

TRABAJO DE FIN DE GRADO



Universidad de Valladolid

Grado en medicina

Carcinoma de ovario recurrente y platino sensible

A propósito de un caso clínico

Autor:

Mercedes Benítez Reguera (alumna de 6º de Medicina UVa)

Tutores:

Dr. Diego Soto de Prado Otero

Dr. Francisco López-Lara Martín

Índice

RESUMEN/ABSTRACT.....	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. MATERIAL Y MÉTODOS	3
Anatomía patológica	3
3. RESULTADOS	4
Taxol-carboplatino	4
Gemcitabina y carboplatino.....	5
Bevacizumab de mantenimiento	6
Carbo-caelyx (doxorubicina liposomal)	7
Olaparib de mantenimiento	8
4. DISCUSIÓN	9
Taxol-carboplatino	9
Gemcitabina + carboplatino	11
Bevacizumab de mantenimiento	12
Carbo-caelix.....	14
Olaparib	15
Ensayo clínico The New England 2012.....	15
Ensayo clínico Lancet 2014.....	16
5. CONCLUSIÓN	19
BIBLIOGRAFÍA.....	19

RESUMEN/ABSTRACT

El cáncer de ovario es la cuarta causa de muerte por cáncer en la mujer. Esta enfermedad es, hoy día, una neoplasia que interfiere sumamente en la vida de las pacientes. Se presenta el caso de una paciente de 37 años que recibió múltiples tratamientos quimioterápicos. Se discutirá acerca de todos ellos, comparando su eficacia en base al incremento de la supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Palabras clave: cáncer ovario, quimioterapia, supervivencia global, supervivencia libre enfermedad.

Ovarian cancer is the fourth leading cause of cancer death in women. Nowadays, this disease is a neoplasia that strongly interferes with the life of patients. The case of a 37 years-old woman who received multiple chemotherapy treatments is presented in this study. All the treatments will be discussed, comparing their efficiency based on the increase in overall survival or progression free survival (PFS).

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, overall survival, progression free survival.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia maligna ginecológica en frecuencia en países industrializados, pero la que mayor mortalidad provoca. Es, además, la cuarta causa de muerte por cáncer en la mujer (1). Lo padece 1 de cada 70 mujeres (2).

El 90% de los cánceres de ovario son de origen epitelial. La forma histológica más frecuente es el carcinoma seroso papilar, seguido del indiferenciado, mucinoso, endometroide y células claras. El resto provienen de células germinales o del estroma (1).

El pronóstico depende del estadio; así la supervivencia a los 5 años en estadios precoces es del 80%, mientras que en estadios avanzados desciende hasta un 5%. Debido a su escasa clínica, el diagnóstico precoz es casi imposible, por lo que en el momento del mismo suelen presentar estadios avanzados, siendo los síntomas más frecuentes dolor y distensión abdominal (1).

La presencia de ascitis o de una masa pélvica junto a una elevación de CA12.5 obliga a descartar un cáncer de ovario, mediante ecografía ginecológica o TC abdominopélvico, siempre junto a confirmación histológica (1).

Son factores de riesgo para el cáncer de ovario (2):

- Antecedente familiar de cáncer mamario y ovárico.
- Ciclos ovulatorios sin interrupción: nuliparidad, menarquia temprana y menopausia tardía.
- Mutaciones en BRCA1 y BRCA2.
- Edad avanzada.
- Raza caucásica.

Son factores protectores (todos ellos debidos al descenso de la ovulación) (2):

- Multiparidad y contraceptivos orales.
- Ligadura tubárica e histerectomía.
- Ooforectomía.
- Amamantamiento.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

En junio de 2010 se presenta el caso de una paciente de 37 años sin antecedentes personales de interés que consulta por incremento del perímetro abdominal con molestias secundarias, sin otra sintomatología asociada.

Exploración física: se palpa en abdomen una masa que alcanza el nivel umbilical, más desplazada hacia el lado derecho, móvil, dura y bien delimitada. Genitales externos de apariencia normales. No se delimita el útero.

Ante estos hallazgos se deciden practicar las siguientes exploraciones complementarias:

- Ecografía ginecológica: se aprecia quiste multilocular con partes sólidas con pared irregular de contenido quístico hemorrágico, compatible con tumoración ovárica bilateral con partes sólidas.
- Analítica: CA12.5 540, CEA normal. Hemoglobina 11'6, glucosa 121. Resto del estudio normal.
- TC toraco-abdomino-pélvico: Se aprecia masa pélvica de 21x10x14 cm que se extiende desde la región anexial derecha, cruzando por detrás del saco de Douglas, de aspecto quístico con captación nodular periférica, septos internos y prolongaciones papilares que desplazan el útero a la izquierda, con criterios de cistoadenocarcinoma papilar sin afectación ganglionar aparente. Líquido libre intraabdominal que sugiere diseminación peritoneal.

Debido a estos resultados tanto de la exploración física como de las pruebas de imagen se decide llevar a cabo una cirugía estadificadora y diagnóstica.

Anatomía patológica

La anatomía patológica definitiva de las piezas quirúrgicas reveló un cistoadenocarcinoma papilar seroso ovárico bilateral de grado I sin invasión capsular. La pieza de histerectomía reveló una metaplasia epidermoide endocervical. Fragmentos de epiplón, peritoneo y partietocólicos sin anomalías significativas. Linfadenitis reactiva en iliacas externas. Nos encontramos por tanto en un estadio IB de la FIGO (tumor bilateral confinado al ovario) (1).

