/m ² IP d2 + Paclitaxel 60 mg/m ² IP d8	Objectiu principal						
					SLP	23,8	18,3		0,05	0,8 (0,64-1)	
				Objectius secundaris							
				SG	65,6	49,7		0,03	0,75 (0,58-0,97)		
					Paclitaxel 135 mg/m ² 24 h IV + cisplatí 75 mg/m ² IV						
					SG	65,6	49,7m		0,03	0,75 (0,58-0,97)	
93	Tewari GOG114. JCO 2015 172	Anàlisi combinada dels fase III GOG114 i 172	876	QT intraperitoneal respecte a intravenosa	Objectiu principal						
					SG	61,8	51,4		0,002	0,77 (0,65-0,90)	
					SLP	25	20		0,003	0,79 (0,67-0,92)	

TR: taxa resposta; m: mesos; RC: resposta completa; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; ND: no determinat; p No sig: p no significativa; IP: intraperitoneal; DLP: doxorubicina liposomal peglada; NS: no significatiu.

RECOMANACIÓ

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

- Paclitaxel (175 mg/m²) - carboplatí (AUC 5-6) (nivell d'evidència I, grau de recomanació A).

En cas de contraindicació al paclitaxel:

- Pacients no diabètiques, intolerants o amb contraindicació de doxorubicina liposomal pegilada: docetaxel 75 mg/m² + carboplatí AUC 5 cada 21 dies x 6 cicles (IV) (nivell d'evidència I, grau de recomanació B).
- Pacients diabètiques o intolerants a taxans: doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m² + carboplatí AUC 5 cada 21 d x 6 cicles (nivell d'evidència I, grau de recomanació B).

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

- Paclitaxel 60 mg/m² - carboplatí AUC2 setmanal x 18 setmanes (nivell d'evidència I, grau de recomanació B).

En cas d'intolerància al carboplatí que no es pugui revertir amb pauta de dessensibilització, s'ha de considerar, segon risc/benefici:

- Paclitaxel 175 mg/m² en 3 hores + cisplatin 75 mg/m² en una hora cada 21 dies per 6-8 cicles (IV).

Estadis III amb cirurgia òptima:

- QT intraperitoneal (paclitaxel 135 mg/m² IV dia 1 - cisplatin 75-100 mg/m² dia 2 intraperitoneal, paclitaxel 60 mg/m² intraperitoneal dia 8 (nivell d'evidència I, grau de recomanació A).
- *Criteris per a la selecció de pacients per a QT IP:*
- Estadis FIGO III.
- Edat < 70 anys (entre 65-70 anys s'ha de valorar segons les comorbiditats).
- Cirurgia de citoreducció primària completa sense malaltia macroscòpica residual (R0) o com a màxim 1 cm de malaltia residual amb malaltia localitzada.
- Absència de complicacions intra i/o postoperatòries que puguin donar lloc a un gran nombre d'adherències.
- Algunes reseccions intestinals (s'han de valorar segons l'evolució postquirúrgica).
- Qualitat de vida adequada (PS 0-1).

Estadis III no quirúrgics o amb cirurgia subòptima (incloent-hi malaltia miliar) i tots els estadis IV independentment de si han estat operats i del resultat de la cirurgia:

- Paclitaxel 175 mg/m² trisetmanal - carboplatí AUC 5-6 + bevacizumab 7,5 mg/kg trisetmanal concomitant i posterior de manteniment fins a un màxim de 15 mesos (22 cicles) (nivell d'evidència I, grau de recomanació A).

3. RECIDIVA

Les localitzacions de recaiguda més freqüents del CEO són la cavitat peritoneal i els ganglis limfàtics infradiafragmàtics. Fora de l'abdomen, les metàstasis més freqüents són les pleurals i dels ganglis limfàtics del mediastí (96).

Un augment progressiu del CA-125 sèric permet sospitar una recidiva. Segons els criteris proposats pel Gynecologic Cancer Intergroup, es considera recidiva la detecció de valors de CA-125 equivalents al doble del límit superior de la normalitat, documentats en dues determinacions separades com a mínim una setmana, en pacients que havien negativitzat els valors de CA-125 després del tractament o que no els havien tingut mai elevats. Entre les pacients que no els havien negativitzat es considera recidiva la detecció de valors que doblin el nadir (valor més baix obtingut després de la resposta) també en dues deteccions separades per almenys una setmana. Un cop documentat l'ascens del CA-125, la recidiva clínica (simptomàtica o radiològica) sol aparèixer en un període de dos a sis mesos de mitjana. Un estudi ha demostrat que tractar les pacients diagnosticades de recidiva només sobre la base de l'augment del CA-125, sense evidència de malaltia radiològica, no comporta una millora de la supervivència però sí un empitjorament de la qualitat de vida. Per aquest motiu es recomana tractar les pacients quan la recidiva es diagnostica per aparició de noves lesions o creixement de les lesions prèviament existents (IIB) i/o progressió clínica (91).

La possibilitat de resposta està estretament relacionada amb la durada de l'interval lliure de platí (ILP), és a dir, el temps transcorregut entre la darrera dosi de platí del tractament previ i la posterior recaiguda. En aquest sentit, es consideren pacients platinosensibles aquelles que presenten una recurrència posterior a 12-18 mesos de completar el tractament anterior amb platins. Es consideren pacients amb una sensibilitat intermèdia aquelles que recauen als 6-12 mesos. Finalment, les pacients que progressen durant el tractament amb platí o que recauen abans de sis mesos d'haver-lo completat es consideren platinorefractàries i platinoresistents, respectivament. S'ha de tenir en compte que aquest concepte és dinàmic i que, transcorregut un cert temps durant el qual la pacient no ha rebut platí caldria reavaluar-ne la sensibilitat al fàrmac.

Aquest concepte d'ILP és arbitrari i està condicionat pel tipus de seguiment portat a terme. En la 5a Conferència de Consens sobre Càncer d'Ovari del GCIG s'ha establert que el concepte d'ILP hauria de ser substituït pel d'interval lliure de tractament (ILT) especificant els subtipus de tractaments rebuts (platí – ILTp, sense platí – ILTnp o biològic – ILTb) i establir dues categoritzacions: pacients per a les quals el platí pot ser una opció (sobretot ILTp > 6 m) i pacients per a les quals el platí no és una opció (sobretot ILTp < 6 m). Malgrat això, aquestes recomanacions són sobretot per al desenvolupament de nous assajos clínics, ja que actualment l'evidència de què disposem està basada en l'interval lliure de platí (97).

3.1. Tractament quirúrgic

En pacients amb malaltia platinosensible s'està estudiant el valor de la reintervenció quirúrgica per l'impacte que exerceix en la supervivència (estudi DESKTOP III) (98). Diversos estudis retrospectius i fase II han suggerit que aquesta cirurgia pot beneficiar les pacients seleccionades amb una recidiva resecable, bon PS i un ILP llarg (98,99,100).

En les pacients amb recidiva platinorefractària o resistent, el plantejament quirúrgic és només en el context de la pal·liació.

3.2. Tractament sistèmic

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

Es considera que una segona remissió completa és possible, però aquesta gairebé mai és definitiva i el risc de nova recidiva és proper al 100%, amb un temps fins a la recidiva habitualment més curt que en la recurrència prèvia.

3.2.1. Platinosensible/parcialment sensible

3.2.1.1. Tractament de quimioteràpia

Malgrat que no disposem de cap estudi de fase III que compari la QT amb el millor tractament de suport, la QT es considera el tractament estàndard de la recaiguda. La possibilitat de resposta al retractament amb sals de platí en el subgrup de pacients considerades platinosensibles oscil·la entre el 20-30% si la recaiguda ha estat als 6-12 mesos de completar el tractament anterior (sensibilitat intermèdia) i de fins al 60% si la recurrència és posterior als 12-18 mesos (101).

Habitualment, el tractament es basa en la reintroducció del carboplatí en combinació amb un altre fàrmac. La combinació de PC s'ha comparat amb el tractament amb carboplatí en monoteràpia en dos estudis aleatoritzats de fase III (ICON 4-OVAR2.2) (102). D'altra banda, en un estudi de fase III aleatoritzat (103) s'ha comparat l'estàndard de PC amb la combinació de carboplatí i doxorubicina liposomal pegilada (DLP). Tot i que inicialment l'estudi estava dissenyat per demostrar no-inferioritat, es va permetre un nou càlcul per comparar ambdós tractaments i es va demostrar que els resultats d'SLP i SG eren superiors amb la combinació de carboplatí-DLP tant en el subgrup de pacients platinosensibles com en el de sensibilitat intermèdia.

