

**COMPARACIÓN DEL USO DEL
BEVACIZUMAB CON LA
QUIMIOTERAPIA
INTRAPERITONEAL EN
PACIENTES INTERVENIDAS
DE CIRUGÍA PRIMARIA DE
CÁNCER DE OVARIO**

Grado en Medicina 2017-2023

Universitat Jaume I

Servicio de Ginecología y Obstetricia

H. General Universitario de Castellón

Autora: Carolina Balaguer Navarro

Tutores: María Teresa Climent Martí y José Antonio Lluca Abella

RESUMEN

Introducción:

El cáncer de ovario la tercera neoplasia ginecológica más frecuente con una alta tasa de mortalidad.

La pauta de tratamiento en cáncer de ovario avanzado consiste en una cirugía citorreductora primaria junto con quimioterapia intravenosa adyuvante.

El tratamiento ha sido motivo de controversia, debido a la presencia de otras alternativas como la quimioterapia intraperitoneal o terapia antiangiogénica (bevacizumab) que en adición a la quimioterapia intravenosa pudiesen mejorar la supervivencia global o supervivencia libre de progresión en dichas pacientes.

Objetivo:

Analizar si la quimioterapia intravenosa aislada sigue siendo la pauta de elección en pacientes con cáncer de ovario avanzado sometidas a cirugía primaria, o si la asociación de quimioterapia intraperitoneal o bevacizumab presenta algún tipo de beneficio en la SG o en el SLP.

Material y métodos:

Se realizó una búsqueda en PubMed y Cochrane de ensayos clínicos que comparasen dichas alternativas de tratamiento. El análisis estadístico se realizó mediante RevMan.

Resultados:

Existe un beneficio en la SLP con la adición de bevacizumab a la pauta de quimioterapia intravenosa, sin diferencias en la SG (SG: HR 0.94 IC (0.84-1.06); SLP: HR 0.76 IC (0.69-0.84). La quimioterapia intraperitoneal no mostró beneficio en SG ni en SLP (SG: HR 1.52, IC (0.59 - 2.05); SLP: HR 1.17, IC (0.73 - 1.88).

Conclusión:

Sería conveniente realizar más investigación para determinar si existe un perfil de paciente que pueda beneficiarse de estos tratamientos, además de determinar el fármaco y dosis óptima.

Palabras clave: cáncer de ovario, quimioterapia intraperitoneal, bevacizumab, supervivencia global, supervivencia libre de progresión.

ABSTRACT

Introduction:

Ovarian cancer is one of the most common gynecologic neoplasms with a high mortality rate. The treatment protocol for advanced ovarian cancer consists of primary cytoreductive surgery along with adjuvant intravenous chemotherapy. The treatment has been a subject of controversy, due to the presence of other alternatives such as intraperitoneal chemotherapy or antiangiogenic therapy (bevacizumab) that could improve overall survival or progression-free survival in addition to intravenous chemotherapy in these patients.

Objective:

The objective is to analyze whether isolated intravenous chemotherapy remains the standard of care in patients with advanced ovarian cancer undergoing primary surgery, or whether the addition of intraperitoneal chemotherapy or bevacizumab provides any survival or disease-free interval benefit.

Materials and methods:

A search was conducted through PubMed and Cochrane, selecting clinical trials that compared the treatment alternatives. The statistical analysis was performed using RevMan.

Results:

There is a benefit in PFS with the addition of bevacizumab to standard intravenous chemotherapy regimens, without differences in OS (OS: HR 0.94 CI (0.84-1.06); PFS: HR 0.76 CI (0.69-0.84). Intraperitoneal chemotherapy did not show benefits in either OS or PFS (OS: HR 1.52, 95% IC (0.59 - 2.05); PFS: HR 1.17, 95% IC (0.73 - 1.88).

Conclusion:

It would be convenient to conduct further research to determine if there is a patient profile that may benefit from these treatments, in addition to determining the optimal drug and dosage.

Keywords: advanced ovarian cancer, intraperitoneal chemotherapy, bevacizumab, overall survival, progression-free survival.

EXTENDED SUMMARY

Ovarian cancer is the third most common gynecological cancer with a very high mortality rate. Its 5-year survival prognosis is less than 20%.¹ The diagnosis of ovarian cancer is often delayed, with most patients (70-80%) being diagnosed in advanced stages of the disease.¹ The presentation of ovarian cancer is usually asymptomatic and nonspecific. The treatment of advanced ovarian cancer is based on performing cytoreductive surgery with the aim of complete resection (R0), followed by the administration of the standard adjuvant chemotherapy.

The chemotherapy treatment regimen has been a controversial topic over the years. The debate revolves around whether to administer the intravenous regimen alone (standard regimen) associated or not with intraperitoneal chemotherapy or other drugs such as bevacizumab.

There are randomized studies that examine the possibility of adding intraperitoneal chemotherapy to the standard intravenous regimen. However, there is no high-quality evidence to recommend intraperitoneal chemotherapy as the primary treatment for ovarian cancer.²

There is a high degree of controversy surrounding the intraperitoneal administration of chemotherapy treatment, as well as a lack of consensus among different clinical guidelines. Similarly, there has been debate over the incorporation of new antiangiogenic therapies into intravenous chemotherapy regimens, such as bevacizumab.

Bevacizumab is a monoclonal antibody, which is currently indicated in patients with advanced ovarian cancer along with intravenous chemotherapy, followed by maintenance bevacizumab until disease progression or up to a maximum of 15 months or unacceptable toxicity. It is especially recommended in patients with stage III and suboptimal surgery or stage IV.²

The objective of this meta-analysis is to analyze whether isolated intravenous chemotherapy remains the first-choice regimen in patients with advanced ovarian cancer undergoing primary surgery, or whether the addition of intraperitoneal chemotherapy or monoclonal antibody bevacizumab has any benefits in terms of survival or disease-free interval.

The study selection was conducted through the PRISMA flow diagram. The statistical analysis was performed using the software "Review Manager" (RevMan) version 5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020.

This systematic review will study two treatment branches:

- Branch 1: Intravenous chemotherapy vs. intravenous chemotherapy + intraperitoneal chemotherapy.
- Branch 2: Intravenous chemotherapy vs. intravenous chemotherapy with bevacizumab.

For the analysis of branch 1, two clinical trials were selected: Omali et al.²¹ and Yuanming et al.²². The forest plot shows the relationship between both clinical trials. It favors iv CT in terms of OS with an HR of 1.52, 95% CI (0.59 - 2.05; p = 0.76). Progression-free survival favors iv CT with an HR of 1.17, 95% CI (0.73 - 1.88; p = 0.51). However, there were no statistically significant differences.

Three randomized trials (GOG 104³⁸, GOG 114²¹, GOG 172¹⁶) and a meta-analysis¹⁴ comparing the addition of IP chemotherapy to IV chemotherapy regimen have shown a benefit in PFS and OS in this setting. However, due to their heterogeneity, either because they included a low number of patients, because the treatment regimens were not comparable, or due to their high toxicity, they were not implemented in daily practice.²⁴

For the analysis of branch 2, two clinical trials were selected: GOG218¹⁹ and ICON7²⁰. A forest plot was made regarding overall survival and another one on progression-free survival. The relationship between both shifted in favor of IV chemotherapy plus bevacizumab regarding OS with an HR of 0.94 95% CI (0.84-1.06; p=0.32) but without statistically significant differences. Progression-free survival shifted in favor of IV chemotherapy with bevacizumab with an HR of 0.76 95% CI (0.69-0.84; p<0.0019) with statistically significant differences.

Based on the analysis, we can conclude that Bevacizumab appears to improve PFS without improving OS. And IP CT does not show benefit in terms of survival or disease-free interval.

However, it may be that in a certain patient profile, these results are not extrapolatable because it appears that IP CT improves OS and PFS in patients with a good prognosis, and that bevacizumab seems to improve outcomes in patients with a poorer prognosis.

We can draw conclusions about which patient profile would benefit more from one type of treatment or another. The iv + ip CT regimens may be beneficial in young patients at diagnosis with few comorbidities and no post-surgical tumor residue. Administration of single-dose post-surgical IP CT has been reported to be a way to address the high toxicity related to IP treatment if applied over multiple cycles.

On the other hand, the addition of bevacizumab to the iv CT regimen may be beneficial in high-risk patients with comorbidities and post-surgical tumor residue.

Regarding the research question of the meta-analysis the evidence suggests that Bevacizumab has a higher benefit in terms of progression-free survival.

IP chemotherapy could be beneficial in a specific patient profile, however, in general terms, it does not show in our analysis a benefit in terms of overall survival and progression-free survival.

Despite the findings obtained in the meta-analysis, the need for further studies to establish the patient profile that would benefit from this treatment is reflected.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. OBJETIVOS.....	11
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
2.1. RAMA 1: QT IV + IP VS QT IV	12
2.1.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
2.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	12
2.1.3. PROCESO DE SELECCIÓN	12
2.2. RAMA 2: QT IV VS BEVACIZUMAB	13
2.2.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
2.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	13
2.2.3. PROCESO DE SELECCIÓN	13
2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	14
3. RESULTADOS.....	14
3.1. ESTUDIOS SELECCIONADOS.....	14
3.1.1. DIAGRAMA PRISMA RAMA 1	15
3.1.2. DIAGRAMA PRISMA RAMA 2	16
3.1.3. RIESGO DE SESGOS	17
3.1.4. RESULTADOS DE ESTUDIO	18
4. DISCUSIÓN.....	27
5. CONCLUSIÓN.....	31
6. BIBLIOGRAFÍA.....	32
7. ANEXOS	37
ANEXO I.....	37
ANEXO II	38
ANEXO III.....	38
ANEXO IV	39
ANEXO V.....	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características ramas 1 y 2	19
Tabla 2. Características clínico-patológicas	21
Tabla 3. QT ip vs bevacizumab según el perfil de paciente	27
Tabla 4. Resultados ensayos clínicos QT iv vs QT iv + ip.....	29

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama PRISMA ¹⁸ rama 1	15
Figura 2. Diagrama PRISMA ¹⁸ rama 2	16
Figura 3. Riesgo de sesgos	18
Figura 4. Forest plot rama 1 (QT iv + ip vs QT iv)	24
Figura 5. Forest plot rama 2 (QT iv vs QT iv + bevacizumab)	26

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular

ADN: ácido desoxirribonucleico

AFP: alfafetoproteína

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*

CIC: quistes de inclusión cortical

DU: dosis única

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

ESO: epitelio superficie del ovario

ETF: epitelio trompa de Falopio

ETV: enfermedad tromboembólica venosa

FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

GI: gastrointestinal

hCG: hormona gonadotrópica coriónica humana

HGSC: *High grade serous carcinoma*

HIPEC: quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

HTA: hipertensión arterial

HR: *hazard ratio*

IC: intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

IOTA: *International Ovarian Tumor Analysis Group*

IR: insuficiencia renal

KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

QT: quimioterapia (iv: intravenosa / ip: intraperitoneal)

QX: cirugía

RM: resonancia magnética

ROMA: *Risk of Ovarian Malignancy*

SBT: tumores serosos borderline

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SG: supervivencia global

SLP: supervivencia libre de progresión

STIC: lesiones serosa carcinomas intraepiteliales tubáricos

TEP: tromboembolismo pulmonar

TIC: carcinomas intraepiteliales tubáricos

TVP: trombosis venosa profunda

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la tercera neoplasia de origen ginecológico más frecuente con una tasa de mortalidad muy elevada. En España constituye un 47% de las muertes por tumores del aparato reproductor femenino pese a tener una prevalencia inferior al resto, siendo del 23%. Representa un 3'31% de todas las muertes por cáncer. Su pronóstico de supervivencia a los 5 años es inferior al 20%.¹