3. RESULTADOS

La paciente de nuestro caso ha tenido una evolución de la enfermedad de más de seis años, con varias regresiones completas y posteriores recaídas, por lo que ha recibido diversos escalones de tratamiento.

La primera intervención consistió en una histerectomía, doble anexectomía, apendicectomía, omentectomía, biopsia de canales parietocólicos, peritoneo vesical y linfadenectomía pélvica bilateral completa con aspiración de un litro de ascitis. Debido a que el diagnóstico inicial de la enfermedad era un estadio IB, no tenía indicación de recibir quimioterapia adyuvante.

La paciente se mantuvo estable más de un año. A partir de aquí se comenzó a observar un ligero aumento de los marcadores tumorales, hasta que, a catorce meses de la cirugía, el PET-TC revela una progresión hepática peritoneal. Ante estos hallazgos se propone dar 4 ciclos de taxol-carboplatino, para posteriormente realizar una laparotomía con intención de máxima citoreducción.

Taxol-carboplatino

¿Qué es?

El carboplatino es un antineoplásico alquilante relacionado con el cisplatino que ha demostrado la misma utilidad que éste en el cáncer de ovario (3). Inhibe la reproducción celular mediante la unión irreversible a los ácidos nucleicos. El tipo específico de unión es la alquilación. La trombopenia es el efecto mioelosupresor más significativo de carboplatino. Las náuseas y los vómitos aparecen en más del 90% de los pacientes (4).

El paclitaxel es un alcaloide que originariamente fue aislado de la corteza del árbol del tejo. Se une a los microtúbulos y conduce a la detención de la mitosis. La supresión de la médula ósea y la neuropatía periférica son los principales efectos adversos (4).

Toxicidad

Finalmente, la paciente recibió seis ciclos de paclitaxel y carboplatino. Durante su tratamiento los principales efectos adversos que describió fueron artralgias, astenia

moderada, cefalea ocasional y leve neuropatía mano-pie. A pesar de su frecuencia, la paciente no refirió náuseas ni vómitos.

Además, en las analíticas se constató una anemia de grado 1 y neutropenia de grado 4, por lo que se pauta G-CSF durante una semana.

Evolución

El seguimiento con marcadores tumorales (CA12.5) reveló una respuesta extraordinaria, de 1343 inicialmente a 0 al finalizar el último ciclo. Esto, junto con las pruebas de imagen demostró una respuesta completa.

Tras 11 meses de estabilidad, la analítica reflejó una importante subida de CA 12.5 y el TC evidenció una carcinomatosis peritoneal, líquido libre moderado y afectación ganglionar en mediastino.

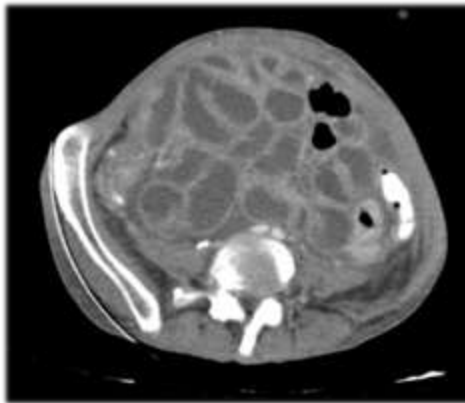


Imagen 1 Oclusión intestinal con dilatación de asas de intestino delgado y ascitis

Ante estos hallazgos se decide pautar tres ciclos de gemcitabina y carboplatino, como segunda línea de tratamiento y dada su anterior sensibilidad al platino.

Gemcitabina y carboplatino

¿Qué es?

La gemcitabina es un antimetabolito análogo de las pirimidinas que se metaboliza intracelularmente a dos nucleósidos que inhiben la síntesis de ADN. La gemcitabina en combinación con carboplatino está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado que ha recidivado después de 6 meses de una terapia

previa con un derivado de platino. Como la mayoría de antitumorales, su principal efecto adverso es la mielosupresión (5).

Toxicidad

Durante los seis ciclos que recibió, la paciente describió molestias abdominales, erupción cutánea e hiporexia, astenia y mialgias. Analíticamente se constató anemia, neutropenia y trombopenia severas, que requirieron transfusiones y ajuste de dosis de gemcitabina y carboplatino.

Evolución

En cuanto a los marcadores tumorales la respuesta fue completa, sin embargo, en el TC se objetiva líquido en saco de Douglas y adenopatías mediastínicas. Ante esta situación se solicita la aprobación de bevacizumab de mantenimiento.

Bevacizumab de mantenimiento

¿Qué es?

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG1 dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), mediador clave de la angiogénesis tumoral. Está indicado en cáncer de ovario recurrente y sensible al platino, en combinación con carboplatino y gemcitabina, seguido de monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (6).

Toxicidad

Sus efectos adversos más frecuentes son los comunes a la mayoría de antitumorales, además de riesgo de hemorragias, perforación abdominal, hipertensión arterial y proteinuria (6). Sin embargo, la paciente presentó una buena tolerancia.

Evolución

El TC se mantuvo estable durante siete meses, momento en el que se constató una nueva subida de los marcadores tumorales y se evidenció una nueva progresión peritoneal y una lesión de 1 centímetro en el ángulo cardiofrénico. Por tanto, se decide suspender bevacizumab.



Imagen 2 Carcinomatosis peritoneal y ascitis.

Carbo-caelyx (doxorubicina liposomal)

¿Qué es?

La doxorubicina es un antineoplásico del grupo de las antraciclinas. Interfiere en la división celular mediante diversos mecanismos: intercalándose entre las bases, inhibiendo la topoisomerasa II y generando radicales libres (7).