3.2.1.2. Tractament amb teràpies dirigides: antiangiogènics

L'estudi OCEANS fase III (104) va avaluar la combinació de carboplatí-gemcitabina amb bevacizumab/placebo 15 mg/kg x 21 dies concomitant i posteriorment en monoteràpia fins a progressió. Va trobar un benefici significatiu en augment de l'SLP (objectiu principal) de 8,6 respecte a 12,3 mesos (HR 0,451; IC 95%; 0,351-0,580) i de la TR (57,4% respecte a 78,5% p < 0,0001), favorable a les pacients

que van rebre el tractament antiangiogènic, sense detectar efectes secundaris no esperables. Les pacients incloses tenien PS 0-1 i es trobaven en una primera recaiguda (58% amb ILP > 12 mesos, 42% amb ILP 6-12 mesos). L'anàlisi per subgrups (< 65 respecte a ≥ 65 anys, ECOG 0 respecte a 1, cirurgia per a la recidiva sí respecte a no, ILP < 12 respecte a 12-24, respecte a > 24 mesos) va ser consistent amb el principal. El resultat final d'SG (105) no va mostrar diferències (33,6 m en el braç experimental respecte a 32,9 m en el placebo, $p = 0,65$). S'ha completat el reclutament de l'estudi GOG 213 en el qual 674 pacients en primera recidiva van ser doblement randomitzades, en primer lloc a cirurgia de rescat i, en segon lloc, a bevacizumab concomitant a PC i posteriorment de manteniment amb l'objectiu principal d'avaluar OS. Atès que a l'estudi OCEANS no hi ha dades de qualitat de vida i l'estudi és negatiu en SG, esperarem a reavaluar aquesta indicació amb la publicació de les dades de l'estudi GOG 213 que sí que inclou un estudi associat de qualitat de vida.

3.2.1.3. Tractament amb teràpies dirigides: inhibidors de PARP

El CEO engloba diferents tipus histològics amb característiques moleculars específiques que determinen un comportament clínic particular. Globalment, el 75% aproximadament dels càncers d'ovari són carcinomes serosos papil·lars d'alt grau (HGSOC) que es caracteritzen fonamentalment per la presència de mutacions en el gen TP53 i pel fet de presentar en un 50% dels casos deficiències en la via de reparació de l'ADN, coneguda com a recombinació homòloga (*homologous recombination* en anglès [HR]), tal com va demostrar l'anàlisi molecular del *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) (106). La via d'HR és crítica en la resposta al dany de l'ADN i constitueix un punt important en les teràpies dirigides (107,108).

L'explotació de les deficiències en la via de l'HR (HRD) mitjançant els inhibidors de l'enzim PARP (*poly ADP ribose polymerase*) ha constituït la base del primer abordatge de medicina personalitzada en CEO. PARP és una família constituïda per 17 membres, dels quals PARP-1 és el més ben caracteritzat i exerceix un paper fonamental en la reparació del dany de cadena única de l'ADN (en anglès *single-strand breaks* [SSB+]) a través de la via de reparació de bases (*base excision repair* [BER]). En aquelles cèl·lules que presenten deficiències en la reparació del dany de cadena doble (en anglès *double-strand break* [DSB]) a causa de la presència d'HRD, la inhibició de PARP, i amb aquesta el dany causat a SSB, dona lloc a una "letalitat sintètica". Aquest procés es caracteritza pel fet que les cèl·lules tumorals són objectiu selectiu de la inactivació de dos gens o vies alhora, quan la inactivació de cadascun d'ells no és letal per a les cèl·lules. La demostració més clara del concepte de letalitat sintètica procedeix del tractament dels càncers associats a mutacions en els gens *BRCA*, gens fonamentals per al correcte funcionament de la via d'HR. Inicialment, el desenvolupament dels inhibidors del PARP (PARP inh) estava centrat exclusivament en les pacients amb mutacions germinals en els gens *BRCA1* i *BRCA2* (gBRCA-mut), mutacions que es troben presents en el 15-20% dels CEOS, mentre que les mutacions somàtiques en *BRCA1* i *BRCA2* s'han identificat en un 6-7% dels HGSOC. Però la publicació de les dades del TCGA, que demostren que fins un 50% dels HGSOC podien presentar deficiències en la via d'HR, incloent-hi mutacions de gens com ara *BRCA*, *ATM*, *CHEK2*, *RAD51* i *MRE11A*, va ampliar el desenvolupament dels PARP inh a tots els HGSOC i es va assumir que també se'n podrien beneficiar atesa la presència d'HRD (109-111).

Els estudis clínics inicials portats a terme amb PARP inh en monoteràpia en la població de pacients amb *BRCA*-mut han estat seguits d'estudis que analitzen el paper dels PARP inh en combinació amb quimioteràpia i com a tractament de manteniment després del tractament amb platí.

Olaparib, el primer PARP inh desenvolupat, va ser aprovat el desembre de 2014, 10 anys després de l'inici del seu desenvolupament clínic, amb dues indicacions diferents per al tractament del CEO recurrent associat a mutacions en *BRCA1* i *BRCA2*. Olaparib va ser aprovat per l'FDA com a tractament per a pacients amb CEO associat a mutacions germinals en *BRCA1/2* que havien rebut tres o més línies de quimioteràpia prèviament. L'aprovació es va fer d'acord amb els resultats del Protocol 42. En aquest estudi fase II d'un sol braç es va administrar olaparib a 298 pacients en la recaiguda de diferents tumors associats a mutació germinal en *BRCA1/2* i que havien rebut com a mínim tres línies de quimioteràpia prèvies. A la cohort de càncer d'ovari, que va incloure 193 pacients amb càncer d'ovari recurrent associat a g*BRCA*-mut i altament pretractades (amb una mitjana de 4,3 línies prèvies), en 137 pacients amb malaltia mesurable es va assolir una taxa de resposta objectiva del 34% (95% IC; 26–42,) i en 154 pacients es va observar una supervivència lliure de progressió de 6,7 mesos (95% IC; 5,5-7,6) (112-113).

A Europa, la indicació de l'olaparib va ser en un escenari clínic diferent. L'aprovació es va establir com a tractament de manteniment per a pacients amb càncer d'ovari en recaiguda platinosensible associat a mutació germinal o somàtica en *BRCA1* i *BRCA2* després d'haver rebut tractament amb una combinació de quimioteràpia basada en platí i haver assolit una resposta parcial o completa. Aquesta aprovació es va obtenir sobre la base de les dades publicades del Protocol 19 (114-117), un estudi fase II aleatoritzat, doble cec que va comparar l'administració per via oral d'olaparib 400 mg/12 h respecte a placebo com a tractament de manteniment en pacients amb HGSOc en recaiguda platinosensible després d'haver rebut almenys dues línies prèvies amb platí. L'estudi va ser positiu i va assolir el seu objectiu primari: la supervivència lliure de progressió (SLP) era significativament superior en el grup de pacients que van rebre olaparib com a tractament de manteniment. La mediana d'SLP va ser de 8,4 mesos en el braç d'olaparib i de 4,8 mesos en el grup placebo (HR 0,35; 95% IC, 0,25–0,49; $p < 0,001$). A més, l'estudi tenia preestablert analitzar els seus objectius atenent a l'estat de *BRCA*. En el grup de pacients portadores de mutació en *BRCA*, l'SLP va ser significativament superior en el grup d'olaparib comparat amb placebo, atès que la mediana d'SLP va ser d'11,2 mesos i de 4,3 (HR, 0,18; 95% IC, 0,10-0,31; $p < 0,0001$), respectivament. De les 136 pacients amb una mutació en *BRCA*, el 14% presentaven una mutació somàtica (mutació de *BRCA* identificada en el tumor sense mutació en línia germinal) i no es van detectar diferències en el benefici obtingut per a aquestes pacients comparat amb l'obtingut en les portadores de mutació germinal. En termes de supervivència global (SG), les dades actualitzades amb més de cinc anys de seguiment i un 77% de maduresa no van mostrar diferències estadísticament significatives entre el grup d'olaparib i el grup de placebo (29,8 mesos i 27,8 mesos; HR 0,73; 95% IC 0,55-0,96; nominal $p = 0,025$). Tampoc no es van observar diferències significatives quan es va analitzar l'SG atenent a l'estat de *BRCA*. Cal destacar que l'estudi no tenia poder estadístic per demostrar benefici en termes d'SG, de manera que totes les anàlisis que es practiquen són exploratòries.

L'efecte advers més freqüent grau ≥ 3 va ser fatiga (7% en el grup olaparib i 3% en el grup placebo) i anèmia (5% i $< 1\%$, respectivament) sense impacte en la qualitat de vida (117).

