

The logo consists of the letters "NCCN" in white, bold, sans-serif font, enclosed within a rounded square frame that is blue at the top and bottom and white in the center.

NCCN

National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

# Cáncer de ovario Incluye el cáncer de trompas de Falopio y el cáncer peritoneal primario

Versión 2.2023 — 2 de junio de 2023

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® disponible en [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)

Continuar



\***Deborah K. Armstrong, MD/Presidente** Ω †

The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

\***Ronald D. Alvarez, MD, MBA/Vicepresidente** Ω

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

\***Floor J. Backes, MD** Ω

The Ohio State University Comprehensive Cancer  
Center - James Cancer Hospital and Solove  
Research Institute

**Lisa Barroilhet, MD** Ω

University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center

**Kian Behbakht, MD** Ω

University of Colorado Cancer Center

**Andrew Berchuck, MD** Ω

Duke Cancer Institute

\***Lee-may Chen, MD** Ω

UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

**Marie DeRosa, RN** ♣

\***Eric L. Eisenhauer, MD** Ω

Massachusetts General Hospital  
Cancer Center

\***David M. Gershenson, MD** Ω

The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

\***Heidi J. Gray, MD** Ω

Fred Hutchinson Cancer Center

**Rachel Grisham, MD** Ω

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Ardeshir Hakam, MD** ♦

Moffitt Cancer Center

**Angela Jain, MD** †

Fox Chase Cancer Center

\***Amer Karam, MD** Ω †

Stanford Cancer Institute

**Gottfried E. Konecny, MD** Ω

UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

\***Charles A. Leath III, MD, MSPH** Ω

O'Neal Comprehensive  
Cancer Center at UAB

**Gary Leiserowitz, MD** Ω

UC Davis Comprehensive Cancer Center

\***Joyce Liu, MD, MPH** † ♦

Dana-Farber/Brigham and  
Women's Cancer Center

**Lainie Martin, MD** †

Abramson Cancer Center at the  
University of Pennsylvania

\***Daniela Matei, MD** Ω † ♦

Robert H. Lurie Comprehensive  
Cancer Center of Northwestern University

**Michael McHale, MD** Ω

UC San Diego Moores Cancer Center

\***David S. Miller, MD** Ω

UT Southwestern Simmons  
Comprehensive Cancer Center

**Sanja Percac-Lima, MD, PhD** ♦

Massachusetts General Hospital  
Cancer Center

**Elena Ratner, MD** Ω

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

**Sharon Robertson, MD, MPH** Ω

Indiana University Melvin and Bren Simon  
Comprehensive Cancer Center

**Kerry Rodabaugh, MD** Ω

Fred & Pamela Buffett Cancer Center

**John Schorge, MD** Ω

St. Jude Children's Research Hospital/The University  
of Tennessee Health Science Center

**Daphne Stewart, MD, MS** †

City of Hope National Medical Center

\***Premal H. Thaker, MD** Ω

Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital  
and Washington University School of Medicine

**Shitanshu Uppal, MD** Ω

University of Michigan Rogel Cancer Center

**Roberto Vargas, MD** Ω

Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer  
Center and Cleveland Clinic Taussig  
Cancer Institute

\***Andrea Wahner Hendrickson, MD** †

Mayo Clinic Cancer Center

\***Theresa L. Werner, MD** † ♦

Huntsman Cancer Institute  
at the University of Utah

\***Emese Zsiros, MD, PhD** Ω

Roswell Park Comprehensive Cancer Center

## NCCN

**Frankie Algieri**  
**Lisa Hang, PhD**

Ω Oncoginecología

† Hematología/

Oncohematología

♪ Medicina interna

† Oncología médica

# Enfermería

≠ Anatomopatología

¥ Defensa del paciente

\* Miembro del comité de

redacción y discusión

**Continuar**

## Declaraciones del grupo de expertos de NCCN Guidelines



[Miembros del grupo de expertos de cáncer de ovario de la NCCN](#)

[Resumen de actualizaciones de la guía](#)

Cáncer epitelial de ovario/cáncer de las trompas de Falopio/cáncer peritoneal primario:

[Presentación clínica, estudios de diagnóstico, estadio clínico, tratamiento primario \(OV-1\)](#)

[Mala candidata quirúrgica o baja probabilidad de citorreducción óptima \(OV-2\)](#)

[Diagnóstico por cirugía previa: Hallazgos y tratamiento primario \(OV-3\)](#)

[Estadificación anatomo-patológica, quimioterapia primaria/tratamiento adyuvante primario \(OV-4\)](#)

[Tratamiento posterior al primario: Terapia de mantenimiento OV-5\)](#)

[Monitorización/seguimiento, enfermedad recidivante \(OV-6\)](#)

[Estado de la enfermedad, tratamiento de la enfermedad persistente o recidiva \(OV-7\)](#)

Cánceres de ovario menos frecuentes:

[Diagnóstico \(COMF-1\)](#)

[Carcinosarcoma \(tumores müllerianos mixtos malignos\) de ovario \(COMF-2\)](#)

[Carcinoma de células claras de ovario \(COMF-3\)](#)

[Carcinoma mucinoso de ovario \(COMF-4\)](#)

[Carcinoma endometrioides de grado 1 \(COMF-5\)](#)

[Carcinoma seroso de bajo grado \(COMF-6\)](#)

[Tumores ováricos epiteliales limítrofes \(de bajo potencial maligno\) \(COMF-8\)](#)

[Tumores malignos del estroma de los cordones sexuales \(COMF-11\)](#)

[Tumores malignos de células germinales \(COMF-12\)](#)

- [Pautas de tratamiento sistémico - Tumores malignos de células germinales/del estroma de los cordones sexuales \(COMF-A\)](#)
- [Vigilancia - Tumores malignos de células germinales/del estroma de los cordones sexuales \(COMF-B\)](#)

[Principios del tratamiento quirúrgico \(OV-A\)](#)

[Principios de la anatomo-patología \(OV-B\)](#)

[Principios del tratamiento sistémico \(OV-C\)](#)

[Tratamiento de las reacciones medicamentosas \(OV-D\)](#)

[Clasificación histológica de la OMS \(OV-E\)](#)

[Estadificación \(EST-1\)](#)

[Abreviaturas \(ABR-1\)](#)

**Ensayos clínicos:** NCCN considera que el mejor manejo para cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

Para buscar una institución miembro de NCCN consulte el siguiente vínculo:  
<https://www.nccn.org/home/member-institutions>.

**Categorías de prueba y consenso de NCCN:** Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ver [Categorías de prueba y consenso de NCCN](#).

**Categorías de preferencia de NCCN:** Todas las recomendaciones se consideran apropiadas.

Véase [Categorías de preferencia de NCCN](#).

NCCN Guidelines® son una declaración de evidencia y consenso de los autores con respecto a sus opiniones sobre las estrategias terapéuticas aceptadas en la actualidad. Se espera que cualquier médico que aplique o consulte NCCN Guidelines utilice su juicio médico independiente en el contexto de las circunstancias clínicas individuales para determinar la atención o el tratamiento de un paciente. La National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) no hace declaraciones ni da garantías de ninguna naturaleza acerca de su contenido, uso o aplicación, y de ninguna manera se hace responsable de su aplicación o uso. NCCN Guidelines están protegidas por las leyes de propiedad intelectual (Copyright) y sus derechos pertenecen a la National Comprehensive Cancer Network®. Todos los derechos reservados. NCCN Guidelines, así como las ilustraciones aquí contenidas, no pueden ser reproducidas de forma alguna sin el consentimiento expreso por escrito de NCCN. ©2023.



Las actualizaciones en la versión 2.2023 de NCCN Guidelines para el cáncer de ovario de la versión 1.2023 incluyen:

**OV-C 5 de 11**

- Tratamiento primario para la neoplasia en estadio I
  - ▶ Se ha añadido docetaxel/oxaliplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento como opción de tratamiento primario para la enfermedad en estadio IB/IC en Útil en determinadas circunstancias
    - ◊ Se ha añadido como categoría 2A para carcinoma seroso de alto grado, endometrioide (grado 2/3), de células claras y carcinosarcoma (estadio IB/IC)
    - ◊ Añadido como categoría 2B para el carcinoma mucinoso (estadio IC) y para el seroso de bajo grado (estadio IC)/endometrioide de grado I (estadio IC)

**OV-C 6 de 11**

- Tratamiento primario para neoplasia en estadio II-IV
  - ▶ Se ha añadido docetaxel/oxaliplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento como opción de tratamiento primario para la enfermedad en estadio II-IV en Útil en determinadas circunstancias
    - ◊ Se ha añadido como categoría 2A para el carcinoma seroso de alto grado, el endometrioide (grado 2/3), el carcinoma de células claras y el carcinosarcoma, y para el carcinoma mucinoso
    - ◊ Se ha añadido como categoría 2B para endometrioide de grado I/seroso de bajo grado

**OV-C 7 de 11**

- Posología recomendada para el tratamiento sistémico primario
  - ▶ Se ha añadido la posología para la pauta de docetaxel/oxaliplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento

**OV-C 9 de 11**

- Tratamiento de la recidiva para la neoplasia resistente a los derivados del platino
  - ▶ Se ha añadido gencitabina/bevacizumab como opción terapéutica para la recidiva para la neoplasia resistente a los derivados del platino en Otras pautas recomendadas; Tratamiento citotóxico

**OV-C 11 de 11**

- Se ha agregado la referencia: Nagao S, Kogiku A, Suzuki K, et al. A phase II study of the combination chemotherapy of bevacizumab and gencitabine in women with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Ovarian Res 2020;13:14.

[Continúa](#)

**ACTUALIZACIONES**



## Las actualizaciones en la versión 1.2023 de NCCN Guidelines para el cáncer de ovario de la versión 5.2022 incluyen:

### OV-1

- Estudios de diagnóstico
  - ▶ Se ha añadido la viñeta: Evaluación de endocrinología reproductiva e infertilidad (ERI) según indicación clínica
- Se ha modificado la nota al pie g: En ausencia de una mutación de BRCA1/2, el estado de **deficiencia** de recombinación homóloga (HRD) puede proporcionar información sobre la magnitud del beneficio del tratamiento con inhibidores de PARP (iPARP). (También para OV-2, OV-3 y OV-5)
- Nota al pie h:
  - ▶ Se ha añadido la viñeta: Biopsia endometrial según indicación clínica. (También para OV-2 y OV-3)

### OV-5

- Terapia de mantenimiento
  - ▶ No se utilizó bevacizumab durante el tratamiento primario
    - ◊ Se ha añadido Rucaparib como opción para BRCA1/2 en estado natural o desconocido y mutación germinal o somática de BRCA1/2
  - ▶ Bevacizumab se utiliza como parte del tratamiento primario
    - ◊ Se ha añadido categoría 1 a bevacizumab + olaparib para RH deficiente
    - ◊ Se ha añadido bevacizumab solo como opción para RH deficiente
    - ◊ Se ha añadido Rucaparib como opción para mutación de estirpe germinal o somática de BRCA1/2
- Se modificó la nota al pie y: Tras el tratamiento de primera línea con bevacizumab, los datos son limitados sobre la terapia de mantenimiento con un iPARP como monoterapia (olaparib, niraparib o *rucaparib*) para pacientes con una mutación de estirpe germinal o somática de BRCA1/2. Sin embargo, de acuerdo con la magnitud del beneficio de la terapia de mantenimiento con iPARP para otros subgrupos, puede considerarse el uso de iPARP como monoterapia.

### OV-6

- Monitorización/seguimiento
  - ▶ Se ha modificado la viñeta 2: Examen físico, incluido el examen ginecológico, *según indicación clínica* (también para COMF-7 y COMF-10)
- Se ha modificado la nota al pie: Las pruebas moleculares validadas deben realizarse en un centro aprobado por las CLIA utilizando el tejido tumoral disponible más reciente. Se recomienda que el análisis molecular del tumor incluya, como mínimo, pruebas para identificar el beneficio potencial de los tratamientos dirigidos que tengan un beneficio específico o pantumoral, incluidos, entre otros, BRCA1/2, estado de HRD, MSI, MMR, TMB, FRα, RET y NTRK si las pruebas anteriores no incluían estos marcadores. La realización de pruebas más exhaustivas puede ser especialmente importante en los COMF con opciones terapéuticas aprobadas limitadas. (También para OV-7, OV-8, COMF-7, OV-C 8 de 11 y OV-C 9A de 11)

### OV-8

- Se ha modificado la nota al pie II: Las opciones de iPARP incluyen niraparib, olaparib o rucaparib. *Para pacientes con neoplasia sensible a los derivados del platino que hayan completado dos o más líneas de tratamiento con derivados del platino (preferible para las pacientes con mutación de BRCA).* *Para las pacientes con neoplasia sensible a los derivados del platino que hayan completado dos o más líneas de tratamiento con derivados del platino.* *Olaparib y rucaparib se pueden utilizar independientemente del estado del BRCA (preferible para las pacientes con una mutación del BRCA). Niraparib se limita a las pacientes con una mutación de estirpe germinal del BRCA perjudicial o sospechosa de serlo. Rucaparib se limita a las pacientes con una mutación de BRCA perjudicial o sospechosa de serlo. Debe tenerse precaución al utilizar iPARP de mantenimiento durante más de 24 meses. Existen datos limitados sobre el uso de un iPARP de mantenimiento en pacientes que recibieron previamente un iPARP o tras un tratamiento para la recidiva con bevacizumab. La biterapia con bevacizumab/iPARP no se recomienda en este momento para el mantenimiento tras el tratamiento para la recidiva.*

### COMF-8

- Tumores ováricos epiteliales limítrofes (LMP)
  - ▶ Resección quirúrgica completa previa
    - ◊ Se ha modificado la calificación: Ningún carcinoma seroso de bajo grado (*metástasis invasivas*)

### COMF-10

- Evaluación quirúrgica + citorreducción si corresponde
  - ▶ Se ha modificado la calificación: Carcinoma seroso de bajo grado (*metástasis invasivas*) de tumores ováricos epiteliales limítrofes (LMP)

### OV-A (4 de 4)

- Principios del tratamiento quirúrgico
  - ▶ Cirugía con conservación de la fertilidad
    - ◊ Se ha modificado la subviñeta: Remitir al endocrinólogo reproductivo para evaluación y consulta de ERI según indicación clínica.

[Continúa](#)

**ACTUALIZACIONES**

## Las actualizaciones en la versión 1.2023 de NCCN Guidelines para el cáncer de ovario de la versión 5.2022 incluyen:

### OV-B (1 de 3)

- Principios de anatomopatología
- Análisis moleculares de tumores
  - ◊ Se ha modificado la subviñeta 1: ...se incluyen el estado de BRCA1/2, la pérdida de heterocigosidad (LOH) o el estado de *deficiencia de recombinación homóloga* (HRD), en ausencia de una mutación de BRCA en la estirpe germinal.
  - ◊ Se ha modificado la subviñeta 2: ... incluidos, entre otros, BRCA1/2, estado de HRD, inestabilidad microsatelital (MSI), reparación de desajustes (MMR), carga mutacional tumoral (TMB), BRAF, *FRα*, *RET*, y *NTRK*, si las pruebas anteriores no incluían estos marcadores.
  - ◊ Se ha añadido la subviñeta: Los análisis moleculares pueden realizarse a partir del ADN tumoral circulante (ADNtc o biopsia líquida) cuando el análisis de tejidos no es clínicamente factible.

### OV-C (3 de 11)

- Principios del tratamiento sistémico
- Se ha modificado la dosis/administración para niraparib como monoterapia, quimioterapia de mantenimiento posterior a la recidiva:
  - ◊ 300 mg vía oral una vez al día (*o una dosis inicial de 200 mg una vez al día para pacientes con un peso corporal inicial <77 kg, y/o un número de plaquetas <150 000/mm<sup>3</sup>; después de 2 a 3 meses, en ausencia de hematotoxicidad, puede considerarse el aumento a 300 mg una vez al día*)
- Se ha añadido una fila para la pauta de rucaparib como monoterapia:
  - ◊ Contexto: Mantenimiento tras la quimioterapia primaria
  - ◊ Dosis/Administración: 600 mg por vía oral dos veces al día
  - ◊ Duración: Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta 24 meses

### OV-C (5 de 11)

- Tratamiento primario para la neoplasia en estadio I
- Serosa de bajo grado (estadio IC)/Endometrioide de grado I (estadio IC)
  - ◊ Se ha modificado Otras pautas terapéuticas recomendadas (también para neoplasia en estadio II-IV en OV-C 6 de 11):
    - Carboplatino/doxorubicina liposomal ± *letrozol de mantenimiento* (*categoría 2B*) *u otra hormonoterapia* (*categoría 2B*)
    - Docetaxel/carboplatino ± *letrozol de mantenimiento* (*categoría 2B*) *u otra hormonoterapia* (*categoría 2B*)
    - Hormonoterapia (acetato de leuprolida, tamoxifeno, *fulvestrant*) (*categoría 2B*)

- Se ha modificado la nota al pie g: ~~Las pacientes de edad avanzada~~ Las pacientes >70 años y aquellas con enfermedades concomitantes pueden ser intolerantes a las pautas de poliquimioterapia recomendadas en estas NCCN Guidelines. Según el razonamiento clínico y la tolerancia esperada a los tratamientos, puede ser apropiada una posología alternativa (véase OV-C, 7 de 11) para ~~las pacientes de edad avanzada~~ estas personas con cáncer epitelial de ovario (entre otros, carcinosarcoma, de células claras, mucinoso y seroso de bajo grado). Se han desarrollado algoritmos para predecir la toxicidad de la quimioterapia. (También para OV-C 6 de 11)

### OV-C (6 de 11)

- Tratamiento primario para neoplasia en estadio II-IV
  - Se ha añadido docetaxel/carboplatino/bevacizumab + pauta de mantenimiento con bevacizumab (GOG-218) a otras pautas recomendadas para todos los tipos de neoplasias

### OV-C (7 de 11)

- Posología recomendada para el tratamiento sistémico primario
  - Se ha añadido docetaxel/carboplatino/bevacizumab + pauta de mantenimiento con bevacizumab (GOG-218) y posología
  - Se ha modificado el encabezado: ~~Pacientes de edad avanzada (edad >70 años)~~ Personas mayores de 70 años y/o con enfermedades concomitantes
- Nota al pie m: Se ha actualizado el enlace a las pautas posológicas del carboplatino.

### OV-C (8 de 11)

- Tratamiento de la recidiva para la neoplasia sensible a los derivados del platino
  - Otras pautas recomendadas
    - ◊ Tratamiento dirigido: Se ha cambiado la pauta de Niraparib/bevacizumab de categoría 2A a categoría 2B
  - De utilidad en determinadas circunstancias
    - ◊ Se ha añadido Tratamiento dirigido: Selpercatinib (para tumores con fusión del gen RET) (También para OV-C 9 de 11)
- Se ha modificado la nota al pie t: Para la posología recomendada para pacientes de edad avanzada mayores de 70 años, véase OV-C, 7 de 11. (También para OV-C 9A de 11)

[Continúa](#)

**ACTUALIZACIONES**

Las actualizaciones en la versión 1.2023 de NCCN Guidelines para el cáncer de ovario de la versión 5.2022 incluyen:

**OV-C 9 de 11**

- Tratamiento de la recidiva para la neoplasia resistente a los derivados del platino
  - ▶ Pautas preferidas
    - ◊ Se ha añadido Tratamiento dirigido: Mirvetuximab soravtansina-gynx (para tumores que expresan FRα)
  - ▶ Otras pautas recomendadas
    - ◊ Se ha añadido Tratamiento citotóxico:
      - Pauta con carboplatino (en mono o politerapia):
        - Carboplatino
        - Carboplatino/docetaxel
        - Carboplatino/paclitaxel (semanal)
        - Carboplatino/gemcitabina ± bevacizumab
        - Carboplatino/doxorubicina liposomal ± bevacizumab
        - Carboplatino/paclitaxel ± bevacizumab
      - Gemcitabina/cisplatino
      - Ixabepilona/bevacizumab (categoría 2B)
  - ▶ De utilidad en determinadas circunstancias
    - ◊ Se han añadido regímenes pautas con carboplatino:
      - Carboplatino/paclitaxel (para edad >70)
      - Carboplatino/paclitaxel, unido a albúmina (para hipersensibilidad confirmada a los taxanos)
    - ◊ Se ha añadido tratamiento dirigido: Mirvetuximab soravtansina-gynx/bevacizumab (para tumores que expresan FRα) (categoría 2B)
- Se ha añadido la nota al pie \*: No utilizar en enfermedad refractaria al platino.
- Se agregó la nota al pie y: Para las pacientes tratadas previamente con taxanos.

**OV-C 11 de 11**

- Se han actualizado las referencias.

**ACTUALIZACIONES**

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Masa genital sospechosa/palpable en el examen abdominal/ginecológico y/o ascitis, distensión abdominal

y/o

Síntomas sin fuente de neoplasia maligna (es decir, distensión abdominal, dolor genital/abdominal, dificultad para comer o sensación de saciedad rápida, síntomas urinarios [necesidad imperiosa o frecuencia])

- Examen abdominal/ginecológico
- Ecografía y/o TC/RM abdominal/ginecológica según indicación clínica<sup>a,b</sup>
- TC o radiografía de tórax según indicación clínica<sup>a,c</sup>
- Hemograma completo (HC), perfil bioquímico con pruebas funcionales hepáticas (PFH)
- CA-125 u otros marcadores tumorales según indicación clínica<sup>d</sup>
- Evaluación estado funcional y estado nutricional
- Evaluación gastrointestinal (GI) según indicación clínica
- Evaluación de endocrinología reproductiva e infertilidad (ERI) según indicación clínica
- Obtener los antecedentes familiares<sup>e,f,g</sup>
- Remitir al oncoginecólogo en caso de lesiones clínicamente sospechosas<sup>h</sup>

ESTUDIO DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO<sup>h</sup>

IA (conservación de la fertilidad)

IB (conservación de la fertilidad)

IA-IV, candidata quirúrgica, citorreducción óptima probable (sin conservación de la fertilidad)

Mala candidata quirúrgica o Baja probabilidad de citorreducción óptima<sup>i</sup>

TRATAMIENTO PRIMARIO<sup>h,i,j</sup>

Salpingooforectomía unilateral (SOU) + estadificación quirúrgica completa<sup>i,j,k,l</sup>

Salpingooforectomía bilateral (SOB) + estadificación quirúrgica completa<sup>i,j,k,l</sup>

Histerectomía/SOB + estadificación completa<sup>i,j</sup> y citorreducción según sea necesario

[Véase Tratamiento neoadyuvante \(OV-2\)<sup>m</sup>](#)

Las pacientes con cáncer de ovario, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario deben someterse a una evaluación del riesgo genético y a pruebas somáticas y de la estirpe germinal (si no se han realizado previamente)<sup>e,f,g,j</sup>

[Véase Estadificación anatómopatológica \(OV-4\)](#)

Para los cánceres de ovario menos frecuentes (COMF),  
[véase COMF-1](#)

Diagnóstico por cirugía previa o biopsia de tejido (citopatología)

[Véase Estudios de diagnóstico, hallazgos y tratamiento primario \(OV-3\)](#)

<sup>a</sup> Pruebas de imágenes realizadas con contraste oral e i.v. (salvo contraindicación) y contraste rectal según sea necesario.

<sup>b</sup> Puede indicarse tomografía por emisión de positrones (TEP)/TC, RM o TEP/RM para lesiones indeterminadas si los resultados van a modificar el tratamiento.

<sup>c</sup> Se prefiere TC torácica si existe preocupación por enfermedad metastásica o diseminada.

<sup>d</sup> Otros marcadores tumorales pueden ser la inhibina, la gonadotropina coriônica humana beta ( $\beta$ -hCG), la alfafetoproteína, la deshidrogenasa láctica (LDH), el antígeno carcinoembionario (ACE) y el CA 19-9. Véase [Discusión](#) sobre la utilidad de las pruebas diagnósticas.

<sup>e</sup> Véase [NCCN Guidelines para evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer de mama, ovario y páncreas](#) y [NCCN Guidelines sobre evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer colorrectal](#).

<sup>f</sup> El estado de la estirpe germinal y somática de BRCA1/2 proporciona información para la terapia de mantenimiento.

<sup>g</sup> En ausencia de una mutación de BRCA1/2, el estado de la deficiencia de recombinación homóloga (HRD) puede proporcionar información sobre la magnitud del beneficio del tratamiento con iPAPR (véase OV-B).

<sup>h</sup> Se recomienda la evaluación por un oncoginecólogo en los siguientes casos:

- Todas las pacientes con sospecha de neoplasias ováricas; los datos publicados demuestran que la evaluación primaria y la citorreducción por un oncoginecólogo suponen una ventaja de supervivencia.
- Pacientes evaluadas para tratamiento neoadyuvante antes de ser consideradas malas candidatas quirúrgicas.
- Tratamiento de los carcinomas intraepiteliales tubáricos serosos (CITS) ocultos.
- Consideración de la evaluación laparoscópica para determinar la viabilidad de la cirugía citorreductora en pacientes seleccionadas.
- Biopsia endometrial según indicación clínica.

<sup>i</sup> [Véase Principios del tratamiento quirúrgico \(OV-A\)](#).

<sup>j</sup> [Véase Principios de la anatómopatología \(OV-B\)](#).

<sup>k</sup> Puede ser una opción para pacientes seleccionadas en estadio IC según la histología.

<sup>l</sup> Conservación uterina para posibles tratamientos futuros de reproducción asistida.

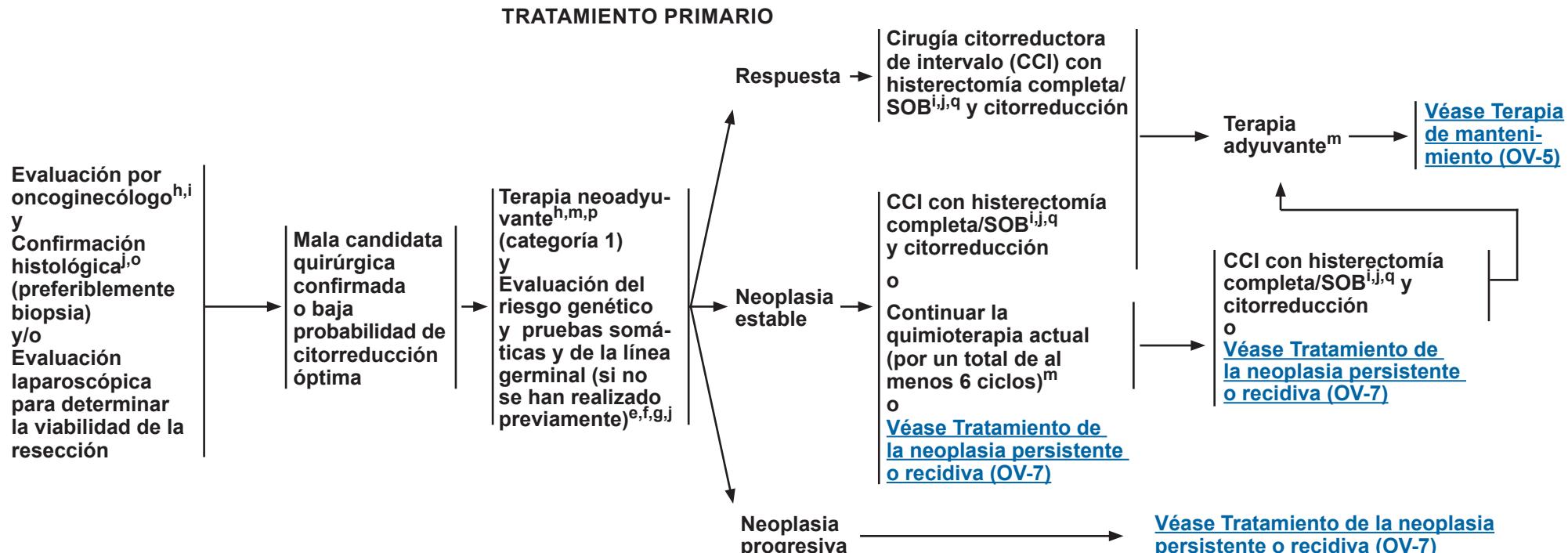
<sup>m</sup> [Véase Principios del tratamiento sistémico \(OV-C\)](#) y [Tratamiento de las reacciones medicamentosas \(OV-D\)](#).

<sup>n</sup> Carcinosarcoma, tumores de células claras, mucinosos, serosos de bajo grado, endometrioides de grado 1, epiteliales límitrofes, tumores malignos del estroma de los cordones sexuales y tumores de células germinales.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

CANDIDATA QUIRÚRGICA DEFICIENTE O BAJA PROBABILIDAD DE CITORREDUCCIÓN ÓPTIMA  
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE



<sup>e</sup> [Véase NCCN Guidelines para evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer de mama, ovario y páncreas](#) y [NCCN Guidelines sobre evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer colorrectal](#).

<sup>f</sup> El estado de la estirpe germinal y somática de BRCA1/2 proporciona información para la terapia de mantenimiento.

<sup>g</sup> En ausencia de una mutación de BRCA1/2, el estado de HRD puede proporcionar información sobre la magnitud del beneficio del tratamiento con iPARP ([véase OV-B](#)).

<sup>h</sup> Se recomienda la evaluación por un oncoginecólogo en los siguientes casos:

- Todas las pacientes con sospecha de neoplasias ováricas; los datos publicados demuestran que la evaluación primaria y la citorreducción por un oncoginecólogo suponen una ventaja de supervivencia.
- Pacientes evaluadas para tratamiento neoadyuvante antes de ser consideradas malas candidatas quirúrgicas.
- Tratamiento de los CITS ocultos
- Consideración de la evaluación laparoscópica para determinar la viabilidad de la cirugía citorreductora en pacientes seleccionadas.
- Biopsia endometrial según indicación clínica.

<sup>i</sup> [Véase Principios del tratamiento quirúrgico \(OV-A\)](#).

<sup>j</sup> [Véase Principios de la anatomopatología \(OV-B\)](#).

<sup>m</sup> [Véase Principios del tratamiento sistémico \(OV-C\)](#) y [Tratamiento de las reacciones medicamentosas \(OV-D\)](#).

<sup>o</sup> Si la biopsia no es factible, se puede utilizar la citopatología de la ascitis o del derrame pleural combinada con una relación CA-125:ACE de >25.

<sup>p</sup> Se prefiere cirugía de finalización tras 3-4 ciclos; no obstante, la cirugía podría realizarse tras 4-6 ciclos, según el criterio clínico del oncoginecólogo.

<sup>q</sup> La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) con cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup>) puede considerarse al momento de realizar la CCG para neoplasia en estadio III.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

DIAGNÓSTICO POR CIRUGÍA PREVIA

Paciente  
remitida con  
cáncer de  
ovario recién  
diagnosticado  
tras una  
intervención  
quirúrgica  
reciente

- Evaluación por oncoginecólogo<sup>h</sup>
- Obtener los antecedentes familiares<sup>e</sup>
- Evaluación del riesgo genético y pruebas somáticas y de la estirpe germinal<sup>e,f,g</sup> (si no se han realizado previamente)
- Revisión de estudios de imágenes previos, notas operatorias y anatomopatología<sup>j</sup>
- Pruebas de imágenes según indicación clínica<sup>a</sup> (p. ej., TC/RM torácica/abdominal/ginecológica, TEP/TC y/o ecografía)
- HC, perfil bioquímico con PFH
- CA-125 u otros marcadores tumorales según indicación clínica<sup>d</sup>

HALLAZGOS

Sin indicios de neoplasia residual en los estudios de diagnóstico (sospecha de estadio I)

Sin indicios de neoplasia residual en los estudios de diagnóstico (sospecha de estadio II-IV)

Indicios de neoplasia residual en los estudios de diagnóstico

TRATAMIENTO PRIMARIO

Considerar la estadificación quirúrgica<sup>i,j</sup> (si no se ha hecho previamente) si se considera la observación o para informar de las decisiones sobre el tratamiento sistémico<sup>r</sup>

Considerar la estadificación quirúrgica<sup>i,j</sup> si no se ha hecho previamente, para informar de las decisiones sobre el tratamiento sistémico<sup>r</sup>

Sospecha de neoplasia residual resecable → Cirugía citorreductora de tumores<sup>i,j</sup>

Sospecha de neoplasia residual no resecable → [Véase Tratamiento neoadyuvante \(OV-2\)](#)

[Véase Tratamiento adyuvante \(OV-4\)](#)

Carcinosarcoma ([véase COMF-2](#))

o

Tumores ováricos epiteliales limítrofes ([véase COMF-8](#))

o

Tumores malignos de células germinales ([véase COMF-11](#))

o

Tumores malignos del estroma de los cordones sexuales ([véase COMF-12](#))

<sup>h</sup> Se recomienda la evaluación por un oncoginecólogo en los siguientes casos:

- Todas las pacientes con sospecha de neoplasias ováricas; los datos publicados demuestran que la evaluación primaria y la citorreducción por un oncoginecólogo suponen una ventaja de supervivencia.
- Pacientes evaluadas para tratamiento neoadyuvante antes de ser consideradas malas candidatas quirúrgicas.
- Tratamiento de los CITS ocultos.
- Consideración de la evaluación laparoscópica para determinar la viabilidad de la cirugía citorreductora en pacientes seleccionadas.
- Biopsia endometrial según indicación clínica.

<sup>i</sup> [Véase Principios del tratamiento quirúrgico \(OV-A\).](#)

<sup>j</sup> [Véase Principios de la anatomopatología \(OV-B\).](#)

<sup>r</sup> Aunque no se ha demostrado que la estadificación quirúrgica completa mejore la supervivencia en pacientes sin evidencia de neoplasia residual, puede ser importante para determinar las opciones de tratamiento postoperatorio más adecuadas, incluida la selección del tratamiento adyuvante y de mantenimiento.

<sup>a</sup> Pruebas de imágenes realizadas con contraste oral e i.v. (salvo contraindicación) y contraste rectal según sea necesario.

<sup>d</sup> Otros marcadores tumorales pueden incluir inhibina, β-hCG, alfafetoproteína, LDH, ACE y CA 19-9. Véase [Discusión](#) sobre la utilidad de las pruebas diagnósticas.

<sup>e</sup> [Véase NCCN Guidelines para evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer de mama, ovario y páncreas y NCCN Guidelines sobre evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer colorrectal.](#)

<sup>f</sup> El estado de la estirpe germinal y somática de BRCA1/2 proporciona información para la terapia de mantenimiento.

<sup>g</sup> En ausencia de una mutación de BRCA1/2, el estado de HRD puede proporcionar información sobre la magnitud del beneficio del tratamiento con iPARP ([véase OV-B](#)).

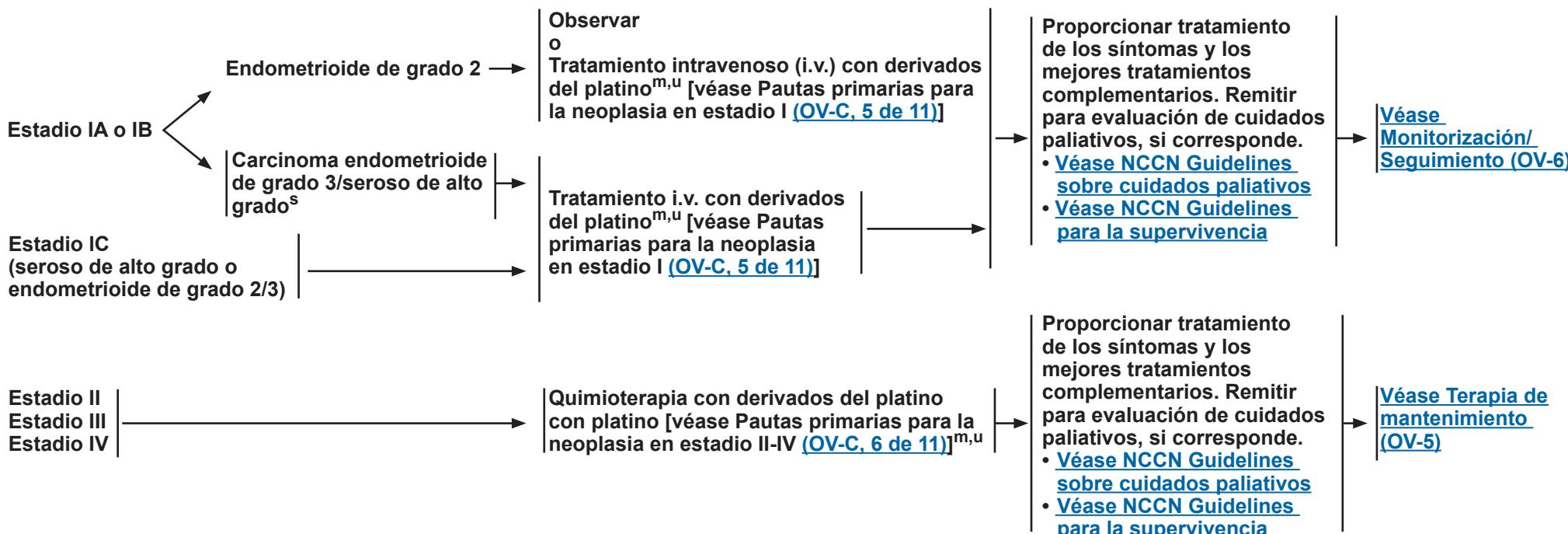
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

ESTADIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA<sup>s,t</sup>

QUIMIOTERAPIA PRIMARIA/TRATAMIENTO ADYUVANTE PRIMARIO<sup>u</sup>

COMF, cualquier estadio<sup>n,t</sup> → [Véase COMF-1](#)



<sup>m</sup> [Véase Principios del tratamiento sistémico \(OV-C\)](#) y [Tratamiento de las reacciones medicamentosas \(OV-D\)](#).

<sup>n</sup> Carcinosarcoma, tumores de células claras, mucinosos, serosos de bajo grado, endometrioides de grado 1, epiteliales limítrofes, tumores malignos del estroma de los cordones sexuales y tumores de células germinales.

<sup>s</sup> Los anatomopatólogos recomiendan clasificar el cáncer de ovario seroso como de bajo o alto grado. El seroso de grado 2 se considera de alto grado.

<sup>t</sup> Considerar la revisión anatomopatológica por expertos para confirmar el diagnóstico histológico. [Véase Clasificación histológica de la OMS \(OV-E\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

<sup>u</sup> Las pacientes que reciban quimioterapia primaria se controlarán de la siguiente manera:

1. Cada 1-3 ciclos: Examen físico y considerar examen ginecológico
2. Según lo indicado: Hemograma completo y perfiles bioquímicos intermedios
3. Niveles de CA-125 u otros marcadores tumorales según indicación clínica antes de cada ciclo de quimioterapia
4. TC o RM torácica/abdominal/ginecológica con contraste, TEP/TC (desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo) o TEP según se indique

## Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario

[Índice de NCCN Guidelines](#)

[Índice](#)

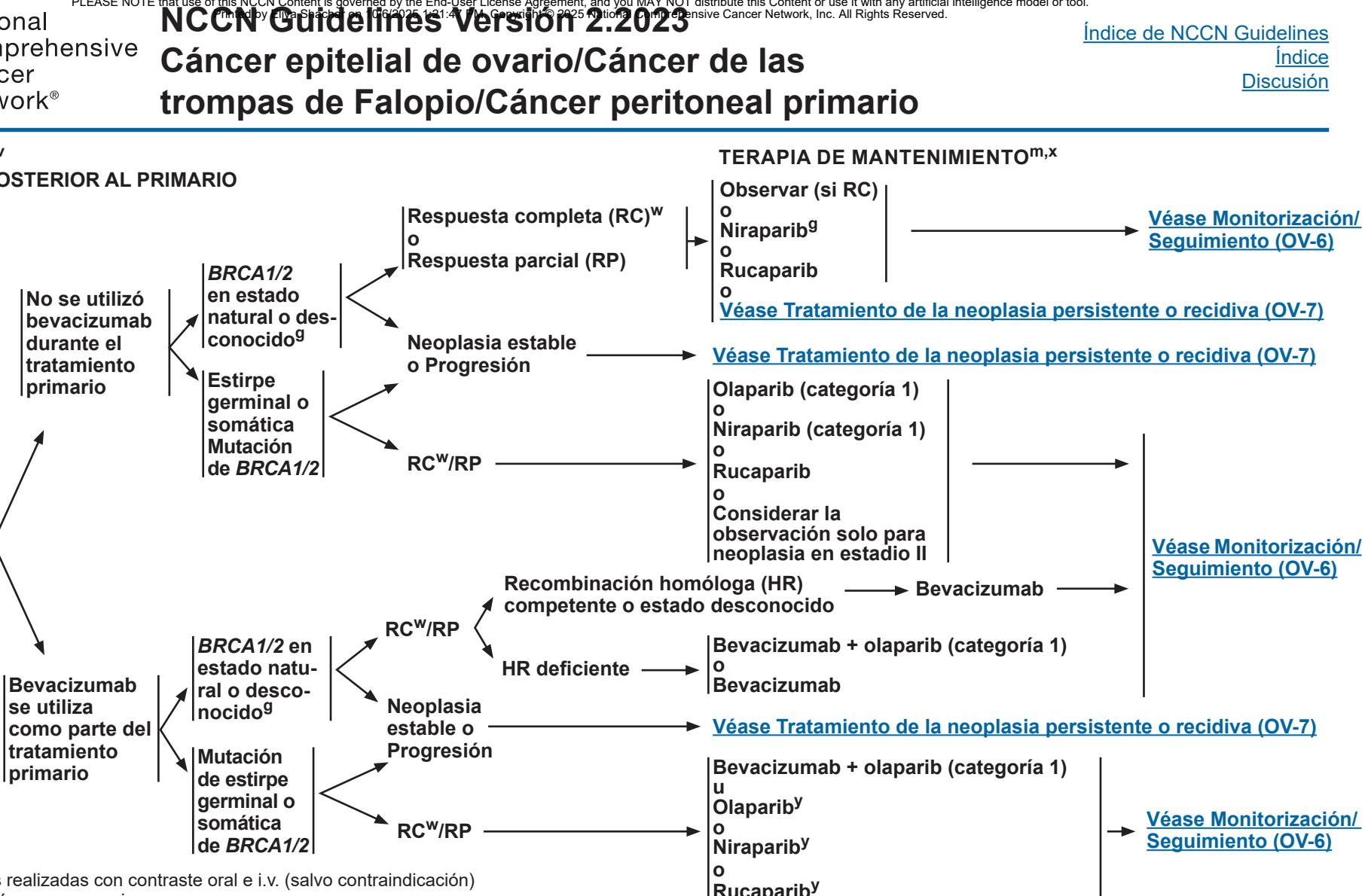
[Discusión](#)

### ESTADIO II, III, IV<sup>V</sup>

#### TRATAMIENTO POSTERIOR AL PRIMARIO

Estadios II-IV<sup>V</sup>  
(tratamiento posterior al primario)

- Pruebas de imágenes<sup>a</sup> según indicación clínica:
- TC torácica/abdominal/ginecológica, RM, TEP/TC o TEP (desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo)



<sup>a</sup> Pruebas de imágenes realizadas con contraste oral e i.v. (salvo contraindicación) y contraste rectal según sea necesario.

<sup>g</sup> En ausencia de una mutación de BRCA1/2, el estado de HRD puede proporcionar información sobre la magnitud del beneficio del tratamiento con iPARP ([véase OV-B](#)).

<sup>m</sup> [Véase Principios del tratamiento sistémico \(OV-C\)](#) y [Tratamiento de las reacciones medicamentosas \(OV-D\)](#).

<sup>v</sup> Recomendaciones para tratamiento posterior al primario para el carcinoma seroso de alto grado en estadio II-IV o carcinoma endometrioides de grado 2/3; considerar para el carcinoma de células claras o el carcinosarcoma con mutación de BRCA1/2.

<sup>w</sup> No hay pruebas definitivas de neoplasia.

<sup>x</sup> Los datos son limitados para la terapia de mantenimiento con un iPARP en pacientes con enfermedad en estadio II.

<sup>y</sup> Tras el tratamiento de primera línea con bevacizumab, los datos son limitados sobre la terapia de mantenimiento con un iPARP como monoterapia (olaparib, niraparib o rucaparib) para pacientes con una mutación de estirpe germinal o somática de BRCA1/2. Sin embargo, de acuerdo con la magnitud del beneficio de la terapia de mantenimiento con iPARP para otros subgrupos, puede considerarse el uso de iPARP como monoterapia.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

Estadio  
I, II,  
III y IV des-  
pués del  
tratamien-  
to primario

MONITORIZACIÓN/SEGUIMIENTO

- Consultas cada 2-4 meses durante 2 años, luego cada 3-6 meses durante 3 años, anualmente después del quinto año
- Examen físico, incluido el examen ginecológico, según indicación clínica
- TC torácica/abdominal/ginecológica, RM, TEP/TC o TEP (desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo) según indicación clínica<sup>a</sup>
- HC y perfil bioquímico según indicación
- CA-125<sup>b</sup> u otros marcadores tumorales si inicialmente están elevados
- Remitir para evaluación de riesgo genético, si no se ha hecho previamente<sup>c</sup>
- Cuidado del bienestar general a largo plazo ([véase NCCN Guidelines sobre la supervivencia](#))

NEOPLASIA RECIDIVANTE<sup>aa</sup>

Aumento de CA-125, sin quimioterapia previa  
o  
Recaída clínica, sin quimioterapia previa

Recaída clínica, quimioterapia previa

Aumento seriado CA-125, quimioterapia previa

- Pruebas de imágenes según indicación clínica:<sup>a,bb</sup>  
TC torácica/abdominal/ginecológica, RM, TEP/TC o TEP
- Pruebas moleculares del tumor<sup>cc</sup> si no se han realizado previamente

- Pruebas de imágenes según indicación clínica:<sup>a,bb</sup>  
TC torácica/abdominal/ginecológica, RM, TEP/TC o TEP
- Pruebas moleculares del tumor<sup>cc</sup> si no se han realizado previamente

- Pruebas de imágenes según indicación clínica:<sup>a,bb</sup>  
TC torácica/abdominal/ginecológica, RM, TEP/TC o TEP
- Pruebas moleculares del tumor<sup>cc</sup> si no se han realizado previamente

[Véase Tratamiento primario \(OV-1\)](#)

[Véase Tratamiento de la neoplasia persistente o recidiva \(OV-7\)](#)

Retrasar el tratamiento hasta la recaída clínica  
o  
Tratamiento inmediato de la neoplasia recidivante (categoría 2B)<sup>m</sup>  
o  
Ensayo clínico

<sup>a</sup> Pruebas de imágenes realizadas con contraste oral e i.v. (salvo contraindicación) y contraste rectal según sea necesario.

<sup>b</sup> [Véase NCCN Guidelines para evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer de mama, ovario y páncreas y NCCN Guidelines sobre evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer colorrectal.](#)

<sup>m</sup> [Véase Principios del tratamiento sistémico \(OV-C\) y Tratamiento de las reacciones medicamentosas \(OV-D\).](#)

<sup>cc</sup> Existen datos sobre la utilidad del CA-125 para la monitorización del cáncer de ovario tras la finalización del tratamiento primario. Véase [La declaración de posición de la Sociedad de Oncología Ginecológica \(SGO\) y el Debate](#).

<sup>aa</sup> Considerar el tratamiento de los síntomas y los mejores tratamientos complementarios. Véase [NCCN Guidelines sobre cuidados paliativos](#). Remitir para evaluación de cuidados paliativos, si corresponde.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

<sup>bb</sup> Puede estar indicada la realización de pruebas de imágenes cuando los marcadores tumorales se consideran poco fiables, la exploración física no es fiable y/o existe un alto riesgo de recidiva.

<sup>cc</sup> Las pruebas moleculares validadas deben realizarse en un centro aprobado por las CLIA utilizando el tejido tumoral disponible más reciente. Se recomienda que el análisis molecular del tumor incluya, como mínimo, pruebas para identificar el beneficio potencial de los tratamientos dirigidos que tengan un beneficio específico o pantumoral, incluidos, entre otros, BRCA1/2, estado de HRD, inestabilidad microsatelital (MSI), reparación de desajustes (MMR), carga mutacional tumoral (TMB), FRa, RET y NTRK si las pruebas anteriores no incluyan estos marcadores. La realización de pruebas más exhaustivas puede ser especialmente importante en los COMF con opciones terapéuticas aprobadas limitadas ([véase OV-B](#)).

ESTADO DE LA NEOPLASIA<sup>e,cc,dd</sup>

TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA PERSISTENTE O RECIDIVA<sup>m,ff,gg,hh</sup>

Neoplasia resistente a los derivados del platino:<sup>ee</sup>

Progresión con tratamiento primario, de mantenimiento o de recidiva  
o

Neoplasia estable o persistente (si no está en tratamiento de mantenimiento)  
o

Remisión completa y recaída <6 meses después de finalizar la quimioterapia

Neoplasia sensible a los derivados del platino:<sup>ee</sup>

Remisión completa y recaída ≥6 meses después de completar la quimioterapia previa

→ Ensayo clínico<sup>ii,jj</sup>  
y/o  
Mejor tratamiento complementario  
(véase [NCCN Guidelines sobre cuidados paliativos](#))  
y/o  
Tratamiento para la recidiva (véase [OV-C, 9 de 11](#))<sup>m,ii,kk</sup>

→ [Véase OV-8](#)

<sup>e</sup> Véase [NCCN Guidelines para evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer de mama, ovario, y páncreas](#) y [NCCN Guidelines sobre evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer colorrectal](#).

<sup>m</sup> Véase [Principios del tratamiento sistémico \(OV-C\)](#) y [Tratamiento de las reacciones medicamentosas \(OV-D\)](#).

<sup>cc</sup> Las pruebas moleculares validadas deben realizarse en un centro aprobado por las CLIA utilizando el tejido tumoral disponible más reciente. Se recomienda que el análisis molecular del tumor incluya, como mínimo, pruebas para identificar el beneficio potencial de los tratamientos dirigidos que tengan un beneficio específico o pantumoral, incluidos, entre otros, *BRCA1/2*, estado de HRD, MSI, MMR, TMB, FRa, *RET* y *NTRK* si las pruebas anteriores no incluyan estos marcadores. La realización de pruebas más exhaustivas puede ser especialmente importante en los COMF con opciones terapéuticas aprobadas limitadas (véase [OV-B](#)).

<sup>dd</sup> Pruebas moleculares del tumoral antes del inicio del tratamiento para la neoplasia persistente/recidivante, si no se han realizado previamente.

<sup>ee</sup> Las definiciones de neoplasia sensible a derivados del platino y resistente a derivados del platino son imprecisas; deben utilizarse el razonamiento clínico y la flexibilidad para determinar las opciones de tratamiento.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

<sup>ff</sup> Los datos sobre el tratamiento primario y de mantenimiento del COMF recidivante/persistente son limitados.

<sup>gg</sup> Durante y después del tratamiento para la recidiva, las pacientes deben evaluarse como se indica con marcadores tumorales y repetición de pruebas de imágenes (con modalidades utilizadas previamente) para documentar la respuesta y/o el estado de la neoplasia.

<sup>hh</sup> Véase [Procedimientos quirúrgicos paliativos auxiliares \(OV-A 4 de 4\)](#).

<sup>ii</sup> Las pacientes que progresan con 2 pautas de tratamiento consecutivas sin indicios de beneficios clínicos tienen menor probabilidad de beneficiarse de un tratamiento adicional. Las decisiones de ofrecer ensayos clínicos, solo tratamientos complementarios o tratamiento adicional deben tomarse de forma muy individualizada.

<sup>jj</sup> Debe considerarse seriamente la realización de ensayos clínicos con nuevos fármacos.

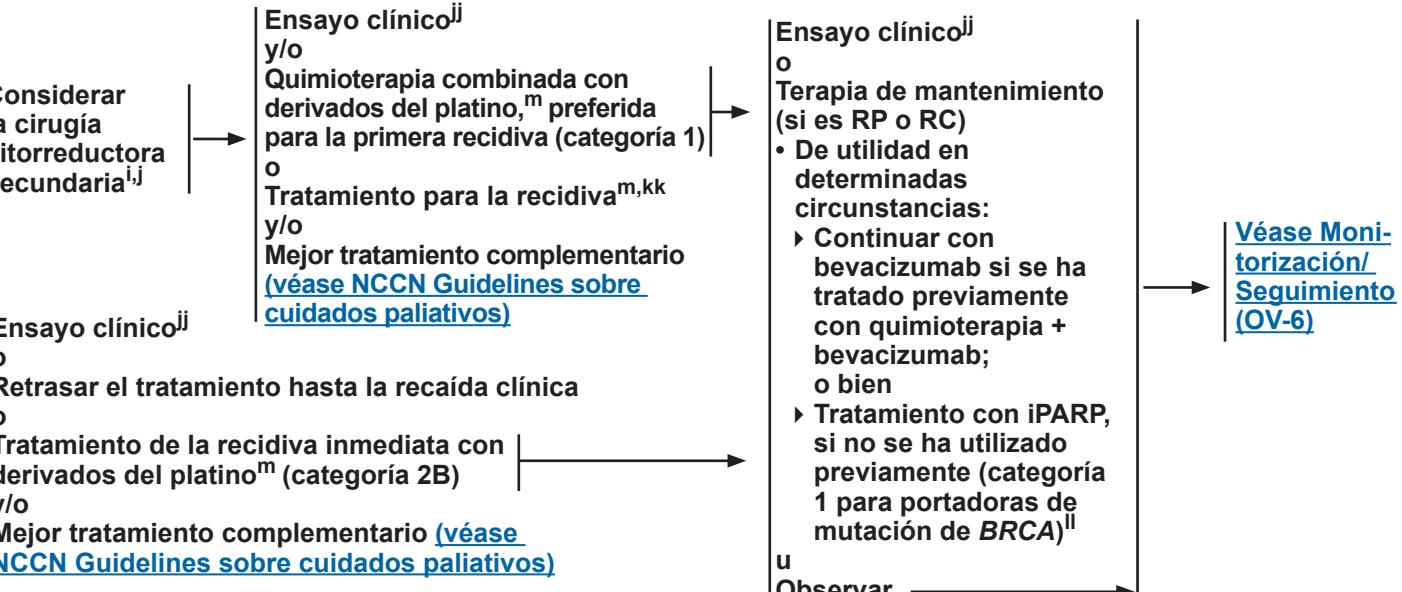
<sup>kk</sup> Se puede considerar la radioterapia (RT) paliativa localizada.