Caelyx es la formulación liposomal pegilada de doxorubicina, que ha demostrado una efectividad similar a la convencional, con una menor cardiotoxicidad. Está indicado en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado cuando ha fracasado la primera línea con platino. Se administra intravenosamente $50\text{mg}/\text{m}^2$ cada cuatro semanas (7).

Toxicidad

La paciente recibió seis ciclos de carbo-caelyx, durante los que refirió astenia, meteorismo y epistaxis. La toxicidad fue la misma que en los anteriores escalones de tratamiento: una pancitopenia que fue paliada con G-CSF y retrasando algún ciclo.

Evolución

Finalmente, los marcadores tumorales bajaron a 0 y el TC no mostró nuevas lesiones ni progresión de las anteriores, por lo que se considera una respuesta completa.

Tras dos meses del último ciclo se vuelve a producir un nuevo aumento de los marcadores tumorales. Se realiza un TC en el que se aprecia una mínima banda de líquido libre perihepático y engrosamiento del omento. Tras estos hallazgos se propone retratamiento con platino y olaparib de mantenimiento.



Imagen 3 Engrosamiento del omento y ascitis

Olaparib de mantenimiento

¿Qué es?

Olaparib es un inhibidor potente por vía oral de las enzimas poli ADP-ribosa polimerasa humanas (PARP). Las PARP reparan las roturas monocatenarias del ADN. Olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación (8).

Olaparib está autorizado en monoterapia (vía oral, 800mg/24h) para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, con mutación BRCA, sensible a platino, en recaída y que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino (8).

Evolución y toxicidad

La paciente se mantiene estable durante seis meses con muy buena tolerancia, únicamente describe ligera astenia y algias articulares. Después de este tiempo presenta una lesión en el ligamento falciforme. Al no haber subida de marcadores tumorales se pide nuevo TC en dos meses en el que se observa progresión franca:

- Lesión quística-implante de 7 mm en cuello del páncreas.
- Implantes quísticos peritoneales a nivel de curvatura mayor gástrica, fosa iliaca izquierda y pelvis menor en la parte superior de la vejiga y adyacente al ciego.



Imagen 4 Implante perigástrico

Ante estos nuevos hallazgos se inicia retratamiento con carbo-caelyx hasta su fallecimiento a principios de 2017 por progresión de la enfermedad.

4. DISCUSIÓN

Durante su enfermedad, nuestra paciente ha pasado por varios escalones de tratamiento. En esta sección procederemos a justificar el uso de estos fármacos en base a artículos científicos.

Taxol-carboplatino

Tras su progresión hepática-peritoneal a catorce meses de la cirugía, se decide comenzar quimioterapia con taxol-carboplatino.

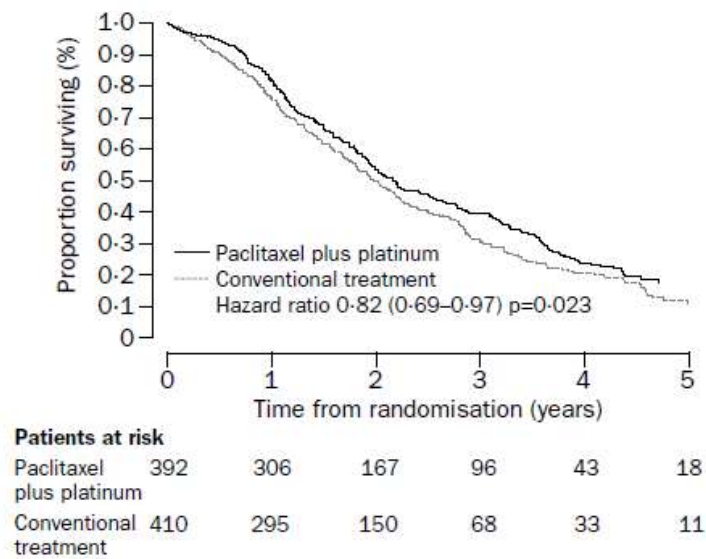
Nos basamos en un ensayo clínico internacional, paralelo, randomizado y multicéntrico realizado entre 1996 y 2002 y publicado en 2003 en la revista Lancet.

Método y resultados

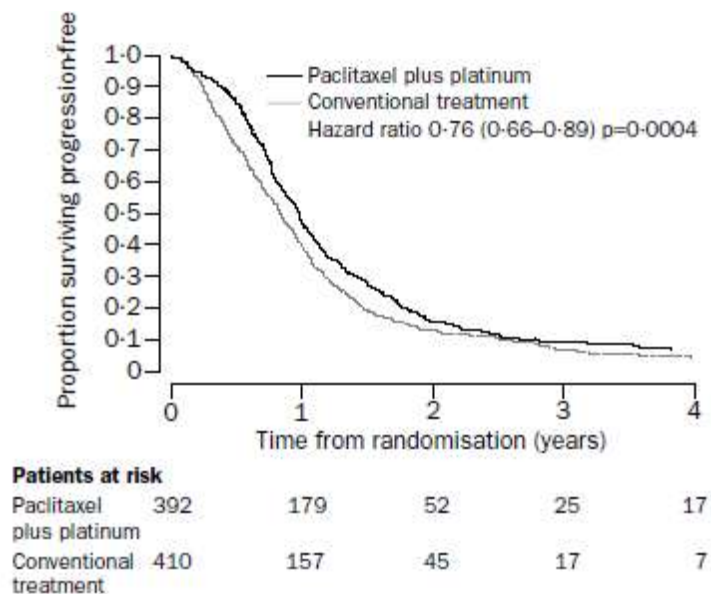
Estudió a 802 pacientes de cinco países con cáncer de ovario platino-sensible que habían estado al menos seis meses libres de enfermedad. Aleatoriamente se asignó a un grupo paclitaxol más carboplatino y a otro únicamente quimioterapia basada en platino.