El diagnóstico es tardío, la mayoría de las pacientes (70-80%) se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad. La edad media de diagnóstico es entre los 50 y 59 años. Esta es considerada la única neoplasia en la que el diagnóstico precoz no ha avanzado en los últimos años.¹

Existen diversos tipos de cáncer de ovario según el origen histológico. El cáncer epitelial de ovario ocurre cerca del 90% de los casos y solo el 10% corresponde a los originados en las células germinales, células de los cordones sexuales y del estroma del ovario. Entre el 75-80% de los casos epiteliales de cáncer de ovario son de tipo histológico serosos, menos comunes son los mucinosos, endometrioides, de células claras, Brenner y los de estirpe indiferenciada.²

Respecto a la patogénesis del cáncer de ovario³, existen varios modelos los cuales han ido evolucionando:

1) Modelo Epitelio de la superficie ovárica y quistes de inclusión cortical³

La visión tradicional afirma que todos los subtipos de tumores comparten un origen en el epitelio de la superficie del ovario (ESO). Durante la ovulación, la ruptura folicular y la liberación de ovocitos provocan un trauma físico en la superficie del ovario, creando una brecha en el ESO que debe repararse. Durante la vida de una mujer, este proceso de daño y reparación se repite varias veces. Además del trauma físico, las células ESO están sujetas a citoquinas inflamatorias asociadas a la ovulación y especies reactivas de oxígeno que son capaces de dañar el ADN. La acumulación de daño en el ADN por parte de las células ESO puede aumentar su susceptibilidad a la transformación. Conforme la mujer envejece, la superficie ovárica desarrolla numerosas invaginaciones en el estroma cortical. Estas se pellizcan y quedan atrapadas dentro del estroma, formando "quistes de inclusión cortical" (CIC). Una vez dentro del ovario, las células epiteliales que recubren los CIC se exponen a hormonas que se cree que induce una "metaplasia" en un epitelio

más complejo parecido al de los órganos derivados de los conductos de Müller. Varias hormonas que actúan sobre el ovario tienen propiedades promotoras del crecimiento que pueden inducir la proliferación de células epiteliales dentro de los CIC. Si las células epiteliales también albergan daños en el ADN sin resolver, pueden ser objetivos principales para la transformación neoplásica, lo que finalmente da lugar al carcinoma de ovario.³

2) Modelo de dos vías³

Fue propuesto por *Shih y Kurman*⁷ en 2004 con el objetivo de integrar la mayoría de los hallazgos clínicos, histopatológicos, genéticos y moleculares relacionados con el cáncer de ovario. Intentaron explicar las diferencias en las frecuencias mutacionales de TP53 y KRAS observadas entre los tumores serosos borderline (SBT) y los carcinomas serosos. Los SBT comprenden un subconjunto de tumores serosos de ovario que no son invasivos, parecen desarrollarse a partir de cistoadenomas serosos benignos y progresan hacia un carcinoma seroso de bajo grado. El comportamiento indolente de los SBT contrasta marcadamente con el de los tumores serosos convencionales de alto grado, que se diseminan rápidamente y metastatizan temprano en su curso. Los SBT no albergan las mutaciones TP53 que son características de los carcinomas serosos de alto grado. Estas observaciones impulsaron la formulación de un nuevo modelo que clasifica todos los tumores de ovario como Tipo I o Tipo II.³

Los tumores de tipo I incluyen los carcinomas serosos, endometrioides, mucinosos, de células claras y de transición, con características de bajo grado, crecimiento lento y se pueden relacionar con lesiones precursoras ováricas benignas bien definidas.³

Los tumores de tipo II, se asocian con poca frecuencia con lesiones precursoras de ovario benignas. Se componen casi exclusivamente de carcinomas serosos de alto grado, pero también subtipos menos comunes: carcinomas epiteliales mixtos e indiferenciados.³

Las limitaciones de dicha teoría residen en que no se designa como surgen los tumores de tipo II y si existe una lesión precursora bien definida.

3) Vía de la trompa de Falopio para la patogénesis de los cánceres serosos de alto grado³

El origen de los tumores serosos de alto grado (tipo II) fue esclarecido gracias a estudios que investigaron la prevalencia del cáncer oculto de las trompas de Falopio en mujeres con mutaciones en el gen. Mujeres BRCA+ eligen someterse a una salpingooforectomía

bilateral para reducir el riesgo, después sus ovarios se examinan en busca de evidencia de cáncer oculto. Hasta hace poco, las trompas de Falopio no se examinaban de cerca después de tales cirugías y, por lo tanto, los cánceres de trompas en etapa temprana rara vez se detectaban.

Piek et al⁴ describieron por primera vez lesiones displásicas que se asemejan morfológicamente a HGSC en la trompa de Falopio en pacientes BRCA+ sometidas a una salpingooforectomía reductora de riesgo. La sección y el examen de las trompas de Falopio revelaron una alta incidencia (50 %) de displasia epitelial. En su estudio, Piek et al.⁴ detectaron que las regiones displásicas de ETF exhibieron un cambio hacia el fenotipo secretor, con pérdida completa de células ciliadas y la adquisición de capacidad proliferativa (indicada por inmunoreactividad Ki67). La fimbria se encuentra próxima al epitelio de la superficie del ovario y está expuesta al mismo microambiente inflamatorio. En el extremo fimbriado de la trompa, la mucosa tubárica interna se encuentra con la serosa tubárica externa que, a su vez, es continua e indistinguible del peritoneo. Por lo tanto, las células ETF transformadas, al principio de su progresión, pueden desprenderse y migrar a la superficie ovárica o directamente al peritoneo, con una afectación ovárica mínima. Esto podría explicar la existencia de algunos carcinomas peritoneales extraováricos.³

Kindelberger et al.⁵ documentó la aparición de carcinomas intraepiteliales tubáricos serosos (STIC) en 55 casos de cáncer seroso, no seleccionados para el estado BRCA. Los STIC se ubicaron predominantemente en la región fimbrial. Estos resultados sugieren que muchos tumores "ováricos" serosos de alto grado pueden en realidad ser de origen tubárico, surgiendo de la región distal de la trompa de Falopio, pero luego propagándose rápidamente al ovario cercano.

Medeiros et al.⁶ observaron tramos de células de tipo secretor que exhibían una fuerte inmunoreactividad p53, pero parecían no proliferativas e histológicamente benignas. Esta pérdida de células ciliadas recordaba las lesiones displásicas descritas por Piek et al.⁴ Esta fuerte inmunoreactividad p53 localizada en las fimbrias de mujeres normales proporciona la primera evidencia de que, en condiciones fisiológicas normales, las células epiteliales de las fimbrias experimentan daño genotóxico y desencadenan una respuesta de daño en el ADN. Se descubrió que la inmunoreactividad p53 ocurría con más frecuencia en las fimbrias donde también estaban presentes los STIC.

Lee et al.⁷ formuló un modelo de cáncer de ovario que incorpora la fimbria como un sitio de origen importante para los carcinomas serosos. Su modelo afirma que hay dos vías distintas que conducen a la aparición de tumores ováricos. La primera ruta es la ruta tradicional ESO-CIC. Esta vía correspondería a la de los tumores “Tipo I” de *Shih* y *Kurman*. La segunda vía involucra la fimbria de la trompa de Falopio, donde una combinación de mutación TP53 y estrés genotóxico conduce a la expansión clonal de células epiteliales secretoras, formando una lesión precursora preneoplásica o “firma p53”. Esta lesión en ausencia de TP53 funcional permiten que estas células adquieran una capacidad proliferativa, lo que facilita la progresión a TIC. Las STIC tienen la capacidad de diseminarse rápidamente, moviéndose desde la fimbria a las estructuras pélvicas adyacentes (p. ej., la superficie ovárica, la serosa uterina o las membranas peritoneales) o exfoliando hacia la cavidad peritoneal. Esta segunda vía conduce a la formación del “Tipo II” de *Shih* y *Kurman*.⁷

Este modelo de cáncer de ovario explica casi todos los aspectos de la enfermedad y, por primera vez, describe un modelo de patogenia para el carcinoma seroso. Las implicaciones clínicas de este modelo se revisaron recientemente³ y sugieren que se debe realizar un examen completo de la fimbria de las trompas de Falopio durante las evaluaciones anatomopatológicas de rutina de las muestras de salpingooforectomía.⁶

Independientemente de las diversas teorías en la patogenia del cáncer de ovario, los factores de riesgo conocidos para el cáncer de ovario son los siguientes:⁸

- Edad: el riesgo aumenta con la edad. La mayoría de las pacientes se diagnostican después de la menopausia.
- La obesidad: la asociación no está clara. Un IMC elevado se asocia al riesgo de desarrollar neoplasias.
- Endometriosis: ensayos clínicos demuestran su asociación con el tumor endometroide y el de células claras.⁹
- Grupo étnico: mujeres de herencia norteamericana, europea del norte o judía corren más riesgo de desarrollar cáncer de ovario.
- Antecedentes reproductivos:
 - Nuligestas. El parto reduce la incidencia ya que disminuye la estimulación ovárica y con ello el riesgo de desarrollar neoplasias.⁸
 - Menarquia temprana.
 - No utilización de anticoncepción hormonal (factor protector⁸)

- Infertilidad de etiología desconocida. La utilización de clomifeno ha sido considerada clásicamente como un factor de riesgo para desarrollar cáncer de ovario. Un estudio de reciente ¹⁰ no ha demostrado evidencia en que el tratamiento con clomifeno aumente el riesgo de cáncer de ovario.
- Afecciones genéticas:
 - Antecedentes familiares de cáncer de colon, mama u ovario: mutación en genes que ocasiona un síndrome hereditario de cáncer que aumenta el riesgo de cáncer ovárico.
 - Síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario: causado por mutaciones hereditarias en los genes *BRCA1* o *BRCA2*. Está vinculado a un mayor riesgo de cáncer de mama, ovario y trompa de Falopio. En las mujeres con el *BRCA1*, el riesgo de cáncer de ovario es de entre 35% y 70%. Las mujeres con mutaciones *BRCA2*, el riesgo es entre 10% y 30%.
 - Síndrome de Lynch, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Li-Fraumeni.

La forma de presentación del cáncer ovario se caracteriza por ser inespecífica. Generalmente, el cáncer de ovario suele ser asintomático y se manifiesta en estadios avanzados.² En el Anexo I. se muestra la estadificación FIGO y el TNM. Las masas anexiales son una forma frecuente de presentación. Otras manifestaciones clínicas son la secreción o sangrado vaginal, dolor o presión en área pélvica, sensación de hinchazón o dificultad al comer.

Ante la aparición de una masa anexial, se debe realizar un despistaje de malignidad. El proceso se inicia con una anamnesis y exploración física adecuadas. En la anamnesis, obtendremos información respecto a la paciente y a los factores de riesgo que pueda presentar de desarrollar cáncer de ovario. La exploración física, ha de realizarse una valoración del estado general, exploración abdominal para valorar ascitis y el tamaño de la tumoración, así como una exploración pélvica dirigida a evaluar tamaño y posibles signos de infiltración.²

A continuación, se procederá a realizar pruebas complementarias. No disponemos de ninguna prueba diagnóstica o estrategia clínica con valor predictivo, sensibilidad y especificidad del 100% para establecer la malignidad de una masa anexial, por lo que utilizaremos índices predictivos y probabilísticos asociados a la ecografía.² Las pruebas de imagen disponibles son:

- Ecografía transvaginal/abdominal.