ESTADO DE LA NEOPLASIA<sup>e,cc,dd</sup>

Neoplasia sensible  
a los derivados del  
platino:<sup>ee</sup>  
Remisión completa  
y recaída ≥6meses  
después de  
completar la  
quimioterapia previa

Recaída  
radiográfica  
y/o clínica  
  
Recaída  
bioquímica  
(aumento  
del CA-125  
y ausencia  
de indicios  
radiográficos  
de neoplasia)

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA PARA LA NEOPLASIA RESISTENTE A DERIVADOS DEL PLATINO<sup>m,ff,gg,hh</sup>



<sup>e</sup> Véase NCCN Guidelines para evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer de mama, ovario y páncreas y [NCCN Guidelines sobre evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer colorrectal](#).

<sup>i</sup> Véase Principios del tratamiento quirúrgico (OV-A).

<sup>j</sup> Véase Principios de la anatomopatología (OV-B).

<sup>m</sup> Véase Principios del tratamiento sistémico (OV-C) y [Tratamiento de las reacciones medicamentosas \(OV-D\)](#).

<sup>cc</sup> Las pruebas moleculares validadas deben realizarse en un centro aprobado por las CLIA utilizando el tejido tumoral disponible más reciente. Se recomienda que el análisis molecular del tumor incluya, como mínimo, pruebas para identificar el beneficio potencial de los tratamientos dirigidos que tengan un beneficio específico o pantumoral, incluidos, entre otros, *BRCA1/2*, estado de HRD, MSI, MMR, TMB, FRa, *RET* y *NTRK* si las pruebas anteriores no incluían estos marcadores. La realización de pruebas más exhaustivas puede ser especialmente importante en los COMF con opciones terapéuticas aprobadas limitadas ([véase OV-B](#)).

<sup>dd</sup> Pruebas moleculares del tumoral antes del inicio del tratamiento para la neoplasia persistente/recidivante, si no se han realizado previamente.

<sup>ee</sup> Las definiciones de neoplasia sensible a derivados del platino y resistente a derivados del platino son imprecisas; deben utilizarse el razonamiento clínico y la flexibilidad para determinar las opciones de tratamiento.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

<sup>ff</sup> Los datos sobre el tratamiento primario y de mantenimiento del COMF recidivante/persistente son limitados.

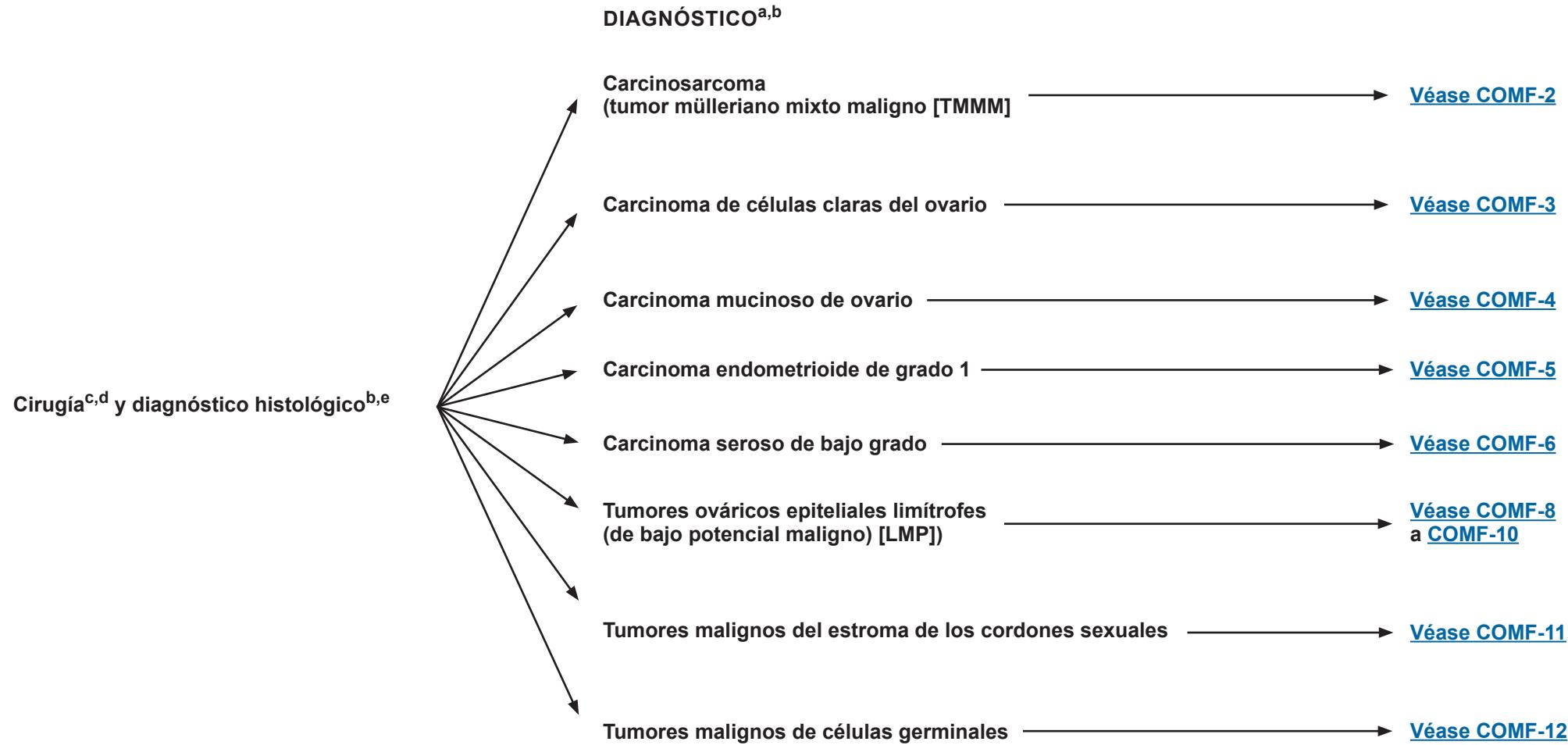
<sup>gg</sup> Durante y después del tratamiento para la recidiva, las pacientes deben evaluarse como se indica con marcadores tumorales y repetición de pruebas de imágenes (con modalidades utilizadas previamente) para documentar la respuesta y/o el estado de la neoplasia.

<sup>hh</sup> [Véase Procedimientos quirúrgicos paliativos auxiliares \(OV-A 4 de 4\)](#).

<sup>jj</sup> Debe considerarse seriamente la realización de ensayos clínicos con nuevos fármacos.

<sup>kk</sup> Se puede considerar la RT paliativa localizada.

<sup>ll</sup> Las opciones de iPARP incluyen niraparib, olaparib o rucaparib. Para las pacientes con neoplasia sensible al platino que hayan completado dos o más líneas de tratamiento con derivados del platino. Olaparib se puede utilizar independientemente del estado del *BRCA* (preferible para las pacientes con una mutación del *BRCA*). Niraparib se limita a las pacientes con una mutación de estirpe germinal del *BRCA* perjudicial o sospechosa de serlo. Rucaparib se limita a las pacientes con una mutación de *BRCA* perjudicial o sospechosa de serlo. Debe tenerse precaución al utilizar iPARP de mantenimiento durante más de 24 meses. Existen datos limitados sobre el uso de un iPARP de mantenimiento en pacientes que recibieron previamente un iPARP o tras un tratamiento para la recidiva con bevacizumab. La biterapia con bevacizumab/iPARP no se recomienda en este momento para el mantenimiento tras el tratamiento para la recidiva.



<sup>a</sup>[Véase Clasificación histológica de la OMS \(OV-E\).](#)

<sup>b</sup>Debido a la terapéutica emergente para COMF, existe valor en la identificación de vías potenciales para cánceres poco frecuentes y puede ser útil para la preselección de ensayos clínicos. Se puede considerar la realización de pruebas moleculares del tumoral, si no se han realizado previamente, ya que pueden ayudar a guiar el tratamiento. Existen pocos datos sobre estos cánceres, dada su escasa frecuencia, y será difícil obtener datos prospectivos. El tratamiento individualizado puede ser el mejor tratamiento para estos tumores poco frecuentes. [Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer, et al. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. All rights reserved; 2016.]

<sup>c</sup>[Véase Principios del tratamiento quirúrgico \(OV-A\).](#)

<sup>d</sup>[Véase Principios de la anatomopatología \(OV-B\).](#)

<sup>e</sup>Los COMF suelen diagnosticarse tras una intervención quirúrgica. [Véase Estudios de diagnóstico \(OV-1\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO<sup>a</sup>

TRATAMIENTO ADYUVANTE<sup>f</sup>

MONITORIZACIÓN/  
SEGUIMIENTO

Carcinosarcoma (TMM)  
de ovario<sup>g,h,i</sup>

Paclitaxel/carboplatino i.v. c/3  
semanas (preferido)<sup>f</sup>  
u  
Otro tratamiento sistémico  
• Estadio I ([véase OV-C, 5 de 11](#))  
• Estadios II-IV ([véase OV-C, 6 de 11](#))

Estadio I

Estadio  
II-IV

Si se conoce la  
mutación de *BRCA1/2*,  
considerar la terapia  
de mantenimiento  
(tratamiento posterior al  
primario) ([véase OV-5](#))

Monitorización/  
seguimiento  
(incluidas pruebas  
tumorales)  
y  
tratamiento para  
la recidiva<sup>j</sup>  
([véase OV-6](#))

<sup>a</sup> [Véase Clasificación histológica de la OMS \(OV-E\).](#)

<sup>f</sup> [Véase Principios del tratamiento sistémico \(OV-C\)](#) y [Tratamiento de las reacciones medicamentosas \(OV-D\).](#)

<sup>g</sup> Si no se ha realizado previamente, considerar la estadificación quirúrgica y la resección de la neoplasia residual ([véase OV-3](#)).

<sup>h</sup> Si no se ha realizado previamente, considerar pruebas de estirpe germinal y somáticas ([véase OV-B](#)).

<sup>i</sup> El estado de la estirpe germinal y somática de *BRCA1/2* proporciona información para la terapia de mantenimiento. En ausencia de una mutación de *BRCA1/2*, el estado de HRD puede proporcionar información sobre la magnitud del beneficio del tratamiento con iPARP.

<sup>j</sup> Los datos sobre el tratamiento primario y de mantenimiento del COMF recidivante/persistente son limitados.

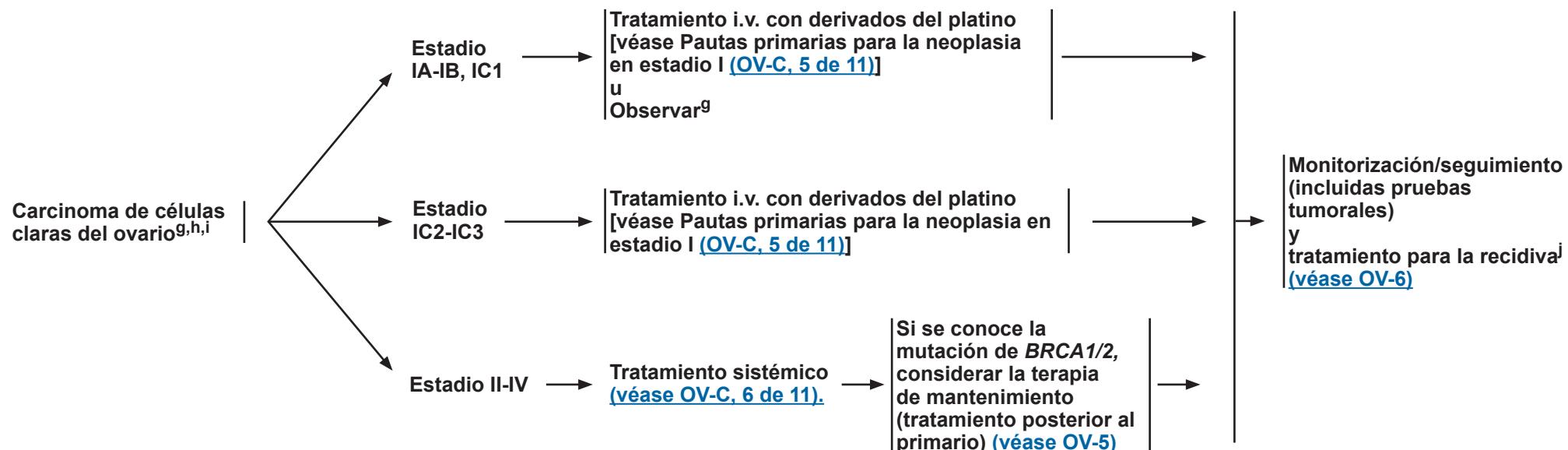
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

### DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO<sup>a</sup>

### TRATAMIENTO ADYUVANTE<sup>f</sup>

### MONITORIZACIÓN/SEGUIMIENTO



<sup>a</sup> Véase Clasificación histológica de la OMS (OV-E).

<sup>f</sup> Véase Principios del tratamiento sistémico (OV-C) y Tratamiento de las reacciones medicamentosas (OV-D).

<sup>g</sup> Si no se ha realizado previamente, considerar la estadificación quirúrgica y la resección de la neoplasia residual (véase OV-3).

<sup>h</sup> Si no se ha realizado previamente, considerar pruebas de estirpe germinal y somáticas (véase OV-B).

<sup>i</sup> El estado de la estirpe germinal y somática de BRCA1/2 proporciona información para la terapia de mantenimiento. En ausencia de una mutación de BRCA1/2, el estado de HRD puede proporcionar información sobre la magnitud del beneficio del tratamiento con iPARP.

<sup>j</sup> Los datos sobre el tratamiento primario y de mantenimiento del COMF recidivante/persistente son limitados.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

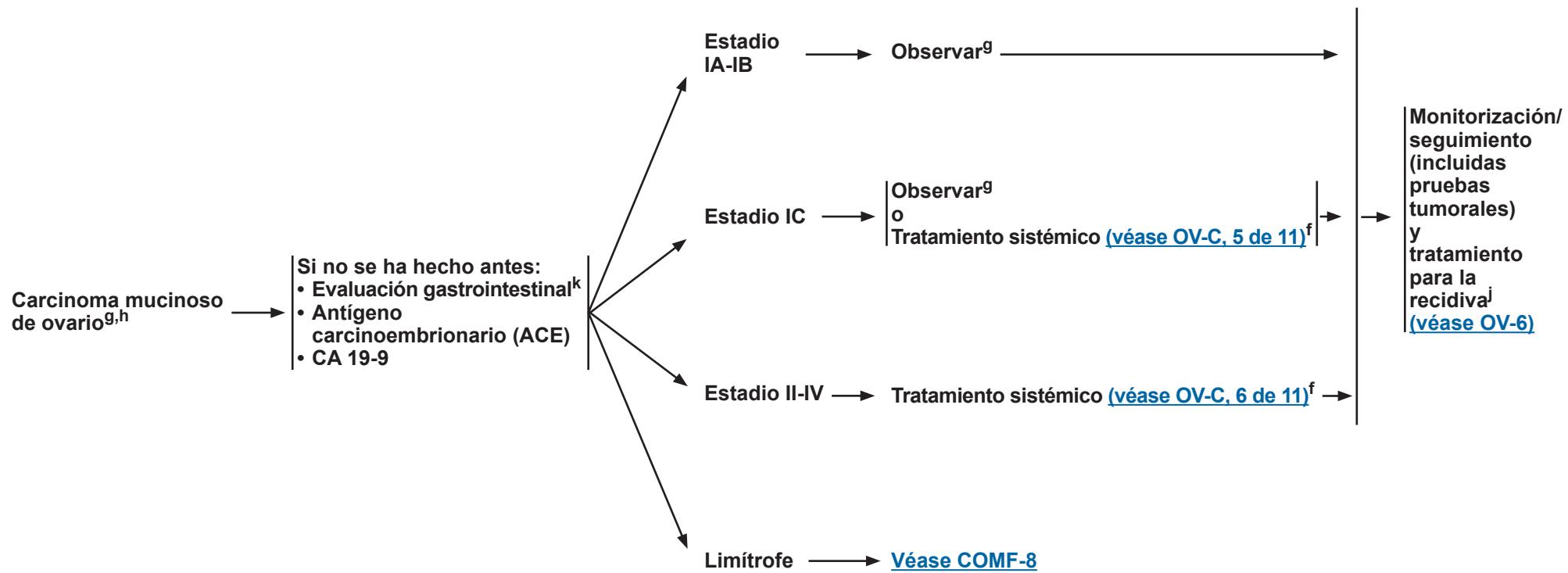
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

DIAGNÓSTICO  
ANATOMOPATOLÓGICO<sup>a</sup>

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO ADICIONALES

TRATAMIENTO ADYUVANTE<sup>f</sup>

MONITORIZACIÓN/  
SEGUIMIENTO



<sup>a</sup> [Véase Clasificación histológica de la OMS \(OV-E\).](#)

<sup>f</sup> [Véase Principios del tratamiento sistémico \(OV-C\)](#) y [Tratamiento de las reacciones medicamentosas \(OV-D\)](#).

<sup>g</sup> Si no se ha realizado previamente, considerar la estadificación quirúrgica y la resección de la neoplasia residual ([véase OV-3](#)).

<sup>h</sup> Si no se ha realizado previamente, considerar pruebas de estirpe germinal y somáticas ([véase OV-B](#)).

<sup>j</sup> Los datos sobre el tratamiento primario y de mantenimiento del COMF recidivante/persistente son limitados.

<sup>k</sup> Considerar pruebas adicionales, entre otras, evaluación endoscópica superior e inferior, para ayudar en la identificación de neoplasias GI metastásicas frente al cáncer de ovario mucinoso primario.

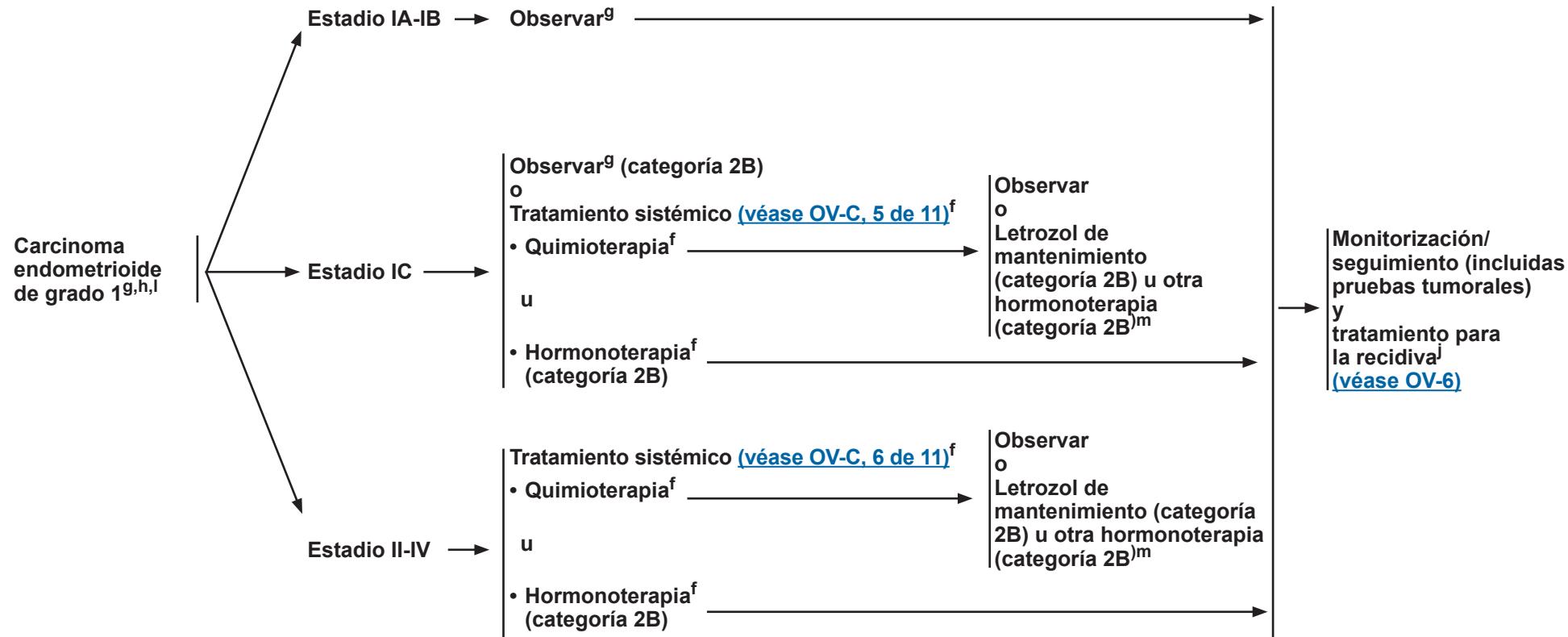
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

DIAGNÓSTICO  
ANATOMOPATOLÓGICO<sup>a</sup>

TRATAMIENTO ADYUVANTE

MONITORIZACIÓN/  
SEGUIMIENTO



<sup>a</sup> Véase Clasificación histológica de la OMS (OV-E).

<sup>f</sup> Véase Principios del tratamiento sistémico (OV-C) y Tratamiento de las reacciones medicamentosas (OV-D).

<sup>g</sup> Si no se ha realizado previamente, considerar la estadificación quirúrgica y la resección de la neoplasia residual (véase OV-3).

<sup>h</sup> Si no se ha realizado previamente, considerar pruebas de estirpe germinal y somáticas (véase OV-B).

<sup>j</sup> Los datos sobre el tratamiento primario y de mantenimiento del COMF recidivante/persistente son limitados.

<sup>l</sup> Se recomienda realizar la prueba de MSI/MMR a todas las pacientes con carcinoma endometrioid.

<sup>m</sup> Otras opciones de hormonoterapia incluyen: inhibidores de la aromatasa (anastrozol, exemestano), acetato de leuprolida o tamoxifeno.

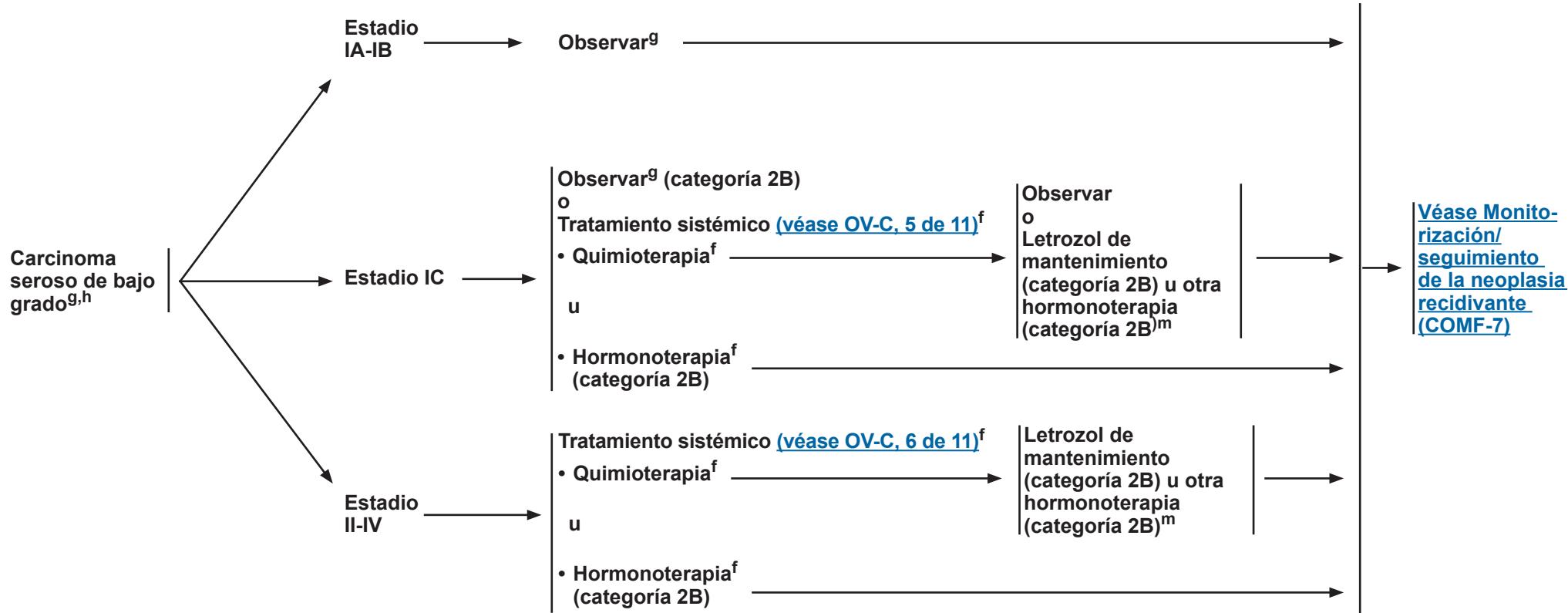
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

DIAGNÓSTICO  
ANATOMOPATOLÓGICO<sup>a</sup>

TRATAMIENTO ADYUVANTE

MONITORIZACIÓN/  
SEGUIMIENTO



<sup>a</sup> Véase Clasificación histológica de la OMS (OV-E).

<sup>f</sup> Véase Principios del tratamiento sistémico (OV-C) y Tratamiento de las reacciones medicamentosas (OV-D).

<sup>g</sup> Si no se ha realizado previamente, considerar la estadificación quirúrgica y la resección de la neoplasia residual ([véase OV-3](#)).

<sup>h</sup> Si no se ha realizado previamente, considerar pruebas de estirpe germinal y somáticas ([véase OV-B](#)).

<sup>m</sup> Otras opciones de hormonoterapia incluyen: inhibidores de la aromatasa (anastrozol, exemestano), acetato de leuprorelin o tamoxifeno.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

CONTROL/SEGUIMIENTO  
DE LAS RECIDIVAS

- Consultas cada 2-4 meses durante 2 años, luego cada 3-6 meses durante 3 años, anualmente después del quinto año
- Examen físico, incluido el examen ginecológico, según indicación clínica
- Pruebas moleculares del tumor si no se han realizado previamente<sup>n</sup>
- TC torácica/abdominal/ginecológica, RM, TEP/TC o TEP (desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo) según indicación clínica<sup>o</sup>
- HC y perfil bioquímico según indicación
- CA-125<sup>p</sup> u otros marcadores tumorales si inicialmente están elevados
- Remitir para evaluación de riesgo genético, si no se ha hecho previamente<sup>q</sup>
- Cuidado del bienestar general a largo plazo ([véase NCCN Guidelines sobre la supervivencia](#))

TRATAMIENTO PARA LA RECIDIVA<sup>r</sup>

Neoplasias  
recidivantes<sup>s</sup>

- Ensayo clínico
  - Trametinib<sup>f</sup>
  - Binimetinib (categoría 2B)<sup>f</sup>
  - Dabrafenib + trametinib (para tumores con presencia de BRAF V600E)<sup>f</sup>
  - Hormonoterapia<sup>t</sup>
  - Quimioterapia (si no se ha utilizado previamente), [véase OV-C \(6 de 11\)](#)
  - Otro tratamiento sistémico<sup>f,u</sup>
    - Para la enfermedad sensible a los derivados del platino, [véase OV-C \(8 de 11\)](#)
    - Para la enfermedad resistente a los derivados del platino, [véase OV-C \(9 de 11\)](#)
  - Observación

<sup>f</sup> [Véase Principios del tratamiento sistémico \(OV-C\) y Tratamiento de las reacciones medicamentosas \(OV-D\).](#)

<sup>n</sup> Las pruebas moleculares validadas deben realizarse en un centro aprobado por las CLIA utilizando el tejido tumoral disponible más reciente. Se recomienda que el análisis molecular del tumor incluya, como mínimo, pruebas para identificar el beneficio potencial de los tratamientos dirigidos que tengan un beneficio específico o pantumoral, incluidos, entre otros, BRCA1/2, estado de HRD, MSI, MMR, TMB, FRa, RET y NTRK si las pruebas anteriores no incluyan estos marcadores. La realización de pruebas más exhaustivas puede ser especialmente importante en los COMF con opciones terapéuticas aprobadas limitadas ([véase OV-B](#)).

<sup>o</sup> Pruebas de imágenes realizadas con contraste oral e i.v. (salvo contraindicación) y contraste rectal según sea necesario.

<sup>p</sup> Existen datos sobre la utilidad del CA-125 para la monitorización del cáncer de ovario tras la finalización del tratamiento primario. Véase [La declaración de posición de la Sociedad de Oncología Ginecológica \(SGO\)](#) y el [Debate](#).

<sup>q</sup> [Véase NCCN Guidelines para evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer de mama, ovario y páncreas y NCCN Guidelines sobre evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer colorrectal.](#)

<sup>r</sup> No existe una secuencia estándar de fármacos para la enfermedad recidivante. Las consideraciones incluyen tratamientos previos, carga de la neoplasia, eficacia relativa y perfil de toxicidad relativo.

<sup>s</sup> Considerar la citorreducción secundaria en pacientes con intervalo libre de neoplasia prolongado, masas aisladas en lugar de carcinomatosis difusa en las imágenes y/u obstrucción intestinal.

<sup>t</sup> Es preferible un inhibidor de la aromatasa (es decir, letrozol, anastrozol, exemestano) si no se ha utilizado previamente. Se recomienda el uso de fulvestrant, tamoxifeno o acetato de leuprorelin si previamente se ha administrado un inhibidor de la aromatasa.

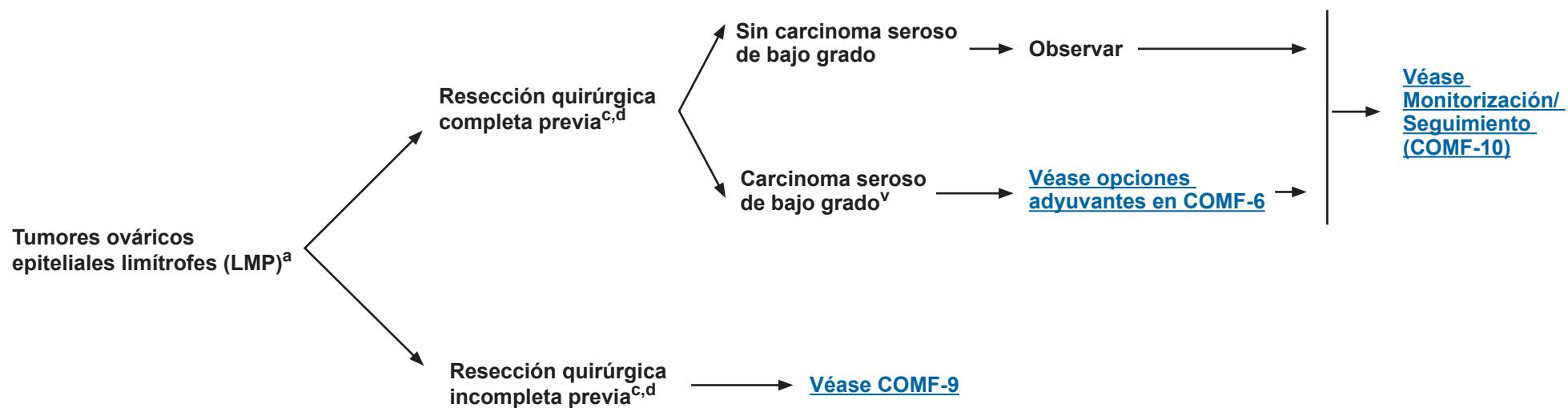
<sup>u</sup> Los datos sobre la terapia de mantenimiento del COMF recidivante/resistente son limitados. [Véase OV-8](#) para las opciones de mantenimiento tras el tratamiento con derivados del platino, y criterios de selección de pacientes.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

DIAGNÓSTICO  
ANATOMOPATOLÓGICO<sup>a</sup>

TRATAMIENTO ADYUVANTE<sup>w</sup>



<sup>a</sup> [Véase Clasificación histológica de la OMS \(OV-E\).](#)

<sup>c</sup> [Véase Principios del tratamiento quirúrgico \(OV-A\).](#)

<sup>d</sup> [Principios de la anatomopatología \(OV-B\).](#)

<sup>v</sup> La quimioterapia (i.v. o IP) no ha demostrado ser beneficiosa en los tumores ováricos epiteliales limítrofes (LMP).

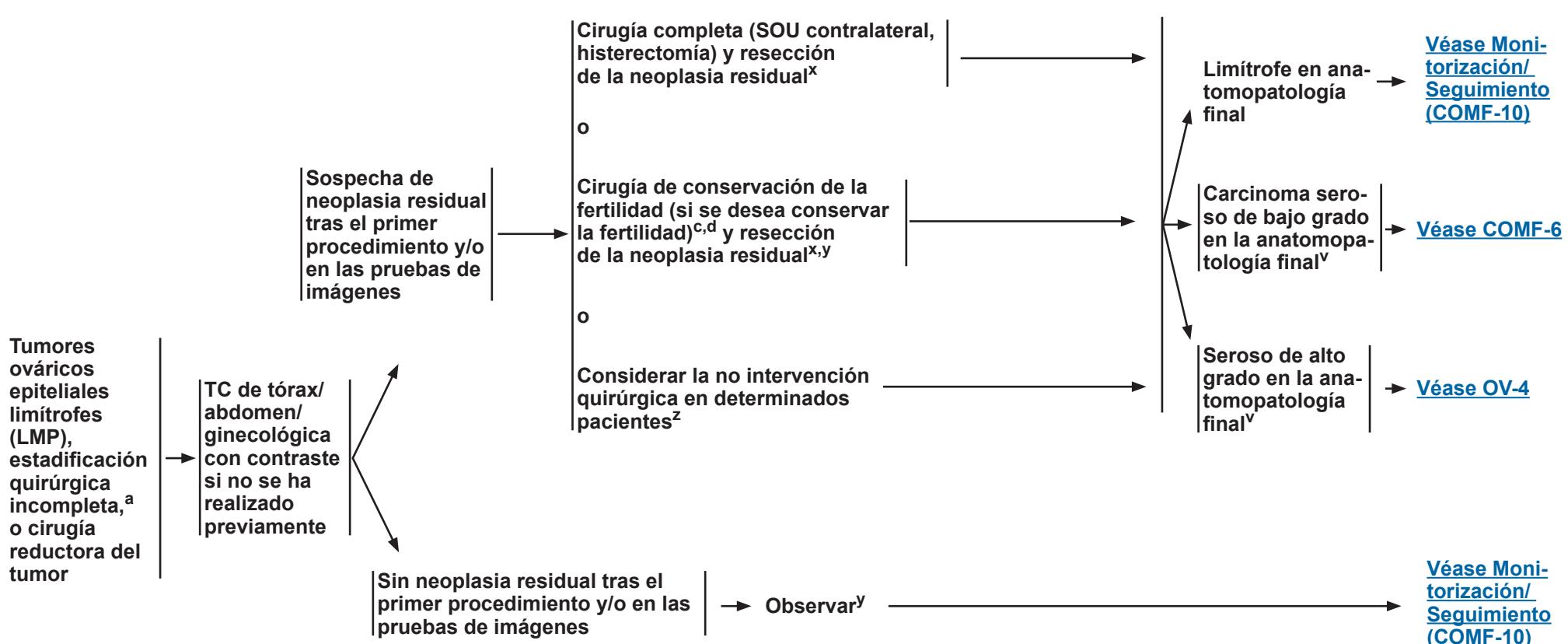
<sup>w</sup> La recomendación estándar incluye una evaluación de la paciente por un oncoginecólogo.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

DIAGNÓSTICO  
ANATOMOPATOLÓGICO<sup>a</sup>

TRATAMIENTO ADYUVANTE<sup>w</sup>



<sup>a</sup> Véase Clasificación histológica de la OMS (OV-E).

<sup>c</sup> Véase Principios del tratamiento quirúrgico (OV-A).

<sup>d</sup> Principios de la anatomopatología (OV-B).

<sup>v</sup> La quimioterapia (i.v. o IP) no ha demostrado ser beneficiosa en los tumores ováricos epiteliales limítrofes (LMP).

<sup>w</sup> La recomendación estándar incluye una evaluación de la paciente por un oncoginecólogo.

<sup>x</sup> En el caso de los tumores ováricos epiteliales limítrofes demostrados anatomopatológicamente, puede considerarse la evaluación de los ganglios linfáticos de manera individualizada.

<sup>y</sup> En las pacientes sometidas a SOU, considerar la cirugía de finalización (p. ej., SUO contralateral, histerectomía) tras finalizar la procreación (categoría 2B).

<sup>z</sup> Si la paciente no está médicamente apta, o para quienes presentan neoplasia residual irresecable.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

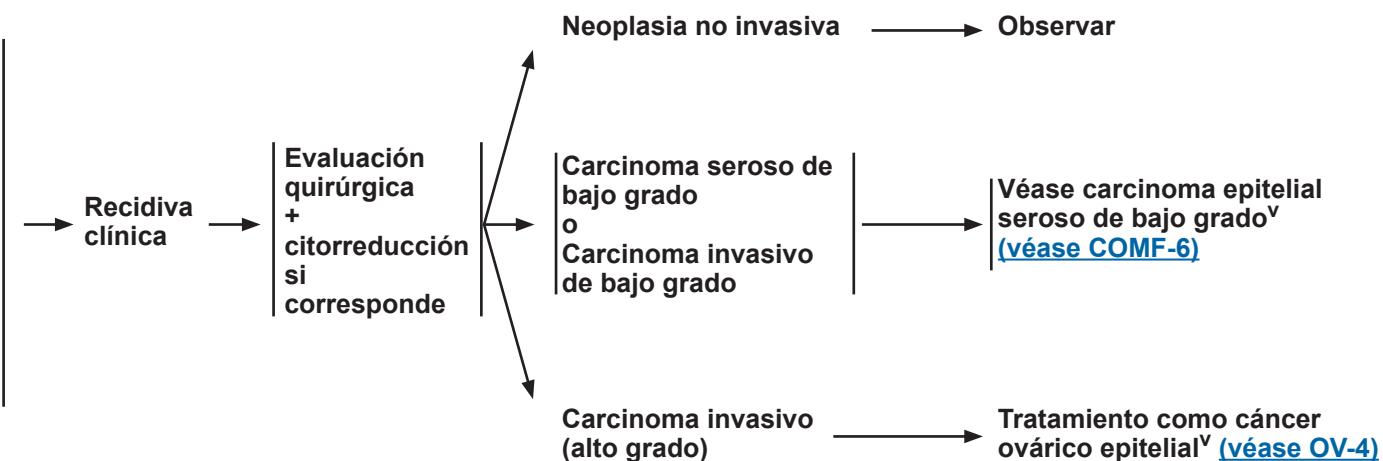
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

MONITORIZACIÓN/SEGUIMIENTO

NEOPLASIA RECIDIVANTE

TRATAMIENTO PARA LA  
RECIDIVA

- Consultas cada 3-6 meses hasta 5 años, después anualmente
- Examen físico, incluido el examen ginecológico, según indicación clínica
- CA-125<sup>aa</sup> u otros marcadores tumorales si inicialmente están elevados
- HC, perfil bioquímico, según lo indicado
- Pruebas de imágenes ° según indicación clínica: TC torácica/abdominal/ginecológica, RM, TEP/TC o TEP (desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo)
- Ecografía indicada para pacientes con cirugía de conservación de la fertilidad



° Pruebas de imágenes realizadas con contraste oral e i.v. (salvo contraindicación) y contraste rectal según sea necesario.

<sup>v</sup> La quimioterapia (i.v. o IP) no ha demostrado ser beneficiosa en los tumores ováricos epiteliales limítrofes (LMP).

<sup>aa</sup> Existen datos sobre la utilidad del CA-125 para la monitorización del cáncer de ovario tras la finalización del tratamiento primario.

Véase [La declaración de posición de la Sociedad de Oncología Ginecológica \(SGO\)](#) y el [Debate](#).

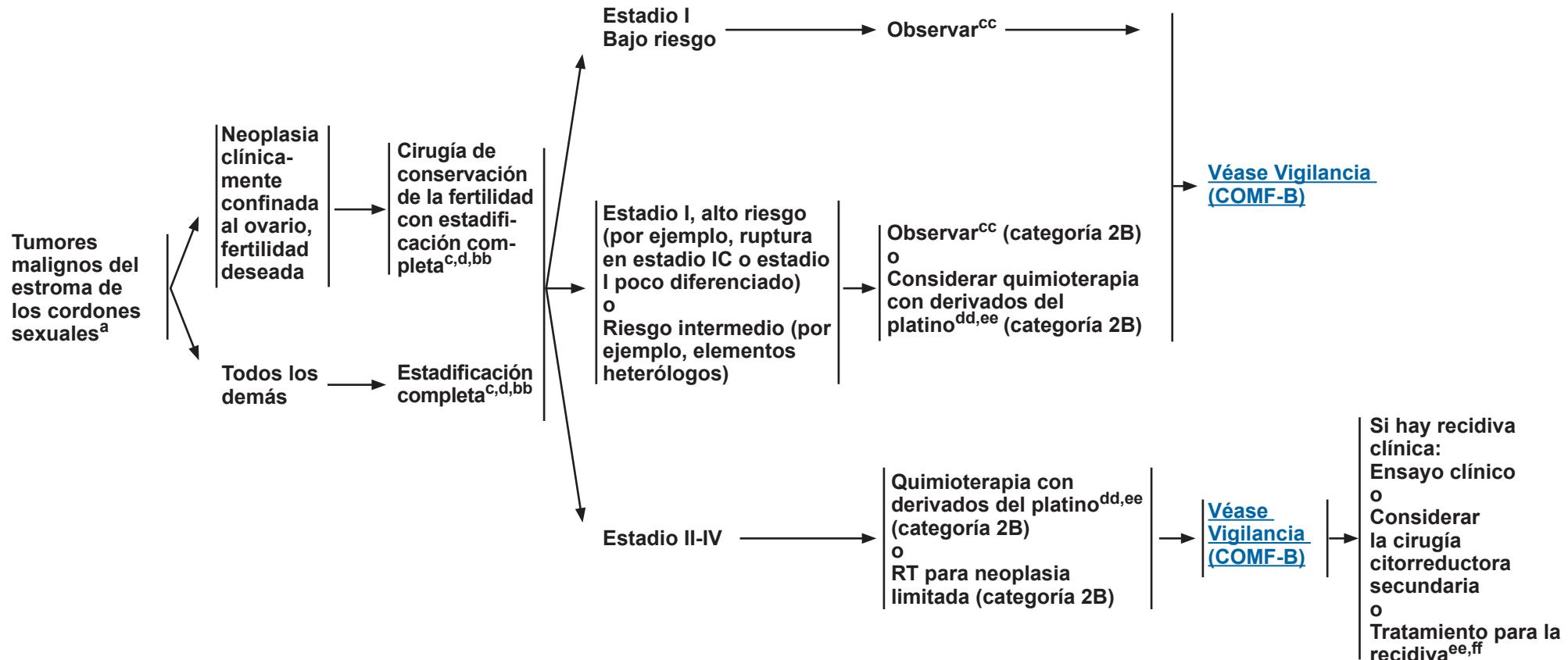
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

DIAGNÓSTICO/  
PRESENTACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO  
ADYUVANTE

TRATAMIENTO PARA  
LA RECIDIVA



<sup>a</sup> Véase Clasificación histológica de la OMS (OV-E).

<sup>c</sup> Véase Principios del tratamiento quirúrgico (OV-A).

<sup>d</sup> Principios de la anatomopatología (OV-B).

<sup>bb</sup> La linfadenectomía puede omitirse.

<sup>cc</sup> Pueden controlarse los niveles de inhibina para los tumores de células de la granulosa.

<sup>dd</sup> Las opciones aceptables incluyen paclitaxel/carboplatino (preferida), EP (etopósido, cisplatino) o BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino) (categoría 2B).

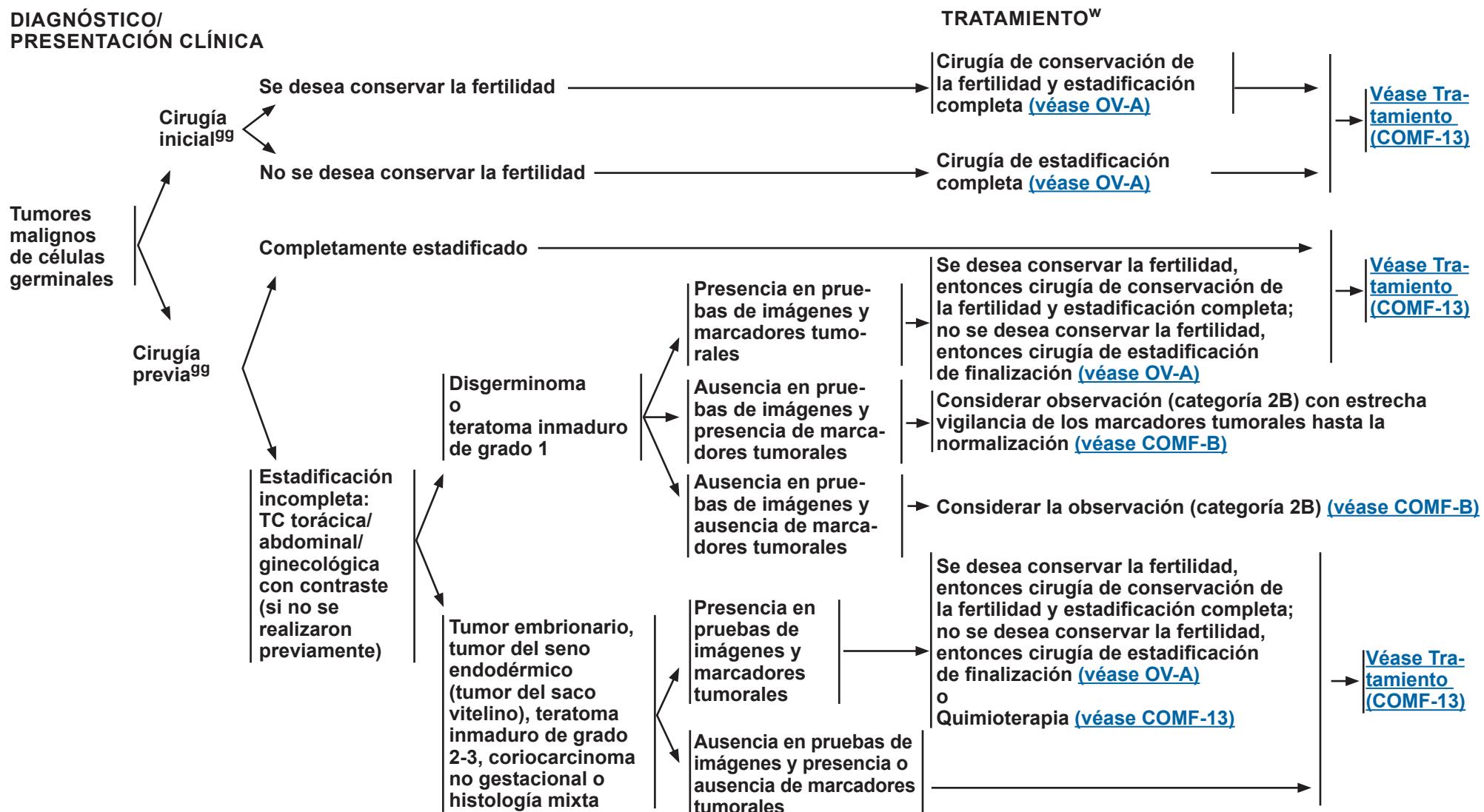
<sup>ee</sup> Véase Principios del tratamiento sistémico (OV-C) y véase Pautas de tratamiento sistémico para tumores malignos de células germinales/del estroma de los cordones sexuales (COMF-A).

<sup>ff</sup> Se puede considerar la RT paliativa localizada.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

### DIAGNÓSTICO/ PRESENTACIÓN CLÍNICA



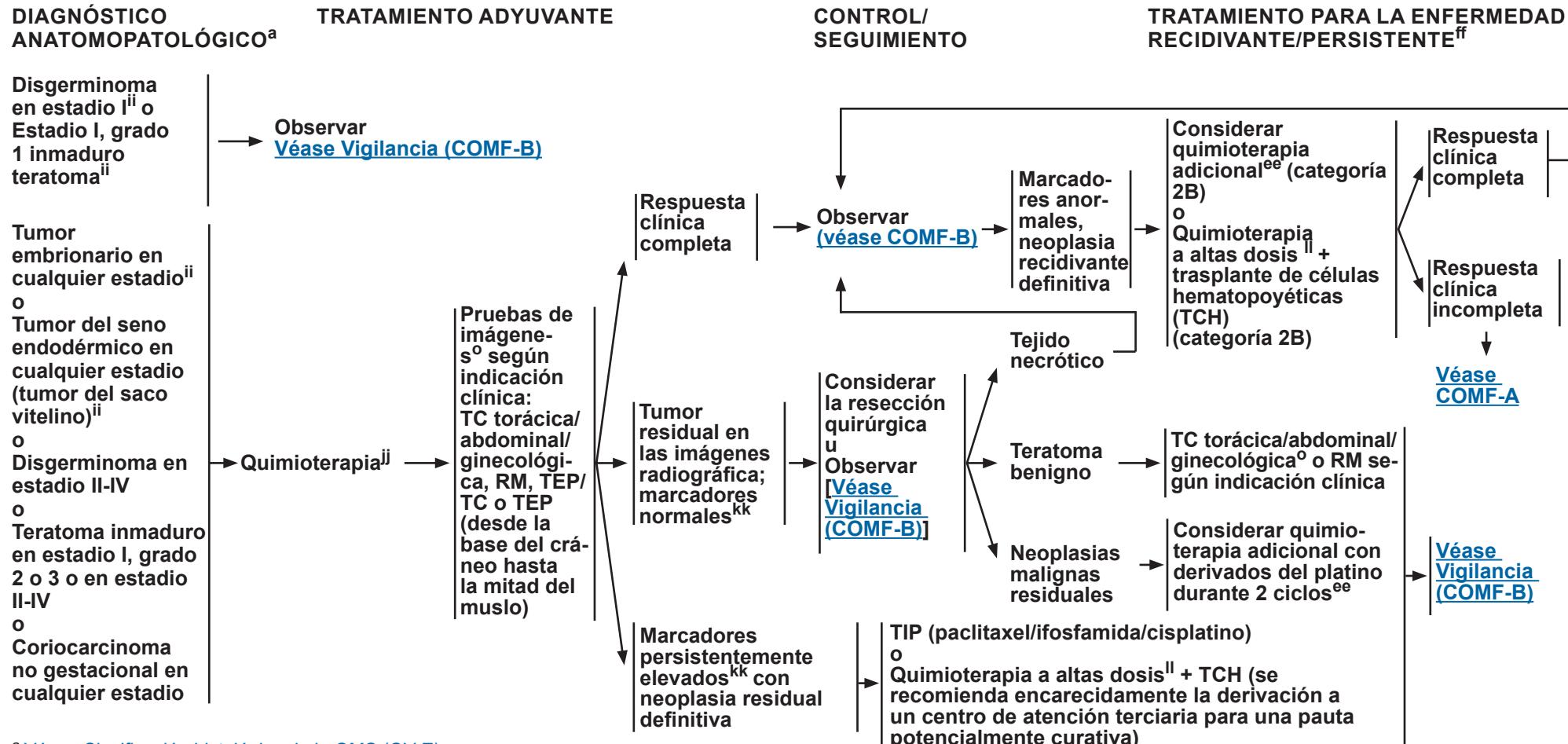
<sup>w</sup> La recomendación estándar incluye una evaluación de la paciente por un oncoginecólogo.

<sup>gg</sup> Los principios quirúrgicos para pacientes pediátricas/adultas jóvenes pueden diferir de los de las pacientes adultas. [Véase Principios del tratamiento quirúrgico \(OV-A\)](#).

<sup>hh</sup> Repetir las pruebas de imágenes si los marcadores tumorales se estabilizan en un nivel anormal significativo o aumentan. Si hay presencia en las pruebas de imágenes, siga el procedimiento descrito anteriormente para presencia en las pruebas de imágenes y presencia de los marcadores tumorales.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.



<sup>a</sup> [Véase Clasificación histológica de la OMS \(OV-E\).](#)

<sup>ii</sup> Pruebas de imágenes realizadas con contraste oral e i.v. (salvo contraindicación) y contraste rectal según sea necesario.

<sup>ee</sup> [Véase Principios del tratamiento sistémico \(OV-C\)](#) y [véase Pautas de tratamiento sistémico para tumores malignos de células germinales/del estroma de los cordones sexuales \(COMF-A\).](#)

<sup>ff</sup> Se puede considerar la RT paliativa localizada.

<sup>jj</sup> Para las pacientes pediátricas/adolescentes con las siguientes presentaciones clínicas pueden considerarse la observación o la quimioterapia como opciones de tratamiento: disgerminoma en estadio IA, IB; teratoma inmaduro en estadio IA, grado 1; carcinomas embrionarios en estadio IA carcinomas embrionarios en estadio IA; o tumores del saco vitelino en estadio IA. Hay estudios en curso que evalúan la observación para los teratomas inmaduros puros de grado 2/3 en estadio IA y IB (pueden contener focos microscópicos de tumor del saco vitelino), el tumor del saco vitelino, el carcinoma embrionario y el coriocarcinoma (puro o mixto) en adultas.

<sup>kk</sup> [Véase Pautas de tratamiento sistémico primario para tumores malignos de células germinales \(COMF-A\).](#)

<sup>kk</sup> Véase OV-1 para los marcadores.