Como podemos observar en las siguientes curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (gráficas 1 y 2), se encontraron diferencias significativas en el grupo tratado con taxol

y carboplatino en comparación con el grupo tratado con platino, tanto en la supervivencia global como en la supervivencia libre de enfermedad (9).



Gráfica 1 Curva de supervivencia global paclitaxel vs quimioterapia convencional



Gráfica 2 Curva de supervivencia libre de enfermedad paclitaxel vs quimioterapia convencional

Conclusión

La quimioterapia de paclitaxel y platino parece disminuir el riesgo de muerte en un 18% (HR 0.82) y el riesgo de progresión de la enfermedad en un 24% (HR 0.76) en comparación con la quimioterapia convencional (9).

Gemcitabina + carboplatino

Tras la respuesta completa constatada con taxol y platino, que duró 11 meses, la paciente vuelve a presentar una progresión peritoneal. Se decide instaurar tratamiento de segunda línea con gemcitabina y carboplatino.

Para respaldar esta decisión nos basaremos en un ensayo clínico internacional randomizado, realizado en 2004 y 2005 y publicado en "Journal of Clinical Oncology" en 2006.

Método y resultados

Se escogieron a 356 pacientes con cáncer de ovario recurrente y sensible a platino, un grupo recibió gemcitabina y carboplatino y el otro carboplatino únicamente. Fueron seguidas durante una media de 17 meses.

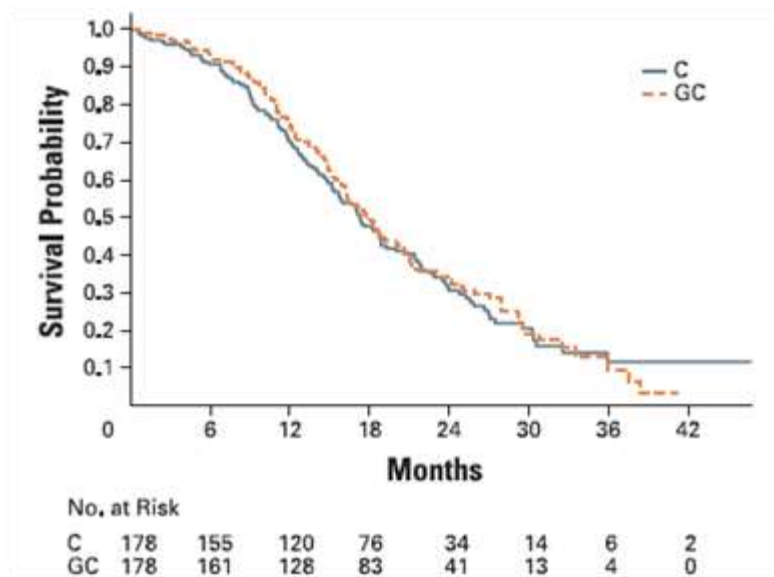
En la tabla 1 se analizó la respuesta parcial (PR), completa (CR) y global (CR+PR), observándose una diferencia significativa a favor del grupo tratado con gemcitabina y carboplatino, con una tasa de respuesta global del 47.2%(IC 95% 39.9-54.5) frente al 30.9%(IC 95% 24.1-37.7) del grupo tratado con carboplatino (10).

Response	Arm			
	Gemcitabine and Carboplatin (n = 178)		Carboplatin (n = 178)	
	No.	%	No.	%
Not assessable/ not done	12	6.7	25	14.0
PD	14	7.9	29	16.3
SD	68	38.2	69	38.8
PR	58	32.6	44	24.7
CR	26	14.6	11	6.2
Overall response rate (CR + PR)	84	47.2*	55	30.9
95% CI		39.9 to 54.5		24.1 to 37.7

Abbreviations: PD, progressive disease; SD, stable disease; PR, partial response; CR, complete response.

Tabla 1 Tasas de respuesta GC (gemcitabina + carboplatino) vs C (carboplatino).

Sin embargo, en cuanto a la supervivencia global, el estudio no pudo detectar diferencias significativas entre ambos grupos, como podemos observar en la siguiente curva de Kaplan Meier (gráfica 3) (10).



Gráfica 3 Supervivencia global GC vs C.

La Hazard ratio de supervivencia global en el grupo tratado con gemcitabina y carboplatino, comparado con el grupo de carboplatino, fue de 0,96 (95% CI, 0.75 a 1.23; P=0.7349), lo que significa que prácticamente no hay diferencia entre ambos tratamientos (10).

Conclusión

Podemos concluir, por tanto, que la gemcitabina y el carboplatino incrementan las tasas de respuesta y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente y platino sensible, sin afectar a la supervivencia global (10).