Es de primera línea para el diagnóstico de las masas anexiales. Ninguna prueba de imagen ha demostrado mejor rendimiento diagnóstico que la ecografía en manos de ecografistas expertos.² Existen diferentes recursos para el diagnóstico ecográfico de masas anexiales sospechosas de malignidad:

- Patrón de reconocimiento: dependiente de la experiencia del examinador.
- Sistemas de puntuación: valoración más objetiva. Se emplean los criterios ecográficos de IOTA (Anexo III.).

- Resonancia magnética.

Recomendada en presencia de masas anexiales únicas sin carcinomatosis. Ayuda a mejorar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico en pacientes con masas anexiales indeterminadas detectadas en la ecografía vaginal o para caracterizar lesiones benignas.² Permite detectar con mayor facilidad la invasión a órganos pélvicos. Presenta una elevada especificidad (98%) frente al 87% de la TC. El valor predictivo positivo de la RM es del 44,18% frente al 6,81% de la TC.¹¹

- Tomografía computarizada.

Tiene utilidad en casos de masas sospechosas para el diagnóstico de extensión de la enfermedad, permitiendo visualizar metástasis a distancia y excluir cánceres sincrónicos de otros lugares que puedan alterar el manejo y tratamiento.² Está indicada cuando se sospecha diseminación o enfermedad avanzada.

- Marcadores tumorales.

No son pruebas de diagnóstico definitivos por su falta de precisión. Tampoco son útiles para la detección temprana de neoplasias, pero sí ayudan a orientar el diagnóstico de sospecha de malignidad y para el seguimiento en caso de enfermedad avanzada.²

Algunos de ellos son:

- Ca125: se pueden detectar niveles séricos elevados en el 50% de las pacientes en estadios iniciales y en el 80-90% de los estadios avanzados y puede elevarse en patologías benignas u otros factores externos.² Presenta una mayor sensibilidad en mujeres postmenopáusicas ya que algunas de las causas de falsos positivos son: menstruación, embarazo o endometriosis.

- HE4: se sobreexpresa en cánceres de ovario serosos y endometrioides. Su valor puede verse afectado en pacientes con IR. Presenta una sensibilidad y especificidad más elevada al combinarlo con el Ca 125.² Se emplea en mujeres premenopáusicas ya que su valor se incrementa con la edad.
- Ca19.9 y CEA: pueden elevarse en tumores de extirpe mucinosa y en tumores metastásicos de origen digestivo. En mujeres menores de 40 años aumenta la prevalencia de tumores no epiteliales, los cuales pueden elevar otros marcadores como la AFP y la b-hCG.²
- Estradiol e inhibina: elevados en los tumores de la granulosa. Son tumores funcionantes, pueden producir hormonas esteroideas debuta con signos de exceso estrogénico. Secretan proteínas como la inhibina, que pueden constituir un marcador diagnóstico específico.¹²
- Índice ROMA¹³: permite clasificar a las pacientes en la categoría de alto o bajo riesgo de detectar cáncer de ovario durante la cirugía de la masa ovárica. Es un cálculo matemático que utiliza:

- Los valores séricos de CA-125 y HE4.
- La edad.
- El estatus pre/postmenopáusico.

Una vez existe una alta sospecha de malignidad de la masa anexial, se procede al abordaje de esta. En las pacientes que se sometan a cirugía existen dos posibles estrategias:²

1. Estudio intraoperatorio: análisis histológico intraoperatorio con estadificación completa tras el diagnóstico de malignidad en el mismo acto quirúrgico.
2. Análisis diferido: realizar un estudio diferido de la masa anexial y en un segundo tiempo completar el tratamiento pertinente según el diagnóstico anatomopatológico final.

Ambas estrategias son válidas. No obstante, existe una tasa de error de diagnóstico mayor (20% en tumores borderline y un 5 - 10% en tumores malignos)³⁹ en el estudio intraoperatorio. Por lo que es preferible el análisis diferido.

Una vez confirmado histológicamente el diagnóstico de cáncer de ovario nos podremos encontrar ante dos situaciones:

- Cáncer de ovario inicial (FIGO I-II)

Se realizará en el mismo acto quirúrgico la resección y la valoración de extensión de la enfermedad. La realización de una toma para citología, histerectomía, anexectomía bilateral, omentectomía infracólica, biopsias peritoneales y linfadenectomía (pélvica y paraaórtica).²

La quimioterapia adyuvante a base de platino después de la cirugía de estadificación está indicada en estadios iniciales de tumores de alto riesgo de recidiva (IA/B de alto grado IC-IIA). Si no se realiza estadificación completa, se recomienda quimioterapia adyuvante.²

En el Anexo IV. se muestra el algoritmo de tratamiento de cáncer de ovario inicial extraído de la SEGO².

- Cáncer de ovario avanzado (FIGO III-IV)

Se realizará una CCR con el objetivo de exéresis completa de cualquier lesión tumoral visible sin dejar enfermedad residual macroscópica.² Los tipos de cirugía según el resto tumoral según el consenso Vancouver² se pueden clasificar en:

- Óptima: sin evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía (R0).
- Subóptima: con evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía (R1/R2).

La vía de abordaje de elección para la realización de una CCR es la laparotómica. De manera previa al inicio del procedimiento se ha de explorar de manera sistemática toda la cavidad abdominal y el espacio retroperitoneal para confirmar la posibilidad de CCR primaria óptima. La realización de una linfadenectomía sistemática en cáncer de ovario avanzado aumenta la morbilidad sin impacto en el pronóstico oncológico.^{2, 37}

El tratamiento quimioterápico tras la cirugía del cáncer de ovario avanzado está basado en la administración de quimioterapia basada en la combinación de carboplatino (AUC 5-6) y paclitaxel (175 mg/m²) cada 3 semanas durante 6 ciclos.²

Los casos de cáncer de ovario en los que la CCR primaria no esté indicada pueden beneficiarse de un tratamiento neoadyuvante de manera previa a la valoración de una

cirugía de intervalo. Esta consiste en la resección de la enfermedad tras haber administrado tres/cuatro ciclos de quimioterapia. No estaría indicada en aquellos tumores en los que pese al tratamiento quimioterápico no es posible conseguir una citorreducción óptima.

El tratamiento indicado del cáncer de ovario se debe establecer tras la valoración del caso clínico por un comité multidisciplinar de tumores ginecológicos.²

En el Anexo V. se muestra el algoritmo de tratamiento de cáncer de ovario avanzado².

La población a estudio en este metaanálisis son pacientes con cáncer de ovario avanzado que hayan sido intervenidas de CCR primaria con tratamiento quimioterápico adyuvante.

El régimen de tratamiento quimioterápico ha sido un tema controvertido con el paso de los años. El debate radica en si administrar la pauta intravenosa sola (régimen estándar) asociado o no a quimioterapia intraperitoneal o a otros fármacos como el bevacizumab aporta algún beneficio en término de supervivencia o de recidiva.

Existen tres estudios aleatorizados (GOG 104³⁸, GOG 114²¹ y GOG 172¹⁶) y un metaanálisis¹⁴ que han encontrado mejoras significativas en la SLP y SG con la adición de QT ip a la pauta intravenosa. Sin embargo, en un posterior estudio, la adición de quimioterapia intraperitoneal junto con quimioterapia intravenosa no mostró aumento de SG cuando comparaba las dos vías de administración (ip o iv) con la incorporación del bevacizumab¹⁵. El uso de QT ip se asoció a mayor toxicidad (astenia, neurotoxicidad y dolor abdominal). Por tanto, la quimioterapia intraperitoneal no es actualmente estándar de tratamiento.²

No existe evidencia de calidad actualmente para recomendar la quimioterapia intraperitoneal como tratamiento primario de cáncer de ovario.² La guía de la SEOM¹ reserva esta opción para pacientes muy seleccionadas (estadios III con enfermedad residual < 1 cm), siempre que no se emplee bevacizumab. La guía ASCO⁸ tampoco lo recomienda de rutina, pero lo contempla en este mismo escenario (especialmente si R0) y alerta de la necesidad de equipos expertos debido a su mayor toxicidad y tasa de abandono.

La guía clínica del cáncer de ovario de la NCCN¹⁶¹⁶, incluyen varias opciones para el tratamiento postoperatorio (dentro de las 6 semanas) en pacientes con cáncer epitelial de

ovario avanzado: quimioterapia intravenosa basada en platino, quimioterapia iv/ip basada en platino y quimioterapia ip basada en platino más bevacizumab. Ésta contempla una opción ip + iv para pacientes con enfermedad en estadio III con citorreducción óptima (residuo de menos de 1 cm).

El inicio de la utilización de los fármacos antiangiogénicos surgió de la necesidad de proporcionar una terapia de mantenimiento a las mujeres con cáncer de ovario avanzado una vez realizados los dos pasos iniciales de tratamiento: la cirugía y la administración de sus respectivos ciclos de quimioterapia. El objetivo de esta es eliminar cualquier resto de célula cancerosa que pueda haber quedado para así evitar la recidiva.¹⁷

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el VEGF. Se une a todas las isoformas del VEGF, bloqueando la unión de esta a sus receptores biológicos presentes en la superficie de las células endoteliales vasculares.¹⁷

La activación de los VEGFR se asocia con las actividades biológicas que favorecen la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales vasculares, siendo un elemento clave en los procesos de vascularización y neovascularización (asociados al desarrollo de tumores sólidos). El bloqueo de los receptores VEGF se asocia por tanto con la inhibición de la neovascularización tumoral y consecuentemente del crecimiento del tumor.¹⁷

La utilización de bevacizumab en combinación con QT iv se aprobó en 2011 para el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado en los casos en los que quedara residuo tumoral.¹⁷

Hoy en día está indicado en pacientes con cáncer de ovario avanzado junto a quimioterapia, seguido de bevacizumab de mantenimiento, se recomienda especialmente en pacientes con estadio III y cirugía subóptima o estadio IV.² Se administra en combinación con la QT durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de mantenimiento con bevacizumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable. La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas en perfusión intravenosa.¹⁷

Las guías incluyen regímenes que contienen bevacizumab como opciones para la quimioterapia de primera línea después de la CCR y mantenimiento. La SEGO² recomienda con un nivel de evidencia alto la utilización de bevacizumab junto a QT iv seguido de bevacizumab de mantenimiento en pacientes con estadio III y cirugía subóptima o estadio IV.¹⁶

Con lo expuesto anteriormente se evidencia el alto grado de controversia en torno al tratamiento quimioterápico, así como una falta de consenso entre las diferentes guías clínicas.

La importancia de realizar este metaanálisis radica en que solamente un 10-15% de las pacientes con cáncer de ovario avanzado alcanzará una remisión a largo plazo. El resto de las pacientes serán sometidas a pautas de tratamiento continuas dado el mayor riesgo de recaída.¹⁷ Por otro lado, existen pocos ensayos clínicos que comparen las diferentes líneas de tratamiento, así como la controversia en los resultados de cada uno de ellos.

Dada la elevada mortalidad que presenta el cáncer de ovario y el diagnóstico tardío de este, se ha realizado un metaanálisis en el que se abordará la posible ventaja de la utilización de quimioterapia intraperitoneal o del bevacizumab junto al régimen intravenoso en pacientes sometidas a cirugía primaria de ovario.

1.1. OBJETIVOS

El objetivo es analizar si la quimioterapia intravenosa aislada sigue siendo la pauta de primera elección en pacientes con cáncer de ovario avanzado sometidas a cirugía primaria, o si la quimioterapia intraperitoneal o el bevacizumab presenta algún tipo de beneficio en términos de SG o de SLP.