<sup>ii</sup> Las pautas de quimioterapia a altas dosis varían según las instituciones. Algunas pacientes son potencialmente curables con TCH. Las pacientes con neoplasia de células germinales recidivante potencialmente curable deben ser derivadas a una institución de atención terciaria para una interconsulta por TCH y tratamiento potencialmente curativo.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## PAUTAS DE TRATAMIENTO SISTÉMICO<sup>a</sup>

### TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS GERMINALES<sup>a,b,c</sup>

#### TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS GERMINALES<sup>a,b,c</sup>

Tratamiento primario

##### Pautas preferidas

- BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino)<sup>d</sup>
  - ▶ Bleomicina 30 unidades i.v. a la semana más etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. al día los días 1-5 más cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. al día los días 1-5; repetir cada 21 días durante 3 ciclos para riesgo reducido (categoría 2B), o 4 ciclos para riesgo alto.

##### Otras pautas recomendadas

- Ninguna

##### De utilidad en determinadas circunstancias

- Etopósido/carboplatino<sup>a</sup> (para pacientes seleccionadas con disgerminoma resecado en estadio IB-III para los que es fundamental minimizar los efectos secundarios)
  - ▶ Carboplatino 400 mg/m<sup>2</sup> IV el día 1 más etopósido 120 mg/m<sup>2</sup> i.v. los días 1, 2 y 3 cada 28 días durante 3 ciclos.

#### Tratamiento para la recidiva

##### Pautas preferidas

(Potencialmente curativas)

- Quimioterapia de dosis alta<sup>b</sup>
- TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino)

##### Otras pautas recomendadas

(Solo paliativas)

- Etopósido/cisplatino (EP), si no se ha utilizado previamente
- Docetaxel
- Docetaxel/carboplatino
- Etopósido (oral)
- Etopósido/ifosfamida/cisplatino (VIP)
- Gemcitabina/paclitaxel/oxaliplatin

- Gemcitabina/oxaliplatin
- Paclitaxel
- Paclitaxel/carboplatino
- Paclitaxel/gemcitabina
- Paclitaxel/ifosfamida
- Pembrolizumab (si hay inestabilidad microsatelital alta (MSI-H)/deficiencia de reparación de desajustes (dMMR) o carga mutacional tumoral alta (TMB-H))

- VeIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatino)
- VAC (vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida)
- Tratamiento complementario ([véase NCCN Guidelines sobre el tratamiento complementario](#))

### TUMORES MALIGNOS DEL ESTROMA DE LOS CORDONES SEXUALES<sup>a,c</sup>

#### TUMORES MALIGNOS DEL ESTROMA DE LOS CORDONES SEXUALES<sup>a,c</sup>

Tratamiento primario

##### Pautas preferidas

- Paclitaxel/carboplatino

##### Otras pautas recomendadas

- Etopósido/cisplatino (EP)

##### De utilidad en determinadas circunstancias

- BEP (categoría 2B)<sup>d</sup>

#### Tratamiento para la recidiva

##### Pautas preferidas

- Paclitaxel/carboplatino

##### Otras pautas recomendadas

- EP, si no se usó previamente
- Paclitaxel/ifosfamida
- Docetaxel
- Paclitaxel
- Solo tratamiento complementario ([véase NCCN Guidelines sobre el tratamiento complementario](#))
- Tratamiento dirigido: Bevacizumab<sup>e</sup> (monofármaco)

##### De utilidad en determinadas circunstancias

- Inhibidores de la aromatasa (es decir, anastrozol, exemestano, letrozol)
- Acetato de leuprorelin (para tumores de células de la granulosa)
- Tamoxifeno
- BEP (categoría 2B),<sup>d</sup> si no se ha utilizado previamente
- VAC (categoría 2B)

<sup>a</sup> [Véase Principios del tratamiento sistémico \(OV-C\)](#) y véase [Discusión](#) para las referencias.

<sup>b</sup> Las pautas de quimioterapia a altas dosis varían según las instituciones. Algunas pacientes son potencialmente curables con TCH. Las pacientes con neoplasia de células germinales recidivante potencialmente curable deben ser derivadas a una institución de atención terciaria para una interconsulta por TCH y tratamiento potencialmente curativo.

<sup>c</sup> [Véase Clasificación histológica de la OMS \(OV-E\).](#)

<sup>d</sup> Recomendar pruebas funcionales pulmonares si se considera bleomicina.

<sup>e</sup> Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto adecuado de bevacizumab.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## Tumores malignos de células germinales/ del estroma de los cordones sexuales

### VIGILANCIA

#### TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS GERMINALES/DEL ESTROMA DE LOS CORDONES SEXUALES

| Tumores malignos de células germinales |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|
|  | Año 1   | Año 2   | Año 3   | Años 4-5                                    | Después de 5 años                           |
| <b>Disgerminoma</b>                    | Examen físico y marcadores tumorales séricos <sup>a</sup> | Cada 2-3 meses                                      | Cada 3-4 meses                                      | Cada 6 meses                                | Cada 6 meses                                |
|  | Imágenes radiográficas                                    | TC abdominal/ginecológica (cada 3-4 meses)          | TC abdominal/ginecológica (cada 6 meses)            | TC abdominal/ginecológica (anual)           | TC abdominal/ginecológica (anual)           |
| <b>No disgerminoma</b>                 | Examen físico y marcadores tumorales séricos <sup>a</sup> | Cada 2 meses  | Cada 2 meses  | Cada 4-6 meses                              | Cada 6 meses                                |
|  | Imágenes radiográficas                                    | TC torácica/abdominal/ginecológica (cada 3-4 meses) | TC torácica/abdominal/ginecológica (cada 4-6 meses) | TC abdominal/ginecológica (cada 6-12 meses) | TC abdominal/ginecológica (cada 6-12 meses) |

| Tumores malignos del estroma de los cordones sexuales <sup>c</sup> |   |   |
|--|---|---|
|  | 0-2 años  | Después de 2 años   |
| <b>Examen físico</b>   | Según indicación clínica en función del estadio (es decir, 6-12 meses si la neoplasia está en estadio precoz y es de bajo riesgo; 4-6 meses si es de alto riesgo)   | Según indicación clínica en función del estadio (es decir, 6-12 meses si la neoplasia está en estadio precoz y es de bajo riesgo; 4-6 meses si es de alto riesgo)   |
| <b>Marcadores tumorales séricos<sup>a</sup></b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pruebas según indicación clínica, si corresponde</li> <li>Si se realizan, frecuencia en función del estadio (es decir, 6-12 meses si la neoplasia está en estadio precoz y es de bajo riesgo; 4-6 meses si es de alto riesgo)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pruebas según indicación clínica, si corresponde</li> <li>Si se realizan, frecuencia en función del estadio (es decir, 6-12 meses si la neoplasia está en estadio precoz y es de bajo riesgo; 4-6 meses si es de alto riesgo)</li> </ul> |
| <b>Imágenes radiográficas<sup>b</sup></b>                          | Reservado para pacientes con síntomas, biomarcadores elevados o hallazgos sospechosos en la exploración física  | Reservado para pacientes con síntomas, biomarcadores elevados o hallazgos sospechosos en la exploración física  |

<sup>a</sup> Véase [OV-1](#) para los marcadores.

<sup>b</sup> Radiografía de tórax, TC torácica/abdominal/ginecológica, RMN, TEP/TC o TEP; con contraste salvo contraindicación.

<sup>c</sup> Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO<sup>1</sup>

### Consideraciones generales

- Se recomienda que un oncoginecólogo realice la cirugía adecuada.
- En la mayoría de las pacientes con sospecha de neoplasia maligna de ovario, trompa de Falopio o peritoneo primario en las que se planea una estadificación quirúrgica, una citorreducción primaria, una citorreducción de intervalo o una citorreducción secundaria, se debe realizar una laparotomía abierta que incluya una incisión abdominal vertical en la línea media.
  - En determinadas pacientes, un cirujano experimentado puede emplear un abordaje quirúrgico mínimamente invasivo para tratar la neoplasia en estadio precoz. La laparoscopia puede ser útil para evaluar si se puede lograr una citorreducción óptima en pacientes con neoplasia en estadio avanzado o recidivante recién diagnosticada.
  - Las técnicas mínimamente invasivas pueden utilizarse en pacientes seleccionados para procedimientos de citorreducción de intervalo. Las pacientes cuya neoplasia no permite realizar una citorreducción óptima mediante técnicas mínimamente invasivas deben ser intervenidas con un procedimiento abierto.
- La evaluación anatomo-patológica intraoperatoria mediante criocortes puede ayudar en el tratamiento.
- Antes de la cirugía, aconseje a las pacientes sobre la colocación de una vía si se está considerando la quimioterapia intraperitoneal (IP).

### Informes quirúrgicos

- Los cirujanos deben describir lo siguiente en el informe quirúrgico:
  - Extensión de la neoplasia inicial antes de la citorreducción de la zona genital, la parte superior o media del abdomen (límites: desde el borde de la pelvis hasta las costillas inferiores).
  - Cantidad de neoplasia residual en las mismas zonas tras la citorreducción.
  - Resección completa o incompleta; si es incompleta, indique el tamaño de la lesión principal y el número total de lesiones. Indicar si son lesiones miliares o pequeñas.

<sup>1</sup> Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyel E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

[Continúa](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO<sup>1</sup>

### Cáncer ovárico epitelial invasivo de reciente diagnóstico aparentemente confinado a un ovario o a la pelvis (estadio IA-IIA aparente)

En general, debe hacerse todo lo posible durante un procedimiento de citorreducción primaria para lograr la máxima citorreducción de toda la neoplasia pélvica y evaluar la presencia de neoplasia oculta en la parte superior del abdomen o en el retroperitoneo.

- Al entrar en el abdomen, debe realizarse una aspiración de la ascitis o un lavado peritoneal para realizar exámenes citológicos peritoneales.
- Deben visualizarse todas las superficies peritoneales, y cualquier superficie peritoneal o adherencia sospechosa de albergar metástasis debe extirparse selectivamente o biopsiarse. En ausencia de zonas sospechosas, deben tomarse biopsias peritoneales aleatorias de la pelvis, los espacios paracólicos y los enveses del diafragma (el raspado del diafragma para la tinción de Papanicolaou es una alternativa aceptable).
- Al realizar SOB e hysterectomía, debe hacerse todo lo posible por mantener intacta una masa ovárica encapsulada durante la extirpación.
- En pacientes seleccionadas que deseen conservar la fertilidad, puede considerarse la SOU o SOB con conservación uterina. La conservación uterina permite posibles tratamientos futuros de reproducción asistida.
- Debe realizarse una omentectomía.
- La disección de los ganglios linfáticos paraaórticos debe realizarse separando el tejido ganglionar de la vena cava y la aorta bilateralmente hasta al menos el nivel de la arteria mesentérica inferior y preferiblemente hasta el nivel de los vasos renales.
- El método preferido de disección de los ganglios linfáticos pélvicos es la extirpación bilateral de los ganglios linfáticos suprayacentes y anterolaterales al vaso ilíaco común, suprayacentes y mediales al vaso ilíaco externo, suprayacentes y mediales a los vasos hipogástricos, y de la fosa obturatrix como mínimo por delante del nervio obturador.<sup>2</sup>

### Cáncer ovárico epitelial invasivo de reciente diagnóstico aparentemente confinado a la pelvis y a la parte superior del abdomen (estadio ≥IIB)

En general, debe hacerse todo lo posible durante un procedimiento de citorreducción primaria para lograr la máxima citorreducción de toda la neoplasia abdominal, genital y retroperitoneal. La neoplasia residual <1 cm define la citorreducción óptima; sin embargo, debe hacerse el máximo esfuerzo para eliminar toda la neoplasia macroscópica, ya que esto ofrece mejores resultados de supervivencia.<sup>3</sup>

- Debe realizarse una aspiración de la ascitis (si existe) para realizar exámenes citológicos peritoneales. Debe extirparse todo el epiplón afectado.
- Los ganglios sospechosos y/o agrandados, que se identifiquen en las imágenes preoperatorias o durante la exploración quirúrgica, se deben resecar, si es posible. No es necesaria la resección de ganglios clínicamente negativos.<sup>4</sup>
- Los procedimientos que pueden considerarse para una citorreducción quirúrgica óptima (en todos los estadios) incluyen: resección intestinal y/o apendicectomía, extirpación del diafragma u otras superficies peritoneales, esplenectomía, cistectomía parcial y/o ureteroneocistostomía, hepatectomía parcial, gastrectomía parcial, colecistectomía y/o pancreatectomía distal.
- Pacientes seleccionadas con neoplasia residual de bajo volumen tras citorreducción quirúrgica por cáncer epitelial invasivo de ovario o peritoneal son candidatas potenciales para tratamiento IP. En estas pacientes, debe considerarse la colocación de un catéter IP con la cirugía inicial.

<sup>1</sup> Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyl E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

<sup>2</sup> Whitney CW, Spires N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.

<sup>3</sup> Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol 2009;114:26-31.

<sup>4</sup> Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. N Engl J Med 2019;380:822-832.

[Continúa](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO<sup>1</sup>

### Cirugía citorreductora de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante del cáncer epitelial invasivo de ovario

Al igual que con un procedimiento de citorreducción primaria, debe hacerse todo lo posible para lograr la máxima citorreducción durante un procedimiento de citorreducción de intervalo. Debe hacerse el máximo esfuerzo para eliminar toda la neoplasia macroscópica en el abdomen, la pelvis y el retroperitoneo. Se recomienda la consulta con un oncoginecólogo.

- La CCI, incluida la histerectomía completa y la SOB con estadificación, debe realizarse tras 3-4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con respuesta a la quimioterapia o neoplasia estable. No se ha evaluado prospectivamente el momento alternativo de la cirugía, pero puede considerarse en función de factores individuales centrados en la paciente.
- La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) con cisplatino ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) puede considerarse al momento de realizar la CCI para neoplasia en estadio III. Puede administrarse tiosulfato sódico al inicio de la perfusión, seguido de una infusión continua, para permitir la protección renal durante la HIPEC.
- Deben visualizarse todas las superficies peritoneales, y cualquier superficie peritoneal o adherencia sospechosa de albergar metástasis debe extirparse selectivamente o biopsiarse.
- Debe realizarse una omentectomía.
- Los ganglios sospechosos y/o agrandados deben resecarse, si es posible. Debe considerarse la extirpación de los ganglios linfáticos que presenten metástasis potencial en el momento del diagnóstico inicial, incluso si no son sospechosos o no están agrandados.
- Los procedimientos que pueden considerarse para una citorreducción quirúrgica óptima incluyen: resección intestinal y/o apendicectomía, extirpación del diafragma u otras superficies peritoneales, esplenectomía, cistectomía parcial y/o ureteroneocistostomía, hepatectomía parcial, gastrectomía parcial, colecistectomía y/o pancreatectomía distal.

### Protocolo de salpingooforectomía con reducción del riesgo (SORR)

- Para más información sobre cuándo se indica la SORR, ver [NCCN Guidelines sobre la Evaluación genética/familiar de alto riesgo: Cáncer de mama, ovárico y pancreático](#).
- Realizar cirugía laparoscópica mínimamente invasiva.
- Examine la parte superior del abdomen, las superficies intestinales, el epiplón, el apéndice (si está presente) y los órganos del aparato genital.
- Biopsia de todo hallazgo peritoneal anormal.
- Realizar lavado pélvico para citología, (instilar 50 cc de solución salina normal y aspira de inmediato).
- Realizar una SOB total, extirmando 2 cm de vasculatura ovárica proximal/ligamento IP, toda la trompa hasta el cuerno y todo el peritoneo que rodea los ovarios y las trompas, especialmente el peritoneo subyacente a las zonas de adherencia entre la trompa y/o el ovario y la pared lateral pélvica.<sup>5</sup>
- Realizar una manipulación instrumental mínima de las trompas y los ovarios para evitar la exfoliación traumática de las células.<sup>5</sup>
- Tanto los ovarios como las trompas deben colocarse en una endobolsa para su extracción de la pelvis.
- Tanto los ovarios como las trompas deben ser procesados mediante el protocolo de seccionado y examen exhaustivo del extremo fimbriado (SEE-FIM).<sup>6</sup>
- Si se identifica una neoplasia maligna oculta o un carcinoma intraepitelial tubárico seroso (CITS), remitir a la paciente a un oncoginecólogo.
- Aún no se han demostrado los beneficios preventivos de la salpingectomía por sí sola. Si se considera, debe extirparse la trompa de Falopio desde la fimbria hasta su inserción en el útero. Además, la trompa de Falopio debe procesarse y evaluarse como se ha descrito anteriormente. La preocupación que suscita la salpingectomía para reducir el riesgo por sí sola es que las pacientes siguen corriendo el riesgo de padecer cáncer de ovario. Además, en pacientes premenopáusicas, la ooforectomía reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama, pero su magnitud es incierta. Véase [NCCN Guidelines sobre la Evaluación genética/familiar de alto riesgo: Cáncer de mama, ovárico y pancreático](#).

<sup>1</sup> Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyel E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

<sup>5</sup> Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. Int J Gynecol Cancer 2011;21:846-851.

<sup>6</sup> Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Müllerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. Mod Pathol 2014;27:1002-1013.

[Continúa](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO<sup>1</sup>

### Circunstancias especiales

- Cirugía con conservación de la fertilidad:
  - ▶ La cirugía de conservación de la fertilidad con SOU (conservando el útero y el ovario contralateral) o SOB (conservando el útero) puede considerarse para pacientes con neoplasia aparente en estadio temprano y/o tumores de bajo riesgo (tumores epiteliales invasivos en estadio precoz, lesiones de bajo potencial maligno, tumores malignos de células germinales, tumores mucinosos o tumores malignos del estroma de los cordones sexuales) que desean conservar la fertilidad. Remitir al endocrinólogo reproductivo para evaluación y consulta de ERI según indicación clínica. La estadificación quirúrgica exhaustiva debe seguir realizándose para descartar neoplasia oculta en estadios más avanzados, pero puede omitirse en pacientes pediátricas, adolescentes y adultas jóvenes con tumores malignos de células germinales sintomáticos en estadios iniciales, según la bibliografía sobre cirugía pediátrica.<sup>7</sup>
- Tumores mucinosos: Los tumores mucinosos invasivos primarios de ovario son infrecuentes. Por lo tanto, debe evaluarse cuidadosamente el tubo digestivo y el tubo gastrointestinal para descartar un tumor primario gastrointestinal oculto con metástasis ováricas, y solo es necesario realizar una apendicectomía en pacientes con una neoplasia ovárica mucinosa presunta o confirmada si parece ser anormal. Un apéndice normal no requiere resección quirúrgica en este contexto. Si la histología mucinosa se confirma mediante un análisis intraoperatorio de criocortes y no hay ganglios linfáticos sospechosos, considere la posibilidad de omitir la linfadenectomía.
- Tumores ováricos epiteliales limítrofes (LMP): Aunque los datos muestran un aumento de la estadificación con la linfadenectomía, otros datos muestran que la linfadenectomía no afecta a la supervivencia global. Sin embargo, la omentectomía y las biopsias múltiples de peritoneo (las localizaciones más frecuentes de las metástasis peritoneales) pueden elevar el estadio de las pacientes en aproximadamente un 30 % de los casos y afectar al pronóstico.
- Citorreducción secundaria: Se puede considerar un procedimiento de citorreducción secundaria en pacientes con cáncer de ovario recidivante que presenten una recidiva más de 6 meses después de finalizar la quimioterapia inicial, tengan un buen estado funcional, no tengan ascitis y presenten un foco aislado o focos limitados de enfermedad susceptibles de resección completa. Además de las imágenes preoperatorias, se puede utilizar la laparoscopia para determinar si se puede lograr una resección completa. La citorreducción secundaria puede realizarse mediante abordajes abiertos o mínimamente invasivos. Considerar el uso de métodos de puntuación validados para evaluar la idoneidad de la citorreducción secundaria.

### Procedimientos quirúrgicos paliativos auxiliares<sup>8</sup>

Estos procedimientos pueden ser apropiados en pacientes seleccionadas:

- Paracentesis/catéter peritoneal permanente
- Toracocentesis/pleurodesis/toracoscopia videoassistida/catéter pleural permanente
- Stents ureterales/nefrostomía
- Sonda de gastrostomía/stents intestinales/alivio quirúrgico de la obstrucción intestinal

<sup>1</sup> Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyel E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

<sup>7</sup> Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. J Pediatr Surg 2004;39:424-429.

<sup>8</sup> Las decisiones sobre el uso de procedimientos auxiliares deben tomarse en conjunto con un cirujano oncoginecólogo o un profesional familiarizado con los patrones de recidiva del cáncer de ovario.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.



## PRINCIPIOS DE ANATOMOPATOLOGÍA

### General

- La clasificación histológica completa de la OMS se incluye en las NCCN Guidelines ([véase Clasificación histológica de la OMS en OV-E](#)).<sup>1</sup> El manual de anatomopatología de la OMS también es un recurso útil.<sup>1,2</sup>
- La mayoría de los cánceres de ovario, incluido el COMF, se diagnostican tras el análisis anatomico-patológico de una biopsia o de una muestra quirúrgica. Debe evitarse la aspiración con aguja fina (AAF) para el diagnóstico del cáncer de ovario en pacientes con presunta neoplasia en estadio inicial para evitar la ruptura del quiste y el derrame de células malignas en la cavidad peritoneal. Sin embargo, la AAF puede ser necesaria en pacientes con neoplasia voluminosa que no son candidatas a una citorreducción primaria.<sup>3,4</sup>
- Tanto el cáncer peritoneal primario como el de trompas de Falopio suelen diagnosticarse en el postoperatorio (si no hay afectación importante del ovario) o en el preoperatorio (si se realiza una biopsia y la paciente ya se ha sometido a una ooforectomía bilateral). Los cánceres primarios de peritoneo y de trompas de Falopio se tratan del mismo modo que el cáncer epitelial de ovario.
- El protocolo del CAP es una herramienta útil para los informes de anatomopatología.<sup>5,6,7</sup> La evaluación anatomopatológica debe incluir:
  - Elementos del protocolo del CAP:<sup>5,6,7</sup>
    - ◊ Localización(es) del tumor (por ejemplo, ovario, trompa de Falopio o peritoneo primario)
    - ◊ Tamaño(s) del tumor
    - ◊ Afectación de otros tejidos u órganos
    - ◊ Tumores de ovario/trompas de Falopio: afectación de la superficie (presente/ausente/no se puede determinar), integridad de la muestra (cápsula/serosa intacta/fracturada/fragmentada)
    - ◊ Tipo y grado histológico
    - ◊ Extensión y/o metástasis (si se han tomado muestras/identificado)
    - ◊ Citología: líquido peritoneal o ascítico o lavados/líquido pleural
    - ◊ Ganglios linfáticos: número y localización de los ganglios examinados, tamaño de los mayores depósitos metastásicos
    - ◊ CITS, endometriosis (sobre todo si está en continuidad con un carcinoma endometrioide o de células claras), y/o endosalpingiosis

### Análisis moleculares de tumores

- En el contexto inicial, la elección de las pruebas somáticas debería, como mínimo, optimizar la identificación de alteraciones moleculares que puedan informar sobre el uso de intervenciones que han demostrado ser beneficiosas en este contexto; se incluyen el estado de *BRCA1/2*, la pérdida de heterocigosidad (LOH) o el estado de deficiencia de recombinación homóloga (HRD), en ausencia de una mutación de *BRCA* en la estirpe germinal.
- En el contexto de la recidiva, se recomienda que el análisis molecular del tumor incluya, como mínimo, pruebas para identificar el beneficio potencial de los tratamientos dirigidos que tengan un beneficio específico o pantumoral, incluidos, entre otros, *BRCA1/2*, estado de HRD, inestabilidad microsatelital (MSI), reparación de desajustes (MMR), carga mutacional tumoral (TMB), *BRAF*, *FRα*, *RET* y *NTRK* si las pruebas anteriores no incluían estos marcadores. La realización de pruebas más exhaustivas puede ser especialmente importante en las histologías frecuentes con opciones terapéuticas aprobadas limitadas. Se recomienda que dichas pruebas se realicen en el tejido tumoral disponible más reciente.
- Los análisis moleculares pueden realizarse a partir del ADN tumoral circulante (ADNtc o biopsia líquida) cuando el análisis de tejidos no es clínicamente factible.
- Las pruebas moleculares validadas deben realizarse en un centro aprobado por la CLIA.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

### Referencias

[Continúa](#)

## PRINCIPIOS DE ANATOMOPATOLOGÍA

### Cánceres de ovario menos frecuentes (COMF)

- Un tumor limítrofe es una lesión epitelial primaria con características citológicas que sugieren malignidad pero sin invasión franca. Los términos para los tumores epiteliales limítrofes (también conocidos como tumores LMP o tumores proliferativos atípicos) han cambiado a lo largo de los años.<sup>8</sup> Los protocolos de cáncer de CAP de 2016 y 2017 para cáncer de ovario utilizan limítrofe y no utilizan LMP.<sup>5,6</sup> Los tumores epiteliales limítrofes suelen ser serosos o mucinosos; también pueden presentarse otros subtipos histológicos ([véase la Clasificación histológica de la OMS en OV-E](#)).<sup>1,9</sup> El sello anatomicopatológico característico del cáncer de ovario epitelial típico es la identificación de metástasis peritoneales, que microscópica y/o macroscópicamente invaden el peritoneo. Un tumor epitelial limítrofe puede parecerse groseramente a un cáncer invasivo. Sin embargo, la evaluación microscópica no revela indicios de invasión franca por parte de los nódulos tumorales, aunque en raras ocasiones el anatomicopatólogo puede identificar microscópicamente metástasis invasivas (que siguen siendo coherentes con el diagnóstico de lesiones epiteliales limítrofes).
- Los carcinomas de células claras son tumores de alto grado que pueden surgir en la endometriosis. La mayoría de los carcinomas de células claras expresan Napsina A y no presentan WT1 ni receptores de estrógeno.<sup>8</sup>
- Es difícil distinguir, basándose en la histología, entre los carcinomas mucinosos de ovario primarios y las metástasis gastrointestinales (GI).<sup>10,11,12</sup> La inmunotinción para PAX8 es típica de los tumores ováricos primarios, aunque la ausencia de PAX8 no descarta el ovario como localización primaria,<sup>13</sup> mientras que SATB2 es congruente con el origen colónico.<sup>14</sup> Los adenocarcinomas colorrectales metastásicos también suelen tener presencia de CK20 y ACE.
- Los carcinomas endometrioides pueden estar asociados a endometriosis.<sup>13,15</sup> Los adenocarcinomas endometrioides suelen tener presencia citoqueratina 7 (CK7), PAX8, CA-125 y receptores de estrógenos. Los tumores endometrioides también tienen un aspecto muy similar a los tumores del estroma de los cordones sexuales.<sup>8</sup>
- En la actualidad, la mayoría de los anatomicopatólogos consideran que los TMMM son una variante del cáncer epitelial de ovario poco diferenciado (carcino ma metaplásico).<sup>16</sup>

### Circunstancias especiales

- Otros cánceres<sup>17,18</sup> que suelen afectar a los anexos son:
  - ▶ De útero
  - ▶ De cuello uterino
  - ▶ GI (intestino delgado y grueso, páncreas)
  - ▶ Linfoma
- Para la cirugía de reducción del riesgo, la evaluación anatomicopatológica debe incluir lo siguiente:
  - ▶ Las trompas de Falopio deben procesarse mediante SEE-FIM de las trompas y luego evaluarse para determinar si existe algún indicio de cáncer.<sup>19,20</sup>
  - ▶ Los ovarios también se deben seccionar, procesar y evaluar cuidadosamente.<sup>20</sup> El protocolo del CAP de 2016 y 2017 describe el proceso para seccionar las trompas de Falopio y los ovarios.<sup>5,6,21</sup>
- Las pacientes con hallazgos anatomicopatológicos equívocos o que son remitidas a instituciones miembros de la NCCN tras un diagnóstico previo de cáncer de ovario deben someterse a una revisión anatomicopatológica por anatomicopatólogos de instituciones miembros de la NCCN.

### [Referencias](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## PRINCIPIOS DE ANATOMOPATOLOGÍA

### REFERENCIAS

- <sup>1</sup>Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014.
- <sup>2</sup>Meinholt Heerlein I, Fotopoulos C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:695-700.
- <sup>3</sup>Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology)*, 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075-1099.
- <sup>4</sup>Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176-182.
- <sup>5</sup>Gilks B, Movahedi Lankarani S, Baker PM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary or Fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: College of American Pathologists; 2016.
- <sup>6</sup>Movahedi Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. Based on AJCC/8th edition/2015 FIGO: Protocol web posting date: June 2017: College of American Pathologists; 2017.
- <sup>7</sup>Movahedi Lankarani S, Baker PM, Gilks B, Soslow RA. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013.
- <sup>8</sup>McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 2015;28:1101-1122.
- <sup>9</sup>Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 2012;17:1515-1533.
- <sup>10</sup>Bruls J, Simons M, Overbeek LI, et al. A national population based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. *Virchows Arch* 2015;467:79-86.
- <sup>11</sup>McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. *Histopathology* 2005;47:231-247.
- <sup>12</sup>de Waal YR, Thomas CM, Oei AL, et al. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1160-1165.
- <sup>13</sup>Madore J, Ren F, Filali Mouhim A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. *J Pathol* 2010;220:392-400.
- <sup>14</sup>Strickland S, Wasserman JK, Giassi A, et al. Immunohistochemistry in the diagnosis of mucinous neoplasms involving the ovary: the added value of SATB2 and biomarker discovery through protein expression database mining. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:191-208.
- <sup>15</sup>Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:945-952.
- <sup>16</sup>Berton Rigaud D, Devouassoux Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S55-60.
- <sup>17</sup>Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. *Adv Anat Pathol* 2007;14:149-177.
- <sup>18</sup>Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:281-292.
- <sup>19</sup>Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:230-236.
- <sup>20</sup>Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE Fim and SEE End protocol. *Mod Pathol* 2014;27:1002-1013.
- <sup>21</sup>Clarke BA, Crum CP, Nucci MR, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition, and FIGO 2006 Annual Report: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013.

**Nota:** Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

**Ensayos clínicos:** NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

### Principios generales

[Principios generales del tratamiento sistémico OV-C \(1 de 11\)](#)

[Principios del tratamiento neoadyuvante OV-C \(2 de 11\)](#)

[Principios de la terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP OV-C \(3 de 11\)](#)

[Principios del tratamiento para la recidiva OV-C \(4 de 11\)](#)

### Pautas de tratamiento sistémico primario - Cáncer epitelial de ovario/trompas de Falopio/peritoneal primario

[Neoplasia en estadio I OV-C \(5 de 11\)](#)

[Neoplasia en estadio II-IV OV-C \(6 de 11\)](#)

[Posología recomendada OV-C \(7 de 11\)](#)

### Tratamientos aceptables para la recidiva - Cáncer epitelial de ovario/trompas de Falopio/peritoneal primario

[Neoplasia sensible a los derivados del platino OV-C \(8 de 11\)](#)

[Neoplasia resistente a los derivados del platino OV-C \(9 de 11\)](#)

**Nota:** Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

**Ensayos clínicos:** NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

**NCCN Guidelines Versión 2.2023****Cáncer de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario**[Índice de NCCN Guidelines](#)[Índice](#)[Discusión](#)**PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO****General**

- Debe animarse a las pacientes con cáncer de ovario, trompas de Falopio o peritoneal a participar en ensayos clínicos durante todos los aspectos de su diagnóstico y tratamiento.
- Antes de recomendar la quimioterapia, deben cumplirse los requisitos de función orgánica adecuada y estado funcional.
- Antes del inicio de cualquier tratamiento:
  - ▶ Todas las pacientes con sospecha de cáncer ovárico epitelial invasivo en estadio IIIC o IV deben ser evaluadas por un oncoginecólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar si son candidatas a cirugía citorreductora primaria (CCP).
  - ▶ Las pacientes en edad fértil que deseen procedimientos de conservación de la fertilidad deben ser remitidas a un especialista en fertilidad adecuado. ([Véanse NCCN Guidelines para Oncología en adolescentes y adultos jóvenes \[AYA\]](#))
  - ▶ Se deben discutir los objetivos del tratamiento sistémico.
- Valorar la posibilidad de enfriar el cuero cabelludo para reducir la incidencia de alopecia en pacientes que reciben quimioterapia con altas tasas de alopecia.
- Se debe observar atentamente y tratar a las pacientes para detectar cualquier complicación durante la quimioterapia. Deben controlarse los análisis de bioquímica sanguínea adecuados. Deben realizarse reducciones de dosis apropiadas y modificaciones de la quimioterapia en función de los efectos secundarios sufridos y de los objetivos del tratamiento.
- Una vez finalizada la quimioterapia, se debe evaluar la respuesta de las pacientes durante y después del tratamiento y vigilar cualquier complicación a largo plazo.
- En algunas instituciones miembros de la NCCN se están utilizando ensayos de quimiosensibilidad/resistencia y/u otros biomarcadores para tomar decisiones relacionadas con la quimioterapia futura en situaciones en las que existen múltiples opciones de quimioterapia equivalentes. El nivel de evidencia actual no es suficiente para sustituir a la quimioterapia estándar (categoría 3).

**Definiciones utilizadas en las NCCN Guidelines para el cáncer de ovario**

- Tratamiento adyuvante: Fármacos, radioterapia u otras formas de tratamiento complementario tras la cirugía oncológica destinados a disminuir el riesgo de recidiva de la neoplasia o a tratar principalmente la neoplasia residual, ya sea macroscópica o microscópica, tras la citorreducción quirúrgica.
- Tratamiento neoadyuvante: Fármacos, radioterapia u otras formas de tratamiento administradas antes de la cirugía del cáncer con el fin de reducir la carga tumoral como preparación para la cirugía.
- Tratamiento para la recidiva: Fármacos, radioterapia u otras formas de tratamiento utilizadas para tratar el cáncer recidivante, controlar los síntomas o aumentar la duración y/o la calidad de vida en el momento de la evidencia clínica, bioquímica o radiográfica de cáncer recidivante tras el tratamiento inicial.

**Para pacientes con cáncer de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recién diagnosticado:**

- Si reúnen los requisitos para la quimioterapia, se debe informar a las pacientes sobre las diferentes opciones de tratamiento primario disponibles —como la quimioterapia i.v., una combinación de quimioterapia IP e i.v., o un ensayo clínico— para que puedan decidir cuál es la opción más adecuada.
- Antes de la administración de la pauta combinada de administración IP e i.v., las pacientes deben ser informadas del aumento de efectos secundarios con la pauta politerápica en comparación con el uso de quimioterapia i.v. sola (aumento de la mielosupresión, efectos secundarios renales, dolor abdominal, neuropatía, efectos secundarios GI, efectos secundarios metabólicos y hepatotoxicidad).
- Las pacientes consideradas la pauta de cisplatino por vía IP y paclitaxel por vía IP/i.v. deben tener una función renal normal antes de empezar, un estado funcional médica mente apropiado en función de los efectos secundarios futuros de la pauta de administración IP/i.v., y no presentar indicios previos de problemas médicos que pudieran empeorar significativamente durante la quimioterapia (p. ej. neuropatía preexistente).
- Antes y después de recibir cada ciclo de cisplatino por vía IP, deben administrarse cantidades adecuadas de líquidos por vía i.v. para prevenir los efectos secundarios renales. Una vez finalizado cada ciclo, las pacientes deben ser vigiladas cuidadosamente para detectar mielosupresión, deshidratación, pérdida de electrolitos, efectos secundarios orgánicos específicos (como daño renal y hepático) y todos los demás efectos secundarios. Las pacientes suelen necesitar líquidos por vía i.v. tras la quimioterapia en el ámbito ambulatorio para prevenir o ayudar a tratar la deshidratación.
- Consulte las referencias originales ([véase Discusión](#)) para los datos completos de toxicidad, dosis, cronograma y modificaciones de la dosis.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

**Continúa**

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

### Principios del tratamiento neoadyuvante

- Tenga en cuenta la histología del tumor primario y la posible respuesta a la quimioterapia primaria cuando evalúe la quimioterapia neoadyuvante.
- Cualquiera de las pautas i.v. primarias para el carcinoma seroso de alto grado en estadio II-IV puede utilizarse como terapia neoadyuvante antes de la CCI. [Véase OV-C \(6 de 11\).](#)
- Las pautas que contienen bevacizumab deben utilizarse con precaución antes de la CCI debido a la posible interferencia con la cicatrización postoperatoria. Si se utiliza bevacizumab como parte de una pauta neoadyuvante, debe suspenderse el tratamiento con bevacizumab durante al menos 4-6 semanas antes de la CCI.
- Tras el tratamiento neoadyuvante y la CCI puede considerarse cualquiera de las opciones de tratamiento adyuvante para el carcinoma seroso de alto grado (IV o IP/i.v.). [Véase OV-C \(6 de 11\).](#)
- Existen datos limitados sobre el uso de pautas de quimioterapia IP tras la terapia neoadyuvante y la CCI. La siguiente es una opción IP adicional después de la CCI: paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. el día 1, carboplatino área bajo la curva (ABC) 6 IP el día 1 y paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> IP el día 8.<sup>a</sup>
- Se recomienda un mínimo de 6 ciclos de tratamiento, inclusive al menos 3 ciclos de tratamiento adyuvante después de la CCI. Las pacientes con neoplasia estable que toleran el tratamiento pueden continuar después de 6 ciclos.

<sup>a</sup> Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. Ann Oncol 2018;29:431-438.

[Continúa](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

OV-C  
2 DE 11

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

### Principios de la terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP (iPARP)

#### • Tratamiento posterior al primario

- Determinadas pacientes con enfermedad en estadio II-IV recién diagnosticada (serosa de alto grado, endometrioide de grado 2/3 o carcinosarcoma o carcinoma de células claras con mutación de *BRCA1/2*) pueden beneficiarse de la terapia de mantenimiento con iPARP si se consigue RC o RP tras el tratamiento primario con cirugía y tratamiento de primera línea con derivados del platino. [Véase OV-5](#) para las opciones de iPARP y los criterios de selección de pacientes.
- Los datos son limitados para el uso de iPARP de mantenimiento tras el tratamiento primario en pacientes con enfermedad en estadio II y para las personas con COMF.

#### • Tratamiento posterior a la recidiva

- Determinadas pacientes con enfermedad recidivante pueden beneficiarse de la terapia de mantenimiento con iPARP después de la terapia para la recidiva, si tienen RC o RP después del tratamiento para la recidiva con derivados del platino, y si no ha habido progresión previa con un iPARP. [Véase OV-8](#) para las opciones de iPARP y los criterios de selección de pacientes.

#### • Información general sobre iPARP

- Para las pacientes que reciben iPARP, se requiere un control cuidadoso de los valores sanguíneos.
- Se recomienda controlar la función renal y hepática.
- La monitorización de la presión arterial es obligatoria para el niraparib y recomendable para todos los demás iPARP.
- En función de los efectos secundarios observados, deberán mantenerse las dosis adecuadas y realizarse las modificaciones oportunas.
- Los datos sobre el uso de iPARP de mantenimiento en COMF son limitados.
- Consulte el prospecto para obtener información más detallada.

| Pauta terapéutica                         | Contexto  | Dosis/Administración  | Duración   |
|---|---|---|--|
| Olaparib + bevacizumab <sup>1</sup>       | Mantenimiento posterior a la quimioterapia primaria + bevacizumab | • Olaparib 300 mg por vía oral dos veces al día<br>• Bevacizumab 15 mg/kg i.v. cada 21 días   | • Olaparib: Hasta la progresión de la neoplasia o toxicidad inaceptable o hasta 2 años<br>• Bevacizumab: Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta 15 meses |
| Niraparib como monoterapia <sup>2,3</sup> | Mantenimiento tras la quimioterapia primaria                      | 300 mg PO una vez al día (o 200 mg una vez al día para pacientes con un peso corporal inicial de <77 kg, y/o número de plaquetas <150 000/mm <sup>3</sup> )   | Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta 36 meses  |
|   | Mantenimiento tras la quimioterapia para la recidiva              | 300 mg vía oral una vez al día (o una dosis inicial de 200 mg una vez al día para pacientes con un peso corporal inicial <77 kg, y/o un número de plaquetas <150 000/mm <sup>3</sup> ; después de 2 a 3 meses, en ausencia de hematotoxicidad, puede considerarse el aumento a 300 mg una vez al día) | Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable   |
| Olaparib como monoterapia <sup>4-6</sup>  | Mantenimiento tras la quimioterapia primaria                      | 300 mg por vía oral dos veces al día <sup>b</sup>   | Hasta progresión de la enfermedad o RC (sin indicios de enfermedad) a los 2 años <sup>b</sup> o toxicidad inaceptable  |
|   | Mantenimiento tras la quimioterapia para la recidiva              | 300 mg por vía oral dos veces al día <sup>b</sup>   | Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable   |
| Rucaparib como monoterapia <sup>7,8</sup> | Mantenimiento tras la quimioterapia primaria                      | 600 mg por vía oral dos veces al día  | Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta 24 meses  |
|   | Mantenimiento tras la quimioterapia para la recidiva              | 600 mg por vía oral dos veces al día  | Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable   |

<sup>b</sup> En los estudios, el tratamiento se continuó para las pacientes con RP a los 2 años.

[Continúa](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

### **Cáncer recidivante de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario:**

- Consulte las referencias originales ([véase Discusión](#)) para los datos completos de toxicidad, dosis, cronograma y modificaciones de la dosis.
- Se debe informar a las pacientes de lo siguiente:
  - 1) Disponibilidad de ensayos clínicos, incluidos los riesgos y beneficios de los distintos tratamientos, que dependerán del número de líneas previas de quimioterapia que haya recibido la paciente, y
  - 2) Estado funcional, estado de los órganos afectados y efectos secundarios preexistentes de pautas anteriores. Si corresponde, también debe conversarse sobre cuidados paliativos como una posible opción de tratamiento. [Véase NCCN Guidelines sobre cuidados paliativos](#).
- Se recomiendan las pruebas moleculares del tumor si no se han realizado previamente para la enfermedad persistente/recidivante. [Véase Principios de la anatomopatología \(OV-B\)](#).
- Debido a la exposición previa a derivados del platino, la mielosupresión se produce con mayor frecuencia con cualquier fármaco mielotóxico administrado en el contexto recidivante.
- Al usar en forma repetida carboplatino y/o cisplatino, aumenta el riesgo de que las pacientes tengan una reacción de hipersensibilidad (también llamada reacción alérgica), que podría ser potencialmente mortal. Por lo tanto, se debe asesorar a las pacientes sobre el riesgo de que se produzca una reacción de hipersensibilidad y educarlas sobre los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad; debe estar a cargo del tratamiento personal médico que sepa cómo tratar las reacciones de hipersensibilidad y debe hacerse en un entorno en el que se disponga del equipo médico adecuado en caso de reacción alérgica. [Véase Tratamiento de las reacciones medicamentosas \(OV-D\)](#).
- Antes de administrar cualquier fármaco quimioterápico en el contexto recidivante, el médico debe estar familiarizado con el metabolismo (renal, hepático, etc.) del fármaco y debe asegurarse de que la paciente es una candidata adecuada para el fármaco (por ejemplo, que la paciente tiene una función renal o hepática adecuada).
- Los clínicos deben estar familiarizados con el tratamiento de los efectos secundarios y la reducción adecuada de la dosis.
- El cronograma, la toxicidad y los posibles beneficios de cualquier tratamiento deben discutirse a fondo con la paciente y sus cuidadores. La educación de la paciente también debe incluir un debate sobre las precauciones y medidas para reducir la gravedad y duración de las complicaciones.

[Véase Tratamientos aceptables para la recidiva de neoplasia sensible a los derivados del platino \(OV-C 8 de 11\)](#)

[Véase Tratamientos aceptables para la recidiva de neoplasia resistente a los derivados del platino \(OV-C 9 de 11\)](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

**Continúa**

**OV-C  
4 DE 11**

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

Pautas de tratamiento sistémico primario<sup>c</sup> - Cáncer epitelial de ovario/trompas de Falopio/peritoneal primario

Tratamiento primario para la neoplasia en estadio I

- Seroso de alto grado
- Endometrioide (grado 2/3)<sup>d</sup>
- Carcinoma de células claras<sup>d</sup>
- Carcinosarcoma<sup>d</sup>

**Pautas preferidas**

- Paclitaxel/carboplatino c/3 semanas<sup>f,g</sup>

**Otras pautas recomendadas**

- Carboplatino/doxorrubicina liposomal
- Docetaxel/carboplatino

**De utilidad en determinadas circunstancias**

- Docetaxel/oxaliplatin/ bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento<sup>i</sup> (para estadio IB/IC)

Para el carcinosarcoma:

- Carboplatino/ifosfamida
- Cisplatino/ifosfamida
- Paclitaxel/ifosfamida (categoría 2B)<sup>f</sup>

Carcinoma mucinoso (estadio IC)<sup>d</sup>

**Pautas preferidas**

- 5-FU/leucovorina/oxaliplatin
- Capecitabina/oxaliplatin
- Paclitaxel/carboplatino c/3 semanas<sup>f,g</sup>

**Otras pautas recomendadas**

- Carboplatino/doxorrubicina liposomal
- Docetaxel/carboplatino

**De utilidad en determinadas circunstancias**

- Docetaxel/oxaliplatin/ bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento (categoría 2B)<sup>i</sup>

Seroso de bajo grado (estadio IC)/Endometrioide de grado I (estadio IC)<sup>d,e</sup>

**Pautas preferidas**

- Paclitaxel/carboplatino c/3 semanas<sup>f,g</sup> ± letrozol de mantenimiento (categoría 2B) u otra hormonoterapia (categoría 2B)<sup>h</sup>
- Hormonoterapia (inhibidores de la aromatasa: anastrozol, letrozol, exemestano) (categoría 2B)

**Otras pautas recomendadas**

- Carboplatino/doxorrubicina liposomal ± letrozol de mantenimiento (categoría 2B) u otra hormonoterapia (categoría 2B)<sup>h</sup>
- Docetaxel/carboplatino ± letrozol de mantenimiento (categoría 2B) u otra hormonoterapia (categoría 2B)<sup>h</sup>
- Hormonoterapia (acetato de leuprolida, tamoxifeno, fulvestrant) (categoría 2B)

**De utilidad en determinadas circunstancias**

- Docetaxel/oxaliplatin/ bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento (categoría 2B)<sup>i</sup>

<sup>c</sup> Véase [Discusión](#) para las referencias.

<sup>d</sup> Existen datos limitados sobre las pautas de tratamiento sistémico primario para estos COMF.

<sup>e</sup> La enfermedad límitrofe con metástasis invasivas puede tratarse como enfermedad serosa de bajo grado. [Véase COMF-6](#) y [COMF-8](#).

<sup>f</sup> El paclitaxel unido a albúmina puede sustituirse en caso de reacción de hipersensibilidad al paclitaxel. Sin embargo, el paclitaxel unido a albúmina no superará las reacciones a la infusión en todas las pacientes.

<sup>g</sup> Las pacientes >70 años y aquellas con enfermedades concomitantes pueden ser intolerantes a las pautas de poliquimioterapia recomendadas en estas NCCN Guidelines.

Según el razonamiento clínico y la tolerancia esperada a los tratamientos, puede ser apropiada una posología alternativa ([véase OV-C, 7 de 11](#)) para las personas con cáncer epitelial de ovario (entre otros, carcinosarcoma, de células claras, mucinoso y seroso de bajo grado). Se han desarrollado algoritmos para predecir la toxicidad de la quimioterapia.

<sup>h</sup> Otras opciones de hormonoterapia incluyen: inhibidores de la aromatasa (anastrozol, exemestano), acetato de leuprolida o tamoxifeno.

<sup>i</sup> Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto adecuado de bevacizumab.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

[Continúa](#)

OV-C

5 DE 11

# Cáncer de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario

[Índice de NCCN Guidelines](#)[Índice](#)[Discusión](#)

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

### Pautas de tratamiento sistémico primario<sup>c</sup> - Cáncer epitelial de ovario/trompas de Falopio/peritoneal primario

#### Tratamiento primario para la enfermedad en estadios II-IV ([véase Principios de la terapia de mantenimiento con iPARP en OV-C, 3 de 11](#))

|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Seroso de alto grado</li> <li>Endometrioide (grado 2/3)</li> <li>Carcinoma de células claras<sup>d</sup></li> <li>Carcinosarcoma<sup>d</sup></li> </ul> | <p><b>Pautas preferidas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paclitaxel/carboplatino c/3 semanas<sup>f,g</sup></li> <li>Paclitaxel/carboplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento<sup>i,l</sup> (ICON-7 y GOG-218)</li> </ul>  | <p><b>Otras pautas recomendadas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paclitaxel semanal/carboplatino semanal<sup>f,g,j</sup></li> <li>Docetaxel/carboplatino</li> <li>Carboplatino/doxorubicina liposomal</li> <li>Paclitaxel semanal/carboplatino c/3 semanas<sup>f</sup></li> <li>Docetaxel/carboplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento<sup>i</sup> (GOG-218)</li> </ul>  | <p><b>De utilidad en determinadas circunstancias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Docetaxel/oxaliplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento<sup>i</sup></li> <li>Paclitaxel/cisplatino IP/i.v. (para enfermedad en estadio II-III con citorreducción óptima)</li> <li>Para el carcinosarcoma: <ul style="list-style-type: none"> <li>Carboplatino/ifosfamida</li> <li>Cisplatino/ifosfamida</li> <li>Paclitaxel/ifosfamida (categoría 2B)<sup>f</sup></li> </ul> </li> </ul> |
| Carcinoma mucinoso <sup>d</sup>  | <p><b>Pautas preferidas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5-FU/leucovorina/oxaliplatino ± bevacizumab<sup>i</sup> (categoría 2B para bevacizumab)</li> <li>Capecitabina/oxaliplatino ± bevacizumab<sup>i</sup> (categoría 2B para bevacizumab)</li> <li>Paclitaxel/carboplatino c/3 semanas<sup>f,g</sup></li> <li>Paclitaxel/carboplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento<sup>i,l</sup> (ICON-7 y GOG-218)</li> </ul>      | <p><b>Otras pautas recomendadas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paclitaxel semanal/carboplatino semanal<sup>f,g,j</sup></li> <li>Docetaxel/carboplatino</li> <li>Carboplatino/doxorubicina liposomal</li> <li>Paclitaxel semanal/carboplatino c/3 semanas<sup>f</sup></li> <li>Docetaxel/carboplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento<sup>i</sup> (GOG-218)</li> </ul>  | <p><b>De utilidad en determinadas circunstancias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Docetaxel/oxaliplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento<sup>i</sup></li> </ul>   |
| Seroso de bajo grado/endometrioide de grado I <sup>d,e</sup>   | <p><b>Pautas preferidas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paclitaxel/carboplatino c/3 semanas<sup>f,g</sup> ± letrozol de mantenimiento (categoría 2B) u otra hormonoterapia (categoría 2B)<sup>h</sup></li> <li>Paclitaxel/carboplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento<sup>i,l</sup> (ICON-7 y GOG-218)</li> <li>Hormonoterapia (inhibidores de la aromatasa: anastrozol, letrozol, exemestano) (categoría 2B)</li> </ul> | <p><b>Otras pautas recomendadas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paclitaxel semanal/carboplatino semanal<sup>f,g,j</sup></li> <li>Docetaxel/carboplatino ± letrozol de mantenimiento (categoría 2B) u otra hormonoterapia (categoría 2B)<sup>h</sup></li> <li>Carboplatino/doxorubicina liposomal ± letrozol de mantenimiento (categoría 2B) u otra hormonoterapia (categoría 2B)<sup>h</sup></li> <li>Paclitaxel semanal/carboplatino c/3 semanas<sup>f</sup></li> <li>Docetaxel/carboplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento<sup>i</sup> (GOG-218)</li> <li>Hormonoterapia (acetato de leuproliida, tamoxifeno, fulvestrant) (categoría 2B)</li> </ul> | <p><b>De utilidad en determinadas circunstancias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Docetaxel/oxaliplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento (categoría 2B)<sup>i</sup></li> </ul>  |

<sup>c</sup> Véase [Discusión](#) para las referencias.

<sup>d</sup> Existen datos limitados sobre las pautas de tratamiento sistémico primario para estos COMF.

<sup>e</sup> La enfermedad limítrofe con metástasis invasivas puede tratarse como enfermedad serosa de bajo grado. [Véase COMF-6 y COMF-8.](#)

<sup>f</sup> El paclitaxel unido a albúmina puede sustituirse en caso de reacción de hipersensibilidad al paclitaxel. Sin embargo, el paclitaxel unido a albúmina no superará las reacciones a la infusión en todas las pacientes.

<sup>g</sup> Las pacientes >70 años y aquellas con enfermedades concomitantes pueden ser intolerantes a las pautas de poliquimioterapia recomendadas en estas NCCN Guidelines. Según el razonamiento clínico y la tolerancia esperada a los tratamientos, puede ser apropiada una posología alternativa ([véase OV-C, 7 de 11](#)) para las personas con cáncer epitelial de ovario (entre otros, carcinosarcoma, de células claras, mucinoso y seroso de bajo grado). Se han desarrollado algoritmos para predecir la toxicidad de la quimioterapia. [Véase NCCN Guidelines sobre oncología para personas mayores.](#)

<sup>h</sup> Otras opciones de hormonoterapia incluyen: inhibidores de la aromatasa (anastrozol, exemestano), acetato de leuproliida o tamoxifeno.

<sup>i</sup> Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto adecuado de bevacizumab.

<sup>j</sup> La pauta puede considerarse para aquellas pacientes con un mal estado funcional.