Els resultats del Protocol 19 s'han validat de forma prospectiva a l'assaig clínic SOLO-2 (ClinicalTrials.gov. NCT01874353), en el qual 264 pacients amb càncer d'ovari serós papil·lar o endometrioides d'alt grau en recaiguda platinosensibles i portadores de mutació germinal en *BRCA* van ser aleatoritzades a rebre olaparib 300 mg/12 h per via oral respecte a placebo. L'estudi és positiu per a olaparib, que aporta un guany en SLP de 19,1 mesos respecte a 5,5 mesos de placebo sense diferències en qualitat de vida. Les dades encara no estan suficientment madures per avaluar les diferències en SG (118-119).

3.2.2. Pacients amb sensibilitat intermèdia (recaiguda als 6-12 mesos del tractament previ)

Resultats de l'estudi aleatoritzat MITO-8 no demostren superioritat en termes de SLP i SG amb l'estratègia de tractar la recidiva als 6-12 mesos amb monoteràpia no basada en platí amb la intenció d'allargar l'ILP i tractament amb platí a la segona progressió versus la seqüència inversa, amb un potencial efecte deleteri en supervivència (120, 121).

Un estudi fase III aleatoritzat, l'OVA 301(122-124), va comparar el tractament de les pacients platinosensibles amb DLP respecte a la combinació de DLP amb trabectedina. Es va assolir l'objectiu primari d'SLP, 5,8 mesos respecte a 7,3 mesos (HR 0,79; IC 95%; 0,65-0,96). Els resultats posteriors de l'anàlisi de subgrups de les pacients amb sensibilitat intermèdia van objectivar un 35% de reducció del risc de progressió o mort per la malaltia (HR 0,65; IC 95%; 0,45-0,92; $p = 0,0152$), amb una mediana d'SLP de 7,4 respecte a 5,5 mesos i una supervivència mediana de 23 mesos respecte a 17 mesos ($p = 0,0015$) (123,124). Es considera una alternativa per a les pacients que no puguin rebre carboplatí.

Basant-se en els resultats de l'estudi OVA 301, l'estudi INOVATYON donarà resposta a si allargar l'interval lliure de platí amb dos fàrmacs exempts de platí (trabectedina i doxorubicina liposomal pegilada) té impacte en la supervivència.

3.2.3. Platinoresistent/platinorefractari

Aquest grup de pacients ha progressat durant els sis mesos posteriors a la fi de l'última línia de tractament rebuda basada en platí. Es consideren de mal pronòstic, amb una TR al tractament de quimioteràpia inferior al 20%. En aquests casos, l'objectiu del tractament és pal·liatiu. Davant aquesta situació cal considerar, en primer lloc, l'opció d'incloure-les en assajos clínics. Cap dels fàrmacs actius es pot considerar l'estàndard de tractament i es recomana el tractament amb monoteràpies diferents del platí. L'elecció està determinada per la toxicitat (toxicitats acumulades) amb l'objectiu de no deteriorar la qualitat de vida de les pacients (taula 7).

Els estudis fase III aleatoritzats que han analitzat aquest subgrup també inclouen pacients platinosensibles, les quals sovint suposen més de la meitat de la mostra. Les subanàlisis limitades als casos resistents mostren unes TR del 10-25%, SLP de 3-4 mesos aproximadament i supervivències

medianes de 9 a 12 mesos. Els fàrmacs emprats com a comparadors són DLP, topotecan, paclitaxel i gemcitabina (125-130). En aquests estudis s'han observat diferències significatives en la toxicitat, específica per a cadascun dels fàrmacs, i amb relació als tractaments previs rebuts.

L'ús de bevacizumab en aquest subgrup de pacients s'ha associat a TR entre el 15 i el 25%, amb un percentatge elevat de pacients amb estabilitzacions als sis mesos en diversos assaigs fase II tant en monoteràpia (131,132) com en combinació amb ciclofosfamida metronòmica (133) o topotecan (134). L'estudi AURELIA (135), fase III randomitzat, que compara l'eficàcia de la quimioteràpia en monoteràpia o combinada amb bevacizumab, compleix l'objectiu primari d'obtenir una milloria en l'SLP, segons RECIST, afegint bevacizumab a la quimioteràpia estàndard respecte a monoquimioteràpia (SLP 6,7 respecte a 3,4 mesos, $p < 0,001$) amb una taxa superior de respostes (27,3 respecte a 11,8%, $p = 0,001$). El màxim benefici es va obtenir entre les pacients tractades amb la combinació paclitaxel-bevacizumab (10,4 respecte a 3,9 mesos) però també es va observar benefici amb les altres combinacions (DLP 5,4 respecte a 3,5 i topotecan 5,8 respecte a 2,1) (136). El tractament combinat va augmentar el nombre de pacients que van millorar un 15% o més la seva qualitat de vida pel que fa a símptomes abdominals i gastrointestinals durant el tractament (137).

RECOMANACIÓ

En general, sempre s'ha de considerar la inclusió de la pacient en un assaig clínic.

El grup de treball recomana com a **tractament d'elecció en les pacients en recaiguda i amb un interval lliure de platí després de completar el tractament amb platí, el retractament amb un doblet de platí**. Entre els esquemes indicats en aquestes pacients, el grup considera l'**algoritme** següent:

- L'esquema de primera elecció és el tractament amb carboplatí AUC 5 i DLP 30 mg/m² cada 28 dies x 4 cicles mínim, amb un màxim de nou cicles (nivell d'evidència IA).
- Els dos esquemes següents són alternatives al previ, que s'han de prendre en consideració segons la toxicitat desenvolupada amb els tractaments previs:

*Paclitaxel 175 mg/m²-carboplatí AUC 5 cada tres setmanes.

*Carboplatí AUC 4 dia 1 i gemcitabina 1.000 mg/m² dies 1 i 8 cada 21 dies.

En el grup amb recaiguda tardana, és a dir, amb un ILP de més de 18 mesos, s'ha de considerar com a primera opció, sempre que la neurotoxicitat residual no sigui de grau inferior a 0 o igual a 2, el retractament amb paclitaxel-carboplatí.

En les recidives d'entre 6 i 12 mesos en pacients que no puguin rebre platí s'ha de considerar l'administració de trabectedina 1,1 mg/m² i DLP 30 mg/m² cada tres setmanes.

En pacients amb mutació BRCA germinal s'ha de considerar la possibilitat d'administrar olaparib 400 mg/12 h com a monoteràpia de manteniment després de la quimioteràpia en els casos que compleixin els criteris següents:

- CEO serós d'alt grau, de trompes de Fal·lopi o peritoneal primari ECOG 0-1.
- Tractament previ amb, com a mínim, dues línies de tractament basades en platí.
- Que estiguin en resposta completa o parcial (segons criteris RECIST) després de l'última línia de tractament rebuda (com a mínim 3-4 cicles de tractament).
- Que no hagin rebut cap fàrmac antiangiogènec en l'última línia de tractament.

En les que hagin transcorregut menys de vuit setmanes des de la darrera dosi de quimioteràpia rebuda. En cas que les pacients presentin hipersensibilitat al tractament amb platí, s'ha de valorar una dessensibilització per intentar completar el tractament i assolir la màxima resposta. No es recomana la utilització d'olaparib en pacients amb antecedents de síndrome mielodisplàstica.

En les pacients amb gBRCAWT i fenotip clínic BRCA like (tumors epitelials d'alt grau, resposta a múltiples línies prèvies amb platí i interval lliure de recaiguda llarg) s'ha de practicar una determinació de BRCA somàtic per valorar el tractament amb olaparib de manteniment.

Pacients refractàries/resistents:

- Pacients amb ECOG PS \geq 3: tractament simptomàtic.
- Pacients amb ECOG PS \leq 2: s'ha de considerar el tractament de quimioteràpia en monoteràpia en primera línia o posteriors:
 - o S'ha de considerar sempre la inclusió de la pacient en un assaig clínic.
 - o Tractament amb monoteràpia seqüencial amb paclitaxel setmanal 80 mg/m², topotecan 3,5 mg/m² dies 1, 8 i 15 c/28 dies, DLP 40 mg/m² c/28 dies o gemcitabina 1.000 mg/m² dies 1, 8 i 15 c/28 dies, en funció de la toxicitat acumulativa prèvia.

El tractament s'ha d'administrar fins a progressió o toxicitat inacceptable.

Bevacizumab 10 mg/kg trisetmanal en combinació amb paclitaxel.

- o Pacients que presentin un ECOG 0-1, que hagin rebut com a màxim dues línies de tractament quimioteràpic previ i que no hagin rebut cap antiangiogènic previ.
- o No es considera adequat el tractament amb bevacizumab en pacients que, tot i complir els criteris clínics d'ús, presentin:
 - o Hipertensió arterial no controlada amb mesures dietètiques o tractament farmacològic.
 - o Antecedents recents d'episodis trombòtics arterials (malaltia isquèmica cardíaca, malaltia isquèmica del sistema nerviós central, malaltia isquèmica perifèrica).
 - o Fístules o risc de perforació o hemorràgia del tracte gastrointestinal.