Bevacizumab de mantenimiento

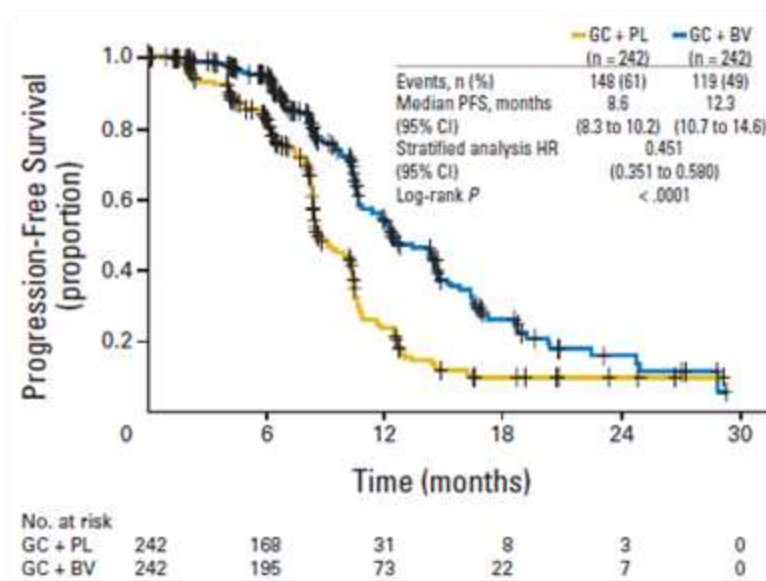
Durante su tratamiento de segunda línea con gemcitabina y carboplatino, la paciente inició, además, tratamiento con avastin (bevacizumab), que luego continuó como mantenimiento.

Esta decisión se basa en el ensayo clínico OCEANS. Se trata de un ensayo en fase 3, randomizado, ciego, multicéntrico y controlado con placebo, publicado online en 2012 en "Journal of Clinical Oncology" (JCO).

Método y resultados

Este estudio, realizado con 484 pacientes durante una media de 24 meses, analizó la eficacia y seguridad de bevacizumab (BV) con gemcitabina y carboplatino (GC), seguido de bevacizumab en monoterapia, comparado con gemcitabina, carboplatino y placebo (PL), en pacientes con cáncer de ovario recurrente y platino sensible, cáncer de trompas de Falopio o carcinomatosis peritoneal.

En cuanto a los resultados que se obtuvieron, podemos observar en la gráfica 4 cómo el grupo tratado con bevacizumab presentó una media de 12.3 meses de supervivencia libre de enfermedad, en comparación con los 8.6 del grupo tratado con placebo, con una Hazard ratio de 0.451 (95%CI, 0.351 a 0.580: $P < 0.001$), lo que significa que el tratamiento con bevacizumab disminuye casi un 55% el riesgo de progresión de enfermedad, en comparación al placebo (11).



Gráfica 4 Supervivencia libre de enfermedad de GC+PL vs GC+BV.

Conclusión

Por tanto, podemos concluir que bevacizumab junto con gemcitabina y carboplatino, seguido de monoterapia de mantenimiento supone un incremento significativo de la supervivencia libre de enfermedad en comparación con el tratamiento de gemcitabina

más carboplatino seguido de placebo, en pacientes con cáncer de ovario recurrente y platino sensible (11).

Sin embargo, según la continuación del estudio OCEANS, no hubo diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global en ambos grupos (12).

Carbo-caelix

Para avalar esta opción me basaré en una revisión sistemática publicada en 2010 en The Oncologist, realizada en EEUU y Canadá.

Método y resultados

Se analizaron los datos de supervivencia de ensayos clínicos realizados con doxorubicina liposomal pegilada(PLD) más carboplatino, y gemcitabina-carboplatino respectivamente, en pacientes con cáncer de ovario platino sensible recurrente.

En la tabla 2 se analizan las tasas de respuesta y supervivencia de cinco estudios de cada grupo.

Study group	n of patients evaluable	Response criteria	Response rate, n (%)				Survival analysis	
			OR	CR	PR	SD	Median PFS, mos	Median OS, mos
PLD-carboplatin								
Ferrero et al. (2007) [12]	104	WHO and CA 125 ^a	65 (62.5)	39 (37.5)	26 (25.0)	20 (19.2)	9.4	32.0
du Bois et al. (2007) [18]	54	RECIST and CA 125 ^a	37 (68.5)	13 (24.1)	24 (44.4)	–	11.6	23.8
Alberts et al. (2008) [15]	27	RECIST	14 (51.9)	7 (25.9) ^b	7 (25.9) ^b	–	12.0	26.0
Power et al. (2009) [19]	53	RECIST	24 (46.0)	2 (4.0)	22 (42.0)	17 (33.0)	10.0	19.1
Rapoport et al. (2009) [21]	40	NA	27 (67.5)	14 (35.0)	13 (32.5)	9 (22.5)	11.9	30.0
Overall (weighted average)	278		167 (60.2)	75 (27.0)	92 (33.2)	46 (23.6)	10.6	27.1
Gemcitabine-carboplatin								
du Bois et al. (2001) [22]	25	WHO	10 (40.0)	4 (16.0)	6 (24.0)	2 (8.0)	10.0	24.5 ^e
Papadimitriou et al. (2004) [16]	37	WHO and CA 125 ^a	15 (40.5)	10 (27.0)	5 (13.5)	10 (27.0)	9.0	24.5
Kose et al. (2005) [17]	40	SWOG	25 (62.5)	6 (15.0)	19 (47.5)	12 (30.0)	9.6	–
Pfisterer et al. (2006) [14]	175	SWOG	84 (48.0)	26 (14.9)	58 (33.1)	68 (38.2)	8.6	18.0
Sufliarsky et al. (2009) [20]	52	RECIST	35 (67.3)	17 (32.7)	18 (34.6)	8 (15.4)	– ^d	– ^e
Overall (weighted average)	329		169 (51.4)	63 (19.2)	106 (32.2)	100 (30.0)	8.9	19.7

Tabla 2 Tasas de respuesta, SLE y supervivencia global de PLD vs GC.