#### [Posología del tratamiento sistémico primario \(véase OV-C, 7 de 11\)](#)

[Continúa](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

Pautas de tratamiento sistémico primario<sup>c</sup> - Cáncer epitelial de ovario (COMF inclusive)/trompas de Falopio/peritoneal primario

**Posología recomendada para el tratamiento sistémico primario**

**Paclitaxel/carboplatino c/3 semanas<sup>f,l</sup>**

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. seguido de carboplatino<sup>m</sup> ABC 5-6 i.v. Día 1
- Repetir cada 21 días durante 3-6 ciclos<sup>l</sup>

**Paclitaxel/cisplatino i.v./IP**

- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. infusión continua<sup>k</sup> Día 1; cisplatino 75-100 mg/m<sup>2</sup> IP Día 2 después de paclitaxel i.v.; paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> IP Día 8.
- Repetir cada 21 días durante 6 ciclos

**Paclitaxel semanal/carboplatino c/3 semanas<sup>f</sup>**

- Dosis de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. Días 1, 8 y 15 seguido de carboplatino<sup>k</sup> ABC 5-6 IV Día 1
- Repetir cada 21 días durante 6 ciclos

**Paclitaxel semanal/carboplatino semanal<sup>f</sup>**

- Paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. seguido de carboplatino ABC 2 i.v.
- Días 1, 8 y 15; repetir cada 21 días durante 6 ciclos (18 semanas)<sup>j</sup>

**Docetaxel/oxaliplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento<sup>i</sup>**

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. seguido de oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. y bevacizumab 15 mg/kg i.v.
- Repetir cada 21 días durante 6 ciclos
- Continuar con bevacizumab 15mg/kg i.v. cada 21 días hasta completar un año de tratamiento

**Docetaxel/carboplatino<sup>l</sup>**

- Docetaxel 60-75 mg/m<sup>2</sup> i.v. seguido de carboplatino<sup>m</sup> ABC 5-6 i.Día 1
- Repetir cada 21 días durante 3-6 ciclos<sup>l</sup>

**Carboplatino/doxorubicina liposomal<sup>l</sup>**

- Carboplatino ABC 5 i.v. + doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m<sup>2</sup> i.v.
- Repetir cada 28 días durante 3-6 ciclos<sup>l</sup>

**Paclitaxel/carboplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento<sup>f,i</sup> (ICON-7)**

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. seguido de carboplatino<sup>m</sup> ABC 5-6 i.v. y bevacizumab 7,5 mg/kg i.v. Día 1
- Repetir cada 21 días durante 5-6 ciclos
- Continuar con bevacizumab hasta 12 ciclos adicionales

**Paclitaxel/carboplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento<sup>f,i</sup> (GOG-218)**

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. seguido de carboplatino<sup>m</sup> ABC 6 i.v. Día 1. Repetir cada 21 días durante 6 ciclos
- A partir del día 1 del ciclo 2, administrar bevacizumab 15 mg/kg i.v. cada 21 días hasta 22 ciclos

**Docetaxel/carboplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento<sup>i</sup> (GOG-218)**

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. seguido de carboplatino<sup>m</sup> ABC 6 i.v. Día 1. Repetir cada 21 días durante 6 ciclos
- A partir del día 1 del ciclo 2, administrar bevacizumab 15 mg/kg i.v. cada 21 días hasta 22 ciclos

**Personas mayores de 70 años y/o con enfermedades concomitantes**

**Paclitaxel 135/carboplatino<sup>f,9</sup>**

- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. + carboplatino ABC 5 i.v. administrado cada 21 días durante 3-6 ciclos<sup>l</sup>

**Paclitaxel semanal/carboplatino semanal<sup>f</sup>**

- Paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. durante 1 hora seguido de carboplatino ABC 2 i.v. durante 30 minutos
- Días 1, 8 y 15; repetir cada 21 días durante 6 ciclos (18 semanas)

<sup>c</sup> Véase [Discusión](#) para las referencias.

<sup>f</sup> El paclitaxel unido a albúmina puede sustituirse en caso de reacción de hipersensibilidad al paclitaxel. Sin embargo, el paclitaxel unido a albúmina no superará las reacciones a la infusión en todas las pacientes.

<sup>i</sup> Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto adecuado de bevacizumab.

<sup>j</sup> La pauta puede considerarse para aquellas pacientes con un mal estado funcional.

<sup>k</sup> La pauta del ensayo aleatorizado publicado utilizó paclitaxel i.v. en infusión continua durante 24 horas.

<sup>l</sup> Para la enfermedad en estadio I: Se recomiendan 6 ciclos para el seroso de alto grado; 3-6 ciclos para todos los demás tipos de cáncer de ovario. Para neoplasia en estadio II-IV: Se recomiendan 6 ciclos.

<sup>m</sup> Debido a los cambios en la metodología de la creatinina, se pueden considerar cambios con respecto a la posología del carboplatino.

[Véanse las pautas de dosificación del carboplatino.](#)

[Continúa](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

OV-C

7 DE 11

## Cáncer de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario

### PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

#### Tratamientos aceptables para la recidiva del cáncer epitelial de ovario (incluidos los COMF)<sup>n</sup>/trompas de Falopio/peritoneal primario<sup>o</sup>

##### Tratamiento de la recidiva para la neoplasia sensible a los derivados del platino<sup>p</sup> (orden alfabético)

| Pautas preferidas  | Otros regímenes recomendados <sup>s</sup>   | De utilidad en determinadas circunstancias   |
|--|---|--|
| Carboplatino/<br>gemcitabina <sup>10</sup> ±<br>bevacizumab <sup>i,q,r,11</sup><br><br>Carboplatino/<br>doxorubicina<br>liposomal <sup>12</sup> ±<br>bevacizumab <sup>i,q,13</sup><br><br>Carboplatino/paclitaxel <sup>f,14</sup><br>± bevacizumab <sup>i,q,r,15</sup><br><br>Cisplatino/gemcitabina <sup>16</sup><br><br><u>Tratamiento dirigido</u><br>(monofármaco)<br><br>Bevacizumab <sup>i,q,17,18</sup> | Carboplatino <sup>t,10</sup><br>Carboplatino/docetaxel <sup>19, 20</sup><br>Carboplatino/paclitaxel (semanal) <sup>f,21</sup><br>Capecitabina<br>Cisplatino <sup>14</sup><br>Ciclofosfamida<br>Doxorrubicina<br><br><u>Tratamiento dirigido</u><br>Niraparib/bevacizumab (categoría 2B) <sup>j,22</sup><br>Niraparib (categoría 3) <sup>u,23</sup><br>Olaparib (categoría 3) <sup>v,24</sup><br>Pazopanib (categoría 2B) <sup>25</sup><br>Rucaparib (categoría 3) <sup>w,26</sup><br><br><u>Hormonoterapia</u><br>Inhibidores de la aromatasa (anastrozol, exemestano, letrozol)<br>Acetato de leuprorida<br>Acetato de megestrol<br>Tamoxifeno | Ifosfamida<br>Irinotecán<br>Melfalán<br>Oxaliplatino<br>Paclitaxel<br>Paclitaxel unido a albúmina<br>Pemetrexed<br>Vinorelbina<br><br><u>Tratamiento dirigido</u><br>Dabrafenib + trametinib (para tumores con <i>BRAF</i> V600E) <sup>x,28</sup><br>Entrectinib o larotrectinib (para tumores con fusión positiva del gen <i>NTRK</i> ) <sup>x</sup><br>Selpercatinib (para tumores con fusión del gen <i>RET</i> ) <sup>x,29</sup><br>Para carcinoma seroso de bajo grado:<br>• Trametinib <sup>30</sup><br>• Binimétinib (categoría 2B) <sup>31,32</sup><br><u>Hormonoterapia</u><br>Fulvestrant (para carcinoma seroso de bajo grado)<br><u>Inmunoterapia</u><br>Dostarlimab-gxly (para tumores dMMR/MSI-H recidivantes o avanzados) <sup>x,33</sup><br>Pembrolizumab (para pacientes con tumores sólidos MSI-H o dMMR, o pacientes con tumores TMB-H ≥10 mutaciones/megabase) <sup>x,34</sup> |

<sup>f</sup> El paclitaxel unido a albúmina puede sustituirse en caso de reacción de hipersensibilidad al paclitaxel. Sin embargo, el paclitaxel unido a albúmina no superará las reacciones a la infusión en todas las pacientes.

<sup>i</sup> Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto adecuado de bevacizumab.

<sup>n</sup> La quimioterapia no ha demostrado ser beneficiosa en tumores ováricos epiteliales limítrofes (LMP).

<sup>o</sup> Las pacientes que progresan con dos pautas de quimioterapia consecutivas sin indicios de beneficios clínicos tienen menor probabilidad de beneficiarse de un tratamiento adicional (Griffiths RW, et al. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65). Las decisiones de ofrecer ensayos clínicos, tratamientos complementarios o tratamiento adicional deben tomarse de forma muy individualizada.

<sup>p</sup> En general, el grupo de expertos recomendaría pautas politerápicas con derivados del platino para la neoplasia recidivante sensible a los derivados del platino, en función de los datos de ensayos aleatorizados, especialmente en las primeras recaídas.

<sup>q</sup> Contraindicado en pacientes con mayor riesgo de perforación GI.

<sup>r</sup> Si hay respuesta tras la quimioterapia, bevacizumab puede continuarse como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Interrumpir bevacizumab antes de iniciar la terapia de mantenimiento con un iPARP.

<sup>s</sup> Muchas de estas opciones de tratamiento citotóxico monofármaco no se han probado en pacientes tratados con pautas quimioterápicas modernas.

<sup>t</sup> Para la posología recomendada para pacientes mayores de 70 años, véase OV-C, 7 de 11.

<sup>u</sup> Para pacientes tratadas con tres o más pautas de quimioterapia previas y cuyo cáncer está asociado con HRD definida por: 1) una mutación de *BRCA* perjudicial o presuntamente perjudicial; o 2) inestabilidad genómica y progresión >6 meses después de la respuesta a la última quimioterapia con derivados del platino.

<sup>v</sup> En pacientes con una mutación perjudicial de la estirpe germinal del *BRCA* (detectada mediante una prueba aprobada por la FDA u otra prueba validada realizada en un centro con aprobación de CLIA) de cáncer de ovario avanzado que hayan sido tratadas con dos o más líneas de quimioterapia.

<sup>w</sup> En pacientes con una mutación perjudicial de la estirpe germinal y/o somática del *BRCA* (detectada mediante una prueba aprobada por la FDA u otra prueba validada realizada en un centro con aprobación de CLIA) de cáncer de ovario avanzado que hayan sido tratadas con dos o más líneas de quimioterapia.

<sup>x</sup> Las pruebas moleculares validadas deben realizarse en un centro aprobado por las CLIA utilizando el tejido tumoral disponible más reciente. Se recomienda que el análisis molecular del tumor incluya, como mínimo, pruebas para identificar el beneficio potencial de los tratamientos dirigidos que tengan un beneficio específico o pantumoral, incluidos, entre otros, *BRCA1/2*, estado de HRD, MSI, MMR, TMB, *BRAF*, *FRα*, *RET* y *NTRK* si las pruebas anteriores no incluyan estos marcadores. La realización de pruebas más exhaustivas puede ser especialmente importante en los COMF con opciones terapéuticas aprobadas limitadas (véase OV-B).

Continúa

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

OV-C

8 DE 11

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

Tratamientos aceptables para la recidiva del cáncer epitelial de ovario (incluidos los COMF)<sup>n</sup>/trompas de Falopio/peritoneal primario<sup>o</sup>

Tratamiento de la recidiva para la neoplasia resistente a los derivados del platino (orden alfabético)

| Pautas preferidas   | Otras pautas recomendadas  | De utilidad en determinadas circunstancias   |
|---|--|--|
| <u>Tratamiento citotóxico</u>   | <u>Tratamiento citotóxico<sup>s</sup></u>  | Carboplatino/paclitaxel (para edad >70) <sup>f,t,*</sup><br>Carboplatino/paclitaxel, unido a albúmina (para hipersensibilidad confirmada al taxano)*   |
| Ciclofosfamida (oral)/ bevacizumab <sup>i,35</sup><br>Docetaxel <sup>j,36</sup><br>Etopósido (oral) <sup>j,37</sup><br>Gemcitabina <sup>j,38,39</sup><br>Doxorrubicina liposomal <sup>j,38,39</sup><br>Doxorrubicina liposomal/ bevacizumab <sup>i,j,40</sup><br>Paclitaxel (semanal) <sup>f,41</sup><br>Paclitaxel (semanal)/ bevacizumab <sup>f,i,q,40</sup><br>Topotecán <sup>j,42,43</sup><br>Topotecán/bevacizumab <sup>i,q,40</sup> | Capecitabina<br>Carboplatino*<br>Carboplatino/docetaxel*<br>Carboplatino/paclitaxel (semanal) <sup>f,*</sup><br>Carboplatino/gemcitabina <sup>10</sup><br>± bevacizumab <sup>i,q,r,11,*</sup><br>Carboplatino/doxorrubicina liposomal <sup>12</sup><br>± bevacizumab <sup>i,q,13,*</sup><br>Carboplatino/paclitaxel <sup>f,14</sup><br>± bevacizumab <sup>i,q,r,15,*</sup><br>Ciclofosfamida<br>Doxorrubicina<br>Gemcitabina/bevacizumab <sup>i,46</sup><br>Gemcitabina/cisplatino <sup>16</sup><br>Ifosfamida<br>Irinotecán<br>Ixabepilona/bevacizumab (categoría 2B) <sup>i,y,47</sup><br>Melfalán | Inmunoterapia<br>Dostarlimab-gxly (para tumores dMMR/MSI-H recidivantes o avanzados) <sup>x,32</sup><br>Pembrolizumab (para pacientes con tumores sólidos MSI-H o dMMR, o tumores TMB-H ≥10 mutaciones/megabase) <sup>x,33</sup><br>Hormonoterapia<br>Fulvestrant (para carcinoma seroso de bajo grado)<br><u>Tratamiento dirigido</u><br>Dabrafenib + trametinib (para tumores con <i>BRAF V600E</i> ) <sup>x,28</sup><br>Entrectinib o larotrectinib (para tumores con fusión del gen <i>NTRK</i> ) <sup>x</sup><br>Mirvetuximab soravtansina-gynx/bevacizumab (para tumores que expresan FRα) (categoría 2B) <sup>i,x,48,49</sup><br>Selpercatinib (para tumores con fusión del gen <i>RET</i> ) <sup>x,29</sup><br>Para carcinoma seroso de bajo grado: <ul style="list-style-type: none"><li>• Trametinib<sup>30</sup></li><li>• Binimetinib (categoría 2B)<sup>31,32</sup></li></ul> |
| <u>Tratamiento dirigido (monofármaco)</u>   | <u>Tratamiento dirigido (monofármaco)</u><br>Niraparib (categoría 3) <sup>u,23</sup><br>Olaparib (categoría 3) <sup>v,24</sup><br>Pazopanib (categoría 2B) <sup>25</sup><br>Rucaparib (categoría 3) <sup>w,26</sup>  |  |
|   | <u>Hormonoterapia</u><br>Inhibidores de la aromatasa (anastrozol, exemestano, letrozol)<br>Acetato de leuprorelin<br>Acetato de megestrol<br>Tamoxifeno  |  |

\* No utilizar en enfermedad refractaria al platino.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

[Continúa](#)

OV-C  
9 DE 11

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

### Tratamientos aceptables para la recidiva del cáncer epitelial de ovario (incluidos los COMF)<sup>n</sup>/trompas de Falopio/peritoneal primario<sup>o</sup>

<sup>f</sup> El paclitaxel unido a albúmina puede sustituirse en caso de reacción de hipersensibilidad al paclitaxel. Sin embargo, el paclitaxel unido a albúmina no superará las reacciones a la infusión en todas las pacientes.

<sup>i</sup> Un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto adecuado de bevacizumab.

<sup>n</sup> La quimioterapia no ha demostrado ser beneficiosa en tumores ováricos epiteliales limítrofes (LMP).

<sup>o</sup> Las pacientes que progresan con dos pautas de quimioterapia consecutivas sin indicios de beneficios clínicos tienen menor probabilidad de beneficiarse de un tratamiento adicional (Griffiths RW, et al. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65). Las decisiones de ofrecer ensayos clínicos, tratamientos complementarios o tratamiento adicional deben tomarse de forma muy individualizada.

<sup>q</sup> Contraindicado en pacientes con mayor riesgo de perforación GI.

<sup>r</sup> Si hay respuesta tras la quimioterapia, bevacizumab puede continuarse como terapia de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Interrumpir bevacizumab antes de iniciar la terapia de mantenimiento con un iPARP.

<sup>s</sup> Muchas de estas opciones de tratamiento citotóxico monofármaco no se han probado en pacientes tratadas con pautas quimioterápicas modernas.

<sup>t</sup> Para la posología recomendada para pacientes mayores de 70 años, véase [OV-C, 7 de 11](#).

<sup>u</sup> Para pacientes tratadas con tres o más pautas de quimioterapia previas y cuyo cáncer está asociado con HRD definida por: 1) una mutación de *BRCA* perjudicial o presuntamente perjudicial; o 2) inestabilidad genómica y progresión >6 meses después de la respuesta a la última quimioterapia con derivados del platino.

<sup>v</sup> En pacientes con una mutación perjudicial de la estirpe germinal del *BRCA* (detectada mediante una prueba aprobada por la FDA u otra prueba validada realizada en un centro con aprobación de CLIA) de cáncer de ovario avanzado que hayan sido tratadas con dos o más líneas de quimioterapia.

<sup>w</sup> En pacientes con una mutación perjudicial de la estirpe germinal y/o somática del *BRCA* (detectada mediante una prueba aprobada por la FDA u otra prueba validada realizada en un centro con aprobación de CLIA) de cáncer de ovario avanzado que hayan sido tratadas con dos o más líneas de quimioterapia.

<sup>x</sup> Las pruebas moleculares validadas deben realizarse en un centro aprobado por las CLIA utilizando el tejido tumoral disponible más reciente. Se recomienda que el análisis molecular del tumor incluya, como mínimo, pruebas para identificar el beneficio potencial de los tratamientos dirigidos que tengan un beneficio específico o pantumoral, incluidos, entre otros, *BRCA1/2*, estado de HRD, MSI, MMR, TMB, *BRAF*, *FRα*, *RET* y *NTRK* si las pruebas anteriores no incluyan estos marcadores. La realización de pruebas más exhaustivas puede ser especialmente importante en los COMF con opciones terapéuticas aprobadas limitadas (véase [OV-B](#)).

<sup>y</sup> Para aquellas tratados previamente con taxanos.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

[Referencias](#)

OV-C  
9A DE 11

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO  
REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-2428.
- <sup>2</sup> Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391-2402.
- <sup>3</sup> Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164.
- <sup>4</sup> Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-2505.
- <sup>5</sup> Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-1284.
- <sup>6</sup> Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018;119:1075-1085.
- <sup>7</sup> Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1949-1961.
- <sup>8</sup> Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:710-722.
- <sup>9</sup> von Gruenigen VE, Huang HQ, Beumer JH, et al. Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer - An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2017;144:459-467.
- <sup>10</sup> Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-4707.
- <sup>11</sup> Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-2045.
- <sup>12</sup> Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323-3329.
- <sup>13</sup> Pfisterer J, Dean AP, Baumann K, et al. Carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab (CD-BEV) vs. carboplatin/gemcitabine/bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer. A prospective randomized phase III ENGOT/GCIG-Intergroup study (AGO Study Group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG). Presented at: 2018 ESMO Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract 933O.
- <sup>14</sup> Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. 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;361:2099-2106.
- <sup>15</sup> Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:779-791.
- <sup>16</sup> Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:18-22.
- <sup>17</sup> Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-5171.
- <sup>18</sup> Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-5186.
- <sup>19</sup> Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616.
- <sup>20</sup> Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2007;105:358-364.
- <sup>21</sup> Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338.
- <sup>22</sup> Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1409-1419.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

# NCCN Guidelines Versión 2.2023

## Cáncer de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario

[Índice de NCCN Guidelines](#)
[Índice](#)
[Discusión](#)

### PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

#### REFERENCIAS

- <sup>23</sup> Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:636-648.
- <sup>24</sup> Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250.
- <sup>25</sup> Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A Phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:32-37.
- <sup>26</sup> Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75-78.
- <sup>27</sup> Sugiyama T, Okamoto A, Enomoto T, et al. Randomized phase III trial of irinotecan plus cisplatin compared with paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian clear cell carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2881-2887.
- <sup>28</sup> Salama A, Li S, Macrae E, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E mutations: Results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38:3895-3904.
- <sup>29</sup> Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour agnostic efficacy and safety of selplercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid: a global, phase 1/2, multicentre, open-label trial (LIBRETTO-001). *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273.
- <sup>30</sup> Gershenson DM, Miller A, Brady W, et al. A randomized phase II/III study to assess the efficacy of trametinib in patients with recurrent or progressive low-grade serous ovarian or peritoneal cancer. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl\_5):Abstract LBA61.
- <sup>31</sup> Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib versus physician's choice chemotherapy in recurrent or persistent low-grade serous carcinomas of the ovary, Fallopian tube, or primary peritoneum. *J Clin Oncol* 2020;38:3753-3762.
- <sup>32</sup> Grisham RN, Vergote I, Banerjee SN, et al. Molecular results and potential biomarkers identified from MILO/ENGOT-ov11 phase 3 study of binimetinib versus physicians choice of chemotherapy (PCC) in recurrent low-grade serous ovarian cancer (LGSOC). *Journal of Clinical Oncology*, 2021;39(15\_suppl), 5519-5519.
- <sup>33</sup> Berton D, Banerjee S, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient (dMMR) tumors: a combined analysis of 2 cohorts in the GARNET study. *J Clin Oncol*, 2021;39(15\_suppl):2564-2564.
- <sup>34</sup> Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- <sup>35</sup> Barber EL, Zsiros E, Lurain JR, et al. The combination of intravenous bevacizumab and metronomic oral cyclophosphamide is an effective regimen for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2013;24:258-264.
- <sup>36</sup> Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135.
- <sup>37</sup> Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410.
- <sup>38</sup> Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818.
- <sup>39</sup> Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896.
- <sup>40</sup> Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-1308.
- <sup>41</sup> Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440.
- <sup>42</sup> Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8.
- <sup>43</sup> Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248.
- <sup>44</sup> Matulonis UA, Oaknin A, Pignata S, et al. Mirvetuximab soravtansine (MIRV) in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha (FR $\alpha$ ) expression: Characterization of antitumor activity in the SORAYA study. *J Clin Oncol* 2022;40:5512.
- <sup>45</sup> Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1247-1258.
- <sup>46</sup> Nagao S, Kogiku A, Suzuki K, et al. A phase II study of the combination chemotherapy of bevacizumab and gemcitabine in women with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Ovarian Res* 2020;13:14.
- <sup>47</sup> Roque DM, Siegel E, Buza N, et al. Randomised phase II trial of weekly ixabepilone ± biweekly bevacizumab for platinum-resistant or refractory ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. *Br J Cancer* 2022;126:1695-1703.
- <sup>48</sup> O'Malley D, Oaknin A, Matulonis U, et al. Mirvetuximab soravtansine and bevacizumab in folate receptor alpha-positive ovarian cancer: efficacy in patients with and without prior bevacizumab [abstract]. International Gynecologic Cancer Society Annual Meeting 2022; Abstract 496.
- <sup>49</sup> O'Malley D, Matulonis UA, Birrer MJ, et al. Phase Ib study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR $\alpha$ )-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2020;157:379-385.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Descripción general

- Prácticamente todos los fármacos utilizados en oncología pueden causar reacciones adversas durante la infusión, que pueden clasificarse como reacciones alérgicas o a la infusión.<sup>1</sup>
  - ▶ Las reacciones a la infusión suelen caracterizarse por síntomas más leves (p. ej., sofocos, erupción cutánea).
  - ▶ Las reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) suelen caracterizarse por síntomas más graves (por ejemplo, dificultad para respirar, urticaria/ picazón generalizada, cambios en la presión arterial).
- La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos que se producen son reacciones leves, pero pueden aparecer reacciones más graves.<sup>2,3</sup>
  - ▶ La anafilaxia es un tipo poco frecuente de reacción alérgica muy grave que puede producirse con los derivados del platino y los taxanos (y otros fármacos con menor frecuencia), puede causar síncope cardiovascular y poner en peligro la vida.<sup>4-6</sup>
  - ▶ Las reacciones medicamentosas pueden producirse durante la infusión o tras su finalización (e incluso pueden producirse días después).
- En el tratamiento oncoginecológico, los fármacos que con más frecuencia provocan reacciones adversas son el carboplatino, el cisplatino, el docetaxel, la doxorubicina liposomal, el oxaliplatino y el paclitaxel.<sup>1</sup>
  - ▶ Las reacciones adversas asociadas a los taxanos (es decir, docetaxel, paclitaxel) y a los fármacos bioterapéuticos suelen estar relacionadas con la infusión, a menudo se atribuyen al Cremophor del paclitaxel y tienden a producirse durante los primeros ciclos de tratamiento (aunque pueden observarse durante cualquier infusión, independientemente del número de ciclos previos administrados).
  - ▶ Las reacciones adversas asociadas a los derivados del platino (es decir, carboplatino, cisplatino), una verdadera alergia, tienden a producirse tras la reexposición al fármaco desencadenante o, con menor frecuencia, al finalizar la quimioterapia inicial (es decir, el sexto ciclo de los 6 tratamientos previstos).<sup>3</sup>

- Preparación para una posible reacción medicamentosa
  - ▶ Las pacientes y sus familias deben recibir asesoramiento sobre la posibilidad de una reacción medicamentosa y sobre sus signos y síntomas. Se debe informar a las pacientes de cualquier signo o síntoma de reacción medicamentosa, especialmente después de haber abandonado la clínica (p. ej., erupción cutánea tardía).
  - ▶ Los médicos clínicos y el personal de enfermería deben estar preparados para la posibilidad de una reacción medicamentosa cada vez que se infunda un fármaco a un paciente. Deben redactarse órdenes permanentes para la intervención inmediata en caso de que se produzca una reacción medicamentosa grave y el centro de tratamiento debe contar con el equipo médico adecuado en caso de reacción potencialmente mortal.<sup>5</sup>
  - ▶ Se debe utilizar epinefrina (solución intramuscular de 0,3 ml de 1 mg/ml/EpiPen) para toda paciente que experimente hipotensión (presión arterial sistólica de <90 mm Hg) con o sin otros síntomas de una reacción alérgica/de hipersensibilidad durante cualquier tratamiento con fármacos quimioterápicos o poco después de éste. En caso de parada cardiorrespiratoria aguda, deben seguirse los procedimientos de reanimación habitual (soporte vital cardiovascular avanzado [ACLS]).
- La desensibilización se refiere a un proceso para hacer que la paciente sea menos propensa a reaccionar en respuesta a un alérgeno, y puede considerarse una opción para las pacientes que han tenido reacciones medicamentosas.<sup>1,7-10</sup>
- Si una paciente ha tenido previamente una reacción muy grave que haya puesto en peligro su vida, el medicamento implicado no debe volver a utilizarse a menos que lo haga bajo la orientación de un alergólogo o especialista con experiencia en desensibilización.

[Continúa en OV-D, 2 de 7](#)

[Referencias en OV-D, 3 de 7](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Reacciones a la infusión

- Los síntomas incluyen: sofocos, erupción cutánea, fiebre, opresión en el pecho, cambios leves en la presión arterial, dolor de espalda y escalofríos.
- Por lo general, los síntomas pueden tratarse disminuyendo la velocidad de infusión y se resuelven rápidamente tras interrumpir la infusión. Sin embargo, las pacientes que han tenido reacciones leves al carboplatino, cisplatino u oxaliplatino pueden presentar reacciones más graves incluso cuando el derivado del platino se infunde lentamente; por lo tanto, considere la posibilidad de consultar a un alergólogo.<sup>11</sup>
- Las reacciones a la infusión son más frecuentes con paclitaxel (27 % de las pacientes); sin embargo, pueden producirse reacciones leves con doxorubicina liposomal.<sup>11</sup>
- Si previamente se ha producido una reacción a la infusión en respuesta a un taxano:
  - ▶ En caso de reacciones leves a la infusión (p. ej., sofocos, erupción cutánea, escalofríos), se puede volver a administrar el taxano a las pacientes si:
    - 1) la paciente, el médico y el personal de enfermería se sienten cómodos con este plan;
    - 2) se ha asesorado adecuadamente a la paciente; y
    - 3) el equipo de emergencia está disponible en la zona de la clínica.
  - ▶ Por lo general, la infusión de taxanos puede reiniciarse a una velocidad mucho más lenta, y la velocidad puede aumentarse lentamente según la tolerancia a criterio del médico tratante.<sup>7,12</sup> Nótese que esta infusión lenta es diferente de la desensibilización.
  - ▶ Muchas instituciones tienen políticas de enfermería que estipulan cómo reinfundir el fármaco si la paciente ha tenido una reacción previa a la infusión.

### Reacciones alérgicas (es decir, verdaderas alergias a medicamentos)

- Los síntomas incluyen: erupción cutánea, edema, dificultad respiratoria (broncoespasmo), síncope o presíncope, dolor torácico, taquicardia, picazón/urticaria generalizada, cambios en la presión arterial, náuseas, vómitos, escalofríos, cambios en la función intestinal y, ocasionalmente, sensación de muerte inminente.
- Los síntomas pueden persistir después de interrumpir la perfusión y/o después de las intervenciones terapéuticas.
- Las reacciones alérgicas son más frecuentes con los derivados del platino como el carboplatino (16 % de las pacientes), el cisplatino y el oxaliplatino.<sup>12</sup> Pueden producirse reacciones leves con los derivados del platino.<sup>12</sup>
- Las pacientes con mayor riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad (alérgica) son las que se encuentran en los siguientes contextos:
  - ▶ Reintroducción del fármaco tras un periodo sin exposición y tras múltiples ciclos del fármaco durante la primera exposición y las siguientes
  - ▶ Administración i.v. del fármaco en lugar de administración oral o IP
  - ▶ Personas alérgicas a otros medicamentos
  - ▶ Aquellas que han tenido una reacción previa
- Si previamente se ha producido una reacción alérgica:
  - ▶ Considerar la consulta con un alergólogo (o un oncólogo médico u oncoginecólogo calificado) y la realización de pruebas cutáneas en pacientes que hayan experimentado una reacción a los derivados del platino (p. ej., reacción de hipersensibilidad al carboplatino).<sup>12-14</sup>
  - ▶ Las pacientes que han tenido reacciones leves pueden presentar reacciones más graves incluso cuando el derivado del platino se infunde lentamente.<sup>12</sup>
  - ▶ En el caso de reacciones más graves o potencialmente mortales —como las que implican cambios en la presión arterial, disnea, taquicardia, urticaria generalizada, anafilaxia o hipoxia— el medicamento implicado no debe volver a utilizarse a menos que se haga bajo la orientación de un especialista con experiencia en desensibilización.
  - ▶ Si es adecuado volver a administrar el fármaco, las pacientes deben ser desensibilizadas antes de reanudar la quimioterapia, aunque los síntomas se hayan resuelto. Las pacientes deben ser desensibilizadas con cada infusión si previamente han tenido una reacción medicamentosa.<sup>1,7-10</sup>

## Referencias en OV-D, 3 de 7

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

**TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES MEDICAMENTOSAS  
REFERENCIAS**

- <sup>1</sup> Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-580.
- <sup>2</sup> Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002;84:378-382.
- <sup>3</sup> Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141-1145.
- <sup>4</sup> Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. *Int J Emerg Med* 2009;2:3-5.
- <sup>5</sup> Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:177-191.
- <sup>6</sup> Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-380.
- <sup>7</sup> Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-397.
- <sup>8</sup> Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: A 6-hour 12 step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-376.
- <sup>9</sup> Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions. *J Cancer Research Clin Oncol* 2004;130:25-28.
- <sup>10</sup> Rose PG, Metz C, Link N. Desensitization with oxaliplatin in patients intolerant of carboplatin desensitization. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1603-1606.
- <sup>11</sup> Gabizon AA. PEGylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest* 2001;19:424-436.
- <sup>12</sup> Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601-609.
- <sup>13</sup> Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4614.
- <sup>14</sup> Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al. Carboplatin skin testing: A skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:3126-3129.

[\*\*Véase Reacciones medicamentosas a derivados del platino en OV-D, 4 de 7\*\*](#)

[\*\*Véase Reacciones medicamentosas a taxanos, doxorrubicina liposomal o a fármacos bioterapéuticos en OV-D, 6 de 7\*\*](#)

**Nota:** Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

**Ensayos clínicos:** NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES MEDICAMENTOSAS

### REACCIONES MEDICAMENTOSAS A DERIVADOS DEL PLATINO

#### REACCIÓN

Primera exposición (primera administración de derivados del platino)

#### MANEJO/TRATAMIENTO<sup>3</sup>

- Disminuir la velocidad de infusión
  - ▶ Los síntomas suelen desaparecer rápidamente tras interrumpir la infusión
- Administrar antihistamínico H1<sup>3</sup>

- Considerar la consulta por alergias<sup>5</sup>
- Si el personal está de acuerdo y las constantes vitales permanecen estables, volver a administrar el derivado del platino
  - ▶ Administrar premedicación con antihistamínicos H1, corticosteroides, antihistamínicos H2<sup>3</sup>

Segunda exposición o posterior

- Detener la infusión
- Administrar antihistamínico H1<sup>3</sup> para tratar los síntomas
- Corticosteroides ± epinefrina intramuscular (IM)<sup>4</sup> si los síntomas no se resuelven rápidamente

- Considerar la consulta por alergias
- No volver a exponer/administrar el fármaco hasta que sea evaluada por un especialista con experiencia en desensibilización
- Candidata potencial a la desensibilización<sup>6,7</sup> con cada infusión

### Reacciones medicamentosas i.v. o IP a derivados del platino

Reacción leve<sup>1</sup>

(sofocos, erupción cutánea, prurito)

Reacción grave<sup>2</sup>  
(dificultad para respirar, cambios en la presión arterial que requieran tratamiento, disnea, síntomas GI [náuseas, vómitos])

Reacción potencialmente mortal<sup>2</sup>  
(es decir, anafilaxia) (aparición aguda, urticaria generalizada, compromiso respiratorio, hipotensión grave, síntomas gastrointestinales [náuseas, vómitos])

[Véase OV-D, 5 de 7](#)

[Véase OV-D, 5 de 7](#)

[Véase Reacciones medicamentosas a taxanos, doxorubicina liposomal o a fármacos bioterapéuticos en OV-D, 6 de 7](#)

<sup>1</sup> La mayoría de las reacciones leves son reacciones a la infusión y suelen estar causadas por los taxanos (es decir, docetaxel, paclitaxel), pero también pueden producirse con derivados del platino (es decir, carboplatino, cisplatino).

<sup>2</sup> La mayoría de las reacciones graves son reacciones alérgicas y suelen estar causadas por los derivados del platino.

<sup>3</sup> Antihistamínicos H1 (p. ej., difenhidramina, hidroxizina); antihistamínicos H2 (p. ej., cimetidina, famotidina); corticosteroides (p. ej., metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona).

<sup>4</sup> En caso de parada cardiorrespiratoria aguda, deben seguirse los procedimientos de reanimación habitual (ACLS).

<sup>5</sup> Las reacciones leves pueden evolucionar a reacciones graves por reexposición. En una consulta de alergia se pueden realizar pruebas cutáneas y evaluar la sensibilización y el riesgo de reacciones posteriores más graves.

<sup>6</sup> Es preferible la derivación a un centro académico con experiencia en desensibilización.

<sup>7</sup> Castells MC, Tenant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

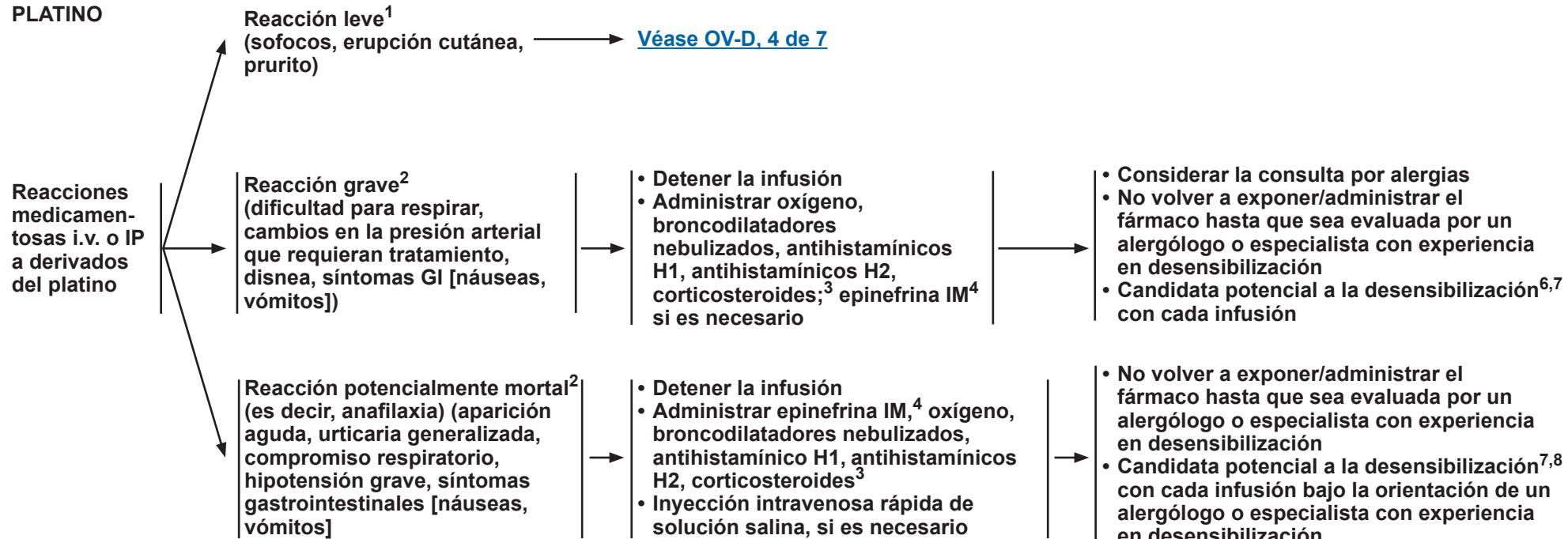
Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES MEDICAMENTOSAS

### REACCIONES MEDICAMENTOSAS A DERIVADOS DEL PLATINO

#### REACCIÓN

#### MANEJO/TRATAMIENTO<sup>3</sup>



[Véase Reacciones medicamentosas a taxanos, doxorubicina liposomal o a fármacos bioterapéuticos en OV-D, 6 de 7](#)

<sup>1</sup> La mayoría de las reacciones leves son reacciones a la infusión y suelen estar causadas por los taxanos (es decir, docetaxel, paclitaxel), pero también pueden producirse con derivados del platino (es decir, carboplatino, cisplatino).

<sup>2</sup> La mayoría de las reacciones graves son reacciones alérgicas y suelen estar causadas por los derivados del platino.

<sup>3</sup> Antihistamínicos H1 (p. ej., difenhidramina, hidroxizina); antihistamínicos H2 (p. ej., cimetidina, famotidina); corticosteroides (p. ej., metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona).

<sup>4</sup> En caso de parada cardiorrespiratoria aguda, deben seguirse los procedimientos de reanimación habitual (ACLS).

<sup>6</sup> Es preferible la derivación a un centro académico con experiencia en desensibilización.

<sup>7</sup> Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

<sup>8</sup> Tanto para los taxanos como para los análogos del platino, es preferible que toda persona con una reacción potencialmente mortal sea evaluada y derivada a un centro académico si el fármaco se sigue considerando de primera línea.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES MEDICAMENTOSAS

### REACCIONES MEDICAMENTOSAS

A TAXANOS,  
DOXORRUBICINA  
LIPOSOMAL  
O FÁRMACOS  
BIOTERAPÉUTICOS

### REACCIÓN

### MANEJO/TRATAMIENTO<sup>3</sup>

Reacciones medicamentosas i.v. o IP a taxanos, doxorubicina liposomal o fármacos bioterapéuticos

Reacción leve<sup>1</sup>  
(sofocos, erupción cutánea, prurito, dolor en el pecho/abdomen/genitales/espalda)

- Detener la infusión
  - ▶ Los síntomas suelen desaparecer rápidamente tras interrumpir la infusión
- Administrar antihistamínico H1<sup>3</sup> para tratar los síntomas

- Si el personal está de acuerdo y las constantes vitales permanecen estables, volver a administrar el fármaco a una menor velocidad de infusión<sup>9</sup>
  - ▶ Administrar premedicación con antihistamínicos H1, corticosteroides, antihistamínicos H2<sup>3</sup>

- Si se repite la reacción leve, no volver a exponer/administrar
- Candidata potencial a la desensibilización<sup>7,9</sup> con cada infusión

Reacción grave<sup>2</sup>  
(dificultad para respirar, cambios en la presión arterial que requieran tratamiento, disnea, síntomas gastrointestinales [náuseas, vómitos], dolor en el pecho/abdomen/genitales/espalda, sensación de muerte inminente/ansiedad/algo va mal)

[Véase OV-D, 7 de 7](#)

Reacción potencialmente mortal<sup>2</sup> (es decir, anafilaxia)  
(aparición aguda, urticaria generalizada, compromiso respiratorio, hipotensión grave, síntomas gastrointestinales [náuseas, vómitos], dolor en tórax/abdomen/genitales/espalda, sensación de muerte inminente/ansiedad/algo va mal)

[Véase OV-D, 7 de 7](#)

[Véase Reacciones medicamentosas a derivados del platino en OV-D, 4 de 7](#)

<sup>1</sup> La mayoría de las reacciones leves son reacciones a la infusión y suelen estar causadas por los taxanos (es decir, docetaxel, paclitaxel), pero también pueden producirse con derivados del platino (es decir, carboplatino, cisplatino).

<sup>2</sup> La mayoría de las reacciones graves son reacciones alérgicas y suelen estar causadas por los derivados del platino.

<sup>3</sup> Antihistamínicos H1 (p. ej., difenhidramina, hidroxizina); antihistamínicos H2 (p. ej., cimetidina, famotidina); corticosteroides (p. ej., metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona).

<sup>7</sup> Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

<sup>9</sup> Considerar el cambio a paclitaxel (unido a albúmina) por necesidad médica (es decir, reacción de hipersensibilidad), o considerar el cambio a docetaxel; sin embargo, no hay datos que apoyen el cambio de taxanos. Se han producido reacciones cruzadas que han puesto en peligro la vida. Pueden producirse algunas reacciones al paclitaxel debido al diluyente.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES MEDICAMENTOSAS

### REACCIONES MEDICAMENTOSAS A TAXANOS, DOXORRUBICINA LIPOSOMAL O FÁRMACOS BIOTERAPÉUTICOS

### REACCIÓN

### MANEJO/TRATAMIENTO<sup>3</sup>

Reacciones medicamentosas i.v. o IP a taxanos, doxorrubicina liposomal o fármacos bioterapéuticos

Reacción leve<sup>1</sup>  
(sofocos, erupción cutánea, prurito, dolor en el pecho/abdomen/genitales/espalda)

[Véase OV-D, 6 de 7](#)

Reacción grave<sup>2</sup>  
(dificultad para respirar, cambios en la presión arterial que requieran tratamiento, disnea, síntomas gastrointestinales [náuseas, vómitos], dolor en el pecho/abdomen/genitales/espalda, sensación de muerte inminente/ansiedad/algo va mal)

- Detener la infusión
- Administrar oxígeno, broncodilatador nebulizado, antihistamínico bloqueador H1, bloqueadores H2, corticosteroide,<sup>3</sup> epinefrina IM si es necesario<sup>4</sup>

- No volver a exponer/administrar el fármaco hasta que sea evaluada por un alergólogo o especialista con experiencia en desensibilización
- Candidata potencial a la desensibilización<sup>6,7</sup> con cada infusión

Reacción potencialmente mortal<sup>2</sup>  
(es decir, anafilaxia) (aparición aguda, urticaria generalizada, compromiso respiratorio, hipotensión grave, síntomas gastrointestinales [náuseas, vómitos], dolor en tórax/abdomen/genitales/espalda, sensación de muerte inminente/ansiedad/algo va mal)

- Detener la infusión
- Administrar epinefrina IM,<sup>4</sup> oxígeno, broncodilatador nebulizado, antihistamínico bloqueante H1, bloqueantes H2, corticosteroide<sup>3</sup>

- No volver a exponer/administrar el fármaco hasta que sea evaluada por un alergólogo o especialista con experiencia en desensibilización
- Dado que las reacciones pueden producirse repentinamente y ser potencialmente mortales,<sup>7,8</sup> la desensibilización debe realizarse con cada infusión bajo la supervisión de un alergólogo o especialista con experiencia en desensibilización

[Véase Reacciones medicamentosas a derivados del platino en OV-D, 4 de 7](#)

<sup>1</sup> La mayoría de las reacciones leves son reacciones a la infusión y suelen estar causadas por los taxanos (es decir, docetaxel, paclitaxel), pero también pueden producirse con derivados del platino (es decir, carboplatino, cisplatino).

<sup>2</sup> La mayoría de las reacciones graves son reacciones alérgicas y suelen estar causadas por los derivados del platino.

<sup>3</sup> Antihistamínicos H1 (p. ej., difenhidramina, hidroxizina); antihistamínicos H2 (p. ej., cimetidina, famotidina); corticosteroides (p. ej., metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona).

<sup>4</sup> En caso de parada cardiorrespiratoria aguda, deben seguirse los procedimientos de reanimación habitual (ACLS).

<sup>6</sup> Es preferible la derivación a un centro académico con experiencia en desensibilización.

<sup>7</sup> Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

<sup>8</sup> Tanto para los taxanos como para los análogos del platino, es preferible que toda persona con una reacción potencialmente mortal sea evaluada y derivada a un centro académico si el fármaco se sigue considerando de primera línea.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## Cáncer de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario

[Índice de NCCN Guidelines](#)

[Índice](#)

[Discusión](#)

### CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LA OMS<sup>1,2</sup>

|                                  |   |  |
|----------------------------------|---|--|
| <b>Tumores serosos</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cistoadenoma seroso</li> <li>Adenofibroma seroso</li> <li>Papiloma seroso superficial</li> <li>Tumor seroso limitrofe/tumor seroso proliferativo atípico</li> <li>Tumor seroso limitrofe - variante micropapilar/carcinoma seroso de bajo grado no invasivo</li> <li>Seroso de bajo grado</li> <li>Seroso de alto grado</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Benigno</li> <li>Benigno</li> <li>Benigno</li> <li>Limitrofe</li> </ul><br><ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma in situ/ neoplasia intraepitelial de grado III</li> <li>Maligno</li> <li>Maligno</li> </ul> |
| <b>Tumores mucinosos</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cistoadenoma mucinoso</li> <li>Adenofibroma mucinoso</li> <li>Tumor mucinoso limitrofe/tumor mucinoso proliferativo atípico</li> <li>Carcinoma mucinoso</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Benigno</li> <li>Benigno</li> <li>Limitrofe</li> </ul><br>Maligno   |
| <b>Tumores endometrioides</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Quiste endometriótico</li> <li>Cistoadenoma endometriótico</li> <li>Adenofibroma endometriótico</li> <li>Tumor endometrioides limitrofe/tumor endometrioides proliferativo atípico</li> <li>Carcinoma endometrioides</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Benigno</li> <li>Benigno</li> <li>Benigno</li> <li>Limitrofe</li> </ul><br>Maligno  |
| <b>Tumores de células claras</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cistoadenoma de células claras</li> <li>Adenofibroma de células claras</li> <li>Tumor limitrofe de células claras/tumor proliferativo atípico de células claras</li> <li>Carcinoma de células claras</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Benigno</li> <li>Benigno</li> <li>Limitrofe</li> </ul><br>Maligno   |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Tumores de Brenner</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor de Brenner</li> <li>Tumor de Brenner limitrofe/tumor de Brenner proliferativo atípico</li> <li>Tumor de Brenner maligno</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Benigno</li> <li>Limitrofe</li> </ul><br>Maligno                  |
| <b>Tumores seromucinosos</b>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cistoadenoma seromucinoso</li> <li>Adenofibroma seromucinoso</li> <li>Tumor seromucinoso limitrofe/tumor seromucinoso proliferativo atípico</li> <li>Carcinoma seromucinoso</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Benigno</li> <li>Benigno</li> <li>Limitrofe</li> </ul><br>Maligno |
| Carcinoma indiferenciado                          |   | Maligno  |
| <b>Tumores mesenquimales</b>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sarcoma estromal endometrioides de bajo grado</li> <li>Sarcoma estromal endometrioides de alto grado</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Maligno</li> <li>Maligno</li> </ul>                               |
| <b>Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Adenosarcoma</li> <li>Carcinosarcoma</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Maligno</li> <li>Maligno</li> </ul>                               |

<sup>1</sup> Reproducido con permiso de Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. Clasificación de los tumores de los órganos reproductores femeninos de la Organización Mundial de la Salud. CIIC, Lyon, 2014.

<sup>2</sup> Limitrofe = Comportamiento no especificado, fronterizo o incierto.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

[Continúa](#)

### CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LA OMS<sup>1,2</sup>

#### Tumores del estroma de los cordones sexuales:

##### Tumores estromales puros

- Fibroma
- Fibroma celular
- Tecoma
- Tecoma luteinizado asociado a peritonitis esclerosante
- Fibrosarcoma
- Tumor del estroma esclerosante
- Tumor estromal en anillo de sello
- Tumor estromal microquístico
- Tumor de células de Leydig
- Tumor de células esteroideas
- Tumor maligno de células esteroideas

Benigno  
Limítrofe  
Benigno  
Benigno

Maligno  
Benigno  
Benigno  
Benigno  
Benigno  
Benigno  
Maligno

#### Tumores del estroma de los cordones sexuales:

##### Tumores de los cordones sexuales puros

- Tumor de células de la granulosa de tipo adulto
- Tumor de células de la granulosa de tipo juvenil
- Tumor de células de Sertoli
- Tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares

Maligno  
Limítrofe  
Limítrofe  
Limítrofe

#### Tumores mixtos del estroma de los cordones sexuales

- Tumores de células de Sertoli-Leydig
  - ▶ Bien diferenciado
  - ▶ Moderadamente diferenciado
    - ◊ Con elementos heterólogos
  - ▶ Poco diferenciados
    - ◊ Con elementos heterólogos
  - ▶ Retiformes
    - ◊ Con elementos heterólogos
- Tumores del estroma de los cordones sexuales, SE

Benigno  
Limítrofe  
Limítrofe  
Maligno  
Maligno  
Limítrofe  
Limítrofe

#### Tumores de células germinales

- Disgerminoma
- Tumor del saco vitelino
- Carcinoma embrionario
- Coriocarcinoma no gestacional
- Teratoma maduro
- Teratoma inmaduro
- Tumores mixtos de células germinales

Maligno  
Maligno  
Maligno  
Maligno  
Benigno  
Maligno  
Maligno

#### Teratoma monodérmico y tumores de tipo somático de quiste dermoide

- Estruma ovárico benigno
- Estruma ovárico maligno
- Carcinoide
  - ▶ Carcinoide estrumal
  - ▶ Carcinoide mucinoso
- Tumores de tipo neuroectodérmico
- Tumores sebáceos
  - ▶ Adenoma sebáceo
  - ▶ Carcinoma sebáceo
- Otros teratomas monodérmicos poco frecuentes
- Carcinomas
  - ▶ Carcinoma de células escamosas
  - ▶ Otros

Benigno  
Maligno  
Maligno  
Limítrofe  
Maligno

Benigno  
Maligno

Maligno

#### Tumores de células germinales - del estroma de los cordones sexuales

- Gonadoblastoma, incluido el gonadoblastoma con tumor maligno de células germinales
- Tumor mixto de células germinales - del estroma de los cordones sexuales, sin clasificar

Limítrofe

Limítrofe

#### Tumores diversos

- Adenoma de la red ovárica
- Adenocarcinoma de la red ovárica
- Tumor del conducto de Wolff
- Carcinoma microcítico, tipo hipercalcémico
- Carcinoma microcítico, tipo pulmonar
- Tumor de Wilms
- Paraganglioma
- Neoplasia pseudopapilar sólida

Benigno  
Maligno  
Limítrofe  
Maligno  
Maligno  
Maligno  
Limítrofe

#### Tumores mesoteliales

- Tumor adenomatoide
- Mesotelioma

Benigno  
Maligno

#### Tumores de tejidos blandos

- Mixoma
- Otros

Benigno

#### Lesiones de tipo tumoral

- Quiste folicular
- Quiste del cuerpo lúteo
- Quiste folicular gigante solitario luteinizado
- Hiperreactio luteinalis
- Luteoma del embarazo
- Hiperasplasia estromal
- Hipertecosis estromal
- Fibromatosis
- Edema masivo
- Hiperasplasia de células de Leydig
- Otros

Maligno

#### Tumores linfoides y mieloides

- Linfomas
- Plasmocitoma
- Neoplasias mieloides

Maligno

<sup>1</sup> Reproducido con permiso de Kurman RJ, Carcangi ML, Herrington CS, Young RH. Clasificación de los tumores de los órganos reproductores femeninos de la Organización Mundial de la Salud. CIIC, Lyon, 2014.