La pregunta clínica de investigación se desarrolló entorno al sistema PICO:

- Pacientes: mujeres con cáncer de ovario avanzado tras haber sido intervenidas de cirugía de citorreducción primaria.
- Intervención: adición de quimioterapia intraperitoneal o bevacizumab al tratamiento quimioterápico intravenoso.
- Comparación: el metaanálisis se encuentra dividido en dos ramas.
 - Rama 1: Quimioterapia intravenosa vs quimioterapia intravenosa + intraperitoneal.
 - Rama 2: Quimioterapia intravenosa vs quimioterapia intravenosa con bevacizumab.
- Resultados: SG y SLP.

El debate radica en si la utilización de quimioterapia intraperitoneal o la adición de bevacizumab refleja cambios en la SG y SLP.

Así pues, la pregunta de investigación es: “Comparación del uso del Bevacizumab con la quimioterapia intraperitoneal en pacientes intervenidas de cirugía primaria de cáncer de ovario”. A partir de esta, se establecerá una estrategia de búsqueda con el objetivo de obtener un análisis sobre que terapia es la más beneficiosa en este perfil de pacientes.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. RAMA 1: QT IV + IP vs QT IV

2.1.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La primera búsqueda se realizó en Pubmed y Cochrane con la introducción del término MESH. La estrategia de búsqueda empleada fue: “(((advanced ovarian cancer) AND (intravenous chemotherapy)) AND (intraperitoneal chemotherapy)) NOT (bevacizumab)”.

2.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: artículos en español e inglés, revisiones de libre acceso a partir del año 2016, pacientes intervenidas de CCR de cáncer de ovario y en estadios avanzados. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron: artículos que hablasen en líneas generales del cáncer de ovario, estudios que empleen HIPEC, neoadyuvancia o terapias antiangiogénicas.

2.1.3. PROCESO DE SELECCIÓN

El número de artículos encontrados en la primera búsqueda fue de 208 en Pubmed y de 8 artículos en Cochrane. Se estableció un filtro que solo incluyese artículos a partir de 2016 para obtener evidencia científica reciente. El resultado obtenido fue de 36 artículos en Pubmed y 4 artículos en Cochrane.

Tras realizar la segunda búsqueda, se aplicaron los filtros de “libre acceso”, “revisiones, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos” para limitar la búsqueda antes de realizar la selección final.

Los registros cribados fueron 9. Se excluyeron de Pubmed 4 por no ser de libre acceso y hablar sobre neoadyuvancia e HIPEC. Los excluidos de Cochrane fueron 3 por emplear

ácido tranexámico o estar repetido con la búsqueda de Pubmed. Los seleccionados que cumplieran los criterios fueron 3.

Una vez analizados los tres artículos obtenidos de la búsqueda final, se excluyó uno de ellos ya que no se ajustaba a las características buscadas por tratarse de un estudio randomizado en fase 2. La revisión final se realizó en torno a dos estudios.

2.2. RAMA 2: QT iv vs BEVACIZUMAB

2.2.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La primera búsqueda se realizó en Pubmed y Cochrane con la introducción del término MESH. La estrategia de búsqueda empleada fue: “((advanced ovarian cancer) AND (intravenous chemotherapy)) AND (bevacizumab)”.

2.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión y exclusión fueron: artículos en español e inglés, revisiones de libre acceso, sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos, pacientes intervenidas de CCR de cáncer de ovario en estadios avanzados. Los criterios de exclusión fueron: artículos que hablasen sobre el tratamiento del cáncer de ovario, que empleen HIPEC, neoadyuvancia, así como terapias antiangiogénicas que no fuesen bevacizumab, artículos sobre cáncer de ovario en fases iniciales.

2.2.3. PROCESO DE SELECCIÓN

Aplicada la estrategia de búsqueda, el número de artículos encontrados en la primera búsqueda fue de 39 en Pubmed y de 6 artículos en Cochrane. Se estableció un filtro que solo incluyese artículos a partir de 2011. El resultado obtenido fue de 32 artículos en Pubmed y 2 artículos en Cochrane.

Tras realizar la segunda búsqueda, se aplicaron los filtros de “libre acceso”, “revisiones, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos” para limitar la búsqueda antes de realizar la selección final.

Los registros cribados fueron 11. Se excluyeron de Pubmed 6 por no cumplir con los criterios de inclusión: empleaban terapia hipertérmica, nivolumab, neoadyuvancia, nivaparib o hablaban de líneas generales de tratamiento. El registro excluido de Cochrane

fue 1 por estar repetido con la búsqueda de Pubmed. El resultado final quedó reducido a 4 artículos que se ajustaban a las características buscadas.

En la selección final de artículos, se excluyó dos de ellos ya uno estaba repetido y otro empleaba el Bevacizumab de forma intraperitoneal. El metaanálisis se centró en dos artículos.

2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico tanto de la rama 1 como de la rama 2 se utilizó como medida de asociación entre la SG y la SLP, el cociente de riesgos. Los resultados se ilustraron en forma de gráficos “*forest plot*”. La diferencia entre los pacientes tratados con quimioterapia intravenosa e intraperitoneal y los tratados solo con quimioterapia intravenosa se estudiaron mediante un análisis de efectos aleatorios. La heterogeneidad de los estudios se evaluó mediante I^2 considerando un valor $<25\%$ como bajo, 50% intermedio y 75% como alta heterogeneidad. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando se obtuvo $p < 0,05$. Todos los análisis se han realizado mediante el programa informático “*Review Manager*” ((RevMan) versión 5.4.1, *The Cochrane Collaboration*, 2020).

3. RESULTADOS

3.1. ESTUDIOS SELECCIONADOS

Tras el proceso de cribado, los estudios incluidos en el metaanálisis serán 4, dos pertenecerán a la rama 1 (QT iv vs QT iv + QT ip), y dos correspondientes a la rama 2 (QT iv vs QT iv + bevacizumab).

3.1.1. DIAGRAMA PRISMA RAMA 1

El proceso de búsqueda y selección de los artículos que se incluyeron en el estudio se encuentra ilustrado en la Figura 1. Este se muestra mediante el diagrama de flujo PRISMA¹⁸.

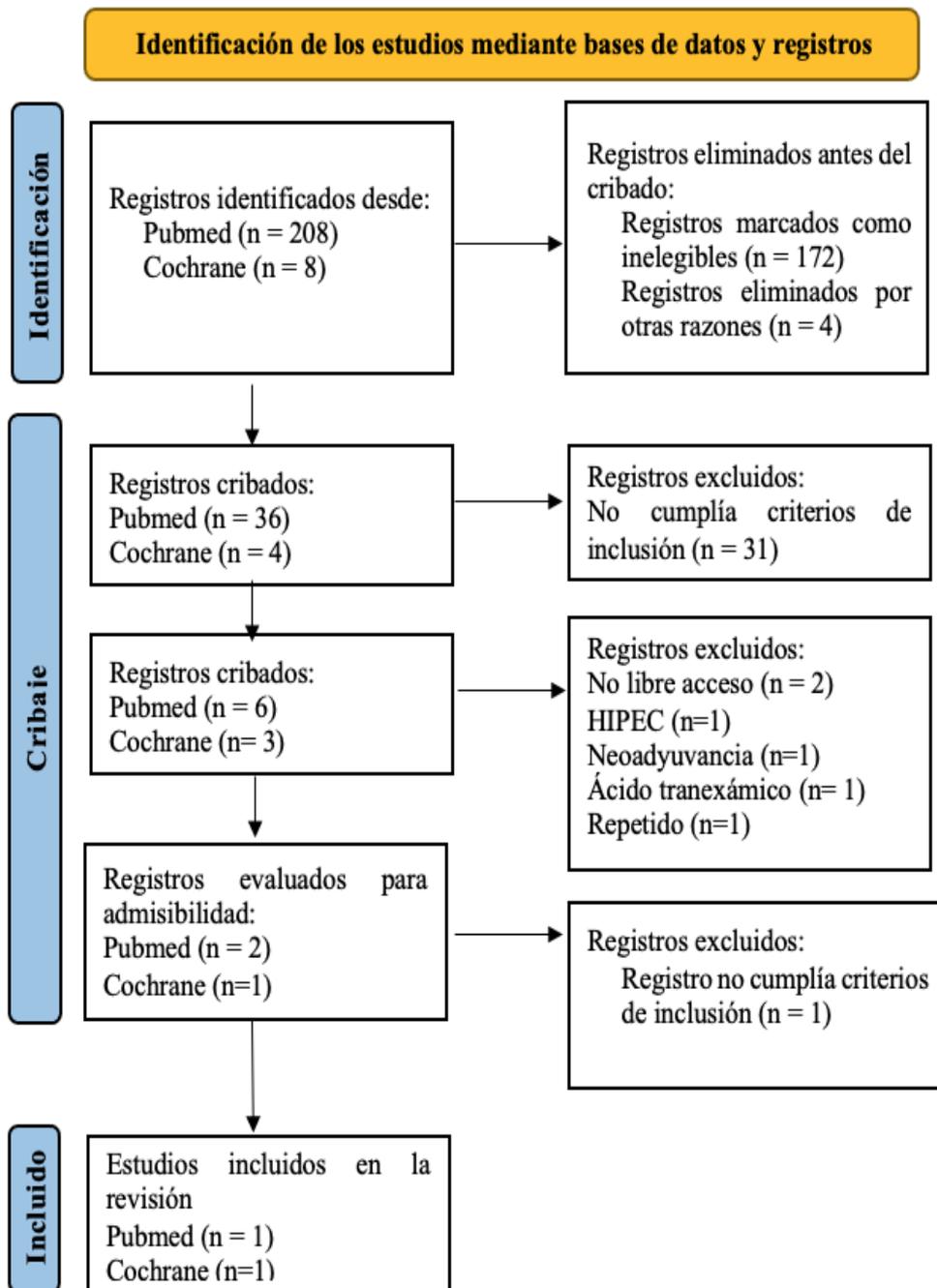


Figura 1. Diagrama PRISMA¹⁸ rama 1

3.1.2. DIAGRAMA PRISMA RAMA 2

En la Figura 2 se muestra el diagrama de flujo PRISMA¹⁸ correspondiente a la rama 2 de tratamiento evaluada.