Ferides i/o úlceres no cicatritzades.

Episodis recents (< 6 m) de suboclusió intestinal.

Taula 5. Estudis de QT en pacients platinosensibles

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n)	Resultats						Validesa/ Observacions	
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)		
102	Parmar <i>et al.</i> Lancet 2003 (ICON 4/ AGO2.2)	Fase III aleatoritzat sensible	802	Paclitaxel-carboplatí o cisplatí	Objectiu principal						Tres protocols de tractament amb diferents dosis. + 75% PFI > 12 m. Diferències significatives en emesi, els primers 15 d, alopècia i neuropatia.	
					SG a 2 anys	29	24	7%	0,023	0,82 (0,69-0,97)		
				Objectius secundaris						QV		
				SLP	12	9	10%	0,0004	0,76 (0,66-0,89)			
138	Pfisterer <i>et al.</i> , JCO 2005 (AGO-OVAR 2.5)	Fase III aleatoritzat, obert	366	Carboplatí AUC 4 d 1 + gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1,8 c/21 d	Objectiu principal						60% PFI > 12 m 60% havien rebut paclitaxel previ. Estudi sense suficient poder estadístic per detectar diferències en supervivència global. Més toxicitat hematològica.	
					SLP	8,6	5,8		0,0031	0,72 (0,58-0,90)		
				Objectius secundaris						QV		
				SG	18	17,3		0,73	0,96 (0,75-1,23)			
				TR (%)	47,2	30,9		0,016				
				Diferències NS en qualitat de vida								
103	Pujade- Laurraine <i>et al.</i> JCO 2010 (CALYPSO)	Fase III aleatoritzat Recidiva platinosensible, 100% paclitaxel previ	976	Carboplatí AUC 5 + DLP 30 mg/m ² c/28 d	Objectiu principal						60% PFI > 12 m 60% havien rebut paclitaxel previ. Toxicitat: sd mà- peu, mucositis < hipersensibilitat a platí.	
					SLP	11.3	9,4		0,005	0,82 (0,75-0,92)		
				Objectius secundaris						SG		
				SG					No assolida			
SG					No assolida							

Taula 5. Estudis de QT en pacients platinosensibles

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n)	Resultats						Validesa/ Observacions		
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)			
											Braç control: alopècia i neurotoxicitat.		
104	Aghajanian <i>et al.</i> J Clin Oncol 30: 2012	Fase III aleatoritzat. Recidiva platí	484	Carboplatí AUC 4 + gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8 + placebo d1 c/21d + placebo fins a progressió o toxicitat	Objectiu principal						No hi ha benefici en SG		
					SLP	12,4	8,4		<0,0001	0,484 (0,388-0,605)			
					Objectius secundaris								
					SG	33,7	33,4		0,7360	0,960 (0,76-1,214)			
				Carboplatí + gem + BEV 15 mg/kg d 1 c/21 d x 6 + BEV c/21 d fins a toxicitat o progressió	ORR	78,5	57,4						
112, 113	Kaufman B <i>et al.</i> JCO 2015 Domchek S <i>et al.</i> Gynecol Oncol 2016 Protocol 42	Fase II Recidiva BRCA mutats línia germinal tractats amb ≥ 3 línies de platí	193 / 298	Olaparib 400 mg bid (un braç)	Objectiu principal								
					ORR	34% (95% CI 26- 42)							
					Objectius secundaris								
					SLP	6,7 m (95% CI 5,5- 7,6)							
					SG	16,6 m							
114, 115 116	Leder man <i>et al.</i> NEJM2012 Ledermann J <i>et al.</i> Lancet Oncol 2014 Ledermann J <i>et al.</i> Lancet Oncol 2016. Ledermann J <i>et al.</i>	Fase II aleatoritzat Recidiva platinosensible, manteniment en tractats amb ≥ 2 línies de platí	265	Olaparib 400 mg bid	Objectiu principal						SG: no va assolir el requisit predefinit per a la significació estadística (p < 0,0095).		
					SLP BRCA mutat	11,2	4,3		< 0,0001	0,18 [0,10-0,31]			
					SLP BRCA WT	7,4	5,5		0,0075	0,54 [0,34-0,85]			
					SLP global	8,4	4,8		< 0,001	0,35 [0,25-0,49]			
						Placebo	Objectius secundaris						Anàlisi qualitat de vida no
			SG BRCA mutat	34,9	30,2			0,025	0,62 (0,41-0,94)				
			SG BRCA WT	24,5	26,6			0,37	0,83 (0,55-1,24)				
			SG BRCA global	29,8	27,8			0,025	0,7 3 (0,55-0,96)				
				QV**				> 0,05					

Taula 5. Estudis de QT en pacients platinosensibles

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n)	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)	
	al. BJC 2016 Protocol 19										estadísticament significativa.
118, 119	Pujade- Lauraine <i>et al.</i> Lancet Oncol 2017 SOLO-2	Fase III Recidiva platinosensible, manteniment en tractats amb ≥ 2 línies de platí Aleatorització 2:1	295	Olaparib 300 mg bid Placebo	Objectiu principal						Estudi en curs (seguiment 22 mesos). 97% de les pacients presentaven la mutació germinal BRCA ½. SG: dades immadures (24% maturity).
					SLP BRCA mutat	19,1	5,5		< 0,0001	0,30 [0,22-0,41]	
					Objectius secundaris						
					SG	NA	NA		P = 0,43	0,80 [0,5-1,31]	
					QV				> 0,05		

TR: taxa resposta; DR: durada de resposta; m: mesos; RC: resposta completa; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; QV: qualitat de vida; ND: no determinat; p no sig: p no significativa; TR: taxa de resposta; gem: gemcitabina; DLP: doxorubicina liposomal pegilada; NS: no significatiu; bid: bis in die: 2 cops al dia.

Taula 6. Estudis de QT en pacients parcialment platinosensibles

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n)	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)	
122	Monk BJ <i>et al.</i> JCO 2010 OVA301	Fase III aleatoritzat multicèntric Recidiva, persistència o progressió després 1 línia prèvia QT PFI > i < 6 m PFI > i < 6 m	672 (663)	Trabectedina 1,1 mg/m ² + DLP 30 mg/m ² q3w	Objectiu principal						Més EPP per monoteràpia, més toxicitat hepàtica i hematològica branca estudi. No hi ha diferències en QoL. No hi ha diferències significatives en subgrup platinoresistent.
					SLP	7,3	5,8		0,019	0,79 (0,65-0,96)	
				Objectius secundaris						0,016 per durada de l'estabilització	
				SG				0,15			
				DLP 40 m g/m ² q4w	DR						
123	Poveda A <i>et al.</i> Annals Oncology 2011	Subpoblació parcialment sensible del fase III OVA 301	214	Trabectedina 1,1 mg/m ² + DLP 30 mg/m ² q3w	Objectiu principal						
				DLP 40 mg/m ² q4w	SLP	7,4	5,5		0,0152	0,65 (0,45-0,42)	

Paclitaxel: paclitaxel; TR: taxa resposta; DR: durada de resposta; m: mesos; RC: resposta completa; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; QV: qualitat de vida; ND: no determinat; p no sig: p no significativa; TR: taxa de resposta; DLP: doxorubicina liposomal pegilada; NS: no significatiu.

Taula 7. Estudis de QT en pacients platinoresistents/refractàries

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n)	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)	
125 139	Ten Huinik Bokkel <i>et al.</i> JCO 1997. Annal Oncol 2004	Fase III aleatoritzat multicèntric	226	Topotecan 1,5 mg/m ² /dia x 5 dies c/21 d Paclitaxel 175 mg/m ² c/21 d	Objectiu principal						Recidiva CEO (durant o després tractament amb platí). Opció encreuament a la progressió no comparat amb millor tractament de suport. Inclou platinosensibles i platinoresistents refractàries. No hi ha resistència encreuada (TR: 13% respecte a 10% p n.s.).
					TR	20,5	13,2		0,138		
					Objectius secundaris						
					TTP	18,9 set. respecte a	14,7 set.		0,08		
					SG (set.)	63	53		0,44		
126 128	Gordon <i>et al.</i> JCO 2001. Gyn Onc 2004	Fase III aleatoritzat multicèntric	474	DLP 50 mg/m ² c/28 d Topotecan 1,5 mg/m ² /dia x 5 dies c/21d	Objectiu principal						Recaiguda de carcinoma epitelial ovari, durant o després del tractament amb platí. No hi ha diferències significatives en les pacients platinoresistents Seguretat: diferent perfil.
					TR (%)	19,7%	17,0%		0,39		
					SLP (set.)	28,9	23,3		0,037		
					Objectius secundaris						
					SG (set.)	62,7	59,7		0,05	1,216 (1-1,478)	
129	Mutch <i>et al.</i> JCO 2007	Fase III aleatoritzat multicèntric	195	Gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1,8 c/21d	Objectiu principal						Recidiva platinoresistent, 1 o 2 línies prèvies de
					SLP	3,6	3,1		0,87		
					Objectius secundaris						