<sup>2</sup> Limítrofe = Comportamiento no especificado, fronterizo o incierto.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

## Estadificación

**Tabla 1**  
**American Joint Committee on Cancer (AJCC)**  
**Sistema de estadificación TNM y FIGO para el cáncer de ovario, de trompas de Falopio y peritoneal primario (8.ª edición, 2017)**

### Tumor primario (T)

| TNM  | FIGO |   |
|------|------|---|
| TX   |      | Tumor primario no evaluable   |
| T0   |      | Sin indicios de tumor primario  |
| T1   | I    | Tumor limitado a los ovarios (uno o ambos) o a las trompas de Falopio   |
| T1a  | IA   | Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o a una trompa de Falopio, ausencia de tumor en la superficie del ovario o de la trompa de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales               |
| T1b  | IB   | Tumor limitado a ambos ovarios; (cápsulas intactas) o a las trompas de Falopio; ausencia de tumor en la superficie de los ovarios o de las trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales |
| T1c  | IC   | Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, con cualquiera de los siguientes síntomas:   |
| T1c1 | IC1  | Derrame quirúrgico  |
| T1c2 | IC2  | Ruptura de la cápsula antes de la cirugía o tumor en la superficie del ovario o de la trompa de Falopio   |
| T1c3 | IC3  | Células malignas en ascitis o lavados peritoneales  |

| TNM | FIGO  |  |
|-----|-------|--|
| T2  | II    | El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica por debajo del borde pélvico o cáncer peritoneal primario   |
| T2a | IIA   | Extensión y/o metástasis en el útero y/o trompa(s) de Falopio y/u ovarios  |
| T2b | IIB   | Extensión y/o metástasis en otros tejidos genitales  |
| T3  | III   | El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, o cáncer peritoneal primario, con metástasis peritoneal confirmada microscópicamente fuera de los genitales y/o metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales (genitales y/o paraaórticos)                           |
| T3a | IIIA2 | Afectación peritoneal extrapélvica microscópica (por encima del borde pélvico) con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos   |
| T3b | IIIB  | Metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis de 2 cm o menos en su mayor dimensión con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales   |
| T3c | IIIC  | Metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis de más de 2 cm en su mayor dimensión con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye la extensión del tumor a la cápsula del hígado y el bazo sin afectación parenquimatosa de ninguno de los órganos) |

Utilizado con permiso del American College of Surgeons de Chicago, Illinois. La fuente original de esta información es el Cancer Staging Manual, octava edición (2017) de AJCC, publicado por Springer International Publishing.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

[Continúa](#)



## Estadificación

### Tabla 1 (continuación)

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Sistema de estadificación TNM y FIGO para el cáncer de ovario, de trompas de Falopio y peritoneal primario (8.ª edición, 2017)

#### Ganglios linfáticos regionales (N)

| TNM    | FIGO    |   |
|--------|---------|---|
| NX     |         | Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse                                    |
| N0     |         | No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales                                   |
| N0(i+) |         | Células tumorales aisladas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) no superiores a 0,2 mm |
| N1     | IIIA1   | Solo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos (confirmados histológicamente)       |
| N1a    | IIIA1i  | Metástasis de hasta 10 mm inclusive en su mayor dimensión                                 |
| N1b    | IIIA1ii | Metástasis de más de 10 mm en su mayor dimensión  |

#### Metástasis a distancia (M)

| TNM | FIGO |  |
|-----|------|--|
| M0  |      | No hay metástasis a distancia  |
| M1  | IV   | Metástasis a distancia, incluido derrame pleural con citología positiva; metástasis en parénquima hepático o esplénico; metástasis en órganos extraabdominales (incluidos ganglios linfáticos inguinales y ganglios linfáticos fuera de la cavidad abdominal); y afectación transmural del intestino |

Utilizado con permiso del American College of Surgeons de Chicago, Illinois. La fuente original de esta información es el Cancer Staging Manual, octava edición (2017) de AJCC, publicado por Springer International Publishing.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

[Continúa](#)



## Estadificación

**Tabla 2. Grupos de estadios de pronóstico de AJCC**

Sistema de estadificación TNM y FIGO para el cáncer de ovario, de trompas de Falopio y peritoneal primario (8.ª edición, 2017)

|                      | T           | N           | M   |
|----------------------|-------------|-------------|-----|
| <b>Estadio I</b>     | T1          | N0          | M0  |
| <b>Estadio IA</b>    | T1a         | N0          | M0  |
| <b>Estadio IB</b>    | T1b         | N0          | M0  |
| <b>Estadio IC</b>    | T1c         | N0          | M0  |
| <b>Estadio II</b>    | T2          | N0          | M0  |
| <b>Estadio IIA</b>   | T2a         | N0          | M0  |
| <b>Estadio IIB</b>   | T2b         | N0          | M0  |
| <b>Estadio IIIA1</b> | T1/T2       | N1          | M0  |
| <b>Estadio IIIA2</b> | T3a         | NX/N0/N1    | M0  |
| <b>Estadio IIIB</b>  | T3b         | NX/N0/N1    | M0  |
| <b>Estadio IIIC</b>  | T3c         | NX/N0/N1    | M0  |
| <b>Estadio IV</b>    | Cualquier T | Cualquier N | M1  |
| <b>Estadio IVA</b>   | Cualquier T | Cualquier N | M1a |
| <b>Estadio IVB</b>   | Cualquier T | Cualquier N | M1b |

Utilizado con permiso del American College of Surgeons de Chicago, Illinois. La fuente original de esta información es el Cancer Staging Manual, octava edición (2017) de AJCC, publicado por Springer International Publishing.

**Nota:** Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

**Ensayos clínicos:** NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.



## ABREVIATURAS

|       |  |         |   |
|-------|--|---------|---|
| AAF   | aspiración con aguja fina                  | RC      | respuesta completa  |
| ABC   | área bajo la curva                         | RMM     | reparación de desajustes                                  |
| ACE   | antígeno carcinoembrionario                | RP      | respuesta parcial   |
| ACLS  | soporte vital cardiovascular avanzado      | RT      | radioterapia  |
| CCI   | cirugía citorreductora de intervalo        | SEE-FIM | seccionar y examinar exhaustivamente el extremo fimbriado |
| CITS  | carcinoma intraepitelial tubárico seroso   | SOB     | salpingooforectomía bilateral                             |
| COMF  | cánceres de ovario menos frecuentes        | SORR    | salpingooforectomía con reducción del riesgo              |
| dMMR  | reparación de desajustes deficiente        | SOU     | salpingooforectomía unilateral                            |
| ERI   | endocrinología reproductiva e infertilidad | TCH     | trasplante de células hematopoyéticas                     |
| GI    | gastrointestinal                           | TEP     | tomografía por emisión de positrones                      |
| HC    | hemograma completo                         | TMB     | carga mutacional tumoral                                  |
| HIPEC | quimioterapia intraperitoneal hipertérmica | TMB-H   | carga mutacional tumoral alta                             |
| HR    | recombinación homóloga                     | TMMM    | tumor mülleriano mixto maligno                            |
| HRD   | deficiencia de recombinación homóloga      |         |   |
| IM    | intramuscular                              |         |   |
| IP    | intraperitoneal                            |         |   |
| iPARP | Inhibidores de PARP                        |         |   |
| LDH   | lactato deshidrogenasa                     |         |   |
| LMP   | bajo potencial maligno                     |         |   |
| MSI   | inestabilidad microsatelital               |         |   |
| MSI-H | inestabilidad microsatelital alta          |         |   |
| PFH   | pruebas funcionales hepáticas              |         |   |

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.

**NCCN Guidelines Versión 2.2023****Cáncer de ovario/Cáncer de las trompas  
de Falopio/Cáncer peritoneal primario**[Índice de NCCN Guidelines](#)[Índice](#)[Discusión](#)**Categorías de prueba y consenso de NCCN**

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Categoría 1</b>  | Con base en pruebas de alto nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es adecuada.          |
| <b>Categoría 2A</b> | Con base en pruebas de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es adecuada.          |
| <b>Categoría 2B</b> | Con base en pruebas de bajo nivel, existe un consenso de NCCN de que la intervención es adecuada.                   |
| <b>Categoría 3</b>  | Con base en pruebas de cualquier nivel, existe un desacuerdo importante de NCCN en que la intervención es adecuada. |

Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

**Categorías de preferencia de NCCN**

|   |   |
|---|---|
| <b>Intervención preferida</b>                     | Las intervenciones que se basan en un nivel superior de eficacia, seguridad y evidencia, y, cuando corresponda, accesibilidad.  |
| <b>Otras intervenciones recomendadas</b>          | Otras intervenciones que podrían ser algo menos eficaces, más tóxicas o que se basen en datos menos avanzados, o significativamente menos accesibles para resultados similares. |
| <b>De utilidad en determinadas circunstancias</b> | Otras intervenciones que se podrían usar para poblaciones de determinados pacientes (definido con recomendación).   |

Todas las recomendaciones se consideran apropiadas.

**Nota:** Todas las recomendaciones son de categoría 2A, salvo que se indique lo contrario.

**Ensayos clínicos:** NCCN considera que la mejor manera de supervisar a los pacientes con cáncer es mediante su participación en un ensayo clínico. Se recomienda especialmente que formen parte en los ensayos clínicos.



# National Comprehensive Cancer Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

### Discusión Índice

|   |        |
|---|--------|
| Descripción general .....   | MS-2   |
| Metodología de actualización de guías y criterios de búsqueda en la bibliografía .....                            | MS-3   |
| Factores de riesgo del cáncer de ovario .....   | MS-3   |
| Factores de riesgo reproductivos .....  | MS-3   |
| Obesidad, tabaquismo y factores de riesgo ambientales y de estilo de vida .....                                   | MS-3   |
| Antecedentes familiares y factores genéticos de riesgo .....  | MS-4   |
| Cirugía de reducción de riesgos en pacientes de alto riesgo .....   | MS-4   |
| Carcinoma intraepitelial tubárico seroso (CITS) .....   | MS-4   |
| Cribado .....   | MS-5   |
| Síntomas del cáncer de ovario .....   | MS-5   |
| Cribado con ecografía y/o CA-125 sérico .....   | MS-5   |
| Cribado con otras pruebas de biomarcadores .....  | MS-6   |
| Protocolo de la salpingooforectomía de reducción del riesgo (SORR) .....  | MS-6   |
| Estudios de diagnóstico recomendados .....  | MS-8   |
| Pacientes que presentan síntomas/signos clínicos .....  | MS-9   |
| Estudios para pacientes derivadas con diagnóstico por cirugía previa .....  | MS-14  |
| Diagnóstico, anatomopatología y estadificación .....  | MS-14  |
| Subtipos histológicos .....   | MS-15  |
| Estadificación .....  | MS-17  |
| Pruebas moleculares .....   | MS-18  |
| Tratamiento primario .....  | MS-20  |
| Cirugía primaria .....  | MS-20  |
| Tratamiento primario para pacientes derivadas con diagnóstico de cirugía previa .....                             | MS-26  |
| Tratamiento tras cirugía primaria .....   | MS-26  |
| Quimioterapia neoadyuvante .....  | MS-49  |
| Cirugía citorreductora de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante del cáncer epitelial invasivo de ovario ..... | MS-62  |
| Monitorización de la respuesta al tratamiento sistémico adyuvante .....   | MS-68  |
| Opciones tras la quimioterapia de primera línea .....   | MS-68  |
| Reacciones medicamentosas .....   | MS-87  |
| Radioterapia .....  | MS-82  |
| Recomendaciones de seguimiento .....  | MS-82  |
| Tratamiento de un nivel creciente de CA-125 .....   | MS-83  |
| Neoplasia recidivante .....   | MS-83  |
| Modalidades terapéuticas aceptables para la recidiva .....  | MS-85  |
| Cánceres de ovario menos frecuentes .....   | MS-90  |
| Estudios de diagnóstico recomendados .....  | MS-90  |
| Tratamiento quirúrgico .....  | MS-91  |
| Carcinoma de células claras .....   | MS-91  |
| Carcinomas mucinosos .....  | MS-92  |
| Carcinoma seroso de bajo grado .....  | MS-94  |
| Carcinoma epitelial de endometrio .....   | MS-96  |
| Tumores malignos de células germinales .....  | MS-97  |
| Tumores malignos del estroma de los cordones sexuales .....   | MS-99  |
| Carcinosarcomas (tumores müllerianos mixtos malignos) .....   | MS-100 |
| Tumores epiteliales limítrofes (de bajo potencial maligno) .....  | MS-100 |
| Resumen .....   | MS-102 |
| Lecturas recomendadas .....   | MS-105 |
| Referencias .....   | MS-107 |



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

### Descripción general

Las neoplasias ováricas consisten en varias entidades histopatológicas, siendo el cáncer de ovario epitelial la mayoría de las neoplasias ováricas malignas (alrededor del 90%).<sup>1-4</sup> El cáncer de ovario epitelial es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en Estados Unidos y es la quinta causa más frecuente de mortalidad por cáncer en mujeres.<sup>5</sup> Se estima que en 2022 se producirán en Estados Unidos 19 880 nuevos diagnósticos y 12 810 muertes por esta neoplasia.<sup>5</sup> La supervivencia a cinco años se sitúa en torno al 49 %, aunque la supervivencia es mayor en determinados pacientes con neoplasia en estadio precoz y ciertos subtipos histológicos.<sup>5-8</sup> Aproximadamente la mitad de las pacientes presentan neoplasia a distancia; sin embargo, ciertos subtipos poco frecuentes, como el cáncer de células claras y el endometrioides, tienen más probabilidades de ser diagnosticados en estadios más tempranos.<sup>5-7,9</sup>

Estas NCCN Guidelines para el cáncer de ovario tratan sobre los cánceres que se originan en el ovario, las trompas de Falopio o el peritoneo e incluyen recomendaciones para los subtipos epiteliales, incluidos los tumores serosos, endometrioides, carcinosarcomas (tumores müllerianos malignos mixtos [TMMm] de ovario), de células claras, mucinosos y epiteliales limítrofes (también conocidos como tumores de bajo potencial maligno [LMP]). Las recomendaciones se basan principalmente en datos de pacientes con los subtipos más frecuentes: carcinoma seroso de grado alto y carcinoma endometrioides de grado 2 y 3. También se incluyen en las pautas recomendaciones para los cánceres de ovario menos frecuentes (COMF), en concreto el carcinosarcoma, el carcinoma de células claras, el carcinoma mucinoso, el carcinoma seroso de bajo grado, el carcinoma endometrioides de grado 1, los tumores epiteliales limítrofes y los subtipos no epiteliales, incluidos los tumores malignos del estroma de los cordones sexuales y los tumores de células germinales.

Por definición, NCCN Guidelines no pueden incluir todas las variaciones clínicas posibles y su objetivo no es el de sustituir el buen razonamiento clínico o la personalización de los tratamientos. Los miembros del grupo de expertos discutieron sobre las excepciones a la regla durante el proceso de elaboración de estas pautas. Se ha utilizado una regla del 5 % (suprimiendo escenarios clínicos que comprenden menos de un 5 % de todos los casos) para eliminar de estas Guidelines los acontecimientos o afecciones clínicas inusuales.

Actualización  
de discusión  
en progreso



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

### **Metodología de actualización de guías y criterios de búsqueda en la bibliografía**

Antes de la actualización de esta versión de NCCN Guidelines para el cáncer de ovario, se realizó una búsqueda electrónica de la base de datos PubMed para obtener la bibliografía clave publicada sobre el cáncer de ovario desde la actualización previa de las guías mediante el uso de los siguientes términos de búsqueda: ((ovárico O de Falopio O (primario y peritoneal) U ovario O (cordones estromales y sexuales) o mülleriano) Y (carcinoma O cáncer O neoplasia maligna O neoplasias malignas O lesión O tumor). Se eligió la base de datos PubMed porque sigue siendo el recurso más utilizado de bibliografía médica y recopila bibliografía biomédica revisada por expertos.<sup>10</sup> Los resultados de la búsqueda se acotaron mediante la selección de estudios en humanos publicados en inglés. Además se excluyeron los artículos que: 1) implicaban fármacos en investigación que aún no han recibido la aprobación de la FDA; 2) no pertenecían al ámbito de la neoplasia; 3) eran protocolos de ensayos clínicos; o 4) eran revisiones que no eran sistemáticas. Los resultados de la búsqueda se acotaron aún más mediante la selección de publicaciones que informaban de datos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas de estudios clínicos y guías de tratamiento elaboradas por otras organizaciones.

La relevancia potencial de los resultados de la búsqueda en PubMed fue examinada por el científico oncólogo y los presidentes del grupo de expertos, y se envió una lista de artículos seleccionados al grupo de expertos para su revisión y discusión en la reunión del grupo de expertos. El grupo de expertos también analizó y discutió los materiales publicados a los que se hace referencia en los Comentarios de Revisión Institucional o que se proporcionan con las Solicitudes de Presentación. En esta versión de la sección Discusión, se incluyeron datos de artículos claves de PubMed, así como artículos de fuentes adicionales considerados pertinentes para esta Guía y analizados por el grupo de expertos (p. ej.,

publicaciones electrónicas antes de la impresión, resúmenes de reuniones). Ante la ausencia de pruebas de alto nivel, las recomendaciones se basaron en la revisión realizada por el grupo de expertos de las pruebas de menor nivel y las opiniones de expertos. Todos los detalles sobre la elaboración y la actualización de NCCN Guidelines se encuentran en [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).

### **Factores de riesgo del cáncer de ovario**

#### **Factores de riesgo reproductivos**

Los estudios epidemiológicos han identificado factores de riesgo en la etiología del cáncer de ovario.<sup>4,11,12</sup> El riesgo de cáncer disminuye entre un 30 % y un 60 % con uno o más embarazos/partos, el uso de anticonceptivos orales y/o la lactancia.<sup>11,13-26</sup> Por el contrario, la nuliparidad confiere un mayor riesgo de cáncer de ovario. Los datos sugieren que la hormonoterapia posmenopáusica y la neoplasia inflamatoria genital pueden aumentar el riesgo de cáncer de ovario,<sup>11,27-37</sup> aunque los resultados varían según los estudios.<sup>38-41</sup> El riesgo de tumores ováricos epiteliales limítrofes (también conocidos como tumores LMP) puede aumentar tras la estimulación ovárica para la fecundación *in vitro*.<sup>32,42-46</sup>

#### **Obesidad, tabaquismo y factores de riesgo ambientales y de estilo de vida**

Los estudios que evalúan la obesidad como factor de riesgo de cáncer de ovario han arrojado resultados inconsistentes,<sup>47</sup> que pueden deberse a asociaciones entre la obesidad y otros factores de riesgo de cáncer de ovario (p. ej., número de partos, uso de anticonceptivos orales, estado menopáusico).<sup>23,48,49</sup> El riesgo asociado a la obesidad puede diferir según los subtipos de cáncer de ovario y depender del momento y el motivo del aumento de peso.<sup>39,48-50</sup> El tabaquismo se asocia a un mayor riesgo de carcinomas mucinosos, pero a un menor riesgo de carcinomas de células claras.<sup>11,51-55</sup> Se han investigado factores ambientales, como el talco,<sup>56-66</sup>



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

pero hasta ahora no se han asociado de forma concluyente con el desarrollo de esta neoplasia.

### **Antecedentes familiares y factores genéticos de riesgo**

Los antecedentes familiares (principalmente pacientes que tienen dos o más familiares de primer grado con cáncer de ovario) –incluida la vinculación con los genotipos *BRCA1* y *BRCA2* (síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario [HBOC]) o familias afectadas por el síndrome de Lynch (síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico [HNPCC])– se asocian a un mayor riesgo de cáncer de ovario, en particular la neoplasia de aparición precoz.<sup>11,67-88</sup> Además de las mutaciones en *BRCA1/2* y los genes asociados con el síndrome de Lynch (p. ej., *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*)<sup>74,86,87,89-92</sup>, las mutaciones de estirpe germinal en una variedad de otros genes se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de ovario (p. ej., *ATM*, *BRIP1*, *NBN*, *PALB2*, *STK11*, *RAD51C*, *RAD51D*).<sup>73,74,89,92-105</sup> Las pacientes con mutaciones en *BRCA1/2* representan solo aproximadamente el 15 % (rango, 7 % a 21 %) de las mujeres que padecen cáncer de ovario.<sup>73,89,95,106-114</sup> Los estudios que analizan grandes perfiles de genes han descubierto que entre el 3 % y el 8 % de las pacientes con cáncer de ovario son portadoras de mutaciones en genes distintos de *BRCA1* y *BRCA2*, que se sabe que están asociados a la susceptibilidad al cáncer de ovario.<sup>73,74,95,108,112,113</sup>

### **Cirugía de reducción de riesgos en pacientes de alto riesgo**

En las personas de alto riesgo (con mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2*), la salpingooforectomía bilateral con reducción del riesgo (SOB) se asocia a un menor riesgo de cáncer de mama, ovario, trompas de Falopio y peritoneal primario.<sup>115-119</sup> Estudios prospectivos han demostrado que, entre las pacientes de alto riesgo debido a una mutación *BRCA1* o *BRCA2*, el cáncer oculto de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario se detecta hasta en un 5 % de las pacientes sometidas a salpingooforectomía de reducción de riesgo (SORR),<sup>118,120-125</sup> lo que

permite diagnosticarlas en una fase más temprana y posiblemente más tratable. Sin embargo, existe un riesgo residual de cáncer peritoneal primario tras la SOB de reducción de riesgo en personas con alto riesgo de cáncer de ovario.<sup>118,121,123,126,127,128</sup> Las consideraciones adicionales y los procedimientos recomendados para la cirugía de reducción del riesgo se describen en la sección *Protocolo de la salpingooforectomía de reducción del riesgo (SORR)* más adelante.

### **Carcinoma intraepitelial tubárico seroso (CITS)**

Actualmente se acepta de forma generalizada que la trompa de Falopio es el origen de muchos cánceres serosos de ovario y peritoneales primarios, y que el carcinoma intraepitelial seroso de la trompa de Falopio (también conocido como carcinoma intraepitelial tubárico seroso [CITS]) es un precursor de la mayoría de los cánceres serosos de ovario o peritoneales de alto grado.<sup>1,127,129-139</sup> Se recomienda la derivación a un oncoginecólogo/centro oncológico integral para el tratamiento del CITS oculto. En la actualidad, las opciones de tratamiento consisten en: 1) observación sola con o sin prueba de CA-125 cuando no se observan indicios de cáncer invasivo; y 2) estadificación quirúrgica con observación o quimioterapia con las NCCN Guidelines si se observa cáncer invasivo. En el caso de las personas que no han recibido asesoramiento genético ni se han sometido a análisis genéticos previamente, el descubrimiento de un CITS debería dar lugar a una evaluación genética. Sin embargo, no está claro si la estadificación quirúrgica y/o la quimioterapia adyuvante son beneficiosas para las pacientes con CITS. Un ensayo clínico en curso (NCT04251052) patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI) realizará un seguimiento prospectivo de la incidencia de lesiones de CITS, así como de los resultados en aquellas con variantes patogénicas de *BRCA1* que decidieron someterse a SORR o salpingectomía de reducción de riesgo con posible ooforectomía diferida.<sup>140</sup>



## Cribado

### Síntomas del cáncer de ovario

Debido a la ubicación de los ovarios y a la biología de la mayoría de los cánceres epiteliales, ha sido difícil diagnosticar el cáncer de ovario en una fase más temprana y curable. Las evaluaciones de pacientes con cáncer de ovario recién diagnosticado han dado lugar a pautas consensuadas sobre los síntomas del cáncer de ovario,<sup>139,141-143</sup> que pueden permitir una identificación más precoz de las pacientes que pueden presentar un mayor riesgo de haber padecido un cáncer de ovario en estadio precoz.<sup>144,145</sup> Los síntomas sugestivos de cáncer de ovario incluyen: distensión abdominal, dolor genital o abdominal, dificultad para comer o sensación de saciedad rápida y síntomas urinarios (necesidad imperiosa de orinar o mayor frecuencia), especialmente si estos síntomas son nuevos y frecuentes (>12 d/mes),<sup>144</sup> y no pueden atribuirse a ninguna neoplasia o causa conocida (previamente identificada). Los médicos que evalúan a quienes presentan esta constelación de síntomas deben ser conscientes de la posibilidad de que la patología ovárica pueda estar causando estos síntomas.<sup>146,147</sup> Los estudios que han puesto a prueba los índices de síntomas propuestos han descubierto que no son tan sensibles o específicos como sería necesario, especialmente en las personas con neoplasia en estadio precoz.<sup>145,148-154</sup>

### Cribado con ecografía y/o CA-125 sérico

La bibliografía no apoya el cribado rutinario del cáncer de ovario en la población general (asintomática)<sup>155,156</sup> y el cribado rutinario no está recomendado actualmente por ninguna sociedad profesional.<sup>146,147,155,157-164</sup> Varios ensayos prospectivos aleatorizados grandes han evaluado el cribado del cáncer de ovario con CA-125 sérico y/o ecografía en comparación con la “atención habitual” o ningún cribado en la población general de personas posmenopáusicas con ovarios intactos (Tabla 1). Los resultados de los análisis primarios y los metaanálisis de los datos de estos estudios aleatorizados sugieren que el cribado puede aumentar la probabilidad de

diagnóstico en un estadio precoz de la neoplasia,<sup>165-167</sup> y puede alargar ligeramente la supervivencia de las personas diagnosticadas de cáncer de ovario.<sup>156,166,168</sup> Sin embargo, el cribado no mejoró la mortalidad general relacionada con el cáncer de ovario.<sup>156,165,167,168</sup> La evaluación de estos ensayos aleatorizados realizada por la U.S. Preventative Services Task Force concluyó que, en individuos de riesgo medio de 45 años o más, la mortalidad relacionada con el cáncer de ovario no mejoraba con el cribado anual con ecografía transvaginal sola (ETV), CA-125 solo o ambos.<sup>159</sup> Los resultados de estos ensayos prospectivos aleatorizados y de ensayos prospectivos de un solo grupo sugieren que el valor predictivo positivo fue bajo (<50 %) para los métodos de cribado probados (CA-125 sérico y/o ecografía).<sup>169-172</sup> Los perjuicios del cribado incluyeron falsos positivos en hasta el 44 % de las pacientes (en el transcurso de múltiples rondas de cribado), lo que puede haber causado un estrés innecesario y dado lugar a una cirugía innecesaria en hasta el 3,2 %, con complicaciones en hasta el 15 % de las cirugías con falsos positivos.<sup>155,159,165,173-175</sup> Varios análisis han intentado determinar métodos para mejorar la utilidad del cribado con ecografía y CA-125 en personas posmenopáusicas con un riesgo medio.<sup>166,172,176-188</sup> Varios han descubierto que, en comparación con un único umbral de concentración sérica de CA-125 para la realización de más pruebas/cirugía, el uso del algoritmo de riesgo de cáncer de ovario (ROCA) para determinar los umbrales basados en el CA-125 puede permitir una detección más precoz del cáncer de ovario y mejorar la sensibilidad del cribado mediante CA-125.<sup>166,176,178</sup> En el ensayo UKCTOCS, se utilizó prospectivamente el ROCA en el grupo de cribado multimodal como criterio para pruebas adicionales (CA-125 a los 3 meses y/o ETV), pero a pesar de ello la mortalidad relacionada con el cáncer de ovario no fue significativamente diferente de la mortalidad de la población no sometida a cribado.<sup>165</sup> Los datos de estudios poblacionales grandes han demostrado que otras afecciones no relacionadas con el cáncer pueden influir en los niveles de CA-125,<sup>189</sup> lo que puede explicar el escaso valor predictivo positivo del cribado de CA-125 observado en ensayos prospectivos.

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

**Tabla 1. Ensayos prospectivos aleatorizados para evaluar la eficacia del cribado del cáncer de ovario**

| Ensayo, informe primario   | Pacientes  | Grupos   | Seguimiento, mediana |
|--|--|--|----------------------|
| Ensayo colaborativo británico de cribado del cáncer de ovario (UKCTOCS)<br>NCT00058032<br>Jacobs <i>et al.</i> , 2016 <sup>165</sup>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Edad: 50-74 años</li> <li>Sin ooforectomía bilateral previa</li> <li>Antecedentes personales de cáncer: sin antecedentes de cáncer de ovario, sin neoplasia maligna no ovárica activa</li> <li>Antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario: 6,4 % mama, 1,6 %; excluido si riesgo elevado de cáncer de mama u ovario familiar</li> </ul>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cribado anual con CA-125, con ETV como prueba de segunda línea (n=50 640)</li> <li>Cribado anual con ETV (n=50 359)</li> <li>Sin cribado (n=101 359)</li> </ul> | 11,1 años            |
| Ensayo de cribado del cáncer de próstata, pulmón, colorrectal y ovario (PPCO)<br>NCT00002540<br>Pinsky <i>et al.</i> , 2016 <sup>156</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Edad: 55-74 años</li> <li>Sin ooforectomía bilateral previa</li> <li>Antecedentes personales de cáncer: sin antecedentes de cáncer de pulmón, colorrectal u ovario; el 3,6 % tenía cáncer de mama previo; sin tratamiento actual para otro cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma)</li> <li>Antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario: ~17 %</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cribado: ETV anual y CA-125; se ofrece palpación bimanual (n=39 105)</li> <li>Atención habitual (n=39 111)</li> </ul>   | 14,7 años            |
| Jacobs <i>et al.</i> , 1999 <sup>168</sup>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Edad: ≥45 años</li> <li>Sin ooforectomía bilateral previa</li> <li>Antecedentes personales de cáncer: sin antecedentes de cáncer de ovario, sin neoplasia maligna activa</li> <li>Antecedentes familiares de cáncer: NI</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cribado: se ofreció 3 CA-125 anuales, con ecografía ginecológica como prueba de segunda línea (n=10 977)</li> <li>Sin cribado (n=10 958)</li> </ul>             | 6,8 años             |

CA-125: antígeno 125 del cáncer; NI: no informado; ETV: ecografía transvaginal; E: ecografía.

En el caso de las personas con factores de riesgo elevados (p. ej., mutaciones de *BRCA*, antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario), en general se prefiere la SORR al cribado, ya que reduce la probabilidad de cáncer de mama, ovario, trompas de Falopio y peritoneal primario.<sup>115-119</sup> Para las que deciden aplazar o rechazar la SORR, algunos médicos utilizan la monitorización del CA-125 y la ecografía endovaginal.<sup>120,157,158,162</sup> Sin embargo, faltan pruebas sólidas que respalden este enfoque, ya que varios estudios prospectivos de gran tamaño en pacientes de alto riesgo han demostrado que estos métodos tienen un valor predictivo positivo bajo y no mejoran la mortalidad

relacionada con el cáncer de ovario.<sup>190-194</sup> Sin embargo, estudios prospectivos en pacientes de alto riesgo también han demostrado que el cribado con CA-125 y ETV puede mejorar la probabilidad de diagnóstico en un estadio más temprano,<sup>190,191,193</sup> y puede mejorar la supervivencia de las pacientes que padecen cáncer de ovario.<sup>192</sup> Al igual que en las pacientes de riesgo medio, los análisis de los datos de las pacientes de alto riesgo sugieren que la interpretación del CA-125 utilizando el ROCA en lugar de un único umbral de concentración mejora la sensibilidad del cribado y la probabilidad de detección del cáncer de ovario en una fase más temprana.<sup>190</sup> En pacientes de alto riesgo, el punto de corte de



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

CA-125 adecuado puede depender del estado menopáusico.<sup>195</sup> Las recomendaciones para el cribado del cáncer de ovario en pacientes con factores de riesgo genéticos pueden encontrarse en las NCCN Guidelines para la evaluación del riesgo genético/familiar alto: Cáncer de mama, ovario y páncreas (disponible en [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).

#### **Cribado con otras pruebas de biomarcadores**

Además del CA-125, hay una serie de biomarcadores que se han explorado como posibles herramientas de cribado para la detección precoz del cáncer de ovario.<sup>181,196-209</sup> Los datos para la mayoría de estos biomarcadores propuestos se limitan a análisis retrospectivos que comparan los niveles de biomarcadores en pacientes con cáncer de ovario conocido frente a testigos sanos. Se han probado muy pocos biomarcadores de forma prospectiva para determinar si pueden detectar el cáncer de ovario o predecir su desarrollo en quienes no presentan otros signos o síntomas de cáncer. Los datos muestran que varios marcadores (entre otros, CA-125, HE4, mesotelina, B7-H4, receptor señuelo 3 [DcR3] y espondina-2) no aumentan lo suficientemente pronto como para ser útiles en la detección del cáncer de ovario en estadio precoz.<sup>182,210,211</sup>

Existen varias pruebas de biomarcadores y algoritmos de predicción (basados en diversos factores, como los síntomas, los resultados de las pruebas de imagen, los biomarcadores y las características de la paciente) que se han desarrollado para evaluar la probabilidad de malignidad en las pacientes que presentan una masa anexial (y que aún no han sido operadas). Es importante tener en cuenta que estas pruebas son solo para la evaluación preoperatoria, y ninguna es adecuada para el cribado del cáncer de ovario antes de la detección de una masa anexial; tampoco se pueden utilizar como pruebas diagnósticas independientes. Por ejemplo, la prueba OVA1 es un ensayo de índice multivariante (MIA) que utiliza cinco marcadores (entre ellos la transtirretina, la apolipoproteína A1, la transferrina, la microglobulina beta-2 y el CA-125)

en suero preoperatorio para evaluar la probabilidad de malignidad en pacientes con una masa anexial para la que se prevé realizar una intervención quirúrgica, con el objetivo de ayudar a los médicos de atención primaria a determinar qué pacientes deben derivarse a un oncoginecólogo para su evaluación y cirugía.<sup>212-216</sup> La Sociedad de Oncología Ginecológica (SGO) y la FDA han determinado que la prueba OVA1 no debe utilizarse como herramienta de cribado para detectar el cáncer de ovario en pacientes sin otros signos de cáncer, ni como herramienta de diagnóstico independiente.<sup>146,161,217</sup> Además, basándose en datos que documentan un aumento de la supervivencia, el grupo de expertos de las NCCN Guidelines recomienda que todas las pacientes con sospecha de neoplasias ováricas (especialmente las que presentan una masa anexial) se sometan a la evaluación de un oncoginecólogo experimentado antes de la intervención quirúrgica.<sup>147,218-221</sup> Para más información sobre los estudios de diagnóstico preoperatorios recomendados por la NCCN para pacientes con una masa anexial no diagnosticada, véase la sección titulada “*Estudios de diagnóstico recomendados, pacientes con síntomas o signos clínicos*”.

#### **Protocolo de la salpingooforectomía de reducción del riesgo (SORR)**

El protocolo de SORR se recomienda para pacientes con riesgo de HBOC y se describe detalladamente en el algoritmo (véanse los *Principios del tratamiento quirúrgico* en el algoritmo). La selección de pacientes apropiados para este procedimiento se describe en las NCCN Guidelines para la evaluación del riesgo genético/familiar alto: Cáncer de mama, ovario y páncreas (disponible en [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)). Además de reducir el riesgo de cáncer de mama, ovario, trompas de Falopio y peritoneal primario en pacientes de alto riesgo,<sup>115-119</sup> la SORR también puede dar lugar a un diagnóstico precoz del cáncer ginecológico. El cáncer oculto de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario a veces se detecta mediante SORR (en el 3,5 %-4,6 % de las pacientes con mutaciones de



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

*BRCA1/2),<sup>118,120-125</sup> y en algunos casos solo se detecta mediante el examen anatomopatológico de las muestras.<sup>120,222-227</sup> Esto subraya la necesidad de contar con protocolos bien probados que incluyan un cuidados análisis anatomopatológico de los ovarios y las trompas.<sup>123,128</sup>*

Este protocolo recomienda la cirugía laparoscópica mínimamente invasiva. Este procedimiento debe incluir un estudio de la parte superior del abdomen, las superficies intestinales, el epiplón, el apéndice (si está presente) y los órganos del aparato genital. Se debe realizar una biopsia de todo hallazgo peritoneal anormal. Debe realizarse un lavado pélvico para citología, instilando aproximadamente 55 cc de solución salina normal y aspirando de inmediato. El procedimiento debe incluir una SOB total, extirmando 2 cm de vasculatura ovárica proximal o ligamento intraperitoneal, toda la trompa de Falopio hasta el cuerno y todo el peritoneo que rodea los ovarios y las trompas de Falopio, especialmente el peritoneo subyacente a las zonas de adherencia entre la trompa de Falopio y/o el ovario y la pared lateral pélvica.<sup>123</sup> Se recomienda una mínima manipulación instrumental de las trompas y los ovarios para evitar la exfoliación traumática de las células.<sup>123</sup> Tanto los ovarios como las trompas deben colocarse en una endobolsa para su extracción de la pelvis. Es importante realizar una evaluación completa de las trompas de Falopio, ya que estudios prospectivos han revelado que aproximadamente la mitad de los casos de neoplasia oculta identificados mediante SORR en portadoras de mutaciones de *BRCA1/2* eran neoplasias tubáricas.<sup>118,120,122-124</sup> Para la evaluación patológica, las trompas de Falopio deben procesarse seccionándolas y examinando exhaustivamente el extremo fimbriado (SEE-Fim) de las trompas y, a continuación, evaluarse para determinar si existe alguna evidencia de cáncer.<sup>128,228,229</sup> Los ovarios también se deben seccionar, procesar y evaluar cuidadosamente.<sup>128</sup> El protocolo del CAP describe el proceso para seccionar las trompas de Falopio y los ovarios.<sup>230-232</sup> Si se identifica

neoplasia maligna oculta o CITS, la paciente debe ser derivada a un oncoginecólogo.

Cabe señalar que existe controversia sobre si también debe realizarse una histerectomía en las pacientes sometidas a SORR. Algunas pacientes con riesgo elevado de cáncer de ovario debido a factores de riesgo genéticos o antecedentes familiares también pueden tener riesgo elevado de cáncer de endometrio.<sup>233-237</sup> La relación entre las mutaciones de *BRCA* y el cáncer de útero se ha evaluado en múltiples estudios, algunos de los cuales muestran que las portadoras de mutaciones de *BRCA* tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de útero/endometrio en comparación con la población general o con las personas sin mutaciones de *BRCA*;<sup>238-242</sup> otros estudios no muestran ninguna vinculación<sup>243,244</sup> o un menor riesgo de cáncer de útero entre las portadoras de mutaciones de *BRCA*;<sup>245</sup> y algunos estudios sugieren que el aumento del riesgo se debe en gran medida a la exposición al tamoxifeno.<sup>240,246</sup> En unos pocos estudios de portadoras de la mutación de *BRCA* sometidas a SORR sin histerectomía y sin evidencia de neoplasia en el momento de la intervención quirúrgica, la incidencia postoperatoria de cáncer de útero fue mayor en comparación con la población general,<sup>247-249</sup> pero en otros estudios no fue elevada.<sup>250</sup> Varios estudios descubrieron que las mutaciones de *BRCA1* estaban relacionadas con el cáncer de endometrio o de útero, pero las mutaciones de *BRCA2* no se asociaron a un mayor riesgo o no se analizaron.<sup>240-242,247-249</sup> Sin embargo, también hay estudios que no muestran una asociación significativa entre el cáncer de útero y las mutaciones de *BRCA1*,<sup>243,245</sup> por lo que es necesario seguir investigando sobre este tema.

Determinadas variantes patogénicas asociadas al síndrome de Lynch se han relacionado con un mayor riesgo de cáncer de endometrio y ovario, y se han asociado a casos en los que se desarrollan ambos tipos de cáncer en una paciente o familia.<sup>83,86-88,90,251-255</sup> Se sabe que determinados factores reproductivos, como la infertilidad, el número de partos y la



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

exposición a anticonceptivos, fármacos para la fertilidad y hormonoterapia posmenopáusica, aumentan o disminuyen el riesgo tanto de cáncer de ovario como de endometrio.<sup>15,16,19,30,45,256-258</sup> Entre las pacientes que se sometieron a SORR debido a una mutación de *BRCA*, diagnóstico de cáncer de mama o antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario, y que optaron por someterse a una histerectomía en el momento de la SORR, varios estudios informaron del hallazgo de cáncer de útero oculto, aunque varió la frecuencia.<sup>120,259-262</sup> Sin embargo, según estudios centrados específicamente en pacientes con mutaciones asociadas al síndrome de Lynch, el descubrimiento de cáncer de endometrio oculto puede ser tan frecuente como las lesiones de ovario/trompas de Falopio ocultas, y la incidencia de cáncer de endometrio puede reducirse significativamente mediante la histerectomía profiláctica.<sup>263,264</sup> Un amplio estudio poblacional de personas con cáncer de mama primario premenopáusico demostró que la SOB profiláctica más la histerectomía reducían el riesgo de nuevo cáncer de mama primario y mejoraban la mortalidad asociada al cáncer de mama; ninguno de los dos procedimientos por sí solos modificaba significativamente estos riesgos, y el efecto no se observó en aquellas con cáncer de mama posmenopáusico.<sup>265</sup> Vea las NCCN Guidelines para evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer de mama, ovario y páncreas (disponible en [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)) para más información sobre la selección de pacientes que pueden beneficiarse de la histerectomía en el momento de la SORR.

Aún no se han demostrado los beneficios preventivos de la salpingectomía por sí sola.<sup>266-276</sup> Si se considera solo la salpingectomía, debe extirparse la trompa de Falopio desde la fimbria hasta su inserción en el útero; las trompas de Falopio también deben procesarse cuidadosamente y evaluarse como se ha descrito anteriormente para la SOB.<sup>123,128</sup> La preocupación que suscita la salpingectomía para reducir el riesgo por sí sola es que las personas siguen corriendo el riesgo de padecer cáncer de ovario. Además, en personas premenopáusicas, la

ooforectomía reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama, pero la magnitud es incierta.<sup>277</sup> Para más información sobre los riesgos residuales de cáncer, véanse NCCN Guidelines para la evaluación genética/familiar de alto riesgo: Cáncer de mama, ovario y páncreas (disponible en [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).

Los riesgos de la intervención quirúrgica incluyen lesiones en el intestino, la vejiga, el uréter y los vasos.<sup>122,261,278-280</sup> Tanto en las pacientes premenopáusicas como en las posmenopáusicas en el momento de la SORR, los síntomas de la menopausia pueden aparecer, reaparecer o empeorar.<sup>281-287</sup> La SORR también puede tener repercusiones a largo plazo en el funcionamiento sexual y la calidad de vida (CdV).<sup>281,282,285,286,288-297</sup> Aunque los limitados datos existentes sugieren que el tratamiento con hormonoterapia de reposición (HTR) probablemente no aumente el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones de *BRCA* sometidas a SORR,<sup>288,298-303</sup> la eficacia de la HTR para el tratamiento de los síntomas en esta población es objeto de debate.<sup>281-285,293,294,296,300-302</sup> La SORR en personas premenopáusicas aumenta el riesgo de ciertas afecciones cardiovasculares (p. ej., cardiopatía coronaria, arritmias cardiacas, hiperlipidemia), neoplasia pulmonar obstructiva crónica, artritis, asma, osteoporosis y afecciones de salud mental (disfunción cognitiva, depresión, ansiedad).<sup>284,304-310</sup>

### Estudios de diagnóstico recomendados

Las pacientes con cáncer de ovario pueden presentar distintas situaciones. Algunas presentan con signos y/o síntomas clínicos, que tras la obtención de imágenes revelan una masa genital y posibles indicios de metástasis. Para otras pacientes, el cáncer de ovario es un hallazgo incidental durante una intervención quirúrgica u otro procedimiento. A continuación se describen los estudios de diagnóstico recomendados para cada una de estas presentaciones.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

### Pacientes que presentan síntomas/signos clínicos

Entre los síntomas clínicos que justifican la realización de más estudios de diagnóstico para detectar un posible cáncer de ovario se incluyen una masa genital sospechosa/palpable detectada en un examen abdominal/ginecológico, ascitis, distensión abdominal y/o síntomas (es decir, distensión abdominal, dolor genital/abdominal, dificultad para comer por sensación de saciedad rápida y síntomas urinarios, como aumento de la frecuencia o de la necesidad imperiosa de orinar).<sup>144</sup> Los signos clínicos pueden incluir distensión abdominal/ascitis y observación de una masa en el examen abdominal/genital. Los estudios de diagnóstico de estas pacientes deben incluir pruebas de imagen, estudios de laboratorio, evaluación del estado nutricional, evaluación gastrointestinal si está indicada y antecedentes familiares. Cada uno de estos elementos de los estudios de diagnóstico se describe con más detalle a continuación.

### Diagnóstico por imágenes

Los estudios de diagnóstico primarios de las pacientes con signos o síntomas clínicos de cáncer de ovario deben incluir una ecografía abdominal/ginecológica y/o una TC/RM abdominal/ginecológica. La ecografía se suele utilizar para la evaluación inicial, ya que ha demostrado ser eficaz para clasificar la mayoría de las masas anexiales en categorías benignas o malignas.<sup>311-313</sup> Otros estudios de diagnóstico por imágenes pueden ser útiles cuando los resultados de la ecografía son indeterminados (es decir, no está claro el órgano de origen o el potencial maligno), y pueden mejorar la evaluación de las metástasis, la estadificación y la planificación preoperatoria.<sup>311,313,314</sup> La RM abdominal/ginecológica puede ser útil para determinar el potencial maligno de las masas anexiales si la ecografía no es fiable o los resultados son indeterminados.<sup>311-313,315-319</sup> La TEP/TC con FDG también puede ser útil para lesiones indeterminadas.<sup>320-322</sup> El grupo de expertos de la NCCN recomienda TEP/TC o RM para lesiones indeterminadas si se va a alterar el tratamiento.

Se han propuesto diversos métodos de diagnóstico por imagen y algoritmos para evaluar los resultados de las pruebas de imágenes a fin de distinguir las masas anexiales benignas de las malignas antes de la operación, con el objetivo de determinar qué pacientes deben someterse a una intervención quirúrgica y/o ser derivadas a un oncoginecólogo para su posterior evaluación y cirugía. Se han desarrollado múltiples algoritmos de imagen basados en la ecografía para predecir la malignidad y se han probado estudios prospectivos que comparan los resultados preoperatorios de la ecografía con el diagnóstico final tras la cirugía.<sup>323-327</sup> Los más probados son el algoritmo de Reglas Simples del Análisis Internacional de Tumores de Ovario (IOTA), que se basa en cinco características de la ecografía;<sup>188,328-337</sup> y el modelo de regresión logística de IOTA (LR2), que combina cinco variables de la ecografía con la edad.<sup>186,338-341</sup> Se han explorado diversos enfoques basados en la RM para distinguir las masas benignas de las malignas en ensayos prospectivos que comparan los resultados de la RM preoperatoria con el diagnóstico postoperatorio final, aunque estos enfoques se han probado menos exhaustivamente que las técnicas ecográficas. Algunos ejemplos son la espectroscopia de RM de protones,<sup>342</sup> las imágenes potenciadas en difusión (IPD),<sup>343-345</sup> los mapas de coeficiente de difusión aparente (CDA),<sup>346</sup> la RM de 3,0 Tesla (3T),<sup>347</sup> y la RM dinámica potenciada por contraste (DCE).<sup>348</sup> Aunque tanto la ecografía como la resonancia magnética son opciones recomendadas para la obtención de imágenes preoperatorias, las NCCN Guidelines no se pronuncian sobre las técnicas exactas utilizadas para cada una y no respaldan ningún modelo específico para la clasificación preoperatoria.

Para la evaluación de las metástasis abdominogenitales para la estadificación preoperatoria, la estimación de la resecabilidad y la planificación quirúrgica, la TC abdominal/ginecológica o la RM suelen ser más útiles que la ecografía.<sup>314,315,318,349-351</sup> Aunque en algunos círculos se prefiere la TC, se ha demostrado que la RM proporciona una precisión



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

equivalente para la estadificación y una precisión comparable para predecir el volumen tumoral peritoneal, y puede ser útil si los resultados de la TC no son concluyentes.<sup>314</sup> Para evaluar la neoplasia avanzada, la TEP/TC con FDG también puede ser útil si los resultados de la TC son indeterminados, y se ha demostrado que tiene mayor precisión que la TC para la detección de metástasis.<sup>314,321,352-355</sup>

Aunque no hay pruebas directas de que la radiografía de tórax o la TC torácica sean necesarios, los miembros del grupo de expertos consideraron que deberían formar parte de la evaluación general de un paciente antes de la estadificación quirúrgica si está clínicamente indicado. La TC del tórax puede detectar metástasis pleurales o pulmonares, así como derrame pleural, lo que puede ayudar a planificar el tratamiento.<sup>314</sup> Todas las pruebas de imágenes de TC/RM deben realizarse con contraste a menos que esté contraindicado.

#### **Estudios de laboratorio y pruebas de biomarcadores**

Los estudios de laboratorio apropiados para las pacientes que presentan síntomas o signos clínicos de cáncer de ovario incluyen un hemograma y un perfil bioquímico con pruebas funcionales hepáticas.

Se han propuesto varios algoritmos y biomarcadores específicos que utilizan los resultados de múltiples pruebas de biomarcadores para distinguir los tumores benignos de los malignos antes de la intervención quirúrgica en pacientes que presentan una masa anexial/genital no diagnosticada. Las pruebas de biomarcadores desarrolladas y evaluadas en ensayos prospectivos que comparan los niveles séricos preoperatorios con el diagnóstico final postoperatorio incluyen la HE4 sérico y el CA-125, solos o combinados mediante el Algoritmo de riesgo de malignidad ovárica [ROMA];<sup>185,187,356-371</sup> el MIA (marca comercial OVA1) que se basa en los niveles séricos de cinco marcadores: transtiretina, apolipoproteína A1, transferrina, beta-2 microglobulina y CA-125<sup>154,212-216,372</sup>; y el MIA de segunda generación (MIA2G, nombre comercial OVERA) que se basa en

CA-125, transferrina, apolipoproteína A1, hormona foliculoestimulante [FSH] y HE4.<sup>184,373</sup> La FDA ha aprobado el uso de ROMA, OVA1 u OVERA para estimar el riesgo de cáncer de ovario en aquellas personas con una masa anexial para la que se planea cirugía y que aún no han sido derivadas a un oncólogo.<sup>217,374,375</sup> Aunque el Congreso Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) ha sugerido que ROMA y OVA1 pueden ser útiles para decidir a qué pacientes remitir a un oncoginecólogo,<sup>376</sup> otras organizaciones profesionales no se han pronunciado al respecto.<sup>161,312,377</sup> No en todos los estudios se ha observado que los ensayos con múltiples biomarcadores mejoren todas las métricas (es decir, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo) para la predicción de malignidad en comparación con otros métodos (por ejemplo, pruebas de imágenes, pruebas con un solo biomarcador, índice de síntomas/evaluación clínica).<sup>185,215,357,378-380</sup> Actualmente, el grupo de expertos de la NCCN no recomienda el uso de estas pruebas de biomarcadores para determinar el estado de una masa anexial/genital no diagnosticada.

No obstante, las NCCN Guidelines incluyen la prueba del CA-125 como posible elemento del estudio preoperatorio, si está clínicamente indicado. Esta recomendación se basa en datos que demuestran que los niveles séricos de CA-125 se correlacionan con la extensión de la neoplasia y pueden tener valor pronóstico, por lo que pueden ayudar en la planificación del tratamiento.<sup>381-385</sup> Los niveles séricos de CA-125 tienden a correlacionarse con la evolución clínica de la neoplasia, especialmente en aquellas personas con niveles elevados antes del tratamiento, por lo que pueden ser útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento y vigilar la recidiva.<sup>4,382,384-396</sup>

Algunas pruebas sugieren que el HE4 puede ser un marcador pronóstico útil en pacientes con cáncer de ovario, disminuye durante la respuesta al tratamiento y puede mejorar la detección precoz de la recidiva en relación



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

con el CA-125 solo.<sup>397-424</sup> Los miembros del grupo de expertos de la NCCN a veces analizan el HE4 en pacientes que no tienen un CA-125 elevado, ya que el HE4 puede ser útil para la monitorización futura en dichos pacientes. Sin embargo, debido a que los resultados varían según los estudios,<sup>425-427</sup> las NCCN Guidelines no recomiendan actualmente el uso rutinario de HE4 como parte de los estudios de diagnóstico preoperatorios.