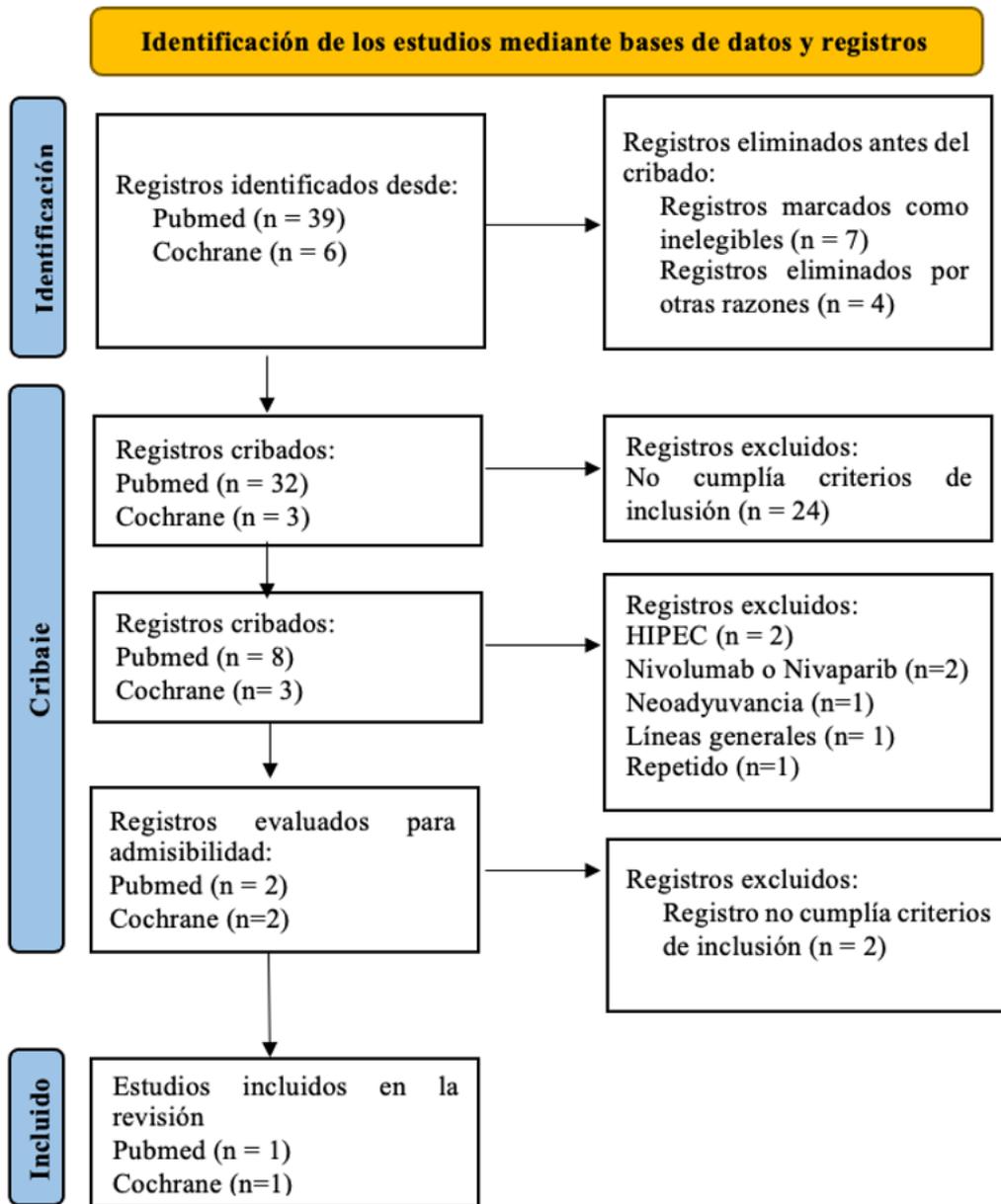


Figura 2. Diagrama PRISMA¹⁸ rama 2

3.1.3. RIESGO DE SESGOS

El riesgo de sesgos fue evaluado por medio del programa informático “*RevMan*”. Se evaluó los siguientes sesgos: de selección, realización, detección, desgaste e informe.

Las limitaciones de este metaanálisis se relacionaron principalmente con el número restringido de ensayos clínicos que se adaptasen a los criterios de inclusión. A pesar de ello, el riesgo de sesgo de informe es bajo en los cuatro ensayos.

Los ensayos clínicos de la rama 1 (QT iv vs QT iv + ip) son dos: Omali et al.²¹ y Yuanming et al.²².

En el estudio Omali et al.²¹ fue realizado a partir de la comparación de tres estudios realizados previamente por lo que el nivel de incertidumbre en cuanto al enmascaramiento de los investigadores no se encuentra claramente establecido es por ello por lo que se clasificó como un riesgo indeterminado.

El estudio Yuanming et al.²² presenta alto riesgo de sesgo de desgaste ya que hay pacientes que cambian de brazo de estudio durante el ensayo clínico. Este presenta un riesgo poco claro de selección ya que no se especifica si se realizó de forma randomizada.

Los ensayos clínicos de la rama 2 (QT iv vs QT iv + bevacizumab) son: GOG218¹⁹ e ICON7²⁰.

El estudio GOG218¹⁹ presentaba riesgo intermedio de sesgos de selección ya que reportó cambio de pacientes de un brazo de tratamiento a otro a causa de los efectos secundarios presentados durante este.

El estudio ICON7²⁰ reportó dos riesgos elevados de sesgo de detección y realización debido a que ni los pacientes ni los investigadores fueron enmascarados a la hora de asignar el brazo de tratamiento, así como el tipo de tratamiento concreto.

En la Figura 3 se puede observar el riesgo alto (rojo), intermedio (naranja) y bajo (verde) de cada estudio evaluando en ambas ramas con el tipo de sesgo correspondiente.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
GOG218 2019	+	?	+	+	+	+	
ICON7 2015	+	+	-	-	+	+	
Omali 2022	+	+	?	?	+	+	
Yuanming 2022	?	+	+	+	-	+	

Rama 2

Rama 1

Figura 3. Riesgo de sesgos

3.1.4. RESULTADOS DE ESTUDIO

La Tabla 1 muestra el diseño de los estudios, evaluando los grupos de tratamiento y los resultados de estos. La Tabla 2 se recogen las características clínico-patológicas de cada rama.

AUTOR	AÑO	OBJETIVO	BRAZOS	TOTAL	R0	SLP	SG
RAMA 1							
Yuanming Shen et al. ²²	2022	SLP + SG	Qx+ QT iv	378	224	21	73%
			Qx + QT ip + QT iv	85	26	19	81%
Omali Pitiyarachchi et al. ²¹	2022	SLP 10 años	Qx + QT iv	584		84	-
			Qx+ QT ip + QT iv	590	394	76	-
RAMA 2							
GOG218 ¹⁹	2019	SG/SLP	Qx+ QT iv + placebo	625	218	10'3	41'1
			Qx + QT iv + bevacizumab + placebo	625	205	11'2	40'8
			Qx + QT iv + bevacizumab	623	216	14'1	43'3
ICON7 ²⁰	2015	SG/SLP	Qx + QT iv	764	373	17'5	58'6
			Qx + QT iv + bevacizumab	764	361	19'9	58

Tabla 1. Características ramas 1 y 2

RAMA 1

AUTOR	BRAZOS	RESECCIÓN	FIGO	TRATAMIENTO	SLP	SG	TOXICIDAD
Yuanming Shen et al. ²² (2022)	Qx + QT iv (B) n = 378	R0 (n=224) R1 (n=154)	III (n=328) IV (n=50)	B) 3 o más de QT iv (paclitaxel 175 mg/m2 + carboplatino iv)	21 meses	73%	Completados 345/378
	Qx + QT ip + QT iv (A) n = 85 A1) n = 19 A2) n = 66	R0 (n=26) R1 (n=59)	III (n=77) IV (n=8)	A1) cisplatino 80 mg ip DU + 3 paclitaxel iv A2) 3 paclitaxel 175 mg/m2 iv + cisplatino 75 mg/m2 ip cada 3 semanas.	A1) 25 meses A2) 19 meses	A1) 78% A2) 81%	Completados A1) 19/19 A2) 62/66
Omali Pitiyarachchi et al. ²¹ (2022)	Qx + QT iv n = 584		III (n=584)	Cisplatino + paclitaxel (n=436) Cisplatino + ciclofosfamida (n=148)	Vivos >10 años con progresión de enfermedad (n=25) Vivos >10 años sin progresión de enfermedad (n=84)		Completado 109/584
	Qx + QT ip + QT iv n = 590	R0 (n=394) R1 (n=780)	III (n=590)	Cisplatino (IP) + ciclofosfamida (n=150) Cisplatino (IP) + paclitaxel (n=204) Cisplatino (IP) + carboplatino + paclitaxel (n=236)	Vivos >10 años con progresión de enfermedad (n=36) Vivos >10 años sin progresión de enfermedad (n=76)		Completado 112/590

RAMA 2

AUTOR	BRAZOS	RESECCIÓN	FIGO	TRATAMIENTO Y DOSIS	SLP	SG	TOXICIDAD
ICON7 ²⁰ (2015)	Qx + QT iv	R0 (n= 373) R1 (n= 175) R2 (>1cm) (n= 199) Inoperable (n=17)	I/IIA (n= 75) IIB/IIC (n= 70) III (n= 508) IV (n= 97)	6 ciclos de carboplatino iv + paclitaxel (175 mg/m2)	17'5	58'6	Sangrado mucocutáneo: 271 HTA: 136 Eventos tromboembólicos: 51 Eventos GI: 10
	Qx + QT iv + bevacizumab	R0 (n= 361) R1 (n= 194) R2 (>1cm) (n= 196) Inoperable (n=13)	I/IIA (n= 67) IIB/IIC (n= 70) III (n= 523) IV (n= 104)	6 ciclos de carboplatino iv + paclitaxel (175 mg/m2) + Bevacizumab (5-7 mg/kg) durante QT + 12 ciclos de 3 semanas	19'9	58	Sangrado mucocutáneo: 55 HTA: 16 Eventos tromboembólicos: 23 Eventos GI: 3
GOG218 ¹⁹ (2019)	CCR 1^a+ QT iv + placebo	R0/R1 (n=218) R2 (>1cm) (n=407)	III (n= 472) IV (n= 153)	Ciclos 1-6: Paclitaxel 175 mg/m2 iv + carboplatino iv Ciclos 7-22: Placebo cada 21 días	10'3	41'1	Eventos GI: 10 HTA: 43 Proteinuria: 4 Dolor: 251 Fiebre neutropénica: 21 Eventos tromboembólicos: 40
	CCR 1^a+ QT iv + bevacizumab + placebo	R0/R1 (n=205) R2 (>1cm): 420	III (n= 461) IV (n= 164)	Ciclos 1-6: Paclitaxel 175 mg/m2 iv + carboplatino + Bevacizumab 15 mg/kg iv cada 21 días Ciclos 7-22: Placebo cada 21 días	11'2	40'8	Eventos GI: 19 HTA: 101 Proteinuria: 4 Dolor: 254 Fiebre neutropénica: 30 Eventos tromboembólicos: 40
	CCR 1^a+ QT iv + bevacizumab	R0/R1 (n=216) R2 (>1cm) (n=407)	III (n= 458) IV (n= 165)	Ciclos 1-6: Paclitaxel 175 mg/m2 iv + carboplatino iv + Bevacizumab 15 mg/kg iv cada 21 días Ciclos 7-22: + Bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días	14'1	43'4	Eventos GI: 20 HTA: 140 Proteinuria: 12 Dolor: 286 Fiebre neutropénica: 27 Eventos tromboembólicos: 46

Tabla 2. Características clínico-patológicas

A partir de los cuatro estudios seleccionados, se realizó un análisis estadístico en el que se evaluó la SG y SLP de cada rama.

En la rama 1 se realiza una comparación entre las pautas de *QT iv* y *QT iv + QT ip*.

En el estudio Omali et al.²¹, se realizó un ensayo clínico a partir de datos extraídos de tres estudios previos los cuales comparaban el uso de la quimioterapia iv frente a la quimioterapia ip + iv (GOG 104³⁸, GOG 114²¹ y GOG 172¹⁶). El objetivo principal fue analizar la SLP a los 10 años, el secundario la SG. Las pacientes fallecidas a los 10 años fueron un 81% en ambas líneas de tratamiento. A los 10 años, las pacientes aleatorizadas en el grupo de QT iv sobrevivieron sin recurrencia un 14'1% mientras que en el grupo de QT ip + iv fue un 12'9% de las pacientes. El estudio muestra diferencias estadísticamente significativas en la SLP en las pacientes tratadas con QT ip + iv frente a las tratadas con QT iv, a favor del primer grupo. El HR fue de 0'225 IC 95% (0'118 – 0.429; $p < 0.001$). En lo referente a la SG, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los regímenes de QT iv y QT ip + iv. El HR fue de 0'654 IC 95% (0.235 – 1'819; $p = 0'415$).