Taula 7. Estudis de QT en pacients platinoresistents/refractàries

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n)	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)	
				DLP 50 mg/m ² c/28 d	TR	6,1	8,3		0,589		tractament. Opció d'encreuament. Només pacients platinoresistents. Comparador segons estudi Gordon. Diferent perfil toxicitat, no hi ha diferències significatives en l'encreuament. Dades QV no disponibles.
					SG	12,7	13,5		0,99		
130	Ferrandina <i>et al.</i> JCO 2008	Fase III aleatoritzat multicèntric	153	Gemcitabina 1.000 mg/m ² d 1, 8, 15 c/28 d	Objectiu principal						Diferent esquema administració tractament. Inclou platí R i millor sensibilitat intermèdia en escales de fatiga i funció emocional i física.
					SG (setmanes)	56	51		0,048		
					Objectius secundaris						
					TR (%)	29	16		0,06		
				DLP 40 mg/m ² c/28 d	Toxicitat QV						
135- 137	Pujade-Lauraine <i>et al.</i> JCO 2012 (AURELIA)	Fase III aleatoritzat	361	A elecció de l'investigador: DLP40 mg/m ² c/28 d Topotecan 4 mg/m ² d 1, 8, 15 c/28 d o 1,25 mg/m ² d 1-5 c/21 d Paclitaxel 80 mg/m ² d 1, 8, 15, 22 c/28 d +/- bevacizumab 10 mg/kg c/2 setmanes o 15 mg/kg c/3 setmanes (branca topotecan)	Objectiu principal						Es va permetre l'encreuament a bevacizumab en monoteràpia en el moment de la progressió. L'addició de BEV suposa una millora significativa en SLP i TRG.
					SLP (mesos)	6,7 (5,7-7,9)	6,7 (5,7-7,9)	6,7 (5,7- 7,9)	6,7 (5,7- 7,9)	6,7 (5,7-7,9)	
						9,2 (paclitaxel)	3,9			0,47 (0,31-0,72)	
						6,2 (topotecan)	2,1			0,28 (0,18-0,44)	
						5,1 (DLP)	3,5			0,53 (0,36-0,77)	
					Objectius secundaris						
					TRG (%)	30,9	12,6		0,001		
SG (mesos)	16,6 (13,7-19)	13,3 (11,9- 16,4)		< 0,174	0,85 (0,66-1,08)						

Taula 7. Estudis de QT en pacients platinoresistents/refractàries

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments (n)	Resultats						Validesa/ Observacions	
					Paràmetres eficàcia	Grup exptal.	Grup control	RAR	p	HR (IC 95%)		
						22,4 (paclitaxel)	13,2				0,64 (0,41-0,99)	21,9 respecte a 9,3% (p 0,002) de pacients milloren símptomes GI i abdominals en la setmana 8-9 de tractament.
						13,8 (topotecan)	13,3				1,07 (0,7-1,63)	
						13,7 (DLP)	14,1				0,91 (0,61-1,35)	
					EA grau 2-5 (%)	91,1	87,3					
					SLP (set.)	21,7	22,4		0,15			
					Objectius secundaris							
					TR	17,8	22,4		0,34			
					SG (set.)	45,7	56,1		0,44			

TR: taxa resposta; DR: durada de resposta; m: mesos; RC: resposta completa; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; QV: qualitat de vida; ND: no determinat; p no sig: p no significativa; TR: taxa de resposta; gem: gemcitabina; DLP: doxorubicina liposomal pegilada; NS: no significatiu; EA: esdeveniment advers.

ANNEX 1. ICOSEGUIMENT

ANNEX: SEGUIMENT CEO					
Mes	Visita	Perfil general bioq. oncol. Hemograma	Antigen CA-125 C. subst. arb.*	TAC** abdominal	Exploració ginecològica
1*	x	x	x		
3	x	x	x		
6	x	x	x	x	x
9	x	x	x		
12	x	x	x	x	x
15	x	x	x		
18	x	x	x	x	x
21	x	x	x		
24	x	x	x	x	x
28	x	x	x	x	x
32	x	x	x		
36	x	x	x	x	x
42	x	x	x		x
48	x	x	x	x	
54	x	x	x		x
60	x	x	x	x	

Notes generals

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

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

*Control al cap d'un mes d'acabar la QT. Correspon a control de nadir de CA125.

**En determinades histologies de CEO com ara CA19.9 s'han de valorar altres marcadors tumorals.

ANNEX 2. COMPARACIÓ ENTRE ESCALES D'ESTADIATGE

TNM	Estadis FIGO 2009	Estadis FIGO 2014	
TX			No es pot avaluar el tumor primari.
T0			No hi ha prova de tumor primari.
T1	I	I	El tumor es limita als ovaris (un o tots dos) o a les trompes.
T1a	IA	IA	El tumor es limita a un ovari; càpsula intacta, no hi ha tumor a la superfície de l'ovari. No hi ha cèl·lules malignes a l'ascites o als rentats peritoneals.
T1b	IB	IB	El tumor es limita a ambdós ovaris (càpsules intactes) o a les trompes i no hi ha tumor a la superfície de l'ovari. No hi ha cèl·lules malignes a l'ascites o als rentats peritoneals.
T1c	IC	IC	El tumor es limita a un ovari o a tots dos i es presenta una de les manifestacions següents:
T1c1 N0 M0		IC1	Vessament quirúrgic.
T1c2 N0 M0		IC2	Càpsula trencada, tumor a la superfície ovàrica o a la trompa de Fal·lopi.
T1c3 N0 M0		IC3	Cèl·lules malignes a l'ascites o als rentats peritoneals.
T2		II	El tumor compromet un ovari o tots dos amb extensió pelviana.
T2a	IIA	IIA	El tumor s'estén amb implants a l'úter o a la trompa.
T2b	IIB	IIB	El tumor s'estén amb implants en altres teixits pelvians.
	IIC		
T3		III	Tumor que afecta un ovari o tots dos amb metàstasis peritoneals fora de la pelvis confirmades microscòpicament i/o amb metàstasis als ganglis retroperitoneals.
T1/T2 N1 M0	IIIA	IIIA1	Només ganglis retroperitoneals positius (amb confirmació histològica o citològica).
T1/T2 N1 M0		IIIA1 (i)	Metàstasi de fins a 10 mm al diàmetre més gran.
T1/T2 N1 M0		IIIA1 (ii)	Metàstasi de més de 10 mm al diàmetre més gran.
T1/T2 N1 M0		IIIA2	Afectació peritoneal microscòpica extrapelviana amb o sense nòduls retroperitoneals positius.
T3a2 N0/1 M0	IIIB	IIIB	Metàstasis peritoneals macroscòpiques més enllà de la pelvis de fins a 2 cm en el diàmetre més gran amb o sense metàstasis als nòduls retroperitoneals.
T3c T3b N0/1 M0	IIC	IIIC	Metàstasis peritoneals més enllà de la pelvis de més de 2 cm en la dimensió més gran amb o sense metàstasis al gangli limfàtic regional (inclou extensió del tumor a la càpsula hepàtica o a la melsa sense afectació parenquimal de cap dels dos òrgans).
Qualsevol T Qualsevol N, M1	IV	IV	Metàstasis a distància, excloent-ne les peritoneals.
Qualsevol T Qualsevol N, M1		IVa	Vessament pleural amb citologia positiva.
Qualsevol T Qualsevol N, M1		IVb	Metàstasis parenquimals.

ANNEX 3. QUIMIOTERÀPIA INTRAPERITONEAL: PROTOCOL D'ADMINISTRACIÓ

MESURES GENERALS

1. Amb relació a la pacient

- a. La pacient ha d'acudir al tractament en dejú.
- b. Se l'acomoda en un llit amb el capçal elevat a no més de 30°. No ha d'estar mai completament estirada.
- c. La pacient no pot anar al lavabo durant el tractament, per la qual cosa ha de tenir a la seva disposició un orinal pla.

2. Amb relació al maneig del port-a-cath

- a. S'utilitza un grippler de 19-20, cosa que garanteix un millor flux.
- b. Clau de tres passos per administrar la quimioteràpia i els sèrums d'hidratació en Y.
- c. Crema anestèsica EMLA CREAM (lidocaïna al 2,5% + prilocaïna 2,5%). La crema s'aplica sobre el port-a-cath una hora abans de la col·locació del grippler. Després d'acabar el tractament i retirar el grippler s'aplica la crema sobre el port-a-cath i es cobreix amb un apòsit. La pacient ha de ser instruïda perquè es retiri l'apòsit a les 12-24 h d'haver acabat el tractament.
- d. S'ha de comprovar la posició del grippler cada vegada que s'hagi posat l'orinal pla a la pacient.