Además del CA-125, las NCCN Guidelines mencionan que pueden utilizarse otros marcadores tumorales como parte de los estudios de diagnóstico preoperatorios, si está clínicamente indicado: inhibina, alfa-fetoproteína [AFP], beta gonadotropina coriónica humana [beta-hCG], lactato deshidrogenasa [LDH], antígeno carcinoembrionario [ACE] y CA19-9. Los niveles séricos de estos marcadores pueden ser elevados en pacientes con determinados cánceres de ovario menos frecuentes, y correlacionarse con el curso de la neoplasia en algunos de estos pacientes. La medición de estos marcadores antes de la intervención quirúrgica puede ayudar a evaluar la presencia de COMF (véase Cánceres de ovario menos frecuentes), y facilitar el seguimiento futuro durante la vigilancia después del tratamiento, especialmente en pacientes que no tienen CA-125 sérico elevado al inicio y/o tienen tipos de tumor en los que es menos probable que el nivel de CA-125 sea informativo.<sup>395</sup>

Por ejemplo, la AFP, la beta-hCG y la LDH son marcadores de tumores malignos de células germinales que pueden ser útiles en el diagnóstico intraoperatorio, la planificación preoperatoria y el seguimiento postratamiento para detectar recidivas.<sup>376,395,428-436</sup> La AFP puede ser producida por tumores del seno endodérmico (saco vitelino), carcinomas embrionarios, poliembriomas y teratomas inmaduros; la beta-hCG puede ser producida por coriocarcinomas, carcinomas embrionarios, poliembriomas y, en niveles bajos, en algunos disgerminomas; y la LDH puede ser un marcador de disgerminoma.<sup>428,429</sup> Algunos estudios en

pacientes jóvenes que presentan una masa ovárica han descubierto que los niveles elevados de AFP y beta-hCG se correlacionaban con una mayor probabilidad de malignidad,<sup>436,437</sup> o estaban vinculados a subtipos específicos,<sup>431,438,439</sup> lo que sugiere que estos marcadores pueden ayudar al diagnóstico intraoperatorio para determinar si la cirugía para conservar la fertilidad es una alternativa posible. Los niveles elevados de AFP sérica y el escaso descenso de los niveles de AFP sérica tras el tratamiento parecen estar asociados a peores resultados en pacientes con tumores de células germinales.<sup>432,438-443</sup> Un nivel elevado de beta-CG sérica también puede correlacionarse con un peor pronóstico.<sup>432,444</sup> Los niveles elevados de LDH sérica se han correlacionado con una neoplasia más extensa y malos resultados en algunas pacientes con tumores de células germinales de ovario.<sup>443,445-447</sup> Si un paciente con un tumor de células germinales o un tumor del estroma de los cordones sexuales tiene niveles elevados de uno o más de estos marcadores al inicio y los niveles disminuyen después del tratamiento, es más probable que el marcador o los marcadores sean útiles para el seguimiento de la recidiva.<sup>448</sup> La AFP y la hCG se utilizan habitualmente para monitorizar la recidiva en pacientes con tumores de células germinales (TCG), y se han incluido ensayos clínicos para la detección de la recidiva.<sup>448-451</sup>

Los tumores de los cordones sexuales del ovario, en particular los tumores de células de la granulosa, pueden producir inhibina, y el nivel de expresión de inhibina en el tejido tumoral y el suero se han propuesto como marcadores diagnósticos.<sup>395,452-461</sup> Algunos estudios han demostrado que los niveles séricos de inhibina A y B, en particular la inhibina B, se correlacionan con la extensión de la neoplasia en pacientes con tumores de células de la granulosa; disminuye durante el tratamiento y aumenta de nuevo antes de la recaída, lo que lleva a proponer que la monitorización de la inhibina sérica puede ser útil para el seguimiento a largo plazo.<sup>462-467</sup> Sin embargo, en algunos casos de tumor estromal



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

ovárico los niveles de inhibina no están elevados, por lo que este marcador no es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento.<sup>468</sup>

El ACE sérico elevado es un marcador asociado a los cánceres gastrointestinales primarios (GI), pero también puede darse en pacientes con neoplasias ováricas, en particular tumores mucinosos.<sup>4,469-477</sup> Debido a su asociación con los cánceres gastrointestinales, algunos abogan por la realización de más pruebas de imagen gastrointestinales en pacientes con ACE sérico elevado.<sup>142,469</sup> Se ha propuesto un cociente entre CA-125 sérico y ACE >25 para diferenciar el cáncer de ovario del cáncer colorrectal,<sup>478,479</sup> en particular para confirmar el diagnóstico de cáncer de ovario en pacientes que están considerando un tratamiento neoadyuvante (y no se dispone de resultados de biopsia).<sup>469,480</sup> La relación CA-125:ACE se ha incorporado a los criterios de inclusión en ensayos que evalúan tratamientos neoadyuvantes.<sup>481-483</sup> Para las pacientes con cáncer de ovario mucinoso, se ha propuesto que el ACE puede ser útil para el seguimiento de la neoplasia recidivante.<sup>146,476,484</sup> El CA19-9 es otro marcador que está elevado con mayor frecuencia en los tumores mucinosos en comparación con otros tipos de cáncer de ovario.<sup>477,485-492</sup> Los resultados de algunos estudios sugieren que el CA19-9 sérico puede ser útil para monitorizar la recidiva, especialmente en pacientes con cánceres de ovario mucinosos, y en aquellas con niveles elevados de CA19-9 antes del tratamiento.<sup>395,488,493,494</sup>

#### Evaluación gastrointestinal (GI) y del estado nutricional

Los estudios de diagnóstico deben incluir también una evaluación del estado nutricional de la paciente y una evaluación gastrointestinal si está clínicamente indicado. Las pacientes con cáncer de ovario suelen presentar distensión abdominal, dolor genital o abdominal, dificultad para comer o sensación de saciedad rápida,<sup>144</sup> lo que puede provocar cambios en los hábitos alimentarios que se traduzcan en un mal estado nutricional. El mal estado nutricional se ha relacionado con un mayor riesgo de

cirugía subóptima, complicaciones quirúrgicas y baja supervivencia, especialmente en pacientes de edad avanzada.<sup>495-501</sup> Existen diversas formas de evaluar el estado nutricional, como el peso corporal, el índice de masa corporal, la antropometría, las proteínas séricas, la albúmina sérica, la transferrina, el número de linfocitos, el análisis de impedancia bioeléctrica y las medidas de composición corporal (tejidos adiposo y magro, índice de músculo esquelético).<sup>495-498,500,502-516</sup> Dos métricas utilizadas habitualmente son el índice de pronóstico nutricional (IPN) y la valoración global subjetiva (VGS).<sup>496,504,517-523</sup> La evaluación del estado nutricional se recomienda como parte de los estudios de diagnóstico iniciales, ya que es importante para determinar si una paciente es una buena candidata quirúrgica y para la planificación preoperatoria.<sup>480,524</sup> Para quienes no son buenas candidatas quirúrgicas, la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) puede ser una mejor opción que la cirugía de citorreducción inicial. Sin embargo, un mal estado nutricional en el contexto de un tumor gastrointestinal puede ser una indicación para priorizar la cirugía de extirpación o reducción de dicho tumor,<sup>525,526</sup> especialmente si la paciente es, por lo demás, una candidata quirúrgica relativamente apta.

Dado que tanto los cánceres GI como el carcinoma mucinoso primario de ovario pueden causar elevación del ACE sérico,<sup>4,469-477</sup> y ambos pueden presentarse con masas anexiales, la evaluación del aparato digestivo es especialmente importante en estas pacientes para determinar si tienen metástasis en el ovario o carcinoma mucinoso primario de ovario (véase *Carcinomas mucinosos*).<sup>527</sup> La presencia de una masa pancreática o de neoplasia abdominal generalizada también debe aumentar la sospecha de cáncer GI primario.

#### Antecedentes familiares y análisis genéticos

La obtención de los antecedentes familiares y la derivación a un asesor genético es una parte importante del tratamiento, ya que algunas



# National Comprehensive Cancer Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

pacientes pueden presentar rasgos hereditarios que pueden influir en el tratamiento futuro y determinar si los integrantes de la familia deben someterse a estudios de diagnóstico de cribado. Sin embargo, el tratamiento primario (cirugía y quimioterapia) no debe retrasarse por la derivación al asesor genético, ya que los resultados de las pruebas genéticas no son necesarios para la selección de la intervención quirúrgica primaria y/o la quimioterapia, y el retraso en el tratamiento se asocia a peores resultados.<sup>528,529</sup> Las recomendaciones relacionadas con los análisis genéticos pueden encontrarse en las NCCN Guidelines para la evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer de mama, ovario y páncreas y NCCN Guidelines para evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer colorrectal (disponible en [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).

Aunque el estado de la estirpe germinal y/o somática de *BRCA1* y *BRCA2* puede proporcionar información sobre futuras opciones de terapia de mantenimiento, las pruebas de *BRCA* con el fin de proporcionar información sobre el tratamiento no son necesarias hasta después de que haya confirmación histológica de cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario (p. ej., después de cirugía primaria o confirmación mediante biopsia). Véase la sección *Pruebas moleculares* más abajo.

### **Predicción de malignidad, derivación al oncoginecólogo**

Existen varios algoritmos de predicción que combinan múltiples factores, como síntomas, resultados de pruebas de imágenes, biomarcadores y características de la paciente, para predecir la probabilidad de tumores malignos en las pacientes que tienen una masa anexial no diagnosticada (es decir, una masa detectada mediante examen clínico o pruebas de imagen que aún no ha sido resecada y diagnosticada definitivamente por anatomiopatología).<sup>316,338,351,371,530</sup> Estos algoritmos se desarrollaron con el objetivo de reducir el número y/o el alcance de las cirugías innecesarias utilizando la probabilidad de neoplasias malignas para determinar qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de la cirugía, y/o

identificar los casos que deben derivarse a un oncoginecólogo para la realización de más pruebas y cirugía. Muchos de estos algoritmos se han probado en ensayos prospectivos que comparan la predicción preoperatoria con el diagnóstico postoperatorio confirmado histológicamente, entre ellos la Evaluación de diferentes neoplasias en los anexos (ADNEX) de IOTA (análisis internacional de tumores de ovario), que utiliza la edad de la paciente, el tipo de centro (derivación oncológica frente a otro), el CA-125 sérico y seis variables de ecografía;<sup>316,330,531,532</sup> Índices de riesgo de malignidad (IRM-1 a 4), que utilizan las características ecográficas, el estado menopáusico de la paciente y el CA-125 sérico;<sup>339,358,359,533-539</sup> que combina el índice de síntomas (IS) con los resultados del CA-125 y el HE4;<sup>153</sup> y las pautas (tempranas) de derivación del ACOG/SGO basadas en la edad de la paciente, el nivel de CA-125, los hallazgos físicos, los resultados de las pruebas de imágenes y los antecedentes familiares.<sup>351,371,540</sup> Varios estudios prospectivos han comparado múltiples algoritmos o algoritmos frente a otras métricas para determinar cuál predice con mayor precisión la neoplasia maligna.<sup>212,214,215,338,357-359,378,379</sup>

Actualmente, las NCCN Guidelines no respaldan ninguno de estos métodos. Dado que la evaluación primaria y la citorreducción por parte de un oncoginecólogo se asocian a una mayor supervivencia, todas las pacientes con lesiones sospechosas de ser neoplasias ováricas (basadas en pruebas clínicas) deben ser remitidas a un oncoginecólogo experimentado para su evaluación, tanto para valorar la idoneidad de las diferentes opciones quirúrgicas primarias como para seleccionar el mejor método para obtener el material necesario para el diagnóstico definitivo.<sup>147,218-221</sup> Un oncoginecólogo debe participar en la evaluación de si una paciente es una candidata quirúrgica adecuada y/o una candidata apropiada para el tratamiento neoadyuvante, y en la consideración de la evaluación laparoscópica para determinar la viabilidad de la cirugía



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

citorreductora. También debe consultarse a un oncoginecólogo para el tratamiento de los CITS ocultos.

#### Estudios para pacientes derivadas con diagnóstico por cirugía previa

En ocasiones, las pacientes son derivadas a las instituciones miembros de la NCCN tras haber sido diagnosticadas previamente de cáncer de ovario mediante cirugía o biopsia tisular (citopatología). En ocasiones, las pacientes con cáncer de ovario recién diagnosticado se han sometido a cirugía citorreductora y a procedimientos exhaustivos de estadificación (es decir, han cumplido las normas de estadificación quirúrgica del Grupo de Oncología Ginecológica [GOG]).<sup>541</sup> En algunos casos, la derivación se produce tras una cirugía y/o estadificación incompletas (p. ej., útero y/o anexos intactos, epiplón no extirpado, disección incompleta de ganglios linfáticos, neoplasia residual potencialmente resecable, estadio quirúrgico no completamente documentado, carcinoma invasivo oculto hallado en el momento de la cirugía de reducción del riesgo). Los componentes de la estadificación quirúrgica se enumeran en el algoritmo (véase *Principios del tratamiento quirúrgico* en el algoritmo).

Los procedimientos de los estudios de diagnóstico son muy similares para pacientes con masas genitales diagnosticadas o no diagnosticadas en el momento de la derivación. En estos casos, la evaluación por parte de un oncoginecólogo es importante para determinar si la cirugía previa fue adecuada o es necesaria una cirugía adicional. Deben revisarse los estudios de imagen previos y las notas operatorias para determinar los estudios de diagnóstico adicionales necesarios y para informar sobre el enfoque del tratamiento. Puede ser necesario realizar pruebas de imagen adicionales para detectar neoplasia a distancia y evaluar la presencia de neoplasia residual no extirpada durante la cirugía anterior. Entre las distintas opciones se encuentran TC o RM torácica/abdominal/ginecológica, TEP/TC y/o ecografía. Todas las

pruebas de imágenes deben realizarse con contraste a menos que esté contraindicado. El análisis anatomicopatológico del tejido de la cirugía anterior es importante para confirmar el diagnóstico y el tipo de cáncer. Debe solicitarse un hemograma y un perfil bioquímico con pruebas funcionales hepáticas (PFH), y debe medirse el CA-125 u otros marcadores tumorales si está indicado para corroborar el diagnóstico probable y servir de referencia para el seguimiento futuro. Véase la sección anterior sobre *Estudios de laboratorio y pruebas de biomarcadores*. Si no se ha realizado previamente, los estudios de diagnóstico deben incluir la obtención de antecedentes familiares, la evaluación del riesgo genético y la realización de pruebas somáticas y de la estirpe germinal. Las recomendaciones relacionadas con los análisis genéticos pueden encontrarse en las NCCN Guidelines para la evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer de mama, ovario y páncreas y NCCN Guidelines para evaluación de alto riesgo genético/familiar: Cáncer colorrectal (disponible en [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)). Como se describe más adelante en la sección *Pruebas moleculares*, las pruebas de la estirpe germinal y/o somáticas de *BRCA1/2* proporcionan información sobre la selección de la terapia de mantenimiento (tras la quimioterapia de primera línea con derivados del platino). Puede estar justificado el análisis molecular del tejido tumoral de la cirugía previa. En ausencia de una mutación de *BRCA1/2*, el estado de deficiencia de recombinación homóloga puede proporcionar información sobre la magnitud del beneficio de la terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP (categoría 2B).

#### **Diagnóstico, anatomicopatología y estadificación**

La mayoría de los cánceres de ovario, incluido el COMF, se diagnostican tras el análisis anatomicopatológico de una biopsia o de una muestra quirúrgica, que puede producirse de forma preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria. Si es posible, debe evitarse la aspiración con aguja fina (AAF) para el diagnóstico del cáncer de ovario en pacientes con presunta neoplasia en estadio precoz para evitar la ruptura del quiste y el derrame



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

de células malignas en la cavidad peritoneal; sin embargo, la AAF puede ser necesaria en pacientes que no son candidatas a una citorreducción primaria, como aquellas con neoplasia voluminosa, pacientes de edad avanzada o pacientes con mala salud.<sup>542,543</sup> Tanto el cáncer peritoneal primario como el de trompas de Falopio suelen diagnosticarse en el postoperatorio (si no hay afectación importante del ovario) o en el preoperatorio (si se realiza una biopsia y la paciente ya se ha sometido a una ooforectomía bilateral). Las pacientes con hallazgos anatomo-patológicos equívocos o que son remitidas a instituciones miembros de la NCCN tras un diagnóstico previo de cáncer de ovario deben someterse a una revisión anatomo-patológica por anatomo-patólogos de instituciones miembros de la NCCN.

Los cánceres primarios de peritoneo y de trompas de Falopio se tratan de la misma manera que el cáncer epitelial de ovario, por lo que distinguir estas tres posibles localizaciones primarias es menos crucial que descartar otros cánceres que suelen afectar a los anexos, como el de útero, el de cuello uterino, el gastrointestinal (intestino delgado y grueso, páncreas) o el linfoma; también hay que descartar las afecciones ováricas y no ováricas benignas (por ejemplo, el cistoadenoma seroso).<sup>546</sup> Además, hay que descartar metástasis en los ovarios (véase *Carcinomas mucinosos*).

El protocolo del CAP es una herramienta útil para los informes de anatomo-patología, y se ha actualizado para que sea coherente con el Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC, 8.<sup>a</sup> edición.<sup>230,547</sup> De acuerdo con el protocolo del CAP (Versión 1.1.1.0 de febrero de 2020)<sup>230</sup> y el consenso del grupo de expertos, las NCCN Guidelines recomiendan que la evaluación anatomo-patológica incluya los siguientes elementos: todas las localizaciones tumorales (p. ej., ovario, trompa de Falopio, peritoneo pérvico/abdominal, útero, cuello uterino, epiplón); todos los tamaños tumorales; para los tumores de ovario/trompa de Falopio,

afectación de la superficie (presente/ausente/no se puede determinar), integridad de la muestra (cápsula/serosa intacta/fracturada/fragmentada); tipo y grado histológicos; extensión y/o metástasis (si se han tomado muestras/se han identificado); resultados citológicos del líquido/lavado peritoneal/ascítico y del líquido pleural; número y localización de los ganglios linfáticos examinados; tamaño de los mayores depósitos metastásicos ganglionares; indicios de CITS, endometriosis [particularmente si está en continuidad con carcinoma endometrioide o de células claras] y endosalpingiosis.

La clasificación histológica completa de la OMS se incluye en las NCCN Guidelines.<sup>1</sup> El manual de anatomo-patología de la OMS también es un recurso útil.<sup>1,548</sup>

### Subtipos histológicos

El cáncer epitelial de ovario presenta cuatro subtipos principales: seroso, endometrioide, mucinoso y de células claras; la mayoría de las pacientes (alrededor del 70 %) padecen cáncer seroso.<sup>3,549-552</sup> La caracterización molecular de los tumores serosos de células claras, mucinosos o de bajo grado (grado 1) sugiere que las mutaciones en estos tipos de cáncer son diferentes de las de los tumores de grado superior.<sup>553-555</sup> El cáncer de ovario puede dividirse en los tipos 1 y 2 en función de estas alteraciones moleculares. Los datos sugieren que los tumores serosos pueden clasificarse como de bajo grado (grado 1) o de alto grado (grado 2 o 3).<sup>549,556-561</sup>

Los tumores ováricos epiteliales limítrofes, también denominados tumores de bajo potencial maligno (LMP, por sus siglas en inglés) o tumores proliferativos atípicos, son otro tipo de lesiones epiteliales primarias. Los términos para los tumores epiteliales limítrofes han cambiado a lo largo de los años, y los protocolos del CAP recientes no utilizan "LMP".<sup>230,562</sup> Los tumores limítrofes tienen características citológicas que sugieren



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

neoplasia, y pueden parecerse groseramente a un cáncer invasivo, pero la evaluación microscópica no muestra evidencia de invasión franca por parte de los nódulos tumorales, aunque raramente las metástasis invasivas (que siguen siendo consistentes con el diagnóstico de lesiones epiteliales limítrofes) pueden ser identificados microscópicamente por el anatomo patólogo. El sello anatomo patológico característico del cáncer de ovario epitelial típico es la identificación de metástasis peritoneales, que microscópica y/o macroscópicamente invaden el peritoneo. Los tumores epiteliales limítrofes suelen ser serosos o mucinosos, pero también pueden presentarse otros subtipos histológicos (véase la *clasificación histológica de la OMS en el algoritmo*).<sup>1,230</sup>

Los carcinosarcomas que surgen en el ovario, las trompas de Falopio o el peritoneo, también denominados carcinomas de origen mülleriano o TMM, son bifásicos, con elementos epiteliales y sarcomatosos malignos. Los estudios de clonalidad sugieren que se trata de un carcinoma metaplásico, con ambos componentes derivados de un precursor epitelial, y el componente sarcomatoso resultante de la transdiferenciación (transición epitelio-mesénquima).<sup>563-570</sup>

Los tumores de células germinales son un subtipo no epitelial e incluyen disgerminomas, teratomas inmaduros, tumores embrionarios y tumores del seno endodérmico (saco vitelino).<sup>1</sup> Los tumores malignos del estroma de los cordones sexuales, otro subtipo no epitelial, son poco frecuentes e incluyen los tumores de células de la granulosa (los más frecuentes) y los tumores de células de Sertoli-Leydig.<sup>1</sup>

En algunos casos, puede resultar difícil distinguir entre los subtipos de cáncer. Por ejemplo, los tumores endometrioides de alto grado pueden ser difíciles de distinguir de los tumores serosos de alto grado.<sup>549</sup> Algunos tumores endometrioides tienen un aspecto similar a los tumores de células claras, mientras que otros pueden parecerse a los tumores del estroma de los cordones sexuales.<sup>549</sup> La inmunohistoquímica (IHQ) con

determinados marcadores puede ayudar al diagnóstico diferencial. Mientras que la mayoría (80 %-90 %) de los carcinomas serosos tienen presencia de WT1, los carcinomas endometrioides y de células claras suelen no tenerla.<sup>562,571,572</sup> Los adenocarcinomas endometrioides suelen tener presencia citoqueratina 7 (CK7), PAX8, CA-125 y receptores de estrógenos. En ocasiones, la presencia de endometriosis puede ayudar a distinguir subtipos, ya que los carcinomas de células claras y los tumores endometrioides pueden asociarse a endometriosis, mientras que otros subtipos tienen menos probabilidades de hacerlo.<sup>562</sup> Los carcinomas endometrioides también tienen un aspecto muy similar a los tumores del estroma de los cordones sexuales.<sup>562</sup> La mayoría de los carcinomas de células claras expresan Napsina A, un marcador específico de este subtipo.<sup>573</sup> Es difícil distinguir, basándose en la histología, entre los carcinomas mucinosos de ovario primarios y las metástasis GI.<sup>574-576</sup> La inmunotinción de PAX8 es típica de los tumores primarios,<sup>572</sup> aunque la ausencia de PAX8 no descarta el ovario como localización primaria. SATB2 es coherente con el origen colónico.<sup>577</sup> Los adenocarcinomas colorrectales metastásicos también suelen tener presencia de CK20 y ACE.

El estadio en el momento del diagnóstico, el pronóstico, la evolución típica de la neoplasia y la capacidad de respuesta a terapias específicas varían según los subtipos de cáncer.<sup>6,549,551,552,578,579</sup> En las NCCN Guidelines, la mayoría de las recomendaciones se basan en datos de pacientes con los subtipos más frecuentes: seroso de grado alto y endometriode de grado 2/3. Las NCCN Guidelines también incluyen recomendaciones específicas para pacientes con cánceres de ovario menos frecuentes (COMF), que en las guías incluyen los siguientes: carcinosarcoma, carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso, seroso de bajo grado, endometriode de grado 1, epitelial limítrofe, maligno de estroma de cordones sexuales y tumores malignos de células germinales.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

### Estadificación

Las NCCN Guidelines para el cáncer de ovario reflejan la importancia del estadio y el grado de la neoplasia en el pronóstico y las recomendaciones de tratamiento. El cáncer de ovario se clasifica principalmente como estadios I a IV utilizando el sistema de estadificación de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), que fue aprobado por la AJCC e incorporado al sistema de estadificación de la 8.ª edición del Manual de estadificación del cáncer del AJCC, que se publicó a finales de 2016 y entró en vigor para todos los casos de cáncer registrados a partir del 1 de enero de 2018 (véase la sección *Estadificación* del algoritmo).<sup>547,557</sup> Más de la mitad de las pacientes presentan neoplasia a distancia, aunque es más probable que ciertos COMF se diagnostiquen en estadios más tempranos.<sup>7,9,580</sup> En la actualidad, el cáncer de ovario seroso suele denominarse de bajo grado (la mayoría de los tumores serosos de grado 1) o de alto grado (la mayoría de los tumores serosos de grado 2 o 3).<sup>230,549,556,557,559,560</sup> Los anatomopatólogos pueden utilizar los grados histológicos 1, 2 o 3 para los carcinomas endometrioides, los carcinomas mucinosos y los tumores en estadio IC.<sup>230</sup> El adenocarcinoma peritoneal primario, el carcinoma de las trompas de Falopio y los COMF también se estadifican mediante el sistema de estadificación del cáncer de ovario de la FIGO/AJCC (8.ª edición).<sup>547,556,557</sup> Excepto en el caso de algunas personas con tumores en estadio I, grado 1 (en los que la supervivencia es superior al 95 % tras una laparotomía completa), es probable que las pacientes en todos los demás estadios del cáncer de ovario requieran tratamiento tras la estadificación quirúrgica. Debe animarse a todas las pacientes con cáncer de ovario, en particular a las que requieren tratamiento adicional, a participar en un ensayo clínico pertinente.

El Colegio Estadounidense de Anatomopatólogos (College of American Pathologists [CAP]) dispone de un protocolo de patología y estadificación del cáncer para el examen de muestras de pacientes con tumores primarios de ovario, trompa de Falopio o peritoneo, que incluye los requisitos del sistema pTNM del Manual de Estadificación del AJCC 8.<sup>a</sup> edición y la Estadificación de la FIGO.<sup>230</sup>

Actualización  
de discusión  
en progreso



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

### Pruebas moleculares

Tras la confirmación anatomopatológica de cáncer de ovario, cáncer de trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario, las pacientes deben ser remitidas para una evaluación del riesgo genético y la realización de pruebas somáticas y de la estirpe germinal (si no se han realizado previamente). Esta recomendación de pruebas somáticas y de estirpe germinal es intencionadamente amplia para que el asesor genético y el oncólogo tratante tengan la libertad de solicitar las pruebas moleculares que consideren necesarias basándose en la evaluación de cada paciente y sus antecedentes familiares de cáncer. Dado que las pruebas de estirpe germinal y/o somáticas de *BRCA1/2* proporcionan información sobre la selección de la terapia de mantenimiento para aquellas pacientes con neoplasia en estadio II-IV que presentan una respuesta completa (RC) o parcial (RP) tras la quimioterapia de primera línea con derivados del platino, los miembros del grupo de expertos de la NCCN están de acuerdo en que es importante establecer el estado de la mutación de *BRCA1/2* para las pacientes que puedan estar en condiciones de recibir la terapia de mantenimiento tras la finalización de la quimioterapia de primera línea con derivados del platino. El estado de la recombinación homóloga (p. ej., recombinación homóloga deficiente [HRD] frente a recombinación homóloga competente [HRP]) puede proporcionar información sobre la magnitud del beneficio de la terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP para aquellas personas sin una mutación de *BRCA1/2*. Para consultar recomendaciones adicionales sobre los estudios de diagnóstico, la estadificación y el tratamiento primario del cáncer de ovario, el cáncer de trompas de Falopio y el cáncer peritoneal primario, consulte OV-1 en las pautas en <http://www.NCCN.org>.

Con la disponibilidad de la tecnología de secuenciación de nueva generación, el grupo de expertos debatió si debiera recomendarse un análisis molecular tumoral exhaustivo para todas las pacientes. Algunos miembros del grupo de expertos afirmaron que las pruebas tumorales

exhaustivas pueden no ser necesarias para determinadas pacientes en el contexto inicial, específicamente aquellos con una mutación de estirpe germinal en *BRCA1/2* u otros genes de la vía de recombinación homóloga/reparación del ADN. Sin embargo, algunas pacientes (como las que carecen de una mutación de *BRCA1/2* o padecen una recidiva de la neoplasia) pueden beneficiarse de un análisis molecular tumoral más exhaustivo para justificar opciones terapéuticas dirigidas adicionales. El grupo de expertos estuvo de acuerdo en que las pruebas tumorales pueden ser beneficiosas en múltiples momentos a lo largo de la evolución de la neoplasia.

Por lo tanto, las directrices actuales recomiendan el análisis molecular del tumor tanto en la fase inicial como en caso de recidiva (OV-B 1 de 3). El objetivo de las pruebas tumorales en el contexto inicial es optimizar la identificación de alteraciones moleculares que puedan proporcionar información sobre el uso de intervenciones con beneficios demostrados en este contexto, como los inhibidores de PARP. Entre las alteraciones moleculares que deben comprobarse en este contexto se incluyen el estado de *BRCA1/2*, la pérdida de heterocigosis o el estado de recombinación homóloga, en ausencia de una mutación de *BRCA* en la estirpe germinal.

Otros marcadores moleculares del tejido tumoral pueden proporcionar información sobre la selección del tratamiento para la neoplasia persistente o recidivante, pero no es necesario analizarlos hasta que la neoplasia haya demostrado ser refractaria o en el momento de la recaída. El grupo de expertos recomienda que el análisis molecular del tumor en el contexto de la recidiva incluya, como mínimo, pruebas para identificar el beneficio potencial de los tratamientos dirigidos que tengan un beneficio específico o pantumoral. Estos incluyen (entre otros): *BRCA1/2*, estado de HR, inestabilidad microsatelital (MSI), reparación de desajustes (MMR), carga mutacional tumoral (TMB), *BRAF* y *NTRK*, si las pruebas anteriores



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

no incluían estos marcadores. El grupo de expertos subraya que un análisis tumoral más exhaustivo puede ser especialmente importante para las histologías menos frecuentes con opciones de tratamiento aprobadas limitadas. Antes de seleccionar el tratamiento sistémico para la neoplasia refractaria o recidivante, se deben realizar pruebas moleculares tumorales validadas en un centro aprobado por las Enmiendas para la Mejora de Laboratorios Clínicos (Clinical Laboratory Improvement Amendments [CLIA]) utilizando el tejido tumoral disponible más reciente.

Actualización  
de discusión  
en progreso



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

### Tratamiento primario

El tratamiento primario del presunto cáncer de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario suele consistir en una estadificación quirúrgica adecuada y cirugía citorreductora, seguidas en la mayoría de las pacientes (pero no en todas) de quimioterapia sistémico.<sup>13,142,218,581,582</sup> Sin embargo, para algunos pacientes con neoplasia en estadio inicial, la cirugía sola (seguida de observación) puede ser suficiente como tratamiento primario. Además, para ciertos subtipos histológicos, el tratamiento adyuvante con fármacos hormonales son opciones que pueden considerarse. La QTNA con cirugía citorreductora de intervalo (CCI) debe considerarse en pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado que no son buenas candidatas para la cirugía citorreductora primaria (CCP) inicial debido a su edad avanzada, fragilidad, estado funcional deficiente, enfermedades concomitantes o que tienen una neoplasia con pocas probabilidades de citorreducción óptima.<sup>480,583</sup> Los nuevos datos respaldan la función cada vez más importante de los inhibidores de PARP en el tratamiento del cáncer de ovario.<sup>584</sup> En el contexto del tratamiento primario, los inhibidores de PARP se han incorporado como opciones terapéuticas de mantenimiento recomendadas por la NCCN para pacientes seleccionadas tras la quimioterapia de primera línea. Cada una de estas opciones de tratamiento primario, incluidas las opciones de terapia de mantenimiento tras la quimioterapia de primera línea, se describen con más detalle a continuación. Como se ha descrito anteriormente, en todas las pacientes con sospecha o confirmación de cáncer de ovario debe participar un oncoginecólogo para evaluar si la paciente es una candidata quirúrgica adecuada y/o una candidata apropiada para el tratamiento neoadyuvante, y considerar la evaluación laparoscópica para determinar la viabilidad de la cirugía de citorreducción. Las NCCN Guidelines recomiendan el tratamiento de los síntomas y el mejor tratamiento complementario para todas las pacientes; debe realizarse una evaluación de cuidados

paliativos si corresponde (véanse las NCCN Guidelines sobre cuidados paliativos, disponibles en [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).<sup>161,585,586</sup>

### Cirugía primaria

De acuerdo con los mejores resultados publicados, se recomienda que sea un oncoginecólogo quien determine el mejor abordaje quirúrgico y realice la cirugía primaria adecuada.<sup>219-221</sup> Se recomienda una laparotomía abierta para la mayoría de las pacientes, pero las técnicas mínimamente invasivas pueden ser apropiadas en determinadas circunstancias (véase *Laparotomía abierta frente a técnicas mínimamente invasivas*). Antes de la cirugía, se debe aconsejar a las pacientes con neoplasia avanzada sobre la colocación de una vía si se está considerando la quimioterapia intraperitoneal (IP). La evaluación anatomo-patológica intraoperatoria mediante criocorte puede ayudar en el tratamiento al confirmar el diagnóstico y el tipo de cáncer y proporcionar información sobre la extensión de la neoplasia. Para todos los procedimientos, el cirujano debe describir lo siguiente en el informe operatorio: 1) la extensión de la neoplasia inicial en la pelvis y en la parte media y alta del abdomen antes de la citorreducción; 2) si se logró una resección completa o incompleta; y 3) si la resección fue incompleta, la cantidad y el tamaño de la neoplasia residual en las zonas mencionadas tras la citorreducción.<sup>587</sup>

En la mayoría de las pacientes con sospecha de neoplasia maligna de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario, la cirugía inicial debe incluir una histerectomía (si hay útero) y una SOB con estadificación completa y citorreducción según esté indicado.<sup>13,588,589</sup> Este es el abordaje recomendado para los estadios IA-IV si la citorreducción óptima parece factible, la paciente es candidata a cirugía y la fertilidad no es una preocupación. Se describe con más detalle a continuación, en la sección titulada *Cirugía citorreductora del cáncer recién diagnosticado*.



Para las pacientes con cáncer en estadio inicial que desean conservar la fertilidad, una cirugía menos extensa puede ser una opción, como se describe en la sección titulada *Opciones de conservación de la fertilidad para neoplasia en estadio I*.

La QTNA con CCI debe considerarse en pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado que no son buenas candidatas para la CCP debido a su edad avanzada, fragilidad, estado funcional deficiente, enfermedades concomitantes o que tienen una neoplasia con pocas probabilidades de citorreducción óptima.<sup>480,583</sup> El beneficio previsto de la QTNA es permitir una mejora médica de la paciente y/o una respuesta clínica que aumente la probabilidad de una citorreducción óptima en la CCI. Las pacientes tratadas con QTNA y CCI también deben recibir quimioterapia adyuvante postoperatoria. Véanse las secciones tituladas *Quimioterapia neoadyuvante* y *Cirugía citorreductora de intervalo*. Como se describe en la sección titulada *Evaluación laparoscópica previa a la resección*, para determinados pacientes con neoplasia voluminosa, un procedimiento mínimamente invasivo puede ser apropiado para obtener material para biopsia para confirmar el diagnóstico y/o para pruebas moleculares, y para determinar si es posible una citorreducción óptima.

#### **Laparotomía abierta frente a técnicas mínimamente invasivas**

En la mayoría de los casos en los que se recomienda la cirugía como parte del tratamiento primario de una presunta neoplasia maligna de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primaria, debe realizarse mediante laparotomía abierta que incluya una incisión abdominal vertical en la línea media. Las pautas quirúrgicas hacen hincapié en que debe realizarse una laparotomía abierta en la mayoría de las pacientes sometidas a estadificación quirúrgica, citorreducción primaria, citorreducción de intervalo o citorreducción secundaria.

La mejora de los métodos mínimamente invasivos y la selección de las pacientes adecuadas son temas de mucho estudio y debate.<sup>590-620</sup> Las

técnicas mínimamente invasivas se utilizan habitualmente para la neoplasia en estadio inicial (o presunta neoplasia en estadio inicial), y algunos estudios no han mostrado diferencias en los resultados quirúrgicos, las tasas de recidiva o la supervivencia de quienes recibieron estadificación quirúrgica mínimamente invasiva frente a estadificación quirúrgica abierta.<sup>591,593-595,598-600,604,611-614,621-625</sup> Si se encuentran signos de metástasis en los ganglios linfáticos o carcinomatosis localizada, puede ser factible realizar una linfadenectomía y una peritonectomía genital completa mediante técnicas mínimamente invasivas.<sup>608</sup> Las NCCN Guidelines indican que, en los estadios iniciales de la neoplasia, se pueden considerar técnicas mínimamente invasivas para alcanzar los objetivos quirúrgicos en pacientes seleccionadas si las realiza un oncoginecólogo con experiencia.<sup>315,588,601,626,627</sup>

Los estudios realizados en pacientes sometidas a CCP por neoplasia avanzada han demostrado que la citorreducción y la estadificación quirúrgica son técnicamente factibles mediante técnicas mínimamente invasivas, y que la hysterectomía y la salpingooforectomía unilateral (SOU) o la SOB pueden realizarse mediante un abordaje mínimamente invasivo.<sup>597,602</sup> Varios estudios han indicado resultados en pacientes que recibieron CCI mediante técnicas mínimamente invasivas, tras la QTNA.<sup>603,606,607,609,619</sup> Estos estudios han demostrado que, para las pacientes sometidas a CCI, los abordajes mínimamente invasivos son seguros, técnicamente viables y pueden lograr una citorreducción óptima; la supervivencia específica del cáncer puede ser peor (que con la laparotomía) si las pacientes no se seleccionan cuidadosamente; y las pacientes con neoplasia extensa probablemente necesitarán ser intervenidas con laparotomía abierta.<sup>603,606,607,609,619</sup> Las NCCN Guidelines recomiendan que en pacientes seleccionadas (que se hayan sometido a una QTNA) se puedan utilizar procedimientos mínimamente invasivos para la CCI, siempre que se pueda lograr una citorreducción óptima. Si no se puede realizar una citorreducción óptima mediante técnicas



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

mínimamente invasivas, ya sea en el contexto de la CCP o de la CCI, entonces la paciente debe ser intervenida con un procedimiento abierto.

### Evaluación laparoscópica previa a la resección

En pacientes seleccionadas con neoplasia en estadio avanzado, pueden utilizarse procedimientos mínimamente invasivos (laparoscopia de evaluación) para evaluar si es probable que se logre una citorreducción óptima mediante la CCP, con el fin de determinar si la QTNA puede ser una mejor opción de tratamiento inicial.<sup>628-639</sup> Un ensayo aleatorizado evaluó si la laparoscopia es útil para predecir la capacidad de lograr una citorreducción óptima (<1 cm de neoplasia residual). Se consiguió una citorreducción óptima en el 90 % (92/102) de las pacientes asignadas al azar al grupo de laparoscopia de evaluación en comparación con el 61 % (60/99) de las pacientes asignadas al azar al grupo de laparotomía sin laparoscopia de evaluación (riesgo relativo [RR], 0,25; IC del 95 %, 0,13-0,47;  $P <0,001$ ).<sup>634</sup> La laparoscopia de evaluación para valorar la extensión de la neoplasia y la viabilidad de la resección se utilizó con frecuencia en los grandes ensayos prospectivos que validaron la QTNA y la CCI y fue necesaria en uno de estos ensayos (SCORPION).<sup>481-483,639,640</sup>

### Opciones de conservación de la fertilidad para neoplasia en estadio I

La conservación de la fertilidad es un campo en evolución y un ámbito de investigación activa, en el que se están explorando muchos enfoques y en el que hay que tener en cuenta muchos factores específicos de cada paciente y cada caso, especialmente en el caso de las pacientes con neoplasias malignas.<sup>641-643</sup> Las pacientes que deseen conservar las opciones de fertilidad deben ser remitidas a un endocrinólogo reproductivo para una evaluación y consulta preoperatorias. Grandes estudios retrospectivos y metaanálisis han revelado que, en el caso del cáncer de ovario epitelial en estadio I, la cirugía para conservar la fertilidad no parece comprometer la supervivencia libre de neoplasia (SLE) ni la supervivencia global (SG) en comparación con la cirugía

radical.<sup>644-653</sup> Aunque la histología de células claras se asocia a un mayor riesgo de malos resultados,<sup>651</sup> algunos estudios han demostrado que, incluso en pacientes con cáncer de células claras en estadio I, la cirugía de conservación de la fertilidad no aumenta el riesgo de recaída ni acorta la supervivencia en comparación con la cirugía radical.<sup>645,646,649,650,653</sup> Grandes estudios retrospectivos en pacientes con tumores ováricos limítrofes en estadio I han descubierto que la tasa de recidiva y la supervivencia son similares en las pacientes tratadas con cirugía preservadora de la fertilidad frente a la cirugía radical.<sup>654-657</sup> En estudios retrospectivos, incluidos análisis multivariantes, la cirugía de conservación de la fertilidad no parece estar asociada a peores resultados (SLE, supervivencia libre de progresión [SLP], SG) en comparación con una cirugía más extensa en pacientes con tumores de células germinales en estadio I y tumores del estroma de los cordones sexuales.<sup>658-673</sup> La cirugía de conservación de la fertilidad puede considerarse para pacientes que desean conservar la fertilidad y tienen una neoplasia aparentemente en estadio temprano y/o tumores de bajo riesgo, como tumores epiteliales invasivos en estadio temprano, lesiones de bajo potencial maligno, tumores malignos de células germinales o tumores malignos del estroma de los cordones sexuales. Incluso si no se puede preservar el ovario contralateral, se puede considerar la conservación del útero, ya que permite posibles métodos de reproducción asistida en el futuro. Una SOU (conservación del útero y del ovario/trompa de Falopio contralateral) y una estadificación quirúrgica completa pueden ser adecuadas para pacientes seleccionadas que deseen conservar la fertilidad y parezcan tener tumores unilaterales en estadio IA.<sup>674-679</sup> Para aquellas pacientes con tumores bilaterales en estadio IB que deseen mantener la fertilidad, se puede considerar una SOB (con conservación del útero) y una estadificación quirúrgica completa. En las pacientes que se someten a SOU o SOB, se debe realizar una estadificación quirúrgica completa en la mayoría de las pacientes para descartar neoplasia oculta en un estadio superior, ya que los datos muestran que aproximadamente el 30 % de las



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

pacientes (con presunta neoplasia en estadio temprano) se estadifican en un estadio superior después de someterse a una cirugía de estadificación completa.<sup>595,599,600,680-684</sup> La estadificación quirúrgica exhaustiva puede omitirse en pacientes pediátricos/adolescentes con tumores malignos de células germinales en estadio temprano sintomático, basándose en la bibliografía quirúrgica pediátrica que sugiere que una estadificación incompleta no conlleva peores resultados (SG).<sup>685</sup> Para los adultos con tumores malignos de células germinales de ovario en estadio I sintomáticos, se recomienda una estadificación exhaustiva con los resultados de estudios retrospectivos que sugieren que una estadificación quirúrgica incompleta puede estar asociada con un mayor riesgo de recidiva;<sup>686,687</sup> aunque otros estudios no encontraron ninguna relación entre la estadificación incompleta y la SLE.<sup>688</sup>

### ***Cirugía de citorreducción para neoplasia recién diagnosticada***

La cirugía citorreductora está ampliamente aceptada como un componente importante del tratamiento inicial para pacientes con neoplasia en estadios clínicos II, III o IV, y múltiples estudios retrospectivos han contribuido a la comprensión de la extensión de la citorreducción necesaria para lograr una citorreducción máxima.<sup>142,218,221,676,680,689-691</sup> La citorreducción óptima se define como neoplasia residual de menos de 1 cm de diámetro o espesor máximo;<sup>589,676,692-694</sup> sin embargo, debe hacerse el máximo esfuerzo para eliminar toda la neoplasia macroscópica, ya que la resección a R0 ofrece resultados de supervivencia superiores.<sup>689,695</sup> Aunque la cirugía citorreductora es el tratamiento habitual, esta recomendación se basa en datos retrospectivos (y, por tanto, no es una recomendación de categoría 1).<sup>694</sup> En general, los procedimientos descritos en esta sección deben formar parte del tratamiento quirúrgico de las pacientes con cáncer de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en un esfuerzo por estadificar completamente a las pacientes y lograr una citorreducción máxima preferible a la resección de toda la neoplasia visible en

circunstancias apropiadas y como mínimo a menos de 1 cm de neoplasia residual si la citorreducción completa no es factible.<sup>696-698</sup> Estos procedimientos también se aplican a muchos de los COMF.

Para las pacientes con cáncer de ovario epitelial de diagnóstico reciente aparentemente confinado a un ovario o a la pelvis, el objetivo de la cirugía es lograr la citorreducción completa de toda la neoplasia genital y evaluar la presencia de neoplasia oculta en la parte superior del abdomen o en el retroperitoneo. Para las pacientes con cáncer de ovario epitelial invasivo de reciente diagnóstico que afecta a la pelvis y la parte superior del abdomen, el objetivo es lograr una citorreducción óptima de toda la neoplasia abdominal, genital y retroperitoneal.

Al entrar en el abdomen, debe realizarse una aspiración de la ascitis o un lavado peritoneal para realizar exámenes citológicos peritoneales. En caso de neoplasia evidente más allá de los ovarios, la evaluación citológica de las muestras de ascitis y/o lavado no alterará el estadio ni el tratamiento. En pacientes con neoplasia aparentemente confinada a un ovario o a la pelvis, deben visualizarse todas las superficies peritoneales, y toda superficie o adherencia peritoneal sospechosa de albergar metástasis debe extirparse o biopsiarse de forma selectiva. En ausencia de zonas sospechosas, deben tomarse biopsias peritoneales aleatorias de la pelvis, los espacios paracóticos y los enveses del diafragma.

Debe realizarse histerectomía y SOB. Aunque se recomienda la histerectomía para la mayoría de las pacientes, se puede considerar la SOU o la SOB con conservación uterina para pacientes seleccionadas con neoplasia en estadio IA/IB aparente que deseen conservar la fertilidad (véase *Opciones de conservación de la fertilidad para neoplasia en estadio I*). Debe hacerse todo lo posible por mantener intacta una masa ovárica encapsulada durante la extirpación.<sup>543,598</sup> Para las pacientes jóvenes que entrarán bruscamente en la menopausia tras la intervención quirúrgica, pueden utilizarse diversas medidas complementarias para



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

ayudar a disminuir los sofocos y otros síntomas, y reducir potencialmente el riesgo de otras enfermedades concomitantes sistémicas que son más probables con la menopausia quirúrgica.<sup>699-702</sup> No se ha demostrado que la THS empeore la supervivencia en pacientes premenopáusicas con cánceres ginecológicos, pero existen datos limitados en perspectiva.<sup>703,704</sup>

En pacientes con neoplasia aparentemente confinada a un ovario o a la pelvis (presunto estadio I/II), debe realizarse una omentectomía para descartar neoplasia en estadio superior. En las pacientes con neoplasia que afecta a la pelvis y a la parte superior del abdomen (estadio III/IV), debe extirparse todo el epiplón afectado.

El uso de la linfadenectomía sistemática es un área de disputa. En el caso de las pacientes en estadio presumiblemente precoz, un ensayo aleatorizado demostró que la linfadenectomía sistemática aórtica y genital mejoró la detección de ganglios metastásicos en comparación con el muestreo ganglionar (ganglios positivos en 9 frente al 22 %;  $P = 0,007$ ), pero no se asoció a una mejora de la SLP o la SG.<sup>705</sup> El tiempo quirúrgico y la proporción de pacientes que necesitaron transfusiones de sangre fue significativamente mayor en las que se sometieron a linfadenectomía sistemática.<sup>705</sup> Sin embargo, los metaanálisis que incluían estudios retrospectivos u observacionales han establecido que la linfadenectomía sistemática mejora la SG en pacientes con neoplasia en estadio precoz, aunque no mejore la SLP.<sup>706,707</sup> De forma similar a este ensayo controlado aleatorizado, otros estudios prospectivos que utilizan linfadenectomía sistemática han hallado que entre el 3 % y el 14 % de las pacientes tenían ganglios linfáticos positivos.<sup>708-712</sup>

En pacientes con cáncer de ovario avanzado, algunos de los primeros estudios prospectivos sugirieron que la linfadenectomía sistemática mejoraba la supervivencia.<sup>713,714</sup> Un ensayo aleatorizado internacional temprano realizado en pacientes con cáncer de ovario epitelial en estadio IIIB-IV (citorreducción óptima) descubrió que la linfadenectomía

sistemática mejoraba la SLP en comparación con la resección de ganglios voluminosos únicamente, aunque la SG no mejoró, los tiempos quirúrgicos fueron más largos y más pacientes necesitaron transfusiones de sangre.<sup>715</sup> Un estudio aleatorizado de pacientes con neoplasia en estadio IA-IV sometidas a revisión quirúrgica descubrió que, aunque la linfadenectomía sistemática aumentaba la detección de metástasis ganglionares en comparación con la resección de ganglios voluminosos únicamente (ganglios positivos encontrados en el 24 % frente al 13 %;  $P = 0,02$ ), esto no se tradujo en una mejora de la SLP o la SG en toda la población o en subpoblaciones basadas en el estadio o el alcance de la resección.<sup>716</sup> Al igual que en otros estudios, la linfadenectomía sistemática se asoció a tiempos quirúrgicos más largos, más pérdidas de sangre y transfusiones y estancias hospitalarias más prolongadas.<sup>716</sup> Más recientemente, un ensayo aleatorizado grande (LION, NCT00712218) descubrió que en pacientes con cáncer de ovario en estadios IIB-IV que presentaban una resección completa a nivel macroscópico y ganglios normales tanto antes como durante la cirugía, la linfadenectomía no mejoraba la SLP ni la SG, y se asociaba a mayores tasas de complicaciones postoperatorias graves y mortalidad en los 60 días posteriores a la cirugía.<sup>717</sup> Sin embargo, los metaanálisis que incluyeron datos de estudios retrospectivos y observacionales han descubierto que la linfadenectomía sistemática mejora la SG en pacientes con neoplasia avanzada, aunque no mejore la SLP.<sup>706,707,718-720</sup>

La disección de los ganglios linfáticos genitales y paraaórticos se recomienda para pacientes con neoplasia confinada a los ovarios afectados o a la pelvis, y para aquellas pacientes con neoplasia más extensa que tienen nódulos tumorales fuera de la pelvis de 2 cm o menos (presunto estadio IIIB). La disección de los ganglios linfáticos paraaórticos debe realizarse separando el tejido ganglionar de la vena cava y la aorta bilateralmente hasta al menos el nivel de la arteria mesentérica inferior y preferiblemente hasta el nivel de los vasos renales. El método preferido



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

de disección de los ganglios linfáticos genitales es la extirpación de los ganglios linfáticos suprayacentes y anterolaterales al vaso ilíaco común, suprayacentes y mediales al vaso ilíaco externo, suprayacentes y mediales a los vasos hipogástricos, y de la fosa obturatrix como mínimo por delante del nervio obturador.<sup>541</sup>

Para las pacientes con neoplasia más extensa fuera de la pelvis (nódulos >2 cm), los ganglios sospechosos y/o agrandados deben ser resecados, si es posible.<sup>715,721</sup> La disección sistemática de los ganglios linfáticos y la resección de los ganglios clínicamente negativos no es necesaria para estas pacientes porque los resultados no cambiarán la estadificación y el procedimiento no parece afectar a la SG, según los resultados de los ensayos aleatorizados (descritos anteriormente).<sup>715-717</sup>

Algunos cirujanos clasifican la citorreducción en función del número de procedimientos. Los procedimientos que pueden considerarse para una citorreducción quirúrgica óptima (en todos los estadios) incluyen: resección intestinal y/o apendicectomía, extirpación del diafragma u otras superficies peritoneales, esplenectomía, cistectomía parcial y/o ureteroneocistostomía, hepatectomía parcial, gastrectomía parcial, colecistectomía y/o pancreatectomía distal.<sup>690,695,722</sup>

Se recomienda la resección extensiva de las metástasis de la parte superior del abdomen como parte de la citorreducción en pacientes que puedan tolerar esta cirugía, ya que se asocia a una mejora de la SLP y la SG.<sup>690,695</sup>

Pacientes seleccionadas con neoplasia residual de bajo volumen tras citorreducción quirúrgica por cáncer epitelial invasivo de ovario o peritoneal en estadio II o III son candidatas potenciales para tratamiento IP.<sup>723,724</sup> En estas pacientes, debe considerarse la colocación de un catéter IP con la cirugía inicial.<sup>588</sup>

#### Consideraciones quirúrgicas para los tumores mucinosos

Dado que los tumores mucinosos invasivos primarios de ovario son infrecuentes, es importante establecer el sitio primario en pacientes con estos tumores. Por lo tanto, debe evaluarse cuidadosamente el tubo digestivo y el tubo gastrointestinal para descartar un tumor primario gastrointestinal oculto con metástasis ováricas, y solo es necesario realizar una apendicectomía en pacientes con una neoplasia ovárica mucinosa presunta o confirmada si parece ser anormal.<sup>725-727</sup> Un apéndice normal no requiere resección quirúrgica en este contexto.

#### Consideraciones quirúrgicas para los tumores ováricos epiteliales límitrofes (LMP)

Aunque los datos muestran un aumento de la estadificación con la linfadenectomía, otros datos muestran que la linfadenectomía no afecta a la SG.<sup>728-735</sup> Sin embargo, la omentectomía y las biopsias múltiples de peritoneo (las localizaciones más frecuentes de las metástasis peritoneales) pueden elevar el estadio de las pacientes y afectar al pronóstico,<sup>734,736-741</sup> aunque algunos estudios retrospectivos no encontraron asociación con el pronóstico.<sup>729,742-744</sup>

#### **Procedimientos quirúrgicos paliativos auxiliares**

Las pacientes que presentan síntomas pueden beneficiarse de procedimientos paliativos auxiliares realizados durante la cirugía citorreductora primaria o secundaria. Las decisiones sobre el uso de procedimientos auxiliares deben tomarse en conjunto con un cirujano oncoginecólogo o un profesional familiarizado con los patrones de recidiva del cáncer de ovario. Los procedimientos quirúrgicos paliativos que pueden ser apropiados en determinadas pacientes incluyen paracentesis o inserción de un catéter peritoneal permanente, toracocentesis, pleurodesis, toracoscopia asistida por video o inserción de un catéter pleural, nefrostomía o uso de endoprótesis ureterales, sonda de



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

gastrostomía, endoprótesis intestinales o alivio quirúrgico de la obstrucción intestinal.

#### Análisis de muestras quirúrgicas

Como se describe en la sección titulada *Diagnóstico, anatomopatología y estadificación*, las muestras quirúrgicas deben someterse a una evaluación anatomico-patológica para determinar/confirmar el diagnóstico, determinar el subtipo histológico y determinar el estadio. Las pruebas moleculares también son apropiadas para la mayoría de las pacientes; consulte la sección *Pruebas moleculares* más arriba para obtener recomendaciones detalladas.

#### Tratamiento primario para pacientes derivadas con diagnóstico de cirugía previa

Para las pacientes remitidas con un cáncer de ovario recién diagnosticado tras una intervención quirúrgica reciente, el tratamiento primario depende de los hallazgos observados durante los estudios de diagnóstico y la evaluación realizados por un oncoginecólogo, incluido el tipo de cáncer, el estadio aparente y la extensión de la neoplasia residual. En los casos de cáncer epitelial sin evidencia de neoplasia residual en los estudios de diagnóstico, no es necesaria una nueva estadificación quirúrgica si se planifica quimioterapia adyuvante. Para subtipos seleccionados, la observación es una alternativa a la quimioterapia adyuvante en pacientes con estadio IA/IB (Tabla 2). Para las pacientes con estos subtipos y presunto estadio IA/IB (y sin indicios de neoplasia residual), puede considerarse la estadificación quirúrgica si la paciente fuera candidata a observación o a un número reducido de ciclos de quimioterapia adyuvante. En estos casos, la observación tras la estadificación quirúrgica completa es una opción siempre que los resultados confirmen la neoplasia en estadio IA/IB. Sin embargo, si la estadificación quirúrgica indica un estadio superior de la neoplasia, suele recomendarse la quimioterapia adyuvante, en función del tipo específico de cáncer. En

algunos casos en los que se presume un estadio IA-IC y no se detectan signos de neoplasia residual en los estudios de diagnóstico, las pacientes pueden optar por una estadificación quirúrgica para confirmar si pueden recibir tratamiento de mantenimiento tras la quimioterapia adyuvante.

Como se comenta más adelante, las opciones de mantenimiento con bevacizumab e inhibidores de PARP solo se recomiendan para pacientes con neoplasia en estadios II-IV, por lo que las pacientes con presunta neoplasia en estadios IA-IC pueden estar especialmente interesadas en la estadificación quirúrgica para determinar si aumenta el estadio y, por tanto, si son aptas y/o necesitan terapia de mantenimiento.