Se encontraron características clínico-patológicas asociadas con la SLP: edad más joven, etapa temprana de diagnóstico, tumores de bajo grado, histología (seroso vs otros), citorreducción óptima, uso de QT ip, respuesta completa al tratamiento primario y buen estado funcional (ECOG, Anexo II.). El único factor pronóstico independiente que se identificó para $SLP \geq 10$ años fue una edad más joven al diagnóstico.²¹

En el estudio Omali et al.²², se reportó una mayor toxicidad hematológica, renal, gastrointestinal y dolor en las pacientes tratadas con QT ip + iv frente a QT iv.

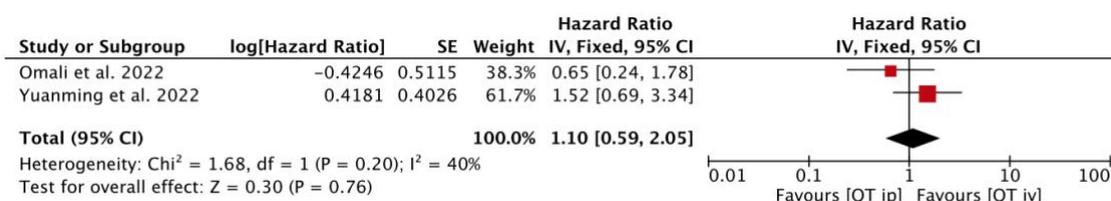
La edad parece verse relacionada con el menor número de comorbilidades o la diferente biología del tumor. En este estudio, se combinan tres ensayos clínicos, lo que permite un amplio número de pacientes con datos de seguimiento de 10 años. Al ser un análisis retrospectivo, existe una elevada heterogeneidad entre los regímenes farmacológicos de cada estudio. Los tipos de tratamiento varían dependiendo del estudio que se analice. Esta variabilidad en el tratamiento entre grupos dificulta las conclusiones del estudio ya que cuesta esclarecer si el beneficio proviene de la administración de QT ip o de la combinación de esta con ciclofosfamida, carboplatino o paclitaxel.

En el estudio Yuanming et al.²², se aleatorizó pacientes en dos grupos de tratamiento: grupo A (QT iv + ip) y grupo B (QT iv). El grupo A fue dividido en dos subgrupos: A1 (QT iv + QT ip dosis única) y A2 (QT iv + QT ip una dosis cada 3 semanas). No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en lo referente a la incorporación de la QT ip al régimen estándar del tratamiento del cáncer de ovario avanzado. La SG fue de un 75% en las pacientes tratadas únicamente con QT iv frente a un 78% (A1) y 81% (A2) en las tratadas con QT ip + iv. El HR fue de 1'519 IC 95% (0'687 – 3'356; p = 0.302). Respecto a la SLP, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, en el brazo de QT iv fue de 21 meses mientras que en los brazos de QT ip + iv fue de 25 meses (A1) y 19 meses (A2). El HR fue de 1'403 IC 95% (0'806 – 2'443; p = 0.231).

En el estudio Yuanming et al.²², las diferencias de toxicidad entre los brazos (A1, A2 y B) de tratamiento fueron similares, se reportó una diferencia en cuanto a efectos adversos entre el grupo A1 y el A2. En el grupo A1, se administró QT ip en dosis única en el momento de la cirugía y/o postoperatorio inmediato. No tuvo un efecto distintivo en la prolongación de la supervivencia en comparación con el grupo A2 o B. No obstante, demostró evitar algunas complicaciones del acceso peritoneal a largo plazo producidas en el grupo que recibió QT ip en dosis posteriores (grupo A2). Las complicaciones relacionadas con la administración de la QT ip (fuga anastomótica, hipertermia abdominal maligna) se vieron reducidas en el grupo A1 con respecto al A2. En el grupo A2, se reportaron complicaciones relacionadas con obstrucción intestinal y problemas del catéter. En el grupo B, las pacientes que no completaron los ciclos fueron por toxicidad hematológica. Por lo que el ensayo clínico sugiere que en caso de emplear un régimen de QT ip junto a la pauta estándar de QT iv sería más conveniente aplicarla en el régimen de una única dosis para así reducir los efectos tóxicos de esta. Se concluyó que la toxicidad fue similar en ambos grupos de tratamiento.²²

Se realizó un diagrama “*forest plot*” sobre la SG y otro sobre la SLP en el que se relacionan los resultados. En la Figura 4 (superior) la relación entre ambas se desplaza a favor de la QT iv en lo referente a la SG con un HR de 1.10 IC 95% (0'59 – 2'05; p = 0'76). En la Figura 4 (inferior), la SLP se desplaza a favor de la QT iv con un HR de 1'17 IC 95% (0'73 – 1'88; p = 0'51). Dicho desplazamiento a favor que la QT iv no es estadísticamente significativo.

SG



SLP

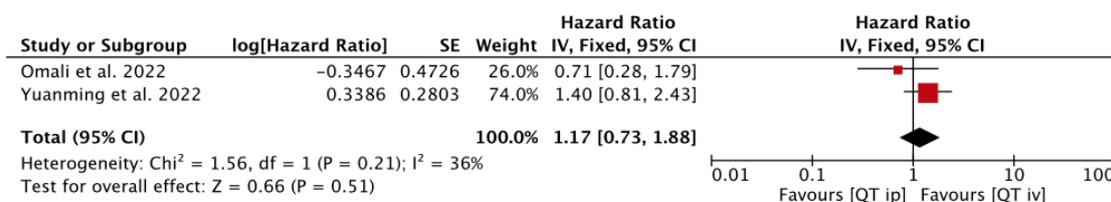


Figura 4. Forest plot rama 1 (QT iv + ip vs QT iv)

En la rama 2 en el que se compara la utilización de *quimioterapia intravenosa asociada o no a bevacizumab*. En el estudio GOG218¹⁹ se incluyeron pacientes con cáncer de ovario en estadio IV o con resección incompleta. Estas fueron aleatorizadas a recibir quimioterapia iv + placebo cada 21 días o quimioterapia iv + bevacizumab concurrente + placebo cada 21 días o quimioterapia intravenosa + bevacizumab concurrente + mantenimiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG de las pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con la QT iv. Se obtuvo una media de SG de 42'8 meses en los pacientes que recibieron QT iv respecto las que se administró QT iv+ bevacizumab concurrente + mantenimiento en la que la SG fue de 45'6 meses. En el grupo en el que se administró bevacizumab concurrente únicamente, la mediana de SG fue de 42'3 meses. El HR fue de 0'89 IC 95% (0'75-1'06; $p = 0'18$) sin diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, en lo referente a la SLP la media fue de 10'3 meses en el grupo control frente a 11'2 meses en el grupo con adición de bevacizumab concurrente y 14'1 meses con bevacizumab de mantenimiento. El HR fue de 0'717 IC 95% (0'625 – 0'825; $p < 0'001$) con diferencias estadísticamente significativas. Se demostró un incremento en la SLP en las pacientes tratadas con QT iv + bevacizumab concurrente + mantenimiento, pero sin diferencias en la supervivencia global, aunque con una tendencia a SG mayor en este último grupo (bevacizumab de mantenimiento).

En un análisis de subgrupo en el que se evalúan los siguientes marcadores pronósticos clínicos y patológicos conocidos: la edad, el estado funcional de GOG, el estadio III, el estadio III subóptimo más el estadio IV, la presencia o ausencia de ascitis, la histología y el grado, el tratamiento con cualquiera de los brazos que contenían bevacizumab de mantenimiento no se correlacionan con la supervivencia global.¹⁹

En cuanto a toxicidad y efectos adversos de los diferentes brazos de tratamiento se reportaron: cinco eventos hipertensivos, cuatro de los cuales correspondientes al brazo de mantenimiento con bevacizumab. Se identificaron dos casos adicionales de proteinuria que afectaron a dos pacientes tratadas en este mismo grupo junto con cinco ETV, incluido un ACV. Se reportaron tres TVP y una TEP en tres pacientes en el brazo concurrente con bevacizumab, sin mantenimiento. Se identificaron once eventos GI adicionales, seis ocurrieron en cuatro pacientes tratados con bevacizumab concurrente más mantenimiento. Hubo un paciente con mielodisplasia en el brazo concurrente con bevacizumab y otro con leucemia mieloide aguda en el brazo de control.¹⁹

En el estudio ICON7²⁰, pacientes con estadio IIB-IV o estadio I-IIa, grado 3 o con histología de células claras fueron aleatorizadas a recibir QT iv, con o sin bevacizumab. El uso de bevacizumab junto con la QT iv no incrementó la SG en la población del estudio. Se registró un beneficio en aquellos pacientes con mal pronóstico (estadio IV, estadio III sin operar o con residuo tumoral > 1 cm). La SG media fue de 58'6 meses en el grupo de QT iv y de 58 meses en el brazo en el que se añadió bevacizumab con un HR de 0'99 IC 95% (0'85 – 1'15). Sin embargo, se obtuvo un beneficio de 2'2 meses en la SLP en pacientes tratadas con bevacizumab. La media de SLP fue de 17'5 meses en el grupo de QT iv y de 19'9 meses en el grupo con bevacizumab con un HR de 0'81 IC 95% (0'7 – 0'94; p = 0'03). La evidencia sugirió una SG más prolongada en aquellos que habían recibido bevacizumab (p = 0,03). Por otro lado, existe un subgrupo de pacientes con residuo tumoral (> 1 cm) o estadio IV en el que se objetivó una ventaja en la SG con bevacizumab de 9'5 meses más.

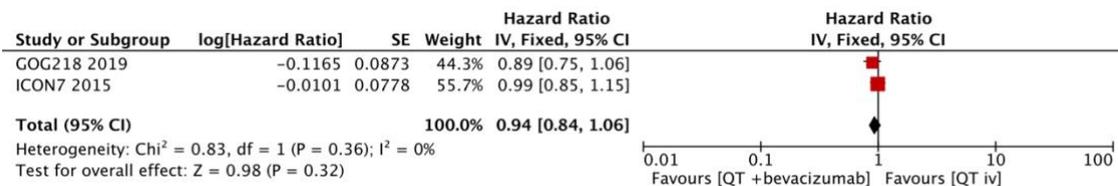
Respecto a los efectos adversos, el uso de bevacizumab se asoció con un aumento en el sangrado mucocutáneo, hipertensión de grado 2 o mayor, TVP de grado 3 y perforaciones GI de grado 3. Durante un seguimiento prolongado, se notificaron una fístula gastrointestinal, sarcoidosis y fractura de pie, todos en pacientes tratadas con

bevacizumab. Por otro lado, una hemorragia vaginal, en una paciente tratada con quimioterapia estándar.²⁰

Para la rama 2, se realizó un diagrama “forest plot” sobre la SG y SLP en el que se relacionan los resultados de ambos. En la Figura 5 (superior) se objetiva como la relación entre ambas se desplaza a favor de la QT iv en lo referente a la SG con un HR de 0’94 IC 95% (0’84 – 1’06; p = 0’32) pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Respecto a la SLP, en la Figura 5 (inferior) se observa cómo se desplaza a favor de la QT iv + bevacizumab con un HR de 0’76 IC 95% (0’69 – 0’84; p < 0’0019) con diferencias estadísticamente significativas.