Los resultados de esta revisión sistemática sugieren que carbo-caelyx es una alternativa razonable a gemcitabina-carboplatino (13). En este estudio se puede

observar que, aunque la intensidad de dosis necesaria fue mayor y la supervivencia libre de enfermedad (PFS) es similar, la media de supervivencia global sí muestra una diferencia significativa (27.1 vs 19.7).

Sin embargo, si comparamos carbo-caelyx con carboplatino más paclitaxel, los resultados son otros. Calypso es un ensayo clínico internacional, abierto y en fase III, publicado en 2012 en Br J Cancer. Randomizó a 976 pacientes con cáncer de ovario recurrente y platino sensible, quienes recibieron aleatoriamente seis ciclos de uno de los tratamientos (carboplatino más paclitaxel o carboplatino más caelyx). Fueron seguidas durante una media de 43 meses. Este estudio dedujo que carbo-caelyx parecía retrasar la progresión de la enfermedad con respecto al grupo tratado con carboplatino y paclitaxel, con una supervivencia global similar (14).

Conclusión

En términos de supervivencia global, carbo-caelyx ha demostrado ser superior al tratamiento con gemcitabina y carboplatino y, por tanto, una alternativa a éste (13). Sin embargo, comparado con carboplatino y paclitaxel (primera línea de tratamiento usada en esta paciente) la eficacia es similar (14).

Olaparib

Varios son los estudios que avalan el uso de olaparib como mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario seroso avanzado y platino sensible. Se hará mención a dos de ellos:

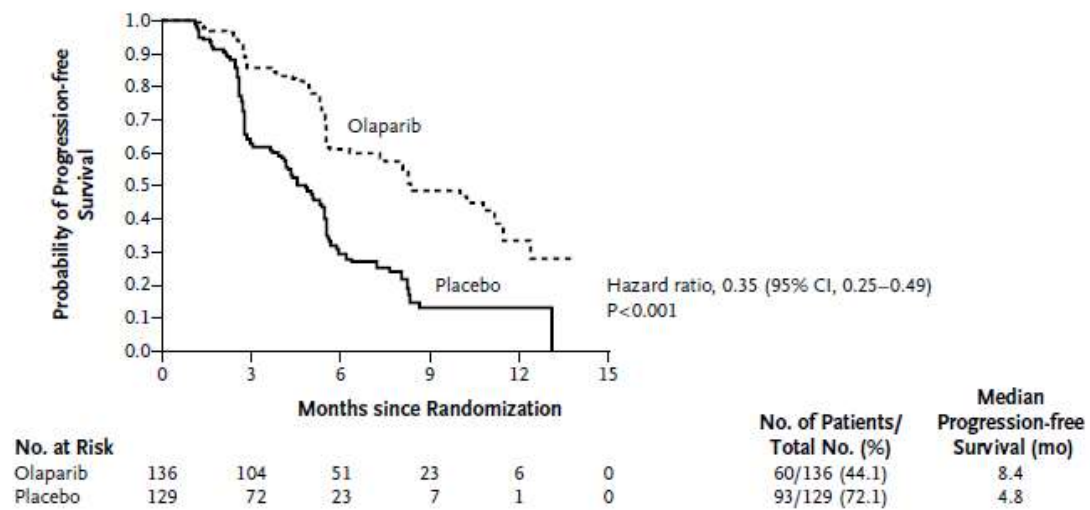
Ensayo clínico The New England 2012

Método y resultados

Un ensayo en fase 2, randomizado, doble ciego, y controlado con placebo, publicado en The New England en 2012, aleatorizó a 265 pacientes con cáncer de ovario seroso, avanzado y platino sensible. 136 fueron asignadas al grupo que recibía olaparib, mientras que 129 tomaban placebo.

En la siguiente curva de Kaplan-Meier (gráfica 5) se puede observar cómo el grupo tratado con olaparib presentó una mayor supervivencia libre de enfermedad, con una media de 8.4 meses, frente a los 4.8 del grupo placebo. (HR 0.35, lo que significa que

disminuye el riesgo de progresión de la enfermedad en un 65%) Sin embargo, en este estudio no se observaron diferencias en cuanto a supervivencia global (15).



Gráfica 5 Supervivencia libre de enfermedad (SLE) de olaparib vs placebo.

Conclusión

La terapia de mantenimiento con olaparib parece asociarse a un incremento significativo de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de ovario seroso platino sensible y recurrente, sin efecto sobre la supervivencia global (15).