3. Amb relació als sèrums

- a. Els sèrums s'han d'escalfar a una temperatura de 37 °C aproximadament abans d'administrar-los.
- b. L'administració dels sèrums s'ha de fer de la manera més ràpida possible, per via gravitatòria, però no s'han d'utilitzar MAI bombes.

ADMINISTRACIÓ DE LA QUIMIOTERÀPIA

DIA 1: PACLITAXEL IV

1. Premedicació: s'administra 30 minuts abans del tractament.
 - a. Dexametasona 20 mg IV
 - b. Ranitidina 50 mg IV
 - c. Difenhidramina 50 mg IV
2. Paclitaxel:
 - a. A una dosi de 135 mg/m² diluït en 1.000 ml d'SSF. S'ha d'administrar en tres hores.

DIA 2: CISPLATÍ IP

1. PREHIDRATACIÓ INTRAVENOSA

- a. SÈRUM GLUCOSALÍ. 1.000 cc amb 10 mEq de CLK en cada 500 cc (20 mEq en 1 l) i 1 g d'MgSO₄ (sulfat de magnesi) en cada 500 cc (2 g en 1 l) administrats en dues hores (500 cc/hora).
- b. S'ha de confirmar que la diüresi de la pacient és de més de 100 cc/hora.
- c. Després d'haver iniciat la prehidratació s'aplica la crema EMLA sobre el port-a-cath.

2. COL·LOCACIÓ DEL GRIPPER

- a. S'introdueix el grippe (19-20) al cap d'una hora d'haver aplicat la crema anestèsica, que ha de coincidir amb el final de la primera hora de prehidratació.
- b. Col·locació de la clau de tres passos per administrar en Y els sèrums i la quimioteràpia.
- c. Infusió IP de 500 cc d'SSF temperat a 37 °C tan ràpid com sigui possible (sistema completament obert).

3. PREMEDICACIÓ DE CISPLATÍ

- a. Dexametasona 20 mg IV
- b. Ondansetron 16 mg IV
- c. Lorazepam 1 mg oral
- d. Fosaprepitant (Ivemend®) : 150 mg IV 30 minuts abans de la QT.

4. INFUSIÓ DE CISPLATÍ INTRAPERITONEAL

- a. CISPLATÍ (75-100 mg/m²) _____ mg en 1 l de sèrum salí temperat administrat tan ràpid com sigui possible (sistema completament obert). Si la infusió dura més de 2-3 hores s'ha d'avisar el metge.
- b. S'administren 500 cc d'SSF temperat a 37 °C tan ràpid com sigui possible (sistema completament obert).
- c. Un cop acabada l'administració es retira el grippe i s'heparinitza el port-a-cath amb 10 cc d'heparina sòdica.
- d. Durant l'hora següent la pacient ha de canviar de posició cada 15 minuts i col·locar-se sobre el costat esquerre i el costat dret de forma alternada.

5. POSTHIDRATACIÓ INTRAVENOSA

- a. SÈRUM GLUCOSALÍ. 1.000 cc amb 10 mEq de CLL en cada 500 cc (20 mEq en 1 l) i 1 g d'MgSO₄ (sulfat de magnesi) en cada 500 cc (2 g en 1 l) administrats en dues hores.
- b. S'ha de confirmar que la diüresi de la pacient és superior a 100 cc/hora.
- c. En acabar es retira la via perifèrica.

DIA 8. PACLITAXEL IP

1. *PREMEDICACIÓ*: s'administra 30 minuts abans del tractament.

Dexametasona 20 mg IV

Ranitidina 50 mg IV

Difenhidramina 50 mg IV

2. *INFUSIÓ DE PACLITAXEL INTRAPERITONEAL*

- a. Una hora abans s'aplica la crema anestèsica a la superfície del port-a-cath. S'administren 500 cc d'SSF temperat a 37 °C tan ràpid com sigui possible (sistema completament obert).
- b. Paclitaxel (60 mg/m²) _____ mg en 1 l d'SSF temperat administrat amb un sistema completament obert (tan ràpid com sigui possible). Si dura més de 2-3 hores s'ha d'avisar el metge.
- c. S'administren 500 cc d'SSF temperat tan ràpid com sigui possible (amb el sistema completament obert).
- d. Es retira el grippe i s'heparinitza el port-a-cath amb 10 cc d'heparina sòdica. Durant l'hora següent la pacient ha de canviar de posició cada 15 minuts i col·locar-se sobre el costat esquerre i el costat dret de forma alternada.

TRACTAMENT DOMICILIARI

1. **DIES 2, 3, 4, 5 i 6** (després d'administrar el cisplatí)

- a. Ingesta de 2 litres de líquid al dia, preferiblement aigua.
- b. Dexametasona oral:
 - i. 8 mg cada 12 hores (esmorzar i sopar) els dies 3 i 4.
 - ii. 4 mg cada 12 hores (esmorzar i sopar) els dies 5 i 6.
- c. Ondansetró 8 mg cada 12 hores els dies 3, 4 i 5.
- d. Si la pacient presenta nàusees tot i la medicació anterior:
 - i. Domperidona (Motilium®) 1 cullerada abans de cada àpat.
 - ii. Omeprazol 20 mg 1cp 30 minuts abans del sopar.
- e. Si la pacient presenta dolor abdominal:
 - i. Paracetamol 1g cada 8 hores. En cas que el dolor no cedeixi completament s'ha d'afegir:
 - ii. Tramadol 50 mg 1comp./8 hores.

2. DIES 9, 10 i 11 (després d'administrar el paclitaxel IP)

- a. Ingesta de 2 litres de líquid al dia, preferiblement aigua.
- b. Ondansetró 8 mg cada 12 hores els dies 9, 10 i 11.
- c. Si la pacient presenta nàusees tot i la medicació anterior:
 - i. Domperidona (Motilium®) 1 cullerada abans de cada àpat.
- d. Omeprazol 20 mg 1cp 30 minuts abans del sopar.
- e. Si la pacient presenta dolor abdominal:
 - ii. Paracetamol 1g cada 8 hores. En cas que el dolor no cedeixi completament s'ha d'afegir:
 - iii. Tramadol 50 mg 1 comp./8 hores.

ANNEX 4. DEFINICIÓ DELS SISTEMES DELS DIFERENTS ESQUEMES DE QUIMIOTERÀPIA INCLOSOS EN LA GUIA

Fàrmacs i dosificació	Freqüència
P 175 mg/m ² en 3 hores CBDCA AUC 6 en 1 hora	Cada 3 setmanes per 6-8 cicles
CBDCA AUC 6 en 1 hora P 175 mg/m ² en 3 hores Bevacizumab 7,5 mg/kg	Cada 3 setmanes
CBDCA AUC 5 en 1 hora P 175 mg/m ² en 3 hores	Cada 3 setmanes per 6-8 cicles
CBDCA AUC 5 en 1 hora	Cada 3 setmanes per 3 cicles
CBDCA AUC 5 en 1 hora D 75 mg/m ² en 1 hora	Cada 3 setmanes per 6-8 cicles
P 175 mg/m ² en 3 hores CDDP: 75 mg/m ² en 1 hora	Cada 3 setmanes per 6-8 cicles
P: 135 mg/m ² IV en 3 hores dia 1 CDDP: 100 mg- 75 mg /m ² IP en 2 hores dia 2 P 60 mg/m ² IPI en 1 hora dia 8	Cada 3 setmanes per 6 cicles
CBDCA AUC 5 DLP 30 mg/m ²	Cada 28 dies per 6 cicles com a mínim
CBDCA AUC 4 dia 1 Gemcitabina 1.000 mg/m ² dies 1 i 8	Cada 3 setmanes
CBDCA AUC 2 en 1 hora P 60 mg/m ² en 1 hora	Setmanal
Trabectedina 1,1 mg/m ² DLP 30 mg/m ²	Cada 3 setmanes
P 80 mg/m ²	Cada setmana
Topotecan: 3,5 mg/m ² dies 1, 8 i 15	Cada 4 setmanes
DLP 40 mg/m ² c/28 dies 50	Cada 4 setmanes
Gemcitabina 1.000 mg/m ² dies 1, 8 i 15	Cada 4 setmanes
Bevacizumab 10 mg/kg dies 1,15 - paclitaxel 80 mg/m ² dies 1, 8, 15 i 22	Cada 4 setmanes
Olaparib 400 mg oral	Cada 12 h durant 30 dies

P: paclitaxel; D: docetaxel; CBDCA: carboplatí; CDDP: cisplatí; FU: 5-fluorouracil; QT: quimioteràpia; RT: radioteràpia; IP: intraperitoneal.