SG



SLP

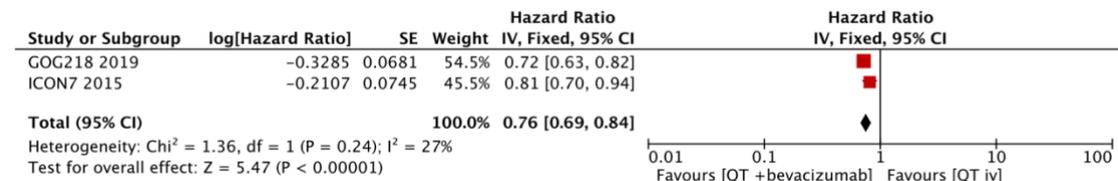


Figura 5. Forest plot rama 2 (QT iv vs QT iv + bevacizumab)

4. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este metaanálisis muestran que el tratamiento con quimioterapia intravenosa sigue siendo el *gold estándar*. Sin embargo, las evidencias sugieren que la adición de bevacizumab podría resultar beneficioso en términos de SLP en determinado perfil de pacientes. Sin embargo, no existen diferencias significativas en lo que respecta a la SG. La adición de QT ip no ha mostrado beneficios significativos en términos generales de SG ni SLP. No obstante, estos resultados se aplican a rasgos generales (pacientes en estadio FIGO III o IV) sin tener en cuenta las características clínico-patológicas de cada paciente.

Evaluando los resultados de los estudios incluidos y evidencia científica previa podemos extraer conclusiones sobre qué perfil de pacientes se beneficiarían más de un tipo u otro de tratamiento. Las pautas de QT iv + QT ip podrían resultar beneficiosas en pacientes de edad joven al diagnóstico con pocas comorbilidades, sin residuo tumoral postquirúrgico, como muestra el análisis de Omali et al.²². La QT ip a dosis única postquirúrgica reportó ser la forma mediante la cual se resolvía el problema relacionado con la elevada toxicidad del tratamiento intraperitoneal si se aplicaba durante varios ciclos.

Por otro lado, la adición de bevacizumab al régimen de QT iv podría resultar beneficioso en pacientes de alto riesgo, con comorbilidades y residuo tumoral postquirúrgico. Respecto a la dosis, es preferible administrar una dosis concurrente en lugar de bevacizumab de mantenimiento. Ambos estudios analizados reportaron una menor toxicidad si se administraba de esta manera.

En la Tabla 3 se puede observar una propuesta de elección de tratamiento según el perfil de paciente.

QT iv + QT ip	QT iv + bevacizumab
Edad joven al diagnóstico	Pacientes de alto riesgo
Pocas comorbilidades	Comorbilidades
Sin residuo tumoral post-qx	Residuo tumoral post-qx
Dosis única ip post-qx	Dosis concurrente

Tabla 3. QT ip vs bevacizumab según el perfil de paciente

A pesar de las conclusiones extraídas, aún quedan muchos problemas por resolver como cuál es el régimen, las dosis óptimas para la población o cómo manejar los efectos secundarios.

En el estudio GOG 172²⁶ hubo un beneficio marcado en la SG (65'6 meses QT iv + ip vs 49'7 meses QT iv) con un HR de 0'75 IC 95% (0'58 – 0'97; p = 0'03) con diferencias estadísticamente significativas a favor de la QT ip. No obstante, solo un 42 % de las pacientes de esta rama recibieron los 6 ciclos previstos, debido a la toxicidad (hematológica, gastrointestinal, renal y dolor) asociada a la administración ip y el impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes. En lo referente a la SLP se obtuvo un beneficio mayor con la adición de QT ip (23'8 meses vs 18'3 meses) con un HR de 0'80 IC 95% (0'64 – 1'00; p = 0'05) pero sin diferencias estadísticamente significativas.

En el estudio Yuanming et al.²² no hubo una clara mejoría en cuanto a SG con la adición de QT ip. Las complicaciones de la quimioterapia intraperitoneal se redujeron en comparación con estudios realizados previamente a este (GOG 172²⁶).

Recientemente los resultados del estudio iPocc²⁵ han reabierto en parte este debate. En este se comparó la combinación de QT iv o QT iv + ip, en pacientes en estadios II-IV con cirugía óptima o subóptima. La administración de QT ip mejoró la SLP con un HR 0'43 (p= 0'001) lo que no se tradujo en un beneficio en SG con un HR de 1.04 (p = 0'87). La toxicidad \geq G3 fue similar en ambos brazos, salvo por los problemas derivados del catéter y una mayor tasa de dolor abdominal con la QT ip. Quizás esta podría ser una estrategia adecuada en un escenario donde no se pueda plantear un mantenimiento con bevacizumab.

A partir de los resultados obtenidos, podemos concluir que sigue existiendo controversia en lo referente a la adición de QT ip a la pauta de tratamiento iv. Podemos observar en la Tabla 4 un resumen con los análisis estadísticos obtenidos y el tipo de QT + dosis de los ensayos clínicos que valoran la adición de QT ip en los últimos años.

RAMA 1	PAUTA QT ip	SLP (HR; IC 95%)	SG (HR; IC 95%)
GOG 172²⁶	IV: paclitaxel 135 mg		
	+	0'80 (0'64 – 1'00) p = 0'05	0'75 (0'58–0'97) p = 0'03
	IP: cisplatino 100 mg		
Yuanming et al.²²	IV: carboplatino		
	+	0'225 (0'118 – 0.429) p < 0.001	0'654 (0.235 – 1'819) p = 0'415
	IP: cisplatino 80 mg ip DU o 75 mg/m ² ip cada 3 sem		
Omali et al.²¹	IV: ciclofosfamida iv o paclitaxel iv o carboplatino + paclitaxel iv		
	+	1'403 (0'806 – 2'443) p = 0'231	1'519 (0'687 – 3'356) p = 0'302
	IP: cisplatino		
iPoc²⁵	IV: paclitaxel 80 mg/m ²		
	+	0'43 p= 0'001	1.04 p = 0'87
	IP: carboplatino AUC 6		

Tabla 4. Resultados ensayos clínicos QT iv vs QT iv + ip

La utilización de diferentes esquemas de QT ip parece estar relacionada con el aumento de la SG y SLP en las pacientes. El estudio GOG 172²⁶ emplea pautas de: paclitaxel 135 mg iv + cisplatino 100 mg ip es el que presenta una mejoría superior en cuanto a SG (65'6 meses QT iv + ip vs 49'7 meses QT iv). Sin embargo, Yuanming et al.²² emplea dosis de cisplatino ip de 80 mg en el brazo experimental sin mejoría en la SG por lo que quizás el beneficio proviene de una mayor dosis (100 mg) como la empleada en GOG 172²⁶.

En términos de SLP, la dosis administrada de QT ip no parece interferir en un aumento de esta. El beneficio en meses es muy similar tanto en el estudio GOG 172²⁶ (5 meses más respecto al grupo de QT iv) como en Yuanming et al.²² (4 meses más respecto al grupo de QT iv). En el estudio Omali et al.²¹, no se obtuvo beneficio en términos de SLP. No obstante, las diferencias estadísticamente significativas se obtuvieron únicamente en el ensayo de Yuanming et al.²².

En lo referente a la incorporación de bevacizumab al tratamiento QT iv, en 2011, se publicaron los resultados de los dos ensayos clínicos: GOG218¹⁹ e ICON7²⁰. Estos

mostraron un aumento significativo SLP cuando se añadió bevacizumab a la QT adyuvante con carboplatino y paclitaxel.

La diferencia general de supervivencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, sí que se observó una mejoría con la adición de bevacizumab en un grupo concreto de pacientes de alto riesgo (con enfermedad residual postquirúrgica). Parece existir una asociación entre el aumento de la gravedad de la enfermedad y un mayor beneficio de la adición de bevacizumab.

Las conclusiones extraídas del estudio ICON7²⁰ sugieren que es necesaria una carga tumoral residual para permitir que el bevacizumab ejerza un efecto beneficioso.

Las conclusiones obtenidas fueron lo suficientemente relevantes como para que se incluyese la adición de bevacizumab en pacientes que cumplieren características de alto riesgo (pacientes con estadio III y cirugía subóptima o estadio IV).

No obstante, aún no existen suficientes ensayos clínicos que hablen de que dosis de bevacizumab es la más adecuada o de si es más eficaz en dosis única o de mantenimiento. Además, tampoco existe evidencia publicada que analicen la incorporación de bevacizumab como tratamiento inicial en cáncer de ovario avanzado si no como terapia en pacientes con recaídas.

Existe un ensayo GOG 25¹⁵ compara la QT iv (carboplatino iv) con la QT ip (carboplatino o cisplatino) a dosis similares añadiendo bevacizumab a ambos brazos de tratamiento. En lo referente a la SLP de carboplatino iv vs carboplatino ip, el HR fue de 0'92 IC 95% (0'75 – 1'13) y para carboplatino iv vs cisplatino ip fue de 0'97 IC 95% (0'79 – 1'19). Por otro lado, la SG de carboplatino iv vs carboplatino ip el HR fue de 0'949 IC 95% (0'79 – 1'12) y carboplatino iv vs cisplatino ip fue de 1'05 IC 95% (0'88 – 1'24). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el régimen iv y cualquiera de ambas líneas ip en SLP ni en SG al comparar la QT iv con la QT ip a unas dosis similares cuando se añadía bevacizumab a ambos brazos, ni siquiera en el grupo sin enfermedad residual. Además, la administración de cisplatino ip fue más tóxica.

Las limitaciones del metaanálisis residen en la falta de evidencia científica suficiente como para extraer conclusiones que permitan trasladar a la práctica clínica dichas alternativas de tratamiento. Los estudios seleccionados no establecen qué perfil de paciente se beneficiaría de la adición de QT ip o bevacizumab a la pauta de QT iv.

Los hallazgos obtenidos reflejan las fortalezas del metaanálisis: el beneficio en la SLP de la adición de bevacizumab a la pauta de QT iv en pacientes con residuo tumoral postquirúrgico. A pesar de que los resultados en cuanto a la QT ip no son prometedores, la evidencia científica previa muestra un posible beneficio de la adición de esta en determinado perfil de pacientes por lo que sería conveniente realizar más investigación para poder trasladarlo a la práctica clínica.

5. CONCLUSIÓN

Los hallazgos obtenidos objetivan que la QT ip asociada a la QT iv no muestra beneficios en términos de SG y SLP. Sin embargo, la evidencia muestra un posible beneficio de esta en un determinado perfil de pacientes. No obstante, los ensayos clínicos existentes que analizan la adición de QT ip a la pauta estándar de QT iv no presentan evidencia suficiente como para trasladarlas a un perfil de paciente en la práctica clínica. El número de pacientes es mínimo y la dosis a administrar no se encuentra esclarecida. Queda reflejada la necesidad de realizar más estudios para establecer si existe un perfil de paciente que se beneficiaría de dicho tratamiento.

A partir de los estudios analizados, se elabora una propuesta de perfil de paciente que se beneficiaría de la adición de QT ip: pacientes jóvenes al diagnóstico, con pocas comorbilidades y sin residuo tumoral postquirúrgico. La edad menor al diagnóstico implica menores comorbilidades y, por tanto, menor riesgo de complicaciones relacionadas con el régimen ip (toxicidad hematológica, renal, gastrointestinal y dolor).

La adición de bevacizumab a la pauta de QT iv estándar resulta beneficiosa en términos de SLP especialmente en pacientes con residuo tumoral postquirúrgico en dosis concurrente.