Para las pacientes con cáncer epitelial e indicios de neoplasia residual en los estudios de diagnóstico, se recomienda la cirugía de citorreducción tumoral si la neoplasia residual parece resecable. Tras la cirugía citorreductora, las recomendaciones de tratamiento adyuvante dependen del tipo de cáncer y del estadio. Si la neoplasia residual parece irresecable, las pacientes deben tratarse con QTNA y CCI y podría considerarse la quimioterapia adyuvante postoperatoria (véanse las secciones *Quimioterapia neoadyuvante* y *Cirugía citorreductora de intervalo*).

#### Tratamiento tras cirugía primaria

En las NCCN Guidelines para el cáncer de ovario, el tratamiento adyuvante se define como fármacos u otras formas de tratamiento complementario tras la cirugía del cáncer destinados a disminuir el riesgo de recidiva de la neoplasia o a tratar principalmente la neoplasia residual, ya sea macroscópica o microscópica, tras la citorreducción quirúrgica. La mayoría de las pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario deben recibir quimioterapia sistémico adyuvante tras la cirugía primaria. La observación postoperatoria es una opción para pacientes seleccionadas con neoplasia en estadio I, en función del tipo histológico del cáncer y del subestadio, como se muestra



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

en la Tabla 2. La observación se considera una opción en estos grupos selectos de pacientes en estadio I, bien porque la supervivencia es superior al 90 % solo con tratamiento quirúrgico, bien porque para la neoplasia de bajo riesgo en determinados tipos de cáncer no se ha demostrado que la quimioterapia adyuvante aporte un beneficio clínico claro en comparación con la observación sola para aquellos que han tenido una estadificación quirúrgica completa.<sup>745-751</sup> Además, por lo general, la observación postoperatoria solo debe considerarse en pacientes a los que se les ha resecado toda la neoplasia y se ha realizado una estadificación quirúrgica completa para descartar la posibilidad de neoplasia clínicamente oculta que daría lugar a una estadificación superior. Para algunos de los tipos de cáncer epitelial menos frecuentes (por ejemplo, mucinoso, endometrioide de grado 1, seroso de bajo grado), no se ha demostrado el beneficio del tratamiento sistémico adyuvante y la observación es una opción (Tabla 2). Si el análisis de una biopsia o de una muestra quirúrgica muestra un tipo de cáncer no epitelial, como tumores del estroma de los cordones sexuales o de células germinales, la paciente debe tratarse según vías separadas específicas para cánceres no epiteliales (véase *Tipos de cáncer de ovario menos frecuentes: Tumores malignos del estroma de los cordones sexuales y Tumores malignos de células germinales* en el algoritmo). Consulte las secciones siguientes sobre estos tipos de cáncer menos frecuentes.

Se ha probado una gran variedad de pautas y enfoques en ensayos prospectivos aleatorizados como tratamiento postoperatorio para pacientes con cáncer de ovario recién diagnosticado. La mayoría de estos pautas han incluido quimioterapia intravenosa (i.v.), pero también se ha probado la administración de quimioterapia IP, así como fármacos dirigidos y fármacos de otras clases. Ensayos recientes han demostrado que la terapia de mantenimiento tras la quimioterapia postoperatoria con

derivados del platino puede tener un impacto positivo en la SLP en pacientes con neoplasia avanzada, por lo que la integración de la terapia de mantenimiento como parte del tratamiento postoperatorio está aumentando en prevalencia e importancia.<sup>752-755</sup> La selección del tratamiento postoperatorio inmediato debe basarse en los criterios de elegibilidad para la terapia de mantenimiento. Esto se trata con más detalle en la sección titulada *Opciones tras la quimioterapia de primera línea*.

De acuerdo con los resultados de ensayos aleatorizados de fase III, las NCCN Guidelines incluyen varias opciones para el tratamiento postoperatorio (en un plazo de 6 semanas) en pacientes con cánceres epiteliales avanzados: quimioterapia i.v. con derivados del platino, quimioterapia i.v./IP con derivados del platino y quimioterapia IP con derivados del platino más bevacizumab, como se indica en la tabla 3. Las opciones específicas y los datos de respaldo para cada una de estas categorías de tratamiento se describen con más detalle en las secciones siguientes. Para la neoplasia en estadio I, los datos son más limitados y, aunque las NCCN Guidelines incluyen algunas opciones de quimioterapia i.v. con derivados del platino, la quimioterapia IP/i.v. y el uso de bevacizumab no son enfoques recomendados para la neoplasia en estadio I (Tabla 2). Las opciones específicas para la neoplasia en estadio I también se tratan en una sección posterior. Para determinados tipos de cáncer menos frecuentes, existen opciones de tratamiento adyuvante adicionales recomendados, entre los que se incluyen opciones adicionales de quimioterapia, pautas de quimioterapia/bevacizumab (solo estadios II-IV) y hormonoterapias (Tabla 2 y Tabla 3). Encontrará más información sobre estas opciones en secciones posteriores para COMF específicos.

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

**Tabla 2: Opciones de tratamiento recomendadas por la NCCN tras la cirugía primaria inicial para la neoplasia en estadio I, tipos de cáncer epiteliales**

| Tipo de cáncer                 | Estadificación anatomopatológica <sup>a</sup> | Opciones recomendadas (categoría 2A, a menos que se indique lo contrario) |  |  |
|--------------------------------|---|---|--|--|
|                                |   | Observación   | Quimioterapia habitual i.v. con derivados del platino <sup>b</sup> | Otro tratamiento sistémico adyuvante   |
| Carcinoma seroso de alto grado | Estadio IA/B/C                                | --  | Sí   | --   |
| Endometriode de grado 2        | Estadio IA-IB                                 | Sí  | Sí   | --   |
| Endometriode de grado 3        | Estadio IA/B/C                                | --  | Sí   | --   |
| Carcinosarcoma                 | Estadio IA/B/C                                | --  | Sí   | Carboplatino/ifosfamida<br>Cisplatino/ifosfamida<br>Paclitaxel/ifosfamida (categoría 2B) |
| Carcinoma de células claras    | Estadio IA                                    | Sí  | Sí   | --   |
| Carcinoma de células claras    | Estadio IB-IC                                 | --  | Sí   | --   |
| Carcinoma mucinoso             | Estadio IA-IB                                 | Sí  | --   | --   |
| Carcinoma mucinoso             | Estadio IC                                    | Sí  | Sí   | 5-FU/leucovorina/oxaliplatin<br>Capecitabina/oxaliplatin                                 |
| Endometriode de grado 1        | Estadio IA-IB                                 | Sí  | --   | --   |
| Endometriode de grado 1        | Estadio IC                                    | Sí (categoría 2B)   | Sí   | Hormonoterapia (categoría 2B) <sup>c</sup>   |
| Carcinoma seroso de bajo grado | Estadio IA-IB                                 | Sí  | --   | --   |
| Carcinoma seroso de bajo grado | Estadio IC                                    | Sí (categoría 2B)   | Sí   | Hormonoterapia (categoría 2B) <sup>c</sup>   |

--, no recomendado; FU, fluorouracilo; i.v., intravenoso

<sup>a</sup> Estadio confirmado por un procedimiento quirúrgico completo de estadificación y análisis patológico.

<sup>b</sup> Las opciones de pauta terapéutica para todos los tipos de cáncer incluyen Paclitaxel 175/carboplatino, Docetaxel/carboplatino, Carboplatino/doxorubicina liposomal, como se indica en la Tabla 8. No se incluyen opciones para los mayores de 70 años, con una puntuación de estado funcional baja o con enfermedades concomitantes.

<sup>c</sup> Las opciones de hormonoterapia incluyen inhibidores de la aromatasa [anastrozol, letrozol, exemestano], acetato de leuprolida o tamoxifeno.

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

**Tabla 3. Opciones de tratamiento recomendadas por la NCCN tras la cirugía primaria inicial en los estadios II-IV<sup>a</sup>**

| <b>Tipo de cáncer</b>       | <b>Opciones recomendadas (categoría 2A, a menos que se indique lo contrario)</b>       |   |
|-----------------------------|--|---|
|                             | <b>Quimioterapia habitual i.v. con derivados del platino ± bevacizumab<sup>b</sup></b> | <b>Otros</b>  |
| Seroso de alto grado        | Sí   | IP/i.v. paclitaxel/cisplatino (solo en estadio III con citorreducción óptima)   |
| Endometrioide de grado 2/3  | Sí   | IP/i.v. paclitaxel/cisplatino (solo en estadio III con citorreducción óptima)   |
| Carcinosarcoma              | Sí   | IP/i.v. paclitaxel/cisplatino (solo en estadio III con citorreducción óptima)<br>Carboplatino/ifosfamida<br>Cisplatino/ifosfamida<br>Paclitaxel/ifosfamida (categoría 2B) |
| Carcinoma de células claras | Sí   | IP/i.v. paclitaxel/cisplatino (solo en estadio III con citorreducción óptima)   |
| Carcinoma mucinoso          | Sí   | 5-FU/leucovorina/oxaliplatin ± bevacizumab (categoría 2B para bevacizumab)<br>Capecitabina/oxaliplatin ± bevacizumab (categoría 2B para bevacizumab)                      |
| Seroso de bajo grado        | Sí   | Hormonoterapia (inhibidores de la aromatasa [anastrozol, letrozol, exemestano], acetato de leuprorelin, tamoxifeno) (categoría 2B)  |
| Endometrioide de grado 1    | Sí   | Hormonoterapia (inhibidores de la aromatasa [anastrozol, letrozol, exemestano], acetato de leuprorelin, tamoxifeno) (categoría 2B)  |

FU, fluorouracilo; IP, intraperitoneal; i.v., intravenoso.

<sup>a</sup> No incluir opciones para las personas mayores de 70 años, con una puntuación de estado funcional baja o con enfermedades concorrentes.

<sup>b</sup> Paclitaxel 175/carboplatino, Paclitaxel semanal/carboplatino semanal, Docetaxel/carboplatino, Carboplatino/doxorubicina liposomal, Paclitaxel semanal/carboplatino cada 3 semanas (c/3 semanas), Paclitaxel/carboplatino/bevacizumab + bevacizumab de mantenimiento (ICON-7 y GOG-218), como se muestra en la Tabla 4 y la Tabla 11.

Para todas las pacientes, los objetivos del tratamiento postoperatorio y las consideraciones para la selección y el manejo durante el tratamiento deben discutirse antes del inicio del tratamiento. En cuanto a todos los aspectos de su diagnóstico y tratamiento del cáncer de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal, debe animarse a las pacientes a participar en ensayos clínicos. Se han propuesto ensayos de químiosensibilidad/resistencia y/u otros biomarcadores para fundamentar las decisiones relacionadas con la quimioterapia futura en situaciones en las que se dispone de múltiples opciones de quimioterapia equivalentes, pero el nivel de evidencia actual no es suficiente para sustituir a la quimioterapia habitual (categoría 3).

Antes de recomendar la quimioterapia, deben cumplirse los requisitos de función orgánica adecuada y estado funcional.

Durante el tratamiento farmacológico, se debe observar atentamente y tratar a las pacientes para detectar cualquier complicación. Deben controlarse los análisis de bioquímica sanguínea adecuados. Deben realizarse reducciones de dosis apropiadas y modificaciones de la quimioterapia en función de los efectos secundarios sufridos y de los objetivos del tratamiento. Valorar la posibilidad de enfriar el cuero



# National Comprehensive Cancer Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

cabelludo para reducir la incidencia de alopecia en pacientes que reciben quimioterapia con altas tasas de alopecia.<sup>756</sup>

### Opciones de quimioterapia intravenosa

La comparación de pautas de quimioterapia intravenosa para el tratamiento postoperatorio del cáncer de ovario recién diagnosticado ha sido objeto de numerosos ensayos prospectivos aleatorizados. La mayoría de estos ensayos no han logrado mostrar diferencias significativas entre las pautas en los resultados de eficacia (p. ej., SLP, SG), pero muchos han mostrado diferencias en el perfil de toxicidad, la capacidad para completar el tratamiento planificado y la CdV. Por este motivo, las NCCN Guidelines incluyen una serie de opciones

recomendadas para la quimioterapia i.v. postoperatoria en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario de diagnóstico reciente. Las opciones recomendadas por la NCCN para la quimioterapia i.v. con derivados del platino para tratar la neoplasia epitelial en estadios II-IV se resumen en la tabla 4, junto con la lista de ensayos que probaron estas pautas (última columna). Las tablas 5, 6 y 7 resumen los resultados de los ensayos aleatorizados que probaron estas pautas recomendadas. La pauta terapéutica más utilizada, paclitaxel 175/carboplatino, se ha considerado la quimioterapia postoperatoria habitual para el cáncer de ovario durante muchos años, por lo que existen muchos estudios en los que se ha probado (Tabla 5, Tabla 6 y Tabla 7). A continuación se resumen los antecedentes que avalan estas opciones.

**Tabla 4. Quimioterapia intravenosa: Opciones recomendadas por la NCCN para los estadios II-IV, todos los tipos de cáncer epiteliales<sup>a,b</sup>**

| Denominación abreviada de la pauta terapéutica | Dosificación detallada por ciclo <sup>c</sup>   | Duración del ciclo, semanas | N.º de ciclos  | Categoría <sup>d</sup> | Categoría de preferencia | Ensayos aleatorizados   |
|--|---|-----------------------------|----------------|------------------------|--------------------------|---|
| Paclitaxel 175/carboplatino                    | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. durante 3 horas seguido de carboplatino ABC 5-6 <sup>e</sup> i.v. durante 30-60 minutos el día 1                                  | 3                           | 6              | 2A                     | Preferido                | Consulte las Tablas 5 y 6.  |
| Paclitaxel semanal/carboplatino semanal        | Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. durante 1 hora seguido de carboplatino ABC 2 i.v. durante 30 minutos, semanal  | 3                           | 6 (18 semanas) | 2A                     | Otras recomendaciones    | MITO-7 <sup>757</sup><br>ICON8 <sup>758,759</sup>                                   |
| Paclitaxel semanal/carboplatino cada 3 semanas | Paclitaxel de dosis densa, 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. durante 1 hora los días 1, 8 y 15 seguido de carboplatino ABC 5-6 <sup>e</sup> i.v. durante 30-60 minutos el día 1 | 3                           | 6              | 2A                     | Otras recomendaciones    | ICON8 <sup>758,759</sup><br>JGOG-3016 <sup>760-762</sup><br>GOG-0262 <sup>763</sup> |
| Carboplatino/doxorrubicina liposomal           | Carboplatino ABC 5 i.v. durante 30-60 minutos + doxorrubicina liposomal pegilada 30 mg/m <sup>2</sup> i.v. durante 1 hora <sup>f</sup>                                  | 4                           | 6              | 2A                     | Otras recomendaciones    | MITO-2 <sup>764</sup>   |



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

|                            |   |   |   |    |                          |                         |
|----------------------------|---|---|---|----|--------------------------|-------------------------|
| Docetaxel/<br>carboplatino | Docetaxel 60-75 mg/m <sup>2</sup> i.v. durante 1 hora<br>seguido de carboplatino ABC 5-6 i.v. durante<br>30-60 minutos el día 1 | 3 | 6 | 2A | Otras<br>recomendaciones | SCOTROC1 <sup>765</sup> |
|----------------------------|---|---|---|----|--------------------------|-------------------------|

ABC: área bajo la curva; i.v.: intravenoso; c/3 semanas, cada 3 semanas.

<sup>a</sup> Incluye carcinoma seroso de alto grado, endometrioide de grado 2/3 y de células claras; estadio IC solo para carcinoma mucinoso, seroso de bajo grado y endometrioide de grado 1.

<sup>b</sup> Estas opciones son principalmente para pacientes de ≤70 años, con buen estado funcional y sin enfermedades concomitantes. Para las pacientes >70 años, con una puntuación de estado funcional baja o con enfermedades concomitantes, véanse las opciones de tratamiento alternativas comentadas en la sección titulada *Opciones para pacientes >70 años, con enfermedades concomitantes o una puntuación de estado funcional baja*.

<sup>c</sup> Puede ser necesario ajustar los tiempos de infusión en pacientes con reacción(es) de hipersensibilidad previa(s). Véase *Tratamiento de reacciones medicamentosas* en el algoritmo.

<sup>d</sup> Categoría de prueba y consenso de NCCN:

<sup>e</sup> Tenga en cuenta que la dosificación del carboplatino puede revisarse en función de los cambios en la metodología de la creatinina sérica (consulte la declaración de dosificación del carboplatino de la FDA). El ABC de entre 5 y 6 para el carboplatino refleja el tratamiento actual.

<sup>f</sup> Para el primer ciclo de doxorrubicina liposomal pegilada, infundir a 1 mg/min y asegurarse de que la paciente no presenta ninguna reacción.

**Tabla 5. Quimioterapia intravenosa: Ensayos aleatorizados que comparan paclitaxel 175/carboplatino<sup>a</sup> con otras biterapias<sup>b</sup>**

| Ensayo                                  | Estadio | N <sup>c</sup> | Tratamiento sistémico de primera línea <sup>d</sup>                                   |                             |               | Eficacia <sup>e</sup>                                    | Seguridad/CdV <sup>f</sup>   |
|---|---------|----------------|---|-----------------------------|---------------|--|--|
|   |         |                | Dosificación por ciclo  | Duración del ciclo, semanas | N.º de ciclos |  |  |
| ECA neerlandés/danés <sup>766,767</sup> | IIB-IV  | 208            | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D1 + cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> D1              | 3                           | 6             | NS   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más náuseas, vómitos, neurotoxicidad periférica</li> <li>Menos granulocitopenia y trombocitopenia</li> </ul>  |
| GOG-158 <sup>f, 768</sup>               | III     | 792            | Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> D1 + cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> D1              | 3                           | 6             | NS   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más efectos secundarios gastrointestinales, renales y metabólicos;</li> <li>Menos trombocitopenia</li> </ul>  |
| AGO-OVAR-3 <sup>769-771</sup>           | IIB-IV  | 798            | Paclitaxel 185 mg/m <sup>2</sup> D1 <sup>g</sup> + cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> D1 | 3                           | 6             | NS   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más náuseas/vómitos, inapetencia, fatiga y neurotoxicidad</li> <li>Menor hematotoxicidad</li> <li>Peor CdV general, estado físico, funcionamiento de roles, funcionamiento cognitivo</li> </ul> |
| ChiCTR-TRC-11001333 <sup>772</sup>      | II-IV   | 182            | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D1 + nedaplatino 80 mg/m <sup>2</sup> D1             | 3                           | 6             | ITT: NS<br>Estadios III-IV: mejor SLP (P = 0,02); SG NSD | <ul style="list-style-type: none"> <li>Menos leucopenia de grado 3-4</li> </ul>  |

D: día (del ciclo); GI: gastrointestinal; ECA: ensayo controlado aleatorizado; ITT: población por intención de tratar; NS: sin diferencias significativas entre los grupos; CdV: calidad de vida.

<sup>a</sup> Cada uno de los ensayos utilizó la siguiente pauta terapéutica como comparador: Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino ABC 5-6, ambos D1, cada 3 semanas (c/3 semanas) durante 6 ciclos.

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

<sup>b</sup> Biterapias no recomendadas en las NCCN Guidelines.

<sup>c</sup> N muestra el número total de pacientes aleatorizados, incluidos los del grupo testigo de Paclitaxel 175/carboplatino.

<sup>d</sup> Pauta terapéutica de prueba comparada con Paclitaxel 175/carboplatino.

<sup>e</sup> Resultados de eficacia en comparación con Paclitaxel 175/carboplatino; NS indica que no hay diferencias significativas entre las pautas en cuanto a SLP y/o SG.

<sup>f</sup> Toxicidad o calidad de vida en comparación con Paclitaxel 175/carboplatino.

**Tabla 6. Quimioterapia intravenosa: Ensayos aleatorizados que comparan Paclitaxel 175/carboplatino<sup>a</sup> con triterapias y cuadriterapias**

| Ensayo                            | Estadio | N <sup>b</sup> | Tratamiento sistémico de primera línea <sup>c</sup>  |                             |                | Eficacia <sup>d</sup> | Seguridad/CdV <sup>e</sup>   |
|-----------------------------------|---------|----------------|--|-----------------------------|----------------|-----------------------|--|
|                                   |         |                | Dosificación por ciclo   | Duración del ciclo, semanas | N.º de ciclos  |                       |  |
| ICON3 <sup>773</sup>              | IC-IV   | 653            | Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> D1<br>+ doxorrubicina 50 mg/m <sup>2</sup> D1<br>+ cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> D1   | 3                           | 6              | NS                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más náuseas/vómitos, fiebre</li> <li>Menos neuropatía sensorial</li> </ul>  |
| ECA HeCOG <sup>774</sup>          | IIC-IV  | 247            | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D1<br>+ carboplatino ABC 7 D1 ciclos 1, 3, 5 <sup>h</sup><br>+ cisplatino a 75 mg/m <sup>2</sup> D1 ciclos 2, 4, 6                | 3                           | 6              | NS                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Náuseas/vómitos más intensos</li> </ul>   |
| ECA AGO-OCSG <sup>775</sup>       | IIB-IV  | 1282           | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D1<br>+ carboplatino ABC 5 D1<br>+ epirrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> D1   | 3                           | 6              | NS                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más náuseas/emesis, mucositis, infecciones y efectos secundarios hematológicos de grado 3-4</li> <li>Peor calidad de vida</li> </ul>  |
| NCT00102375 <sup>776</sup>        | IIB-IV  | 1308           | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D1 ciclos 1-6<br>+ carboplatino ABC 5 D1 ciclos 1-6<br>+ topotecán 1,25 mg/m <sup>2</sup> D1-5 ciclos 7-10                        | 3                           | ≤10            | NS                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más efectos secundarios hematológicos de grado 3-4 e infecciones de grado 3-4</li> </ul>  |
| GOG-0182-ICON5 <sup>777,778</sup> | III-IV  | 4312           | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D1<br>+ carboplatino ABC 5 D1<br>+ gemcitabina 800 mg/m <sup>2</sup> D1   | 3                           | 8 <sup>i</sup> | NS                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más neutropenia, trombocitopenia, anemia, fiebre/infección, hepatotoxicidad, neuropatía periférica, efectos secundarios GI</li> </ul> |
|                                   |         |                | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D1<br>+ carboplatino ABC 5 D1<br>+ doxorrubicina liposomal pegilada 30 mg/m <sup>2</sup> D1 ciclos 1, 3, 5, 7                     | 3                           | 8 <sup>i</sup> | NS                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más neutropenia, trombocitopenia, anemia, fiebre/infección, efectos secundarios GI</li> </ul>   |
|                                   |         |                | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D1 ciclos 5-8<br>+ carboplatino ABC 5 D3 ciclos 1-4, ABC 6 D1 ciclos 5-8<br>+ topotecán 1,25 mg/m <sup>2</sup> /d D1-3 ciclos 1-4 | 3                           | 8 <sup>i</sup> | NS                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más anemia, hepatotoxicidad</li> <li>Menos neuropatía periférica</li> </ul>   |
|                                   |         |                | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D1 ciclos 5-8<br>+ carboplatino ABC 6 D8 ciclos 1-4, D1 ciclos 5-8<br>+ gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> /d D1, 8 ciclos 1-4    | 3                           | 8 <sup>i</sup> | NS                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más trombocitopenia, anemia, hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar</li> <li>Menos neuropatía periférica</li> </ul>                      |

# **NCCN Guidelines, versión 2.2023**

## **Cáncer de ovario**

| Ensayo  | Estadio | N <sup>b</sup> | Tratamiento sistémico de primera línea <sup>c</sup>  |                             |                | Eficacia <sup>d</sup>        | Seguridad/CdV <sup>e</sup>  |
|---|---------|----------------|--|-----------------------------|----------------|------------------------------|---|
|   |         |                | Dosificación por ciclo   | Duración del ciclo, semanas | N.º de ciclos  |                              |   |
| Bolis et al, 2010 <sup>779</sup>                    | III-IV  | 326            | Topotecán 1,0 mg/m <sup>2</sup> D1-3<br>+ paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D3<br>+ carboplatino ABC 5 D3   | 3                           | 6              | NS                           | • Más fatiga, anemia, leucopenia, neutropenia   |
| du Bois et al, 2010 <sup>780</sup>                  | I-IV    | 1742           | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D1<br>+ carboplatino ABC 5 D1<br>+ gemcitabina 800 mg/m <sup>2</sup> D1, D8   | 3                           | 6              | Peor SLP (P=0,0044)<br>SG NS | • Más hematotoxicidad de grado 3-4, fatiga<br>• Peor calidad de vida  |
| OV-16/<br>EORTC-55012/<br>GEICO-0101 <sup>781</sup> | IIB-IV  | 819            | Cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> D1 ciclos 1-4<br>+ topotecán 0,75 mg/m <sup>2</sup> D 1-5 ciclos 1-4<br>+ paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D1 ciclos 5-8<br>+ carboplatino ABC 5 D1 ciclos 5-8 | 3                           | 8 <sup>i</sup> | NS                           | • Más efectos secundarios hematológicos, episodios tromboembólicos, náuseas, vómitos y hospitalizaciones<br>• Menos efectos neurosensoriales y reacciones alérgicas |
| NSGO, EORTC<br>GCG y NCIC<br>CTG <sup>782</sup>     | IIB-IV  | 887            | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> D1<br>+ carboplatino ABC 5 D1<br>+ epirrubicina 75 mg/m <sup>2</sup>  | 3                           | 6-9            | NS                           | • Más anemia, neutropenia febril, uso de G-SCF, náuseas, vómitos, mucositis<br>• Menos reacciones alérgicas, artralgia, mialgia<br>• Peor calidad de vida           |

ABC: área bajo la curva; D: día (del ciclo); NS: sin diferencias significativas entre los grupos; CdV: calidad de vida.

<sup>a</sup> Cada uno de los ensayos utilizó la siguiente pauta terapéutica como comparador: Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino ABC 5-6, ambos D1, cada 3 semanas (c/3 semanas) durante 6 ciclos.

<sup>b</sup> N muestra el número total de pacientes aleatorizados, incluidos los del grupo testigo de Paclitaxel 175/carboplatino.

<sup>c</sup> Pauta terapéutica de prueba comparada con Paclitaxel 175/carboplatino.

<sup>d</sup> Resultados de eficacia en comparación con Paclitaxel 175/carboplatino; NS indica que no hay diferencias significativas entre las pautas en cuanto a SLP y/o SG.

<sup>e</sup> Toxicidad o calidad de vida en comparación con Paclitaxel 175/carboplatino.

<sup>f</sup> La dosis de carboplatino en el grupo testigo de GOG-158 fue ABC 7,5 (en lugar de ABC 5-6).

<sup>g</sup> La dosis de paclitaxel en el grupo testigo de AGO-OVAR-3 fue de 185 mg/m<sup>2</sup> (en lugar de 175 mg/m<sup>2</sup>).

<sup>h</sup> La dosis de carboplatino en el grupo testigo de HeCOG fue ABC 7 (en lugar de ABC 5-6).

<sup>i</sup> En GOG-0182-ICON5, también se utilizaron 8 ciclos para el grupo testigo de carboplatino/paclitaxel.

<sup>j</sup> En OV-16, también se utilizaron 8 ciclos para el grupo testigo de paclitaxel/carboplatino.

# **NCCN Guidelines, versión 2.2023**

## **Cáncer de ovario**

**Tabla 7. Quimioterapia intravenosa: Ensayos aleatorizados que comparan Paclitaxel 175/Carboplatino<sup>a</sup> con otras pautas recomendadas**

| Ensayo                                      | Estadio | N <sup>b</sup> | Tratamiento sistémico de primera línea <sup>c</sup>  |  | Duración del ciclo, semanas | N.º de ciclos    | Eficacia <sup>d</sup><br>CRI [IC del 95 %]                                    | Seguridad/CdV <sup>e</sup>   |
|---|---------|----------------|--|--|-----------------------------|------------------|---|--|
|   |         |                | Dosificación por ciclo   |  |                             |                  |   |  |
| ICON3 <sup>773</sup>                        | IC-IV   | 943            | Carboplatino ABC $\geq 5^f$ D1   |  | 3                           | 6                | NS  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Menos alopecia grado 3-4, fiebre grado 3-4, neuropatía sensorial grado 2-3, neuropatía motora grado 3-4</li> </ul>  |
| SCOTROC1 <sup>765</sup>                     | IC-IV   | 1077           | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> D1 + carboplatino ABC 5 D1  |  | 3                           | 6 <sup>g</sup>   | NS  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más GI, edema periférico, reacciones alérgicas, cambios en las uñas</li> <li>Menores efectos secundarios neurosensoriales y neuromotores, artralgia, alopecia, dolor abdominal</li> <li>CdV: NS global</li> </ul> |
| MITO-2<br>NCT00326456 <sup>764</sup>        | IC-IV   | 820            | Carboplatino ABC 5 D1 + doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m <sup>2</sup> D1                                    |  | 3                           | 3-6 <sup>i</sup> | NS  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más anemia, trombocitopenia, efectos secundarios cutáneos, estomatitis</li> <li>Menos neuropatía, alopecia, diarrea</li> <li>CdV: menos diarrea después de 3 ciclos e inapetencia después de 3 ciclos</li> </ul>  |
| MITO-7<br>NCT00660842 <sup>757</sup>        | IC-IV   | 822            | Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 + carboplatino ABC 2 D1, D8, D15                                       |  | 3                           | 6                | NS  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más toxicidad pulmonar</li> <li>Menos neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, neuropatía, caída del cabello, vómitos</li> <li>Mejor calidad de vida</li> </ul>  |
| JGOG-3016<br>NCT00226915 <sup>760,761</sup> | II-IV   | 637            | Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> D1, 8, 15 <sup>h</sup> + carboplatino ABC 6 D1                                     |  | 3                           | 6                | Mejor SLP: 0,76 [0,62-0,91]; P=0,0037<br>Mejor SG: 0,79, [0,63-0,99]; P=0,039 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más anemia de grado 3-4</li> <li>CdV global NS; peor CdV en la subescala FACT-T</li> </ul>  |
| GOG-0262<br>NCT01167712 <sup>763</sup>      | II-IV   | 112            | Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> D1, 8, 15 + carboplatino ABC 6 D1  |  | 3                           | 6                | Mejor SLP: 0,62 [0,40-0,95]; P=0,03   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más anemia y neuropatía sensorial</li> <li>Menos neutropenia</li> <li>Peor calidad de vida en FACT-O TOI</li> </ul>   |
|   |         | 580            | Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> D1, 8, 15 + carboplatino ABC 6 D1 + bevacizumab 15 m/kg D1 ciclos 2-6 <sup>j</sup> |  | 3                           | 6                | NS  |  |
| ICON8<br>NCT01654146 <sup>758,759</sup>     | IC-IV   | 1566           | Paclitaxel i.v. 80 mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 + carboplatino i.v. ABC 5-6 D1                                    |  | 3                           | 6                | NS  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Más EA de grado 3-4, entre otros, neutropenia sin complicaciones, anemia</li> <li>Peor calidad de vida global</li> </ul>  |



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

PLEASE NOTE that use of this NCCN Content is governed by the End-User License Agreement, and you MAY NOT distribute this Content or use it with any artificial intelligence model or tool.  
Printed by Eliya Shachar on 10/6/2025 1:21:47 PM. Copyright © 2025 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

|  |  |  |   |   |    |   |
|--|--|--|---|---|----|---|
|  |  | Paclitaxel i.v. 80 mg/m <sup>2</sup> D1, D8, D15 + carboplatino i.v. ABC 2 D1, D8, D15 | 3 | 6 | NS | <ul style="list-style-type: none"><li>• Más EA de grado 3-4, entre otros, neutropenia sin complicaciones, reacción de hipersensibilidad al carboplatino</li><li>• Peor calidad de vida global</li></ul> |
|--|--|--|---|---|----|---|

EA: evento adverso; ABC: área bajo la curva; D: día (del ciclo); NS: sin diferencias significativas entre los grupos; CdV: calidad de vida.<sup>a</sup> Salvo que se indique lo contrario, cada uno de los ensayos enumerados utilizó la siguiente pauta como comparador: Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> D1 + carboplatino ABC 5-6 D1, cada 3 semanas (c/3 semanas) durante 6 ciclos.

<sup>b</sup> N muestra el número total de pacientes aleatorizados, incluidos los del grupo testigo de Paclitaxel 175/carboplatino.

<sup>d</sup> Pauta terapéutica comparada con Paclitaxel 175/carboplatino.

<sup>a</sup> Resultados de eficacia en comparación con Paclitaxel 175/carboplatino; NS indica que no hay diferencias significativas entre las pautas en cuanto a SLP y/o SG. El cociente de riesgos instantáneos (CRI) con un intervalo de confianza (IC) del 95 % y el valor de P se proporcionan si son estadísticamente significativos.

<sup>e</sup> Toxicidad o calidad de vida en comparación con la pauta de paclitaxel 175/carboplatino.

<sup>f</sup> Ambos grupos en ICON3 utilizaron carboplatino ABC ≥5.

<sup>g</sup> En SCOTROC1, a las pacientes cuya neoplasia respondió tras 6 ciclos se les permitió continuar con carboplatino solo durante otros 3 ciclos.

<sup>h</sup> JGOG-3016, la dosis de paclitaxel en el grupo testigo fue de 180 mg/m<sup>2</sup> (en lugar de 175 mg/m<sup>2</sup> como en los otros ensayos).

<sup>i</sup> Para aquellas pacientes con buena respuesta después de 3 ciclos, MITO-2 permitió 3 ciclos adicionales.

<sup>j</sup> En GOG-0262, a quienes optaron por recibir bevacizumab y se sometieron a QTNA (3 ciclos) + CCI + quimioterapia adyuvante (3 ciclos), se les administró bevacizumab durante los ciclos 2, 5 y 6.

Los resultados de múltiples ensayos tempranos sugirieron que las pautas que incluían platino daban lugar a mejores tasas de respuesta y SLP (en comparación con otras opciones de quimioterapia).<sup>783,784</sup> Los ensayos posteriores tenían como objetivo determinar qué combinaciones con derivados del platino son las más eficaces y seguras.

### Selección de un derivado del platino

Múltiples ensayos aleatorizados compararon carboplatino frente a cisplatino, solo o en combinación con otros fármacos (ejemplos en las tablas 5 y 6).<sup>767-770,785-790</sup> Todos estos ensayos mostraron una eficacia equivalente, pero diferencias en los perfiles de toxicidad y en la CdV. El cisplatino se asoció a tasas más elevadas de neurotoxicidad, efectos secundarios GI (p. ej., náuseas, emesis), efectos secundarios renales, efectos secundarios metabólicos, anemia y alopecia, mientras que el carboplatino se asoció a tasas más elevadas de trombocitopenia y granulocitopenia.<sup>767-770,785-790</sup> El estudio AGO-OVAR-3 halló que la CdV era significativamente mejor con carboplatino/paclitaxel frente a cisplatino/paclitaxel, tanto en la métrica global de CdV como en varias

subescalas.<sup>769,770</sup> Varios estudios aleatorizados probaron la alternancia de carboplatino y cisplatino cada dos ciclos, pero descubrieron que la eficacia era similar y los efectos secundarios algo peores que con carboplatino en cada ciclo.<sup>774,790</sup> De acuerdo con los resultados de todos estos estudios, el carboplatino es el derivado del platino recomendado para la quimioterapia i.v. postoperatoria en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario recién diagnosticados.

### Selección de un fármaco no derivado del platino (para su uso en combinación con un derivado del platino)

Se han probado muchos fármacos quimioterápicos diferentes en combinación con derivados del platino como opciones para la quimioterapia i.v. en el cáncer de ovario de diagnóstico reciente. Grandes ensayos aleatorizados han comparado diversas poliquimioterapias con derivados del platino con ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, topotecán, doxorubicina, epirubicina, gemcitabina, topotecán y melfalán.<sup>764,765,773,775-777,779-782,791-797</sup> Los ensayos que compararon biterapias con derivados del platino con ciclofosfamida frente a paclitaxel mostraron que el paclitaxel



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

se asoció con una tasa de respuesta, una SLP y una SG significativamente mejores.<sup>791-793</sup> Así pues, se prefiere el paclitaxel a la ciclofosfamida para la poliquimioterapia con derivados del platino en el contexto de primera línea. A partir de los resultados de ensayos aleatorizados que mostraron una mayor seguridad y calidad de vida con carboplatino/paclitaxel frente a cisplatino/paclitaxel (Tabla 5),<sup>767-770</sup> carboplatino/paclitaxel se convirtió en la opción poliquimioterapéutica “habitual” para la quimioterapia i.v. postoperatoria de primera línea en pacientes con cáncer de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario. La mayoría de los ensayos posteriores utilizaron esta biterapia, normalmente paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> más carboplatino ABC 5-6, administrada el día 1 de un ciclo de 21 días, como grupo testigo (véanse ejemplos en la Tabla 5, Tabla 6y Tabla 7). Esta pauta terapéutica también es una opción recomendada en las NCCN Guidelines (Tabla 4).

Otras dos biterapias con derivados del platino han demostrado una eficacia similar a la del carboplatino/paclitaxel, pero con perfiles de seguridad diferentes.<sup>764,765</sup> En el estudio SCOTROC1 se observó que docetaxel/carboplatino daba lugar a una SLP, una SG y unas puntuaciones globales de CdV similares a las de paclitaxel/carboplatino, y se asociaba a tasas más bajas de neurotoxicidad, artralgia, mialgia, alopecia y dolor abdominal, pero a tasas más altas de otros eventos adversos (EA) (GI, edema periférico, reacciones alérgicas y cambios en las uñas [Tabla 7]).<sup>765</sup> En el ensayo MITO-2 se observó que la doxorrubicina liposomal pegilada/carboplatino se asociaba a una mayor tasa de respuesta, pero a una SLP y SG similares a las de paclitaxel/carboplatino (Tabla 7).<sup>764</sup> La doxorrubicina liposomal pegilada/carboplatino se asoció a tasas más elevadas de ciertos efectos adversos hematológicos, efectos secundarios cutáneos y estomatitis, pero a tasas más bajas de neurotoxicidad y alopecia que el control de paclitaxel/carboplatino.<sup>764</sup> La CdV global y la mayoría de los dominios funcionales y escalas de síntomas fueron los mismos en todos los grupos

de tratamiento, y la doxorrubicina liposomal pegilada/carboplatino se asoció con peores puntuaciones para ciertos efectos secundarios notificados por las pacientes.<sup>764</sup> Por lo tanto, esta pauta terapéutica puede ser útil en pacientes seleccionadas con alto riesgo de neurotoxicidad o en quienes deseen evitar la alopecia. Las pautas de docetaxel/carboplatino y doxorrubicina liposomal/carboplatino son opciones recomendadas en las NCCN Guidelines (tabla 4), y pueden considerarse para pacientes con alto riesgo de neuropatía (p. ej., pacientes con diabetes).<sup>798</sup>

Los ensayos aleatorizados en los que se probaron pautas tri o cuadraterápicas con derivados del platino han revelado en general que estas no mejoran la eficacia, sino que se asocian a peores efectos secundarios en comparación con las pautas biterápicas con derivados del platino<sup>773,775-777,779-782</sup> o monoterápicas con derivados del platino.<sup>794,795</sup> En las Tablas 5 y 6 se presentan ejemplos de pautas tri y cuadraterápicas con derivados del platino que se han comparado con la pauta terapéutica habitual de paclitaxel/carboplatino. Un estudio demostró que la adición de gemcitabina a carboplatino/paclitaxel empeoraba la SLP en comparación con carboplatino/paclitaxel solo (Tablas 5 y 6).<sup>780</sup>

#### Opciones de dosificación de carboplatino/paclitaxel

Como se ha indicado anteriormente, para el tratamiento postoperatorio de primera línea del cáncer de ovario, la dosificación más utilizada para el tratamiento i.v. de carboplatino/paclitaxel es paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino ABC 5-6, ambos administrados el día 1 de un ciclo de 3 semanas. Como se resume en la Tabla 7, múltiples estudios aleatorizados han comparado diferentes esquemas de dosificación para pautas i.v. de carboplatino y paclitaxel como tratamiento postoperatorio de primera línea para el cáncer de ovario.<sup>757-761,763,799,800</sup> Tres ensayos aleatorizados diferentes (JGOG-3016, GOG-0262 e ICON8) probaron la dosificación semanal “densa” de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> combinada con la dosificación habitual de carboplatino (ABC 6, día 1, cada 3 semanas).<sup>758,760,761,763</sup> Los



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

resultados de JGOG-3016 mostraron que esta pauta terapéutica mejoraba la SLP y la SG; GOG-0262 mostró que esta pauta terapéutica mejoraba la SLP (en el subconjunto de pacientes que no recibían bevacizumab simultáneamente) y ICON8 no encontró mejoras significativas en la SLP o la SG (Tabla 7). Los tres ensayos notificaron mayores tasas de neutropenia y signos de peor CdV entre las pacientes tratadas con la pauta terapéutica de dosis densa.

Dos ensayos aleatorizados (MITO-7 e ICON8) compararon la dosificación habitual de paclitaxel/carboplatino con paclitaxel semanal ( $60$  u  $80\text{ mg/m}^2$ ) más carboplatino semanal (ABC 2), y no hallaron diferencias significativas en los resultados de eficacia.<sup>757-759</sup> MITO-7, que probó paclitaxel  $60\text{ mg/m}^2$ , mostró mayores tasas de toxicidad pulmonar, pero menores tasas de neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, neuropatía, caída del cabello y vómitos, y una mejora significativa de la CdV.<sup>757</sup> ICON8, en el que se probó paclitaxel  $80\text{ mg/m}^2$ , mostró tasas más elevadas de neutropenia y reacciones de hipersensibilidad al carboplatino, así como una peor calidad de vida global en comparación con la dosis habitual de carboplatino/paclitaxel.<sup>758,759</sup> De acuerdo con estos resultados, si se utiliza una pauta semanal, la pauta de paclitaxel semanal/carboplatino semanal con  $60\text{ mg/m}^2$  de paclitaxel es la opción recomendada (para la neoplasia en estadio II-IV; Tabla 4).

### Opciones para los tipos de cáncer epitelial en estadio I

La mayoría de las pacientes presentaban neoplasia en estadio III-IV en ensayos aleatorizados para probar la quimioterapia i.v. como tratamiento postoperatorio de primera línea para el cáncer de ovario. Los ensayos más recientes permitieron pacientes con neoplasia en estadio II-IV, pero

solo algunos incluyeron pacientes con neoplasia en estadio I seleccionado (Tabla 5, Tabla 6 y Tabla 7). Por lo tanto, la lista de opciones recomendadas es mucho más corta para las pacientes con neoplasia en estadio I, como se resume en la Tabla 8, que también muestra los ensayos que probaron las pautas recomendadas (última columna). Se incluyeron pacientes con neoplasia en estadio I en ensayos aleatorizados que compararon paclitaxel/carboplatino i.v. (dosis habitual) con carboplatino en monoterapia (ICON3),<sup>773</sup> docetaxel/carboplatino (SCOTROC1),<sup>765</sup> doxorubicina liposomal pegilada/carboplatino (MITO-2),<sup>764</sup> y paclitaxel semanal/carboplatino semanal (MITO-7 e ICON8).<sup>757-759</sup> De ellos, los tres primeros son opciones recomendadas para la neoplasia en estadio I en los tipos de cáncer epiteliales. Paclitaxel semanal/carboplatino semanal es más difícil de administrar desde el punto de vista logístico y, por lo tanto, no se suele utilizar en el contexto de la neoplasia en estadio I, dado el menor riesgo de recidiva (en comparación con la neoplasia más avanzada). Las pacientes con neoplasia en estadio I también han sido incluidas en algunos ensayos aleatorizados que probaron pautas tri o cuadriterápicas,<sup>773,780,795,796</sup> pero la toxicidad añadida de estas pautas sin un impacto claro en la eficacia hace que las opciones sean inapropiadas para el estadio I.

# **NCCN Guidelines, versión 2.2023**

## **Cáncer de ovario**

**Tabla 8. Quimioterapia intravenosa: Pautas recomendadas para el estadio I, todos los tipos de cáncer epitelial<sup>a,b</sup>**

| <b>Denominación abreviada de la pauta terapéutica</b> | <b>Dosificación detallada por ciclo<sup>c</sup></b>  | <b>Duración del ciclo, semanas</b> | <b>N.º de ciclos</b>                          | <b>Categoría<sup>d</sup></b> | <b>Categoría de preferencia</b> | <b>Ensayos aleatorizados</b>  |
|---|--|------------------------------------|---|------------------------------|---------------------------------|---|
| Paclitaxel 175/carboplatino                           | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. durante 3 horas seguido de carboplatino ABC 5-6 <sup>e</sup> i.v. durante 30-60 minutos el día 1 | 3                                  | Seroso de alto grado: 6<br>Todos los demás: 3 | 2A                           | Preferido                       | ICON3 <sup>773</sup><br>GOG-157 <sup>801,802</sup><br>du Bois, 2010 <sup>780</sup><br>SCOTROC1 <sup>765</sup><br>MITO-2 <sup>764</sup><br>MITO-7 <sup>757</sup><br>ICON8 <sup>758,759</sup> |
| Carboplatino/doxorrubicina liposomal                  | Carboplatino ABC 5 i.v. durante 30-60 minutos + doxorrubicina liposomal pegilada 30 mg/m <sup>2</sup> i.v. durante 1 hora <sup>f</sup> | 4                                  | Seroso de alto grado: 6<br>Todos los demás: 3 | 2A                           | Otras recomendaciones           | MITO-2 <sup>764</sup>   |
| Docetaxel/carboplatino                                | Docetaxel 60-75 mg/m <sup>2</sup> i.v. durante 1 hora seguido de carboplatino ABC 5-6 i.v. durante 30-60 minutos el día 1              | 3                                  | Seroso de alto grado: 6<br>Todos los demás: 3 | 2A                           | Otras recomendaciones           | SCOTROC1 <sup>765</sup>   |

ABC, área bajo la curva; i.v., intravenoso.

<sup>a</sup> Incluye carcinoma seroso de alto grado, endometrioide de grado 2/3 y de células claras; estadio IC solo para carcinoma mucinoso, seroso de bajo grado y endometrioide de grado 1.

<sup>b</sup> Estas opciones son principalmente para pacientes de ≤70 años, con buen estado funcional y sin enfermedades concomitantes. Para las pacientes >70 años, con una puntuación de estado funcional baja o con enfermedades concomitantes, véanse las opciones de tratamiento alternativas comentadas en la sección titulada *Opciones para pacientes >70 años, con enfermedades concomitantes o una puntuación de estado funcional baja*.

<sup>c</sup> Puede ser necesario ajustar los tiempos de infusión en pacientes con reacción(es) de hipersensibilidad previa(s). Véase *Tratamiento de reacciones medicamentosas en el algoritmo*.

<sup>d</sup> Categoría de prueba y consenso de NCCN:

<sup>e</sup> Tenga en cuenta que la dosificación del carboplatino puede revisarse en función de los cambios en la metodología de la creatinina sérica (consulte la declaración de dosificación del carboplatino de la FDA). El ABC de entre 5 y 6 para el carboplatino refleja el tratamiento actual.

<sup>f</sup> Para el primer ciclo de doxorrubicina liposomal pegilada, infundir a 1 mg/min y asegurarse de que la paciente no presenta ninguna reacción.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

### Opciones de quimioterapia adyuvante para pacientes de edad avanzada y/o con enfermedades concomitantes

La quimioterapia sistémico adyuvante se considera un componente esencial de la atención a pacientes con cáncer de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario. Para la mayoría de las pacientes con tipos de cáncer epiteliales y neoplasia en estadio I, el tratamiento sistémico de primera línea consiste generalmente en quimioterapia intravenosa (i.v.) con derivados del platino, con paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> y área bajo la curva (ABC) de carboplatino 5-6 cada 3 semanas recomendada en las pautas como pauta terapéutica preferida. La quimioterapia i.v. con derivados del platino con o sin bevacizumab también es una opción recomendada para el tratamiento sistémico de primera línea en pacientes con neoplasia en estadios II-IV. Además, se recomiendan como opciones pautas alternativas (como la quimioterapia i.v. /intraperitoneal [IP] con platino o la hormonoterapia), en función del subtipo de cáncer, la integridad de la cirugía inicial y el estadio de la neoplasia. Consulte OV-C 5 de 11, OV-C 6 de 11 y OV-C 7 de 11 en la sección *Principios del tratamiento sistémico* de las guías en <http://www.NCCN.org> para obtener una lista completa de las opciones de tratamiento sistémico primario recomendadas para los cánceres epiteliales de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario.

Lamentablemente, las pacientes de edad avanzada ( $\geq 70$  años) y/o con enfermedades concomitantes pueden ser menos propensas a tolerar determinadas pautas de quimioterapia combinada, lo que conduce a la interrupción antes de completar la pauta terapéutica.<sup>771,798,803-805</sup> Por ejemplo, las pacientes de 70 años o más sometidas a un tratamiento con paclitaxel/carboplatino pueden presentar un mayor riesgo de neutropenia febril, anemia, diarrea, astenia, acontecimientos tromboembólicos o hipertensión (asociada a bevacizumab).<sup>771,803</sup> Los estudios han sugerido que el riesgo de efectos secundarios graves, la interrupción de la quimioterapia adyuvante e incluso una peor supervivencia global (SG) pueden estar correlacionados con el aumento de la edad (incluso en las

pacientes de más edad); el estado funcional o la depresión al inicio del tratamiento (cuantificados mediante la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión [HADS]), la puntuación de las Actividades de la Vida Diaria (ADL), la puntuación de las Actividades de la Vida Diaria (AVD) y la puntuación de las actividades sociales); la linopenia, la hipoalbuminemia y una serie de medicaciones conjuntas.<sup>806-811</sup>

Dado que las pacientes  $>70$  años y aquellas con enfermedades concomitantes pueden ser intolerantes a las pautas de poliquimioterapia, la dosificación alternativa de la politerapia (véase OV-C 7 de 11) puede ser apropiada para estas pacientes. Por ejemplo, se puede reducir la dosis de paclitaxel y carboplatino. Para obtener orientación sobre cómo evaluar los posibles efectos secundarios de la quimioterapia, consulte las NCCN Guidelines para oncología en adultos mayores (disponibles en <http://www.NCCN.org>).

Las versiones anteriores de las pautas recomendaban la monoterapia con carboplatino como opción para pacientes  $>70$  años y/o con enfermedades concomitantes. Aunque esta recomendación se basó en pruebas clínicas procedentes de varios estudios,<sup>773,795,808-810</sup> ninguno de los estudios eran ensayos aleatorizados diseñados específicamente para evaluar carboplatino como monoterapia en pacientes  $>70$  años y/o pacientes con enfermedades concomitantes.

Más recientemente, Elderly Women with Ovarian Cancer (EWOC)-1, un ensayo aleatorizado de fase 2 y abierto, evaluó la monoterapia con carboplatino (ABC 5-6 cada 3 semanas [c/3s]) junto con otras dos pautas politerápicas con carboplatino (paclitaxel semanal 60 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino ABC 2 o paclitaxel habitual 175 mg/m<sup>2</sup>/carboplatino c/3s) en 120 pacientes de 70 años o más con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en estadio III/IV.<sup>812</sup> También se exigió una puntuación de vulnerabilidad geriátrica (GVS) de 3 o superior para poder participar en este estudio; la GVS es una herramienta que se



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

desarrolló para identificar a pacientes vulnerables ≥70 años con cáncer de ovario avanzado.<sup>808</sup> Es probable que las pacientes con una puntuación GVS de 3 o superior tengan una peor supervivencia, una menor finalización del tratamiento y efectos secundarios.

Los datos de este estudio sugirieron que la monoterapia con carboplatino se asoció con resultados significativamente peores que las pautas de politerapia con carboplatino en esta población de pacientes.<sup>812</sup> La mediana de SG fue de 7,4 meses (IC del 95 %, 5,3-32,2) en el grupo de monoterapia con carboplatino, mientras que la mediana de SG fue de 17,3 meses (IC del 95 %, 10,8-32,2) en el grupo de carboplatino-paclitaxel semanal y no se alcanzó en el grupo de carboplatino-paclitaxel cada 3 semanas. El cociente de riesgos instantáneos (CRI) para la supervivencia global inferior del grupo de monoterapia con carboplatino frente al grupo de carboplatino-paclitaxel c/3s fue de 2,79 (IC del 95 %, 1,57-4,96;  $P <0,001$ ). Se notificó una mayor incidencia de trombocitopenia y anemia de grado 3 o superior en el grupo de monoterapia con carboplatino que en los grupos de tratamiento con poliquimioterapia con carboplatino. Por el contrario, se notificaron tasas más elevadas de acontecimientos adversos gastrointestinales de bajo grado, neuropatía y alopecia en los dos grupos de poliquimioterapia con carboplatino.

Debido a los peores resultados de supervivencia asociados a la monoterapia con carboplatino en comparación con las pautas politerápicas con carboplatino, el ensayo se interrumpió prematuramente por recomendación del comité independiente de supervisión de datos.<sup>812</sup> Por lo tanto, de acuerdo con estos datos, el grupo de expertos de la NCCN ya no recomienda la monoterapia con carboplatino como opción para pacientes mayores de 70 años y/o con enfermedades concomitantes, ya que la politerapia con carboplatino se considera la pauta quimioterapéutica de primera línea habitual para esta población.

Los siguientes pautas terapéuticas se recomiendan en las guías como opciones para las personas >70 años y/o con enfermedades concomitantes (OV-C 7 de 11):

- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. + carboplatino ABC 5 i.v. administrados cada 21 días durante 3 a 6 ciclos, según el estadio y el subtipo de cáncer<sup>810</sup>
- Paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> i.v., seguido de carboplatino ABC 2 i.v. los días 1, 8 y 15, repetido cada 21 días durante 6 ciclos<sup>757,812,813</sup>

Esta última opción también puede considerarse en pacientes con un estado funcional deficiente. Consulte la sección *Principios del tratamiento sistémico* de las guías para obtener una lista completa de las pautas de tratamiento primario recomendadas y las recomendaciones de dosificación para los cánceres de ovario, trompa de Falopio y peritoneal primario.