PROPOSTA D'INDICADORS PER AVALUAR EL SEGUIMENT DELS RESULTATS

S'estableixen els indicadors de qualitat esmentats a continuació per avaluar els resultats derivats de la implantació de la ICO-ICSPraxi per al tractament del CEO epitelial a partir de la data inicial d'aplicació. Seria desitjable que l'avaluació i el seguiment d'aquests indicadors fossin duts a terme pels mateixos membres responsables de l'elaboració d'aquesta ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració complementària necessària en cada cas (*personal data manager*, comitè d'avaluació extern, etc.).

INDICADORS DE RESULTATS

De resultats:

- SLP al tractament adjuvant des de l'últim cicle de QT adjuvant fins al diagnòstic de recidiva.
- Supervivència global als cinc anys.

De procés:

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

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

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

PROFESSIONALS ALS QUALS VA DIRIGIDA LA GUIA

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

DATA D'EDICIÓ O DE L'ÚLTIMA ACTUALITZACIÓ

Segona edició: novembre 2017

PREVISIÓ SOBRE ACTUALITZACIÓ DE LA GUIA

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

BIBLIOGRAFIA

1. GLOBOCAN PROJECT. OMS. Disponible a: <http://globocan.iarc.fr/>
2. European Cancer Observatory. Country: Spain. Most frequent cancers by sex: men [pàgina a Internet]. Lyon (France): ECO; 2002 [consultat gener 2017]. Disponible a: <http://eu-cancer.iarc.fr/country-724-spain.html,en>
3. EUROCORE-5: European Journal Of Cancer.
4. Malvezzi M, Carioli G, Rodriguez T, et al. Global trends and predictions in ovarian cancer mortality. *Ann Oncol*. 2016 Nov;27(11):2017-2025. PubMed PMID: 27597548. Disponible a <http://www.eurocare.it/>
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96.
6. http://ico.gencat.cat/ca/professionals/serveis_i_programes/registre_del_cancer/
7. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R et al. The EUROCORE-5 Working Group. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EUROCORE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015; (51): 2191–205
8. Chirlaque MD, Uhry Z, Salmerón D et al. GRELL EUROCORE-5 Working Group.. Trends in net survival from ovarian cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur J Cancer Prev*. 2017 Jan;26 Trends in cancer net survival in six European Latin Countries: the SUDCAN study:S107-S113 doi: 10.1097/CEJ.0000000000000302.
9. Guarneri V, Piacentini F, Barbieri E, Conte PF. Achievements and unmet needs in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;117:152-156.
10. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;105:801-12
11. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patient with optimally resected stage III Ovarian Cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-200.
12. Du Bois A, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95: 1320-9.
13. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363,943-953.
14. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:2473-2483.
15. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology.. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 Jan;124(1):1-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.001.
16. Junor EJ, Hole DJ, McNulty L.. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Nov;106(11):1130-6.
17. Giede CK, Kieser K, Dodge J. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol*. 2005 Nov;99(2):447-61.

18. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006 Feb 1;98(3):172-80.
19. Benedetti Panici PL, Maggioni A, Hacker N et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 560–566
20. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*. 1995;332(10):629-34.
21. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
22. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 8: viii7-viii12.
23. Stuart G, Kitchener H, Bacon M on behalf of the participants of the 4th Ovarian Cancer Consensus Conference (OCCC 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21: 750-755)
24. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002 Oct;87(1):1-7.
25. Wright JD, Shah M, Mathew L, et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2009 Sep 15;115(18):4118-26.
26. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1727-32.
27. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):559-564
28. Chi DS, Ramirez DT, Teitcher JB, et al. Prospective Study of the Correlation Between Postoperative Computed Tomography Scan and Primary Surgeon Assessment in Patients With Advanced Ovarian, Tubal, and Peritoneal Carcinoma Reported to Have Undergone Primary Surgical Cytoreduction to Residual Disease 1 cm or Less. *J Clin Oncol* 2007;25:4946-51.
29. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(1):83-89.
30. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):249-57. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
31. Meyer LA, Cronin AM, Sun CC, et al. Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 6

32. Rauh-Hain JA, Melamed A, Wright A, et al. Overall Survival Following Neoadjuvant Chemotherapy vs Primary Cytoreductive Surgery in Women With Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of the National Cancer Database. *JAMA Oncol.* 2017 Jan 1;3(1):76-82. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4411.
33. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016 Oct 1;34(28):3460-73. doi: 10.1200/JCO.2016.68.6907.
34. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol.* 2007 Oct;107(1):99-106. 28. PubMed PMID: 17602726.
35. Vergote I et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst ruptura in stage I invasive epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2001; 357: 176-82
36. Chan JK et al. Prognostic factors for high risk early-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008; 112 (10): 2202-10
37. Du Bois A et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC 2004) *Ann Oncol.* 2005; 16 Suppl 8: viii7-12
38. Bolis et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate. GICOG: Gruppo Interregionales Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *AnnOncol* 1995, 6: 887-893.
39. Vergote et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole abdominal irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992; 69: 741-749
40. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al. ; EMBRACE; kConFab Investigators; Cancer Genome Atlas Research Network. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA.* 2012 Jan 25;307(4):382-90. doi: 10.1001/jama.2012.20.
41. Trope et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploid as prognostic instrument. *Ann Oncology* 2000; 11: 281-288
42. Young et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: a randomized phase III trial of intraperitoneal 32 P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin a Gynecologic Oncology Group study. *JCO* 2003; 21 : 4350-4355.
43. Trimbos JB et al. (ACTION) Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 113-25.
44. Trimbos et al. ICON 1 + ACTION. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial : two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 05: 105-112.
45. Colombo et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 (ICON 1). 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: 125-131.

46. Bell et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynaecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol* 102 (2006) 432-439.
47. Mannel RS et al. A randomized phase III trial of iv Carboplatin and Paclitaxel x 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynaecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2011; 122 (1) : 89-94
48. Van del Burg et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1995; 332: 629-34.
49. Rose et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Eng J Med*, 2004; 351: 2489-97
50. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, et al. A randomised trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1986; 57: 1725-30.
51. Kaye SB, Lewis CR, Paul J., et al. Randomised study of two doses of cisplatin with cyclophosphamide in epithelial ovarian cancer. *Lancet* 1992; 340: 329-333
52. Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Br J Cancer* 1998;78: 1479-87.
53. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Eng J Med* 1996;334:1-6.
54. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced ovarian epithelial cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708.
55. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term followup confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13: S144-S8.
56. The ICON Collaborators. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet*. 1998 Nov 14;352(9140):1571-6.
57. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2000;18:106-15.
58. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet*. 2002 Aug 17;360(9332):505-15.
59. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3084-92. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3084-92.
60. Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal Therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel (GOG158) and update on GOG0182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13 (suppl 2):S149-S55.

61. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-91.
62. Pignata S, Scambia G, Savarese A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer: preliminary activity results of the MITO-2 phase III trial. *Oncology* 2009;76:49-54.
63. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 20;29(27):3628-35. doi: 10.1200/JCO.2010.33.8566.
64. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20;27(9):1419-25.
65. Du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 1;24(7):1127-35.
66. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer*. 2010 Nov;46(16):2905-12.
67. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2460-65.
GOG 0212: Paclitaxel or Polyglutamate Paclitaxel or Observation in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial or Peritoneal Cancer or Fallopian Tube Cancer → <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00108745?term=gog+0212&rank=1>
68. ICON8: Weekly Chemotherapy in Ovarian Cancer → <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01654146?term=weekly+paclitaxel+AND+ovarian+cancer&rank=24>
69. Study Comparing Weekly Versus Every 3 Week Chemotherapy in Patients With Ovarian Cancer (MITO-7) → <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00660842?term=weekly+paclitaxel+AND+ovarian+cancer&rank=29>
70. NCT01097746. A Phase II Trial of Bevacizumab With Carboplatin and Weekly Paclitaxel as First-Line Treatment in Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, and Fallopian Tube Carcinoma <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01097746?term=weekly+paclitaxel+AND+ovarian+cancer&rank=7>

71. Markman M. Consolidation therapy revisited: intravenous chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13 (suppl 2):204-7.
72. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 2009;347: 1331-38.
73. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 5003)
74. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S., et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1020–26
75. duPont NC, Brady MF, Burger RA, et al. Prognostic significance of ethnicity and age in advanced stage ovarian cancer: an analysis of GOG 218. *SGO Annual Meeting*. 2013; abstract 54.
76. Pignata S., Scambia G., Katsaros D., et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):396-405.
77. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer, or fallopian tube cancer: a Gynecologic Oncology group study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (18 suppl): LBA 1. Abstract.
78. Burger RA, Brady MF, Rhee J, et al: Independent radiology review of GOG218, a phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 29:337s, 2011 (suppl 15; abstr 5023)
79. Perren T, Swart AM, Pfisterer J, et al. ICON7: phase III randomized Gynaecologic Cancer Intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *Ann Oncol*. 2010;viii2Yviii3. LBA4 [abstract].
80. Kristensen G, Perren T, Qian W., et. al. Result of interim analysis of overall survival in the GCIG ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr LBA5006) [2011 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting].
81. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015
82. Kyrgiou M, Georgia Salanti G, Nicholas Pavlidis N, et al. Survival Benefits With Diverse Chemotherapy Regimens for Ovarian Cancer: Meta-analysis of Multiple Treatments. *J Natl Cancer Inst* 2006;98: 1655-63.