Dadas las conclusiones extraídas en el metaanálisis y demostrado el beneficio de la adición QT ip o bevacizumab a las pautas de QT iv en determinado perfil de pacientes, sería conveniente realizar más investigación relacionada con dichas líneas de tratamiento para así establecer el tipo de paciente que se beneficiaría de cada línea de tratamiento, así como la dosis y fármaco a utilizar.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Ventura. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM: Sociedad Española [Internet]. Seom.org. Disponible en: <http://seom.org>
2. “Oncoguía SEGO: Cáncer de ovario 2022”. ISBN: 978-84-09-37928-6
3. Karst AM, Drapkin R. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *J Oncol* [Internet]. 2010; 2010:932371. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/932371>
4. Piek JMJ, Van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJJ, Menko FH et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *Journal of Pathology*. 2001;195(4):451-456. doi: 10.1002/path.1000
5. D. W. Kindelberger, Y. Lee, A. Miron, et al., “Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship,” *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 31, no. 2, pp. 161–169, 2007.
6. F. Medeiros, M. G. Muto, Y. Lee, et al., “The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome,” *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 30, no. 2, pp. 230–236, 2006.
7. Y. Lee, A. Miron, R. Drapkin, et al., “A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube,” *Journal of Pathology*, vol. 211, no. 1, pp. 26–35, 2007.
8. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Ovarian Cancer, risk factors. Available from Cancer.net
9. Králíčková M, Laganà AS, Ghezzi F, Vetvicka V. Endometriosis, and risk of ovarian cancer: what do we know? *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2020;301(1):1–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05358-8>
10. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019;6:CD008215. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008215.pub3/e/pdf/full>

11. Sánchez MC, Sáenz J, Ostiz S. Manejo multidisciplinar del cáncer epitelial de ovario: Diagnóstico radiológico. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2011;34(2):275–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/s1137-66272011000200013>
12. Torres Morcillo C, Delgado Espárrago L, Couso González A. Tumor de células de la granulosa del ovario de tipo adulto: revisión de 7 casos. *Clin Invest Ginecol Obstet* [Internet]. 2019;46(1):28–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2018.11.001>
13. Bandiera E, Romani C, Specchia C, Zanotti L, Galli C, Ruggeri G, Tognon G, Bignotti E, Tassi RA, Odicino F, Caimi L, Sartori E, Santin AD, Pecorelli S, Ravaggi A. Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(12):2496-506.
14. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Data- base Syst Rev* 2011;11:CD005340.
15. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019;37(16):1380–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.01568>
16. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian cancer, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2021;19(2):191–226. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2021.0007>
17. González Macías M^a., Martínez Bautista M^a. & Muñoz Muñoz N. (2012). Bevacizumab en cáncer de ovario. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71. doi: 10.1136/bmj. n71
19. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019;37(26):2317–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.01009>

20. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(8):928–36. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00086-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8)
21. Pitiyarachchi O, Friedlander M, Java JJ, Chan JK, Armstrong DK, Markman M, et al. What proportion of patients with stage 3 ovarian cancer are potentially cured following intraperitoneal chemotherapy? Analysis of the long term (≥ 10 years) survivors in NRG/GOG randomized clinical trials of intraperitoneal and intravenous chemotherapy in stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2022;166(3):410–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.07.004>
22. Shen Y, Tang S, Xu J, Xie X, Chen Z. Modified intraperitoneal chemotherapy without bevacizumab as a first-line therapy for newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer-two centers' experiences. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022; 9:846352. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.846352>
23. Monk BJ, Chan JK. Is intraperitoneal chemotherapy still an acceptable option in primary adjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer? *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28(suppl_8): viii40–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx451>
24. Oncosur G. Cáncer de OVARIO [Internet]. *Oncosur.org*. [citado el 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.oncosur.org/images/guias/pdf/guia-oncosur-de-cancer-de-ovario.pdf?v=20230203111818>
25. Fujiwara K, Nagao S, Yamamoto K, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, et al. A randomized phase 3 trial of intraperitoneal versus intravenous carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel in patients with ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma (a GOTIC-001/JGOG-3019/GCIG, iPocTrial). Phoenix, Arizona: 2022 SGO Annual Meeting on Womens' Cancer; 2022.

26. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin, and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;354(1):34–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052985>
27. Roett, M. A. & Evans, P. (2009). Ovarian cancer: an overview. *American Academy of Family Physicians*, 80(6), 609-616.
28. Gamarra Cabeza, E., Poveda Ayora, M. M., & Sánchez Sabando, J. (2021). Controversias en el manejo del cáncer de ovario. *Oncología (Ecuador)*, 14(3-4). Recuperado a partir de <https://www.roe-solca.ec/index.php/johs/article/view/283>
29. Lietz AP, Weaver DT, Melamed A, Rauh-Hain JA, Wright JD, Wright AA, et al. Potential survival benefits from optimized chemotherapy implementation in advanced ovarian cancer: Projections from a microsimulation model. *PLoSOne* [Internet]. 2019;14(9): e0222828. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0222828>
30. Shi T, Jiang R, Pu H, Yang H, Tu D, Dai Z, et al. Survival benefits of dose-dense early postoperative intraperitoneal chemotherapy in front-line therapy for advanced ovarian cancer: a randomised controlled study. *Br J Cancer* [Internet]. 2019;121(5):425–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-019-0543-1>
31. Shi T, Jiang R, Pu H, Yang H, Tu D, Dai Z, et al. Addition of intraperitoneal cisplatin and etoposide to first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: a randomised, phase 2 trial. *Br J Cancer* [Internet]. 2018; 119:12–18. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0036-7>
32. Bevacizumab and Intravenous or Intraperitoneal Chemotherapy in Treating Patients with Stage II-III Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer.
33. Du F, Li P, Chen J, Gong Z, Chi C, Hu B, et al. Adjuvant chemotherapy with bevacizumab (i.p.) can prolong survival time of patients with advanced ovarian cancer after cytoreduction. *Neoplasma* [Internet]. 2017;64(1):108–13. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4149/neo_2017_113
34. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *ObstetGynecolSurv* [Internet]. 2012;67(5):289–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/ogx.0b013e3182547170>
35. Monk BJ, Randall LM, Grisham RN. The evolving landscape of chemotherapy in newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ*

- Book [Internet]. 2019;39(39): e141–51. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1200/EDBK_239007
36. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
 37. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms: A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol* 2017;35 suppl:abstr 5500.
 38. 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; 335:1950–1955
 39. Ratnavelu NDG, Brown AP, Mallett S, Scholten RJPM, Patel A, Founta C, et al. Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early-stage ovarian cancer in suspicious pelvic masses. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3(3):CD01036

7. ANEXOS

7.1. Anexo I. Estadificación FIGO y TNM²

FIGO		TNM
Estadio I		T1-N0-M0
IA	Tumor limitado a un ovario/trompa (No tumor en superficie, ni en ascitis o lavado peritoneal)	T1a-N0-M0
IB	Tumor limitado a ambos ovarios/trompas (No tumor en superficie, ni en ascitis o lavado peritoneal)	T1b-N0-M0
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios/trompas y alguno de los siguientes:	T1c-N0-M0
IC1	Rotura quirúrgica de la cápsula	T1c1-N0-M0
IC2	Rotura preoperatoria de la cápsula o implantes en superficie de ovario o trompa	T1c2-N0-M0
IC3	Celularidad maligna en ascitis o lavado peritoneal	T1c3-N0-M0
Estadio II	Afectación tumoral limitada a la pelvis	T2-N0-M0
IIA	Afectación y/o implantes en útero, ovarios y/o trompas de Falopio (según primario)	T2a-N0-M0
IIB	Afectación de otros órganos pélvicos intraperitoneales	T2b-N0-M0
Estad. III	Afectación más allá de la pelvis con/sin metástasis ganglionares	
IIIA1	Afectación ganglionar (sin afectación peritoneal)	T1/2-N1-M0
IIIA1(i)	Metástasis ≤10 mm	
IIIA1(ii)	Metástasis >10 mm	
IIIA2	Afectación peritoneal microscópica (independientemente de afectación ganglionar)	T3a2-N0/1-M0
IIIB	Afectación peritoneal macroscópica, implantes de hasta 2 cm (independientemente de afectación ganglionar)	T3b-N0/1-M0
IIIC	Afectación peritoneal macroscópica, implantes de > 2 cm (independientemente de afectación ganglionar)	T3c-N0/1-M0
Estadio IV	Metástasis a distancia (excluyendo peritoneales)	T1/2/3-N0/1-M1
IVA	Derrame pleural con citología positiva	
IVB	Metástasis parenquimatosas o extra-abdominales (incluida afectación ganglionar inguinal o más allá de la cavidad peritoneal)	

7.2. Anexo II. Escala de estado funcional (ECOG)²

GRADO	ECOG
0	Actividad normal sin restricción ni ayuda
1	Actividad restringida. Deambula
2	Incapacidad para cualquier actividad laboral. <50% del tiempo encamado
3	Capacidad restringida para los cuidados y el aseo personal. >50% del tiempo encamado
4	Incapacidad total. No puede cuidar de sí mismo. El 100% del tiempo encamado
5	Difunto

7.3. Anexo III. Criterios ecográficos IOTA²

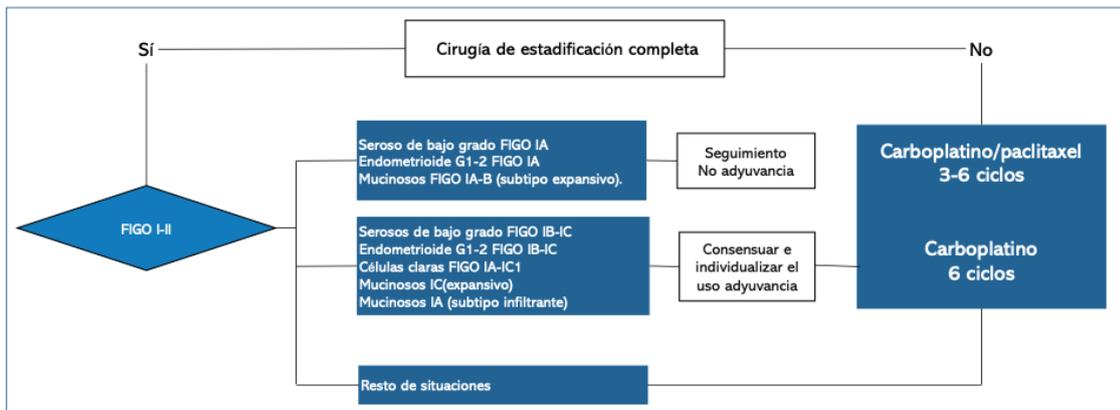
5 CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE BENIGNIDAD (B):

M1	Tumor sólido contornos irregulares
M2	Ascitis
M3	≥ 4 proyecciones papilares
M4	Tumor multilocular >10 cm con áreas sólidas
M5	Vascularización abundante

5 CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE MALIGNIDAD (M):

B41	Lesión unilocular
B2	Componente sólido < 7 mm
B3	Sombra acústica
B4	Tumor multilocular > 10 cm sin áreas sólidas
B5	Vascularización ausente
Maligno	≥ 1 criterio malignidad no criterios benignidad
Benigno	≥ 1 criterio benignidad no criterios malignidad
No clasificable	Ningún criterio B o M o criterios de ambos grupos clasificable

7.4. Anexo IV. Algoritmo de tratamiento de cáncer de ovario inicial²



7.5. Anexo V. Algoritmo de tratamiento cáncer de ovario avanzado²