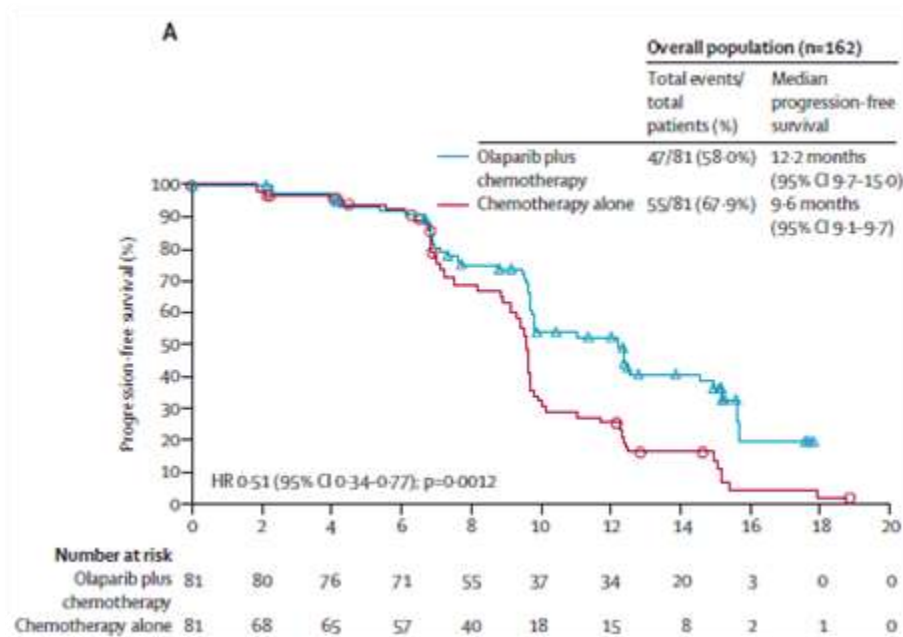
Ensayo clínico Lancet 2014

Método y resultados

El siguiente estudio, publicado en la revista Lancet en 2014, se trata de un ensayo en fase 2 realizado en doce países. Se estratificó y aleatorizó a 173 enfermas con cáncer de ovario platino sensible y recurrente. 81 pacientes fueron asignadas al grupo que recibió quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, a la vez que olaparib, y que continuó con este fármaco como mantenimiento posteriormente. Las otras 81 pacientes recibieron únicamente quimioterapia.

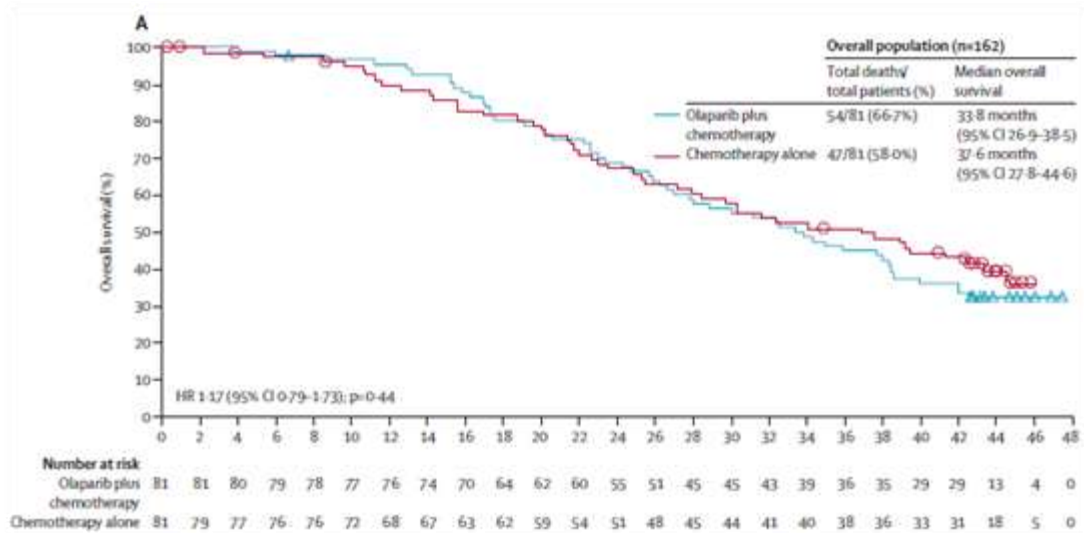
Primeramente, se analizó la supervivencia y las tasas de respuesta en todas las pacientes. Posteriormente solo se tuvieron en cuenta las pacientes con mutaciones BRCA.

Analizamos primero la siguiente curva de Kaplan-Meier (gráfica 6) de supervivencia libre de enfermedad. Se observa que sí existe una diferencia importante en términos de supervivencia libre de enfermedad. En el grupo tratado con quimioterapia más olaparib la media de SLE fue de 12.2 meses, mientras que en el grupo tratado con quimioterapia fue de 9.6. (HR 0.51, lo que significa que el tratamiento con quimioterapia y olaparib disminuye casi a la mitad la probabilidad de progresión de la enfermedad, en comparación con el tratamiento con quimioterapia únicamente) (16).



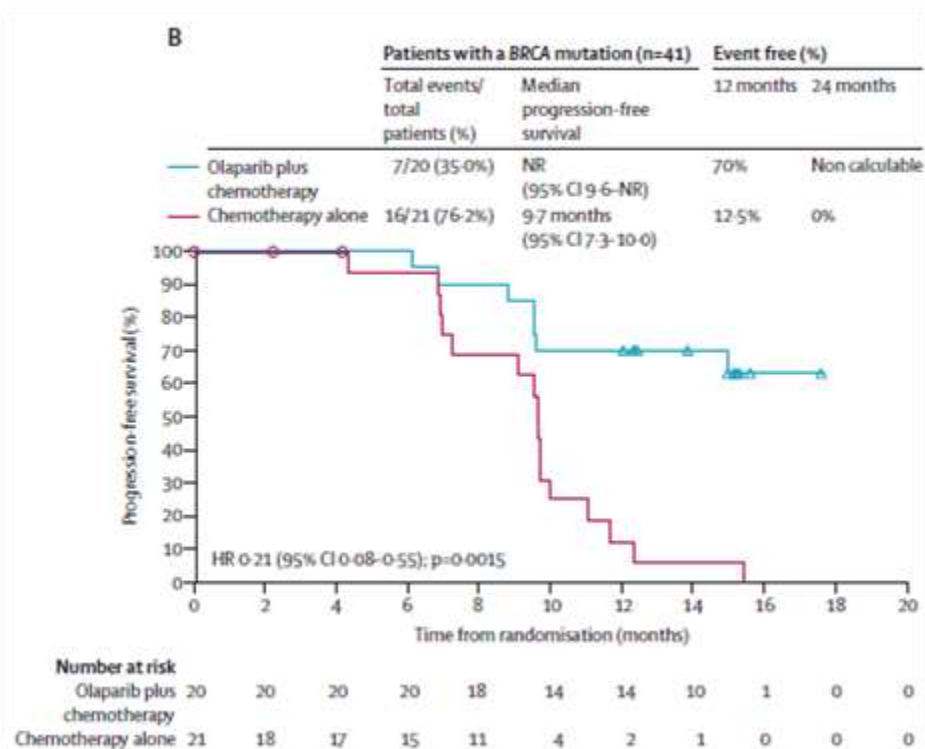
Gráfica 6 SLE de Olaparib y quimioterapia vs quimioterapia.