83. Rouzier R, Gouy S, Selle F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer*. 2017 Jan;70:133-142. doi:10.1016/j.ejca.2016.09.036
84. Armstrong DK, Bundy BN, Wenzel L et al Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:34-43.
85. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950-5.
86. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately highdose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volumen stage III ovarian carcinoma: an intregroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-7.
87. NCI clinical announcement, intraperitoneal chemotherapy, 2006.
http://ctep.cancer.gov/highlights/docs/clin_annc_010506.pdf
88. Lesnock JL, Darcy KM, Tian C, et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. *Br J Cancer*. 2013 Apr 2;108(6):1231-7. doi: 10.1038/bjc.2013.70
89. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD005340. doi: 10.1002/14651858.CD005340.pub3. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD005340
90. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950-5.
91. Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1155–63.
92. www.grupogeico.org/ES/investigacion_clinica/estudios_abiertos/NCIC_OV_21_GEICO_0902.aspx
93. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-Term Survival Advantage and Prognostic Factors Associated With Intraperitoneal Chemotherapy Treatment in Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(13):1460-1466. doi:10.1200/JCO.2014.55.9898.
94. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol*. 1994 Dec;12(12):2654-66.
95. Wright AA, Cronin A, Milne DE et al. Use and Effectiveness of Intraperitoneal Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26):2841-7. doi: 10.1200/JCO.2015.61.4776.
96. Cormio G, Rossi C, Cazzolla A, Resta L, Loverro G, Greco P, Selvaggi L. Distant metastases in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Mar-Apr;13(2):125-9.
97. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. ; participants of the 5th Ovarian Cancer Consensus Conference.. 5th Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup:

- Recurrent Disease. *Ann Oncol*. 2016 Dec 19. pii: mdw663. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27993805.
98. Harter P, du Bois A, Hahmann M et al: Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial. *Annals of Surgical Oncology* 2006;13:1702-10.
 99. Chi, D Mccaughty K, Diaz J et al: Guidelines and Selection Criteria for Secondary Cytoreductive Surgery in Patients with Recurrent, Platinum-Sensitive Epithelial Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2006;106: 1933-39.
 100. Tebes S, Sayer R, Palmer J et al: Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;106: 482-7.
 101. Markman M. Antineoplastic agents in the management of ovarian cancer: current status and emerging therapeutic strategies. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29:515–9.
 102. Parmar MK, Lederman JA, Colombo N and The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099–106.
 103. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin Compared With Paclitaxel and Carboplatin for Patients With Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in Late Relapse. *J Clin Oncol* 2011; 28:3323-3329.
 104. Aghajanian C, Blank S V, Goff BA, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039–45.
 105. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang Y V., Husain A, Blank S V. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015;139(1):10–6
 106. Bell D, Berchuck A, Birrer M, Chien J, Cramer DW, Dao F, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474(7353):609e15
 107. Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(3): 193e204.
 108. Ame JC, Spenlehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. *Bioessays*. 2004; 26(8): 882–93
 109. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005; 434(7035): 913e7.
 110. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt AN, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434(7035): 917e21.
 111. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30: 2654–63.

112. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):244-50. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2728
113. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol*. 2016 Feb;140(2):199-203. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.12.020.
114. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1382-92. doi: 10.1056/NEJMoa1105535
115. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):852-61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1
116. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1579-1589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X.
117. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2016 Nov 22;115(11):1313-1320. doi: 10.1038/bjc.2016.348.
118. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT, et al: Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the phase III SOLO2 study. 2017 Society of Gynecologic Oncologists Annual Meeting. Abstract LBA2. Presented March 14, 2017.
119. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. 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 Sep;18(9):1274-1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2. Epub 2017 Jul 25.
120. Pignata S, Scambia G, Bologna A. Et al Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35(29):3347-3353. doi: 10.1200/JCO.2017.73.4293. Epub 2017 Aug 21. PubMed PMID: 28825853.
121. Pignata S, Scambia G, Bologna A, et al. Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35(29):3347-3353. doi: 10.1200/JCO.2017.73.4293.
122. Monk BJ, Herzog T, Kaye S, et al Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer. *JCO* July 1, 2010 , 28 (19): 3107-3114

123. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* (2010) doi: 10.1093/annonc/mdq352
124. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12months) subpopulation of OVA301 phase III randomized trial). *Annals of Oncology* 2011; 22: 39-48.
125. Huinink WB, Lane SR, Ross GA. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 100–103.
126. Gordon et al. Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan *JCO* July 15, 2001; 19 (14): 3312-3322
127. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W on Behalf of the Doxil Study 30-49 investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gyn Onc* 2004; 95:1-8.
128. Gordon A, TenerielloM, Lim P et al. Phase III Trial of Induction Gemcitabine or Paclitaxel Plus Carboplatin Followed by Elective Paclitaxel Consolidation in Ovarian Cancer: Interim Analysis of Induction Chemotherapy. *Clinical Ovarian Cancer*; 2 (2) 2009:99–105
129. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized Phase III trial of Gemcitabine Compared with Pegylated Liposomal Doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Onc* 2007;25:2811-18
130. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer. *JCO* 2008 ; 26 (6): 890-896
131. Burguer RA, Still MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of Bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A Gynecologic oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;20:5165-70.
132. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT et al. Phase II Study of Bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;20:5180-6.
133. Gracia AA, Hierte H, Fleming G et al. Phase II Clinical Trial of Bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: A trial of the California, Chicago and Princess Margaret Hospital Phase II Consortia. *J Clin Oncol* 2008;26:76-82.
134. McGonigle Kf, Muntz HG, Vuky J et al. Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study. *Cancer* 2011;15:3731-40.
135. Pujade-Lauraine B E., Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with Chemotherapy for platinum recurrent ovarian cancer: The AURELIA Open-label randomized phase III trial. *JCO* 2014 1302-08
136. Poveda AM, Selle F, Hilpert F et al. Bevacizumab combined with Chemotherapy for platinum recurrent ovarian cancer: The AURELIA Open-label randomized phase III trial: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *JCO* 2015 3836-8

137. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-REported Outcome results from the open-label Phase III AURELIA Trial Evaluating Bevacizumab-Containing Therapy for Platinum Resistant Ovarian Cancer. JCO 2014 1309-16
138. Pfisterer J et al. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol 2006;24 (4699-4707)
139. Huinink WB, Gore M, Carmichael J, et al Topotecan Versus Paclitaxel for the Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer J Clin Oncol 1997; 15 (6): 2183.

ÍNDEX D'ACRÒNIMS

AUC Area under curve

BER *base excision repair*

CEO Càncer d'Ovari Epitelial

DSB *double-strand break*

FIGO Federació Internacional de Ginecologia i Obstetrícia

ECOG Escala del *Eastern Cooperative Oncology Group*

HR *Hazard ratio*

IC Interval de confiança

ILP Interval lliure de progressió

ILT Interval lliure de tractament

NA Neoadjuvència

PC Paclitaxel-carboplatí

PS *Performance status*

QT Quimioteràpia

SLP Supervivència Lliure de Progressió

SG Supervivència Global

TCGA *The Cancer Genome Atlas*

ICO L'Hospitalet

Hospital Duran i Reynals
Granvia de L'Hospitalet, 199-203
08908 L'Hospitalet de Llobregat

ICO Badalona

Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. del Canyet s/n
08916 Badalona

Hospital Arnau de Vilanova

Av. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida

ICO Girona

Hospital Doctor Trueta
Av. França s/n
17007 Girona

ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre

Hospital Joan XXIII
Carrer Dr. Mallafrè Guasch, 4
43005 Tarragona

Hospital Vall d'Hebron

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

Institut Català d'Oncologia

ico.gencat.cat
www.twitter.com/iconoticies
www.facebook.com/iconoticies

Institut Català de la Salut

ics.gencat.cat
www.twitter.com/icscat
www.facebook.com/icscat
www.youtube.com/icscat