Nos fijamos ahora en la siguiente curva de supervivencia global (gráfica 7). A diferencia de lo que ocurría con la supervivencia libre de enfermedad, el tratamiento con olaparib y quimioterapia no parece afectar a la supervivencia global (HR 1.17) (16).



Gráfica 7 Supervivencia global de olaparib y quimioterapia vs quimioterapia.

En cuanto al análisis realizado con las pacientes BRCA +, los resultados fueron distintos. En la gráfica 8 podemos observar cómo a los 12 meses el 70% de las pacientes BRCA + tratadas con olaparib se encontraban libres de enfermedad, mientras que de las tratadas con quimioterapia solo fue un 12.5 % (16).



Gráfica 8 SLE Olaparib vs quimioterapia en BRCA+.

Conclusión

En pacientes con cáncer de ovario seroso recurrente y platino sensible, el tratamiento con quimioterapia más olaparib y el mantenimiento con este fármaco supone un incremento en la supervivencia libre de enfermedad, en comparación con el tratamiento únicamente con quimioterapia. A esperas de un ensayo en fase 3, parece que las pacientes BRCA+ consiguen un mayor beneficio de este fármaco (16).

5. CONCLUSIÓN

El cáncer de ovario es, hoy día, una neoplasia que afecta sumamente a la vida de las pacientes, debido a su diagnóstico tardío y a su gran probabilidad de recurrencia. La cirugía inicial completa, sin enfermedad residual, continúa siendo el factor pronóstico más importante que impacta en la supervivencia global. Sin embargo, casi ningún tratamiento ha demostrado aumentar de manera significativa la supervivencia global de estas enfermas. Por ello, los tratamientos que prolongan la supervivencia libre de enfermedad (SLE) son muy relevantes y es, según la última conferencia de cáncer de ovario de “Gynecologic Cancer Intergroup”, un criterio válido a la hora de elegir un quimioterápico. Por tanto, se hace lógico concluir añadiendo que el abordaje multidisciplinar, el apoyo profesional y familiar, y el trato humano son fundamentales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farreras-Rozman. Principios de Oncología Médica, cáncer de ovario. En: J.F. Díaz Ruiz. Principios de Medicina Interna. Vol I. 16ª Ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 1183-1184
2. Schorge, John O. Cáncer ovárico epitelial. En: Javier de León Fraga. *Williams ginecología*. 2ª ed. México D.F: McGraw-Hill; 2009. p. 853-854
3. iqb.es [Internet]. Argentina: iqb; 2000 (actualizado 11 Nov 2013; citado 2 May 2017) Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c020.htm>
4. Hitner, H., Nagle, B. Introducción a la farmacología. Quinta ed. México: McGraw-Hill; 2007. p. 568-570

5. vademecum.es [Internet]. Madrid:vidal vademécum Spain; 2000 (actualizado 1 En 2015, citado 2 May 2017). Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-gemcitabina-l01bc05>
6. M.Villa, M.Arroyo, T.de Portugal. Antineoplásicos. En: Luis F.Villa. Medimecum, guía de terapia farmacológica. 21ªed. Madrid: Springer Heathcare;2016. p 783-784
7. M.Villa, M.Arroyo, T.de Portugal. Antineoplásicos. En: Luis F.Villa. Medimecum, guía de terapia farmacológica. 21ªed. Madrid: Springer Heathcare;2016. p 766-769
8. AEMPS: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad [Internet]. Madrid:AEMPS;2016[citado 15 mayo 2017] Informe de posicionamiento terapéutico de olaparib en el cáncer de ovario.p1-5.Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-olaparib-Lynparza.pdf>
9. The ICON collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003 Jun 21;361(9375):2099-106
10. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, 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 Oct 10;24(29):4699-707.
11. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(16):2039-45.
12. Carol Aghajanian, Barbara Goff, Lawrence R. Nycum, Yan V. Wang, Amreen Husain, Stephanie V. Blanke. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 October; 139(1): 10–16
13. Holloway RW, Grendys EC, Lefebvre P, Vekeman F, McMeekin S. Tolerability, efficacy, and safety of pegylated liposomal doxorubicin in combination with carboplatin versus gemcitabine-carboplatin for the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer a systematic review. *Oncologist*. 2010;15(10):1073–1082.

14. Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 2012 Aug 7;107(4):588-91.
15. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1382-92.
16. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. Enero 2015, Volumen 16, No. 1, p87–97. Disponible en:
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)71135-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)71135-0)