Actualización  
en discusión  
en progreso



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

#### Número de ciclos

Las recomendaciones sobre el número de ciclos de tratamiento varían en función del estadio de la neoplasia. Los miembros del grupo de expertos mantuvieron un amplio debate sobre el número de ciclos de quimioterapia que deberían recomendarse a las pacientes con neoplasia en estadio avanzado. No hay pruebas que confirmen la necesidad de más de 6 ciclos de quimioterapia combinada para la quimioterapia inicial. Los primeros estudios aleatorizados demostraron que las pacientes tratadas con 8 o 10 ciclos de quimioterapia i.v. adyuvante de primera línea con derivados del platino tenían una supervivencia similar pero sufrían peores efectos secundarios que las tratadas con solo 5 ciclos.<sup>814,815</sup> En el caso de las pautas recomendadas en las NCCN Guidelines (para la quimioterapia postoperatoria de primera línea i.v.), la mayoría de los ensayos aleatorizados de fase III complementarios probaron 6 ciclos de tratamiento (véanse las tablas 5, 6 y 7). Aunque las comparaciones entre ensayos deben interpretarse con cautela, los pocos ensayos que utilizaron más de 6 ciclos,<sup>776,777,781,782</sup> no parecieron mostrar mejores resultados que los que utilizaron 6 ciclos. Además, se ha observado que entre los dos ensayos que mostraron una eficacia mejorada con cisplatino/paclitaxel en primera línea frente a cisplatino/ciclofosfamida en pacientes con cáncer de ovario avanzado, el ensayo posterior que permitió la continuación después de 6 ciclos, hasta 9 ciclos, notificó un efecto menor del tratamiento (sobre la SLP y la SG) y tuvo tasas más altas de neurotoxicidad, lo que sugiere que es poco probable que el tratamiento con más de 6 ciclos proporcione un beneficio clínico adicional.<sup>791,792</sup> Un ensayo aleatorizado (NCT00102375) demostró que añadir 4 ciclos de topotecán tras 6 ciclos de carboplatino/paclitaxel no mejoraba la SLP ni la SG, ni siquiera la respuesta en las pacientes con neoplasia medible (Tabla 6).<sup>776</sup> El ensayo aleatorizado de fase III GOG-157 comparó 3 ciclos de paclitaxel/carboplatino frente a 6 ciclos como quimioterapia postoperatoria de primera línea i.v. para pacientes con cáncer de ovario epitelial en estadio I-II de alto riesgo, definido como estadio IA/IB con grado 3 o de células claras, o estadio IC/II con cualquier

grado.<sup>801,802</sup> En la población por intención de tratar (ITT), el número de ciclos no tuvo un impacto significativo en la supervivencia sin recaídas (SSR) o la SG, mientras que 6 ciclos se asociaron con mayores tasas de neurotoxicidad de grado 3-4, granulocitopenia de grado 4 y anemia de grado 2-4.<sup>801,802</sup> Tras una mediana de 91 meses de seguimiento, el análisis exploratorio por tipo de cáncer mostró que 6 ciclos (frente a 3) se asociaron con una mejora significativa de la SSR en pacientes con histología serosa (CRI, 0,30; IC del 95 %, 0,13-0,72;  $P = 0,007$ ), pero este efecto no se observó en ningún otro subtipo de cáncer (es decir, endometriode, de células claras, mucinoso), y el número de ciclos no afectó significativamente a la SG en ningún subgrupo.<sup>802</sup> De acuerdo con estos datos, las NCCN Guidelines recomiendan 6 ciclos de quimioterapia adyuvante i.v. para el carcinoma seroso de alto grado en estadio I, 3 ciclos para otros cánceres epiteliales en estadio I y 6 ciclos para la neoplasia epitelial en estadio II-IV (independientemente del tipo de tumor).

#### Toxicidad

Todas estas pautas tienen diferentes perfiles de toxicidad. La pauta de docetaxel/carboplatino se asocia a un mayor riesgo de neutropenia; la pauta de paclitaxel/carboplatino i.v. se asocia a un mayor riesgo de neuropatía periférica sensorial; y el paclitaxel de dosis densa se asocia a un mayor riesgo de anemia y disminución de la CdV.<sup>760,762,764,765</sup> Tenga en cuenta que no existen fármacos para prevenir la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia.<sup>816</sup>

#### **Fármacos dirigidos**

##### Bevacizumab en el tratamiento de primera línea

Dos ensayos aleatorizados de fase 3, GOG-0218 e ICON7, probaron los efectos de añadir bevacizumab durante la poliquimioterapia de primera línea con derivados del platino y como monoterapia de mantenimiento tras la quimioterapia de primera línea (para pacientes que no habían progresado durante el tratamiento inicial con quimioterapia + bevacizumab).<sup>817-819</sup> El diseño del estudio y los resultados de estos ensayos se resumen en la Tabla 10.

# **NCCN Guidelines, versión 2.2023**

## **Cáncer de ovario**

**Tabla 10. Bevacizumab en el contexto de primera línea: Ensayos controlados aleatorios de fase 3**

### **A. Resumen de los resultados**

| <b>Ensayo</b>   | <b>Pacientes<sup>a</sup></b>   | <b>Quimioterapia de primera línea<sup>b</sup> → Mantenimiento</b> | <b>n</b> | <b>Seg., me<sup>c</sup></b> | <b>Mediana de SLP (meses), CRI [IC del 95 %], valor de P<sup>d</sup></b> | <b>Mediana de SG (meses), CRI [IC del 95 %], valor de P<sup>d</sup></b> | <b>EA G3-4</b> | <b>EA G5</b> | <b>Int. EA<sup>e</sup></b> |
|---|--|---|----------|-----------------------------|--|---|----------------|--------------|----------------------------|
| GOG-0218<br>NCT00262847<br>Burger 2011 <sup>817</sup>               | Estadio III con resección incompleta (34 % ≤1 cm, 40 % >1) o estadio IV (26 %)<br>Neoplasia residual, R0/>0-≤1 cm/>1 cm: <sup>528</sup> 5 %/41 %/54 %<br>Tipo de cáncer: 85 % seroso<br>Grado de malignidad del tumor 3: 73 %            | Grupo 1: carbo/pac/placebo → placebo                              | 625      | 19,4 <sup>f</sup>           | 10,3   | 39,3  | NI             | 1,0 %        | 12 %                       |
|   |  | Grupo 2: carbo/pac/bev → placebo                                  | 623      |                             | 11,2 0,908 [0,795-1,040] P=0,16  | 38,7 1,036 [0,827-1,297] P=0,76   | NI             | 1,6 %        | 15 %                       |
|   |  | Grupo 3: carbo/pac/bev → bev                                      | 625      |                             | 14,1 0,717 <sup>f</sup> [0,625-0,824] P<0,001                            | 39,7 0,915 <sup>f</sup> [0,727-1,152] P=0,45                            | NI             | 2,2 %        | 17 %                       |
| GCIG ICON7<br>Perren 2011 <sup>818</sup><br>Oza 2015 <sup>819</sup> | Estadio precoz de alto riesgo (I-IIA y células claras o Grado 3; 9 %), IIB-IIIB (21 %) o IIIC-IV (70 %)<br>Neoplasia residual, R0/>0-≤1 cm/>1 cm: 48 %/24 %/26 %<br>Tipo de cáncer: 69 % seroso<br>Grado de malignidad del tumor 3: 72 % | Grupo 1: carbo/pac → ninguno                                      | 764      | 48,6                        | 17,5   | 58,6  | 54 %           | 1 %          | NI                         |
|   |  | Grupo 2: carbo/pac/bev → placebo                                  | 764      | 48,8                        | 19,9 0,93 <sup>g</sup> [0,83-1,05] P=0,25                                | 58,0 0,99 <sup>g</sup> [0,85-1,14] P=0,25                               | 65 %           | 1 %          | NI                         |

### **B. Pautas de tratamiento sugeridas**

| <b>Ensayo</b> | <b>Tratamientos</b>   |
|---------------|---|
| GOG-0218      | Grupo 1: Carboplatino ABC 6 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> i.v., c/3 semanas x ciclos 1-6<br>Grupo 2: Carboplatino ABC 6 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> i.v., c/3 semanas x ciclos 1-6 + bevacizumab 15 mg/kg c/3 semanas x ciclos 2-6<br>Grupo 3 <sup>h</sup> : Carboplatino ABC 6 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> i.v., c/3 semanas x ciclos 1-6 + bevacizumab 15 mg/kg c/3 semanas x ciclos 2-6 → bevacizumab de mantenimiento 15 mg/kg c/3 semanas x ciclos 7-22 |
| GCIG ICON7    | Grupo 1: Carboplatino ABC 5-6 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> , c/3 semanas x 6 ciclos<br>Grupo 2 <sup>h</sup> : Carboplatino ABC 5-6 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> , c/3 semanas x 6 ciclos + bevacizumab 7,5 m/kg c/3 semanas x 5-6 ciclos (ciclo 1 omitido si <4 semanas desde la intervención quirúrgica) → bevacizumab de mantenimiento 7,5 m/kg c/3 semanas x 12 ciclos   |

EA: eventos adversos; ABC: área bajo la curva; carbo: carboplatino; bev: bevacizumab; int.: interrumpido; Seg.: seguimiento; G: grado; CRI: cociente de riesgos instantáneos; me: meses; NI: no informado; SG: supervivencia global; pac: paclitaxel; SLP: supervivencia libre de progresión; c/3 semanas: cada 3 semanas; R0: sin neoplasia residual visible.

<sup>a</sup> Todas las pacientes tenían cáncer epitelial de ovario, peritoneal primario o de trompas de Falopio confirmado histológicamente.

<sup>b</sup> Todas las pacientes fueron tratadas con cirugía seguida de quimioterapia.

<sup>c</sup> Mediana de la duración del seguimiento, en meses.

<sup>d</sup> EL CRI y los valores de P corresponden a la comparación con el grupo testigo (grupo 1).

<sup>e</sup> Pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a EA.

<sup>f</sup> El análisis multivariante de los resultados de GOG-0218 tras una mediana de 73,2 meses de seguimiento confirmó que había una diferencia significativa en la SLP entre el Grupo 1 y el Grupo 3 (CRI [IC del 95 %], 0,74 [0,65-0,84];  $P<0,001$ ) y ningún impacto significativo en la SG (CRI [IC del 95 %], 0,87 [0,75-1,0];  $P=0,053$ ).<sup>820</sup> Los resultados del seguimiento a largo plazo tras una mediana de 102,9 meses no confirmaron diferencias significativas en la SG entre el control (mediana de SG, 40,8 meses) y el brazo 2 (mediana de SG, 40,8 meses; CRI, 1,06; IC del 95 %, 0,94-1,20) o el brazo 3 (mediana de SG, 43,4 meses; CRI, 0,96; IC del 95 %, 0,85-1,09).<sup>821</sup> El análisis exploratorio de la supervivencia específica de la neoplasia arrojó resultados similares. El análisis de subgrupos no mostró diferencias dependientes del tratamiento en la SG para las pacientes con neoplasia en estadio III, pero sí arrojó resultados interesantes para las pacientes con neoplasia en estadio IV. Los brazos 1 y 2 no presentaron diferencias significativas en la SG, pero el brazo 3 mostró una SG significativamente más prolongada en comparación con el brazo 1 (42,8 meses frente a 32,6 meses; CRI, 0,75; IC del 95 %, 0,59-0,95).<sup>821</sup>

<sup>g</sup> El análisis primario del ensayo GCIG ICON7 tras una mediana de 19,4 meses de seguimiento mostró una mejora de la SLP con bevacizumab (CRI [IC del 95 %], 0,81 [0,70-0,94];  $P=0,004$ ). Tanto la SLP como la SG mostraron desproporcionalidad, con las máximas diferencias dependientes del tratamiento para la SLP y la SG entre 12-18 meses.<sup>818</sup>

<sup>h</sup> Pauta recomendada en las NCCN Guidelines como opción para pacientes con diagnóstico reciente de estadio II-IV, tras cirugía citorreductora.

### *Bevacizumab en el contexto de primera línea: Eficacia*

En GOG-0218, aunque la SLP fue similar para las pacientes tratadas con carboplatino/paclitaxel (Grupo 1, control) frente a las que también recibieron bevacizumab durante el tratamiento inicial (Grupo 2, carboplatino/paclitaxel/bevacizumab), las pacientes tratadas con carboplatino/paclitaxel/bevacizumab seguido de mantenimiento con bevacizumab como monoterapia (Grupo 3) tuvieron una mejora de 3 meses en la mediana de la SLP en comparación con el grupo testigo (véase Tabla 10A).<sup>817,820</sup> La SG no fue significativamente diferente en los tres grupos (Tabla 10A), incluso tras un seguimiento a largo plazo.<sup>817,820,821</sup> Sin embargo, los efectos del tratamiento sobre la SLP y la SG no fueron proporcionales a lo largo del tiempo, con la mayor diferencia entre grupos en torno a los 15 meses, y las curvas de Kaplan-Meier convergieron de nuevo unos 9 meses después. Los resultados de ICON7 fueron similares, con resultados del análisis primario (mediana de seguimiento de 19,4 meses) que mostraron una SLP más prolongada con carboplatino/paclitaxel/bevacizumab, seguido de terapia de mantenimiento con bevacizumab como monoterapia (grupo 2) en comparación con carboplatino/paclitaxel en conjunto (grupo 1).<sup>818</sup> Sin embargo, los análisis tras un seguimiento más prolongado (mediana de

48,9 meses) no mostraron diferencias significativas dependientes del tratamiento en la SLP o la SG (Tabla 10A).<sup>819</sup> Una vez más, los efectos no fueron proporcionales a lo largo del tiempo, y las diferencias dependientes del tratamiento en la SLP y la SG aumentaron hasta alcanzar un máximo entre los 12 y los 18 meses, convergiendo posteriormente las curvas de Kaplan-Meier.<sup>819</sup>

Tanto para GOG-0218 como para ICON7, se compararon los resultados con paclitaxel/carboplatino/bevacizumab inicial más bevacizumab como monoterapia de mantenimiento (grupo 3 en GOG-0218, grupo 2 en ICON7) con el control (paclitaxel/carboplatino solo, grupo 1) para una variedad de subgrupos de pacientes con el fin de determinar si existen grupos particulares de pacientes que se benefician de bevacizumab. Los resultados de ambos estudios mostraron que las pacientes con características asociadas a un mal pronóstico tienden a obtener un mayor beneficio de la adición de bevacizumab.<sup>817</sup> Los análisis de los datos del GOG 0218 mostraron que bevacizumab mejoraba la SG en pacientes con neoplasia en estadio IV y en pacientes con ascitis, otro grupo de alto riesgo (más propensas a tener una puntuación de estado funcional baja, histología serosa de alto grado, mayor mediana de nivel de CA-125 antes del tratamiento y citorreducción quirúrgica subóptima).<sup>820-822</sup> En el caso de



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

ICON7, aunque tras el seguimiento a largo plazo (mediana de 48,9 meses) no se observaron efectos significativos de bevacizumab en la SLP o la SG para la población total, los análisis de subgrupos identificaron un grupo de alto riesgo para el que bevacizumab mejoró tanto la SLP (mediana de SLP para el grupo 1 frente al grupo 2) como la SG: 10,5 frente a 16,0 meses; CRI, 0,73 [IC del 95 %, 0,61-0,88];  $P = 0,001$ ) y SG (mediana de SG para el grupo 1 frente al grupo 2: 30,2 frente a 39,7 meses; CRI, 0,78 [IC del 95 %, 0,63-0,97];  $P = 0,03$ ).<sup>819</sup> Este grupo de alto riesgo incluía a las pacientes en estadio IV, estadio III inoperable o estadio III con citorreducción subóptima (neoplasia residual >1 cm). Los análisis exploratorios sugieren que el estadio puede ser más importante que la extensión de la neoplasia residual para identificar a las pacientes que pueden beneficiarse de bevacizumab.<sup>823</sup> Aunque el tamaño de las muestras fue pequeño, los análisis no hallaron un impacto significativo del bevacizumab en la SG para los siguientes subgrupos: carcinoma de células claras, neoplasia de alto grado en estadio bajo y seroso de bajo grado.<sup>819</sup>

Un análisis exploratorio de GOG-0218, que incluyó a 1195 pacientes con muestras de ADN que pudieron secuenciarse, mostró que la presencia de mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (HRR) *BRCA1*, *BRCA2* u otros genes que no son *BRCA* se asociaba a una mayor SLP y SG en relación con las pacientes sin mutaciones en estos genes, incluso después de ajustar por tratamiento, estadio, tamaño de la neoplasia residual y estado funcional al inicio del estudio.<sup>824</sup> Para las pacientes sin mutaciones en ninguno de estos genes, la adición de bevacizumab (a la quimioterapia inicial y como mantenimiento) se asoció con una mejora de la SLP (mediana de SLP para el grupo 1 frente al grupo 3): 10,6 frente a 15,4 meses; CRI, 0,71 [IC del 95 %, 0,60-0,85];  $P = 0,0001$ ). Este efecto del tratamiento sobre la SLP no se observó en el grupo de pacientes con mutaciones en un gen de HRR *BRCA1/2* o *no BRCA*. Estos resultados concuerdan con los de otros análisis

exploratorios que sugieren que las pacientes con peor pronóstico pueden obtener el mayor beneficio de bevacizumab.<sup>824</sup> No obstante, el estado de la mutación no modificó significativamente el efecto de bevacizumab sobre la SLP, por lo que estos datos son insuficientes para respaldar el uso del estado de la mutación para identificar a las pacientes que pueden beneficiarse de bevacizumab en primera línea y mantenimiento.

#### *Seguridad y calidad de vida del bevacizumab*

Según estudios anteriores, entre los efectos secundarios que pueden aparecer en pacientes tratados con bevacizumab y que son especialmente preocupantes, pueden requerir intervención y a menudo conducen a la interrupción del tratamiento se incluyen los siguientes dolor (grado  $\geq 2$ ), neutropenia (grado  $\geq 4$ ), neutropenia febril, trombocitopenia, hemorragias (grado  $\geq 2$ ; varios tipos), hipertensión (grado  $\geq 2$ ), tromboembolismo (grado  $\geq 3$ , varios tipos), episodios GI (perforaciones, abscesos y fistulas), síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, lesión renal y proteinuria (grado  $\geq 3$ ) y dehiscencia de suturas. Tanto en GOG-0218 como en ICON7, los siguientes tipos de efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo de bevacizumab: hemorragia, hipertensión, proteinuria, episodios tromboembólicos (grado  $\geq 3$ ), perforación GI (grado  $\geq 3$ ) y complicaciones en la cicatrización de heridas.<sup>817,818</sup> En algunos de ellos, la diferencia entre grupos fue menor de lo esperado. La neutropenia se produjo con tasas similares en todos los grupos, y el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible se produjo en GOG-0218 solo en los grupos de bevacizumab.

Los datos tanto de GOG-0218 como de ICON7 mostraron que la mayoría de los efectos secundarios se produjeron durante la fase de quimioterapia del tratamiento, aunque hubo algunos EA preocupantes que siguieron desarrollándose durante la fase de mantenimiento con bevacizumab, como hipertensión, dolor de alto grado, proteinuria y tromboembolismo.<sup>817</sup> Los análisis exploratorios trataron de identificar factores que pudieran



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

estar asociados con un mayor riesgo de EA asociados a bevacizumab.<sup>825,826</sup> El análisis de los EA relacionados con el tubo GI en GOG-0218 identificó la neoplasia inflamatoria intestinal (EII) y la resección intestinal en la cirugía primaria como asociadas con un mayor riesgo de perforación de grado  $\geq 2$ , fistula, necrosis o hemorragia.<sup>825</sup> Otro análisis del GOG-0218 informó que las pacientes tratadas con bevacizumab presentaban mayores tasas de reingreso, y señaló que la mayoría de los reingresos se producían en los primeros 40 días tras la intervención quirúrgica, pero después de que se administrara el primer ciclo de quimioterapia.<sup>826</sup> Otros factores asociados con mayores tasas de reingreso (en todos los grupos de tratamiento) incluyen el nivel basal de CA-125, el estadio de la neoplasia, la cirugía con resección intestinal, la neoplasia residual, la ascitis, el índice de masa corporal elevado y la puntuación de bajo estado funcional. Mientras que el menor tiempo transcurrido hasta el inicio de la quimioterapia tras la cirugía se asoció a mayores tasas de reingreso,<sup>826</sup> el tiempo transcurrido hasta el inicio superior a 25 días se asoció a una peor SG (en todos los grupos de tratamiento).<sup>528</sup>

Tanto GOG-0218 como ICON7 informaron algunas diferencias pequeñas pero estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las medidas globales de CdV. Los análisis de GOG-0218 mostraron que la CdV mejoró algo durante el transcurso del estudio en todos los grupos (las puntuaciones de FACT-O TOI mejoraron de ~67-68 a ~76-68).<sup>817,827</sup> Los resultados mostraron una CdV ligeramente peor para las pacientes tratadas con bevacizumab durante la fase de quimioterapia (puntuaciones de FACT-O TOI  $\leq 3$  puntos más bajas que para placebo;  $P <0,001$ ), pero esta diferencia no persistió en la fase de mantenimiento.<sup>817,827</sup> No hubo diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de CdV de las pacientes tratadas con bevacizumab solo durante la quimioterapia (grupo 2) frente a bevacizumab durante la quimioterapia más mantenimiento (grupo 3),<sup>827</sup> lo que apoya aún más la idea de que el

mantenimiento con bevacizumab no afectó a la CdV. Para las puntuaciones de FACT-O TOI, se ha sugerido que el umbral de diferencias clínicamente significativas es de 5-7 puntos. Los resultados de ICON7 mostraron que, en ambos grupos, la calidad de vida mejoró ligeramente a lo largo del ensayo, tanto durante la fase de quimioterapia como durante la fase de mantenimiento.<sup>818,828</sup> Sin embargo, estos aumentos fueron menores en el grupo de bevacizumab (grupo 2), de modo que las puntuaciones de CdV fueron mejores en el grupo testigo (grupo 1) frente al grupo de bevacizumab (grupo 2) al final de la quimioterapia (semana 18; mediana de la diferencia en la puntuación del QLQ-C30 de 6,1 puntos;  $P <0,0001$ ) y al final de la fase de mantenimiento (semana 54; 6,4 puntos;  $P <0,0001$ ).<sup>828</sup> Aunque las diferencias entre los dos grupos (a favor del placebo) estuvieron sistemáticamente presentes y fueron estadísticamente significativas, no está claro si son clínicamente significativas, ya que el umbral de significación clínica es objeto de debate, y algunos profesionales han argumentado que debería ser de 10 puntos.

#### Recomendaciones de la NCCN

De acuerdo con los resultados de GOG-0218 e ICON7, las NCCN Guidelines incluyen las pautas que contienen bevacizumab como opciones para la quimioterapia de primera línea tras la cirugía citorreductora (Tabla 11). Las pautas recomendadas son las utilizadas en estos ensayos, que consisten en un tratamiento inicial con carboplatino/paclitaxel/bevacizumab, seguido de una terapia de mantenimiento con bevacizumab (véanse la Tabla 10B, la nota al pie h y la Tabla 11). En ambos ensayos, el tratamiento se interrumpió tras la progresión de la neoplasia, por lo que las pautas recomiendan el mantenimiento con bevacizumab como monoterapia solo para quienes no hayan progresado durante los 6 ciclos de carboplatino/paclitaxel/bevacizumab iniciales (véase *Tratamiento posterior al primario*): *Terapia de mantenimiento* en la sección Cáncer epitelial de



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario del algoritmo). Dado que GOG-0218 descubrió que las pacientes tratadas inicialmente con carboplatino/paclitaxel/bevacizumab sin mantenimiento con bevacizumab como monoterapia no presentaban mejores resultados en comparación con el control (carboplatino/paclitaxel), la observación no es una opción recomendada para las pacientes con respuesta o neoplasia estable tras la finalización de una pauta de primera línea que contenga

bevacizumab (véanse las dos vías inferiores en *Tratamiento posterior al primario: Terapia de mantenimiento* en el algoritmo). Actualmente no hay datos que apoyen la introducción de bevacizumab como tratamiento de mantenimiento si no se incluyó bevacizumab en las pautas primarias iniciales utilizadas (véanse las vías principales en *Tratamiento posterior al primario: Terapia de mantenimiento* en el algoritmo).

Actualización  
de discusión  
en progreso

**Tabla 11. Opciones de bevacizumab/quimioterapia i.v. recomendadas por la NCCN para los estadios II-IV, todos los tipos de cáncer epiteliales<sup>a,b</sup>**

| Denominación abreviada de la pauta terapéutica   | Dosificación detallada por ciclo   | Duración del ciclo, semanas | N.º de ciclos <sup>c</sup> | Categoría <sup>d</sup>   | Categoría de preferencia | Referencias de respaldo  |
|--|--|-----------------------------|----------------------------|--|--------------------------|--|
| Paclitaxel/<br>carboplatino/<br>bevacizumab +<br>bevacizumab<br>de<br>mantenimiento<br>(ICON-7)  | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. durante 3 horas,<br>seguido de carboplatino ABC 5-6 i.v. durante 1<br>hora, y bevacizumab 7,5 mg/kg i.v. durante 30-<br>90 minutos el día 1            | 3                           | 5-6                        | 2A   | Preferido                | ICON-7<br>Perren 2011 <sup>818</sup><br>Oza 2015 <sup>819</sup>          |
|  | (Mantenimiento) bevacizumab 7,5 mg/kg i.v.<br>durante 30-90 minutos el día 1   | 3                           | ≤12                        | BRCA1/2 natural/desconocido:<br>2A <sup>e</sup><br>Mutación de BRCA1/2: no se<br>recomienda bevacizumab <sup>f</sup> |                          |  |
| Paclitaxel/<br>carboplatino/<br>bevacizumab +<br>bevacizumab<br>de<br>mantenimiento<br>(GOG-218) | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. durante 3 horas,<br>seguido de carboplatino ABC 6 i.v. durante 1<br>hora, más bevacizumab (ciclos 2-6) 15 mg/kg<br>i.v. durante 30-90 minutos el día 1 | 3                           | 6                          | 2A   | Preferido                | GOG-0218<br>Burger 2011 <sup>817</sup><br>Tewari,<br>2019 <sup>821</sup> |
|  | (Mantenimiento) bevacizumab 15 mg/kg i.v.<br>durante 30-90 minutos el día 1  | 3                           | ≤16                        | BRCA1/2 natural/desconocido:<br>2A <sup>e</sup><br>Mutación de BRCA1/2: no se<br>recomienda bevacizumab <sup>f</sup> |                          |  |

ABC: área bajo la curva; RC: respuesta completa; i.v.: intravenoso; RP: respuesta parcial.

<sup>a</sup> Incluye carcinoma seroso de alto grado, endometrioide de grado 2/3 y de células claras; estadio IC solo para carcinoma mucinoso, seroso de bajo grado y endometrioide de grado 1.

<sup>b</sup> Estas opciones son principalmente para pacientes de ≤70 años, con buen estado funcional y sin enfermedades concomitantes. Para las pacientes >70 años, con una puntuación de estado funcional baja o con enfermedades concomitantes, véanse las opciones de tratamiento alternativas comentadas en la sección titulada *Opciones para pacientes >70 años, con enfermedades concomitantes o una puntuación de estado funcional baja*.

<sup>c</sup> Número de ciclos recomendado por la NCCN.

<sup>d</sup> Categoría de prueba y consenso de NCCN:

<sup>e</sup> Para pacientes con BRCA1/2 natural o estado de mutación desconocido que tengan RC/RP tras quimioterapia más bevacizumab, las opciones de mantenimiento incluyen bevacizumab solo (categoría 2A) o bevacizumab + olaparib (categoría 2A). Consulte más información en la sección *Opciones tras la quimioterapia de primera línea*.

<sup>f</sup> Para pacientes con una mutación de BRCA1/2 con RC/RP tras quimioterapia más bevacizumab, las opciones de terapia de mantenimiento incluyen: bevacizumab + olaparib (categoría 1), olaparib en monoterapia (categoría 2A), o niraparib en monoterapia (categoría 2A). Consulte más información en la sección *Opciones tras la quimioterapia de primera línea*.



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

GOG-0218 no incluyó pacientes con neoplasia en estadio I-II, e ICON7 incluyó pacientes con neoplasia en estadio I-IIA solo si se consideraban de “alto riesgo” debido a una mala diferenciación (alto grado) o histología de células claras (Tabla 10A). Debido a estos criterios de inclusión y a los resultados de los análisis de subgrupos que sugieren que bevacizumab solo puede ser beneficioso en pacientes con neoplasia más avanzada, las NCCN Guidelines no incluyen las pautas que contienen bevacizumab (incluido el mantenimiento con bevacizumab) como opciones para la neoplasia en estadio I, sino que solo las recomiendan para pacientes con neoplasia en estadio II o superior.

GOG-0218 e ICON7 incluyeron pacientes principalmente con cáncer de ovario, pero también algunas pacientes con cáncer peritoneal primario o de trompas de Falopio.<sup>817,818</sup> Estos ensayos incluyeron principalmente pacientes con histología serosa, pero también incluyeron pacientes con otros tipos de cáncer (es decir, mucinoso, de células claras, endometrioide). Por lo tanto, las recomendaciones de la NCCN relativas al uso de bevacizumab como parte de la quimioterapia de primera línea y de mantenimiento se aplican a pacientes con cualquiera de estos tipos de cáncer epiteliales.

#### Biosimilares de bevacizumab

En septiembre de 2017, la FDA aprobó el primer biosimilar de bevacizumab, ABP-215, como bevacizumab-awwb, para su uso en determinadas indicaciones en una serie de tipos de cáncer (es decir, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico no escamoso [CPNM], glioblastoma, carcinoma de células renales, cáncer de cuello uterino), pero sin incluir ninguna indicación en cáncer de ovario, trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario debido a la exclusividad regulatoria.<sup>829-831</sup> Esta aprobación se basó en datos que demostraban que el ABP 215 es suficientemente similar en cuanto a estructura al bevacizumab, y funcionalmente similar según ensayos *in vitro*, ensayos *in*

vivo (modelos celulares y preclínicos), datos farmacocinéticos en hombres adultos sanos, y datos de eficacia y seguridad en pacientes con CPNM avanzado.<sup>829,832-838</sup> La aprobación en otros tipos de cáncer se basó en la extrapolación.<sup>829,839</sup> En 2019, la FDA aprobó otro biosimilar de bevacizumab, PF-06439535, como bevacizumab-bvzr, para las mismas indicaciones que bevacizumab-awwb.<sup>840</sup> Esta aprobación se basó en la demostración de la similitud estructural y en datos que mostraban la similitud funcional, incluidos estudios *in vivo*, estudios en animales, farmacocinética en personas sanas y pacientes con CPNM, y datos de eficacia y seguridad en pacientes con CPNM.<sup>841-845</sup> Se están desarrollando otros biosimilares del bevacizumab.<sup>846-860</sup> De acuerdo con una votación del grupo de expertos, las NCCN Guidelines para cáncer de ovario afirman que un biosimilar aprobado por la FDA es un sustituto apropiado para bevacizumab, siempre que se recomiende bevacizumab.

#### Pauta de administración intraperitoneal/intravenosa

La quimioterapia IP se ha explorado como opción para el cáncer de ovario basándose en la idea de que la administración localizada podría mejorar la eficacia, en particular contra la diseminación microscópica y la carcinomatosis peritoneal, con un perfil de seguridad aceptable. Aunque los resultados de ensayos aleatorizados más pequeños ( $n < 120$ ) no sugirieron ningún beneficio clínico (es decir, tasa de respuesta, SLP, SG) con las pautas de administración IP/*i.v.* en comparación con las pautas por vía *i.v.*,<sup>861,862</sup> tres ensayos aleatorizados más grandes ( $n > 400$ ) en pacientes recién diagnosticados que no habían recibido quimioterapia con neoplasia en estadio III y neoplasia residual de 1 cm o menos después de la cirugía primaria compararon las pautas de administración *i.v.* con las de administración IP/*i.v.* utilizando fármacos similares, y descubrieron que la quimioterapia IP/*i.v.* mejoraba la SLP y/o la SG, con una significación estadística al menos límite (véanse GOG-104, GOG-114 y GOG-172 en la tabla 12).<sup>724,863,864</sup> Un ensayo aleatorizado de fase II ( $n = 218$ ) en pacientes con cáncer de ovario epitelial en estadio IIIC-IV con



citorreducción óptima también demostró que la administración IP/i.v. mejoraba la SLP y la SG en comparación con la administración i.v. únicamente.<sup>865,866</sup> Los resultados de estos ensayos sugieren que la administración IP/i.v. aumenta significativamente el riesgo de ciertas efectos secundarios hematológicos de alto grado (p. ej., granulocitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia), y ciertos efectos secundarios no hematológicos (p. ej., efectos secundarios GI y metabólicos, efectos secundarios renales, dolor abdominal, neurotoxicidad, infección, fatiga).<sup>724,863-865,867</sup> El mayor riesgo de efectos secundarios se consideró aceptable dada la mejora de la SG, que fue superior a un año (16 meses) en uno de los ensayos (Tabla 12).<sup>724,863,864</sup> Los análisis agrupados de los datos de GOG-114 y GOG-172 mostraron que la pauta IP/i.v. se asoció a un menor riesgo de recaída en el espacio peritoneal,<sup>868</sup> y el seguimiento a largo plazo (>10 años) mostró un beneficio significativo en la SLP ( $P = 0,01$ ) y en la SG ( $P = 0,042$ ), especialmente tras ajustar para otros factores pronósticos ( $P = 0,003$  para la SLP,  $P = 0,002$  para la SG).<sup>869</sup> Este análisis también demostró que la supervivencia mejora con cada

ciclo de quimioterapia IP.<sup>869</sup> Aunque la extensión de la neoplasia residual era pronóstica para el resultado, la quimioterapia IP/i.v. seguía proporcionando beneficios en la SLP incluso entre aquellas pacientes con cierta neoplasia residual macroscópica ( $>0\text{--}\leq 1\text{ cm}$ ).<sup>869</sup> De acuerdo con estos resultados, se añadió a las NCCN Guidelines (tabla 13) una opción IP/i.v. similar a la pauta utilizada en el ensayo GOG-172 para pacientes con neoplasia en estadio III con citorreducción óptima ( $<1\text{ cm}$  residual).<sup>724</sup> Las pacientes con neoplasia en estadio II con citorreducción óptima también pueden recibir quimioterapia IP, ya que el grupo de expertos de la NCCN ha decidido que muchas de las pautas probadas en los estadios III-IV también deberían ofrecerse a pacientes con neoplasia en estadio II. En el GOG-0252 y en otro ensayo aleatorizado (pequeño) se permitió la participación de pacientes en estadio II, aunque en ambos estudios las pautas de administración IP/i.v. no mejoraron significativamente la SLP o la SG en comparación con las pautas de administración i.v.<sup>862,870</sup> La quimioterapia IP no se recomienda para la neoplasia en estadio I o IV.

Actualización  
de discusión  
en progreso

# **NCCN Guidelines, versión 2.2023**

## **Cáncer de ovario**

**Tabla 12. Quimioterapia IP/i.v. frente a quimioterapia i.v. con derivados del platino: Ensayos aleatorizados**

| Ensayo                                      | Pacientes <sup>a</sup>  | Tratamiento sistémico de primera línea <sup>b</sup>  | n   | Mediana (meses), CRI [IC del 95 %], valor de P <sup>d</sup> |                                   | EA G5 | Int. EA <sup>e</sup> |
|---|---|--|-----|---|-----------------------------------|-------|----------------------|
|   |   |  |     | SLP   | SG                                |       |                      |
| GOG-0104 <sup>863</sup>                     | Estadio III<br>CO/CTF/CPP: 100 %, 0, 0<br>Tipo de cáncer, seroso/endometriode/otro: 67 %/10 %/23 %<br>Grado de malignidad del tumor, 1/2/3: 12 %/30 %/58 %<br>Neoplasia residual, R0/>0-<1 cm/>1 cm: 26 %/73 %/0                          | IP/i.v.:<br>Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> i.v.<br>+ cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> IP, C/3 S durante 6 ciclos   | 279 | NI  | 49, 0,76 [0,61-0,96], P=0,02      | 1 %   | 9 %                  |
|   |   | i.v.:<br>Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> i.v.<br>+ cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> i.v., C/3 S durante 6 ciclos  | 267 | NI  | 41                                | 0     | 5 %                  |
|   |   | IP/i.v.:<br>Carboplatino ABC 9 i.v. C/4 S durante 2 ciclos;<br>después paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v.,<br>después cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> IP, C/3 S durante 6 ciclos | 227 | 18, 0,78, P=0,01  | 63; 0,81, P=0,05                  | 1 %   | NI                   |
| GOG-0114 <sup>864</sup>                     | Estadio III<br>CO/CTF/CPP: 100 %, 0, 0<br>Tipo de cáncer, seroso/endometriode/otro: 67 %/12 %/21 %<br>Grado de malignidad del tumor, 1/2/3: 12 %/40 %/48 %<br>Neoplasia residual, R0/>0-<1 cm/>1 cm: 35 %/65 %/0                          | i.v.:<br>Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v.<br>+ cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. C/3 S durante 6 ciclos  | 235 | 22  | 52                                | 1 %   | NI                   |
|   |   | IP/i.v.:<br>Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. D1<br>+ cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> IP D2<br>+ paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP D8, C/3 S durante 6 ciclos                  | 214 | 23,8, 0,80<br>[0,64-1,00], P=0,05                           | 65,6, 0,75<br>[0,58-0,97], P=0,03 | 2,4 % | NI                   |
| GOG-172<br>(NCT00003322) <sup>724,867</sup> | Estadio III<br>CO/CTF/CPP: 88 %, 0, 12 %<br>Tipo de cáncer, seroso/endometriode/otro: 79 %/7 %/14 %<br>Grado de malignidad del tumor, 1/2/3: 10 %/37 %/51 %<br>Neoplasia residual, R0/>0-<1 cm/>1 cm: 63 %/37 %/0                         | i.v.:<br>Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. D1<br>+ cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. D2, C/3 S durante 6 ciclos   | 215 | 18,3  | 49,7                              | 1,9 % | NI                   |
|   |   | Pac/carbo bev i.v./IP:<br>paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. D1, D8, D15<br>+ carboplatino ABC 6 IP D1, C/3 S durante 6 ciclos; + bevacizumab 15 mg/kg i.v. C/3 S ciclos 2-22      | 518 | 27,4, 0,925<br>[0,802-1,07]                                 | 78,9, 0,949<br>[0,799-1,128]      | 1,4 % | 28 %                 |
| GOG-0252<br>(NCT00951496) <sup>870</sup>    | Estadio II/III/IV: 10 %/84 %/6 %<br>CO/CTF/CPP: NI <sup>c</sup><br>Tipo de cáncer, seroso/endometriode/otro: 83 %/1 %/16 %<br>Grado de malignidad del tumor, 1/2/3: NI/≥7 %/≥72 %<br>Neoplasia residual, R0/>0-<1 cm/>1 cm: 58 %/35 %/7 % | Pac/cis bev i.v./IP:<br>Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. D1<br>+ cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> IP D2<br>+ paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP D8, C/3 S durante                | 521 | 26,2, 0,977<br>[0,847-1,13]                                 | 72,9, 1,05<br>[0,884-1,24]        | 2,0 % | 29 %                 |

National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  | 6 ciclos;<br>+ bevacizumab 15 mg/kg i.v. C/3 S ciclos 2-22<br><br>Pac/carbo bev i.v.:<br>Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. D1, D8, D15<br>+ carboplatino ABC 6 i.v. D1, C/3 S durante<br>6 ciclos;<br>+ bevacizumab 15 mg/kg i.v. C/3 S ciclos 2-22 |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

EA: evento adverso; IC: intervalo de confianza; D: día (del ciclo); Int.: interrupción del tratamiento del estudio; CTF: cáncer de trompas de Falopio; G: grado; CRI: cociente de riesgos instantáneos; IP: intraperitoneal; i.v.: intravenoso; NI: no informado; CO: cáncer de ovario; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; CPP: cáncer peritoneal primario; C/3 S: cada 3 semanas; R0: extirpación de toda la neoplasia macroscópica.

<sup>a</sup> Todos los ensayos incluyeron pacientes con un tipo de cáncer epitelial recién diagnosticadas, no tratadas previamente o que no habían recibido quimioterapia.

<sup>b</sup> Todas las pacientes fueron tratadas con cirugía seguida de quimioterapia.

<sup>c</sup> No se informaron los porcentajes para cada tipo de cáncer, pero los criterios de inclusión de los ensayos permitían CO, CTF y CPP.

<sup>d</sup> El CRI y los valores de P corresponden a la comparación con el grupo testigo (pauta de administración i.v.).

<sup>e</sup> Pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a EA.

**Tabla 13. Opción de quimioterapia IP/i.v. con derivados del platino recomendada por la NCCN para tipos de cáncer epiteliales seleccionados en estadios II-III con citorreducción óptima<sup>ab</sup>**

| Denominación abreviada de la pauta terapéutica | Dosificación detallada por ciclo  | Duración del ciclo, semanas | N.º de ciclos | Categoría <sup>c</sup> | Categoría de preferencia                   | Ensayos con datos de respaldo |
|--|---|-----------------------------|---------------|------------------------|--|-------------------------------|
| Paclitaxel/cisplatino i.v./IP                  | Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> infusión i.v. continua durante 3 o 24 horas el día 1<br>+ Cisplatino 75-100 mg/m <sup>2</sup> IP el día 2 después de paclitaxel i.v.;<br>+ Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP el día 8 | 3                           | 6             | 2A                     | De utilidad en determinadas circunstancias | GOG-0172 <sup>724</sup>       |

IP, intraperitoneal; i.v., intravenoso.

<sup>a</sup> Una citorreducción óptima se define como <1 cm de neoplasia residual.

<sup>b</sup> Incluye carcinoma seroso de alto grado, endometrioide de grado 2/3 y de células claras.

<sup>c</sup> Categorías de prueba y consenso de la NCCN:

En los grandes ensayos aleatorizados que mostraron que la administración IP/i.v. es beneficiosa, la mayoría de las pacientes tenían neoplasia serosa o endometrioide, e histología tumoral de alto grado (Tabla 12), por lo que no está claro si las pacientes con COMF se beneficiarán de la quimioterapia IP/i.v. En las NCCN Guidelines, el carcinoma de células claras y el carcinosarcoma son los únicos COMF

para los que la quimioterapia IP/i.v. es una opción recomendada, ya que estos tipos de cáncer se asocian a un mayor riesgo de malos resultados.<sup>6,871-873</sup> Las pacientes con carcinosarcoma no se incluyeron en los ensayos aleatorizados que probaron la quimioterapia IP/i.v., pero entre el 2 % y el 6 % de las pacientes tenían carcinoma de células claras.<sup>724,863,864,870</sup> Estos ensayos incluyeron principalmente pacientes con



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

cáncer de ovario, pero en el ensayo GOG-172, el 12 % de las pacientes tenían cáncer peritoneal primario. En las NCCN Guidelines, la pauta de administración IP/i.v. recomendada es una opción independientemente del sitio primario (ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario). Todas las personas deben recibir asesoramiento sobre el beneficio clínico asociado a la administración combinada de quimioterapia i.v. e IP antes de someterse a una intervención quirúrgica.

El entusiasmo por la quimioterapia IP/i.v. ha disminuido considerablemente debido a los resultados del GOG-0252, un ensayo aleatorizado grande en pacientes con neoplasia en estadio II/III resecada de forma óptima ( $\leq 1$  cm), o en estadio III/IV resecada de forma subóptima ( $>1$  cm) (Tabla 12).<sup>870</sup> Los resultados mostraron que para el tratamiento combinado con paclitaxel/carboplatino/bevacizumab, la administración IP del carboplatino no mejoró la SLP ni la SG en comparación con la administración i.v. (Tabla 12).<sup>870</sup> Una pauta de paclitaxel/cisplatino/bevacizumab por vía i.v./IP tampoco mejoró la SLP de la SG en relación con la pauta de control de paclitaxel/carboplatino/bevacizumab por vía i.v. (Tabla 12).<sup>870</sup> Estos resultados sugieren que, dado el beneficio para la SLP de añadir bevacizumab (durante la quimioterapia y el mantenimiento), la administración IP no mejora aún más los resultados.

Para la pauta de quimioterapia IP recomendada (Tabla 13), paclitaxel IP se infundió durante 24 horas en el ensayo clínico (GOG-172).<sup>724</sup> No se ha demostrado que una infusión de paclitaxel de 3 horas sea equivalente a una infusión de 24 horas, aunque se ha informado que una infusión de 3 horas es más cómoda, más fácil de tolerar y menos tóxica.<sup>874</sup> Obsérvese que en todos los ensayos complementarios y en las NCCN Guidelines, las pautas de administración IP incluyen pautas por vía i.v. para que también pueda tratarse la neoplasia sistémica.

La pauta IP de paclitaxel/cisplatino se asocia a leucopenia, infección, fatiga, efectos secundarios renales, molestias abdominales y neurotoxicidad.<sup>724,863-865,867</sup> En el ensayo GOG-172, solo el 42 % pudo completar los 6 ciclos de tratamiento de la pauta de administración IP,<sup>724</sup> con más experiencia, este porcentaje ha mejorado en los principales centros oncológicos.<sup>875</sup> Se ha sugerido que una dosis más baja de cisplatino IP de  $75 \text{ mg/m}^2$  puede ayudar a disminuir la toxicidad.<sup>874,875</sup> Sin embargo, la parte de quimioterapia de la pauta de paclitaxel/cisplatino/bevacizumab por vía i.v./IP utilizada en el ensayo GOG-0252 fue muy similar a la pauta de paclitaxel/cisplatino utilizado por vía i.v./IP en el ensayo GOG-172, pero con una dosis menor de cisplatino ( $75 \text{ mg/m}^2$  frente a  $100 \text{ mg/m}^2$ ), y no mejoró la SLP/SG en relación con el control (Tabla 12).<sup>724,870</sup> Por lo tanto, no está claro si la pauta de quimioterapia i.v./IP con la dosis más baja de cisplatino proporciona algún beneficio en comparación con la administración i.v.

Antes de la administración de la pauta combinada de administración IP e i.v., las pacientes deben ser informadas del aumento de efectos secundarios con la pauta politerápica en comparación con el uso de quimioterapia i.v. sola (aumento de la mielosupresión, efectos secundarios renales, dolor abdominal, neuropatía, efectos secundarios GI, efectos secundarios metabólicos y hepatotoxicidad). Las pacientes candidatas a la pauta de cisplatino por vía IP y paclitaxel por vía IP/i.v. deben tener una función renal normal antes de empezar, un EF médicamente apropiado en función de los efectos secundarios futuros de la pauta de administración IP/i.v., y no presentar indicios previos de problemas médicos que pudieran empeorar significativamente durante la quimioterapia, como neuropatía preexistente. Las razones para interrumpir la pauta IP incluyeron complicaciones del catéter, náuseas/vómitos/deshidratación y dolor abdominal.<sup>876</sup> Las que no puedan completar el tratamiento por vía IP deben recibir tratamiento por vía i.v. Los cuidados de enfermería especializados pueden ayudar a disminuir las



complicaciones.<sup>877</sup> Administrar hidratación por vía i.v. antes y después de la quimioterapia IP es una estrategia útil para prevenir determinados efectos secundarios (náuseas, vómitos, desequilibrios electrolíticos y efectos secundarios metabólicos).<sup>875</sup> Antes y después de recibir cada ciclo de cisplatino por vía IP, deben administrarse cantidades adecuadas de líquidos por vía i.v. para prevenir los efectos secundarios renales. Una vez finalizado cada ciclo, las pacientes deben ser vigiladas cuidadosamente para detectar mielosupresión, deshidratación, pérdida de electrolitos, efectos secundarios orgánicos específicos (como daño renal y hepático) y todos los demás efectos secundarios. Tras la quimioterapia, las pacientes suelen necesitar líquidos por vía i.v. (5-7 días) en régimen ambulatorio para prevenir o ayudar a tratar la deshidratación.

### **Quimioterapia neoadyuvante**

En las NCCN Guidelines para el cáncer de ovario, el *tratamiento neoadyuvante* se refiere al tratamiento (por ejemplo, fármacos y otros tratamientos) que se administra para reducir la carga tumoral antes de la cirugía oncológica. El beneficio terapéutico de la QTNA seguida de CCI sigue siendo controvertido (véase más adelante).<sup>480,694,878-885</sup>

Para el cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado, incluidos los cánceres de trompa de Falopio y peritoneal primario, los mejores resultados se han observado en pacientes cuyo tratamiento primario incluía la resección completa de toda la neoplasia visible y poliquimioterapia.<sup>868</sup> Por lo tanto, las NCCN Guidelines recomiendan que el tratamiento primario de la neoplasia en estadio presumiblemente avanzado consista en una citorreducción quirúrgica adecuada más quimioterapia sistémica en la mayoría de las pacientes. En la mayoría de las pacientes en las que se sospecha un cáncer maligno de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en estadio avanzado, la cirugía inicial debe incluir una hysterectomy y una SOB con estadificación completa y citorreducción según esté indicado.<sup>13,541,588</sup> La CCP es el

abordaje recomendado para la neoplasia en estadio avanzado si la paciente es candidata a cirugía, la citorreducción óptima (neoplasia residual <1 cm [R1] y preferiblemente extirpación de la neoplasia macroscópica [R0]) parece factible, y la fertilidad no es una preocupación. La QTNA con CCI debe considerarse para pacientes con neoplasia en estadio avanzado que no son buenas candidatas para la CCP debido a su edad avanzada, fragilidad, estado funcional deficiente, enfermedades concomitantes o neoplasia con pocas probabilidades de citorreducción óptima. El beneficio previsto de la QTNA sería permitir una mejora médica y/o una respuesta clínica que aumentaría la probabilidad de una citorreducción óptima en la CCI. Las pacientes tratadas con QTNA y CCI también deben recibir quimioterapia adyuvante postoperatoria.

### ***Ensayos aleatorizados que comparan la QTNA con el tratamiento convencional***

Varios ensayos prospectivos aleatorizados han comparado un enfoque quimioterápico (con CCI y quimioterapia postoperatoria) frente al tratamiento convencional (CCP más quimioterapia postoperatoria; Tabla 14).<sup>481-483,639,640</sup> Estos ensayos se centraron en pacientes con cáncer de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en estadio IIIC-IV de la FIGO con pocas probabilidades de resección completa. Como se muestra en la tabla 14, las pautas quimioterápicas probadas en estos ensayos consistían normalmente en 3-4 ciclos de quimioterapia inicial, seguidos de CCI con el objetivo de lograr la máxima citorreducción, seguidos de 3-4 ciclos de quimioterapia postoperatoria. Varios de estos ensayos (es decir, EORTC 55971,<sup>483</sup> SCORPION,<sup>639</sup> JCOG0602<sup>482</sup>) permitieron la CCI en el grupo neoadyuvante solo para pacientes que experimentaban respuesta o neoplasia estable tras la QTNA. Los grupos de control en estos ensayos consistieron en la CCP (con el objetivo de una citorreducción máxima) seguida de quimioterapia postoperatoria hasta un total de 6 a 8 ciclos. Las pautas quimioterápicas específicas utilizadas en estos ensayos se muestran en la Tabla 15.<sup>481-483,639,640</sup>

# **NCCN Guidelines, versión 2.2023**

## **Cáncer de ovario**

**Tabla 14. Ensayos controlados aleatorizados que comparan QTNA + CCI frente a CCP**

| Ensayo  | Pacientes <sup>a</sup>   | Grupos de tratamiento  | Grupo A frente a Grupo B |  |  |  |
|---|--|--|--------------------------|--|--|--|
|   |  |  | n                        | Resultados quirúrgicos   | Mediana de SLP/SG, meses   | Seguridad  |
| EORTC 55971<br>NCIC-CTG OV13<br>NCT00003636<br>Fase III<br>Vergote 2010 <sup>483</sup><br>N = 670 | Estadio IIIC, IV de la FIGO: 76 %, 24 %<br>Poca diferenciación: 41 % <sup>b</sup><br>Criterios de inclusión: Diagnóstico por biopsia <sup>b</sup>                | Grupo 1: QTNA x 3 ciclos<br>→CCI si hay respuesta/NE<br>→Quimio durante ≥3 ciclos<br>→Se permite revisión quirúrgica<br>Grupo 2: CCP<br>→Quimio durante 3 ciclos<br>→Opción CCI si hay respuesta/NE y >1 cm tras CCP<br>→Quimio durante ≥3 ciclos<br>→Se permite revisión quirúrgica | 334 frente a 336         | Tiempo operatorio, minutos: mediana 180 frente a 165<br>Neoplasia residual: <ul style="list-style-type: none"><li>• R0: 51 % frente al 19 %</li><li>• ≤1 cm: 81 % frente al 42 %</li></ul> Muerte <28 días postoperatorio: 0,7 % frente al 2,5 %   | SLP: 12 frente a 12; NS<br>SG: 30 frente a 29;<br>$P = 0,01^c$   | EA perioperatorios y postoperatorios (<28 días) de grado 3-4 (NCI CTC 2.0): <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemorragia: 4,1 % frente al 7,4</li><li>• Infecciones: 1,7 % frente al 8,1 %</li><li>• Complicaciones venosas: 0 frente al 2,6 %</li></ul> |
| CHORUS<br>ISRCTN74802813<br>Fase III<br>Kehoe 2015 <sup>481</sup><br>N = 550                      | Estadio IIIC, IV de la FIGO: 72 %, 16 % <sup>d</sup><br>Poca diferenciación: 77 %<br>Criterios de inclusión: diagnóstico por imagen, CA-125:ACE >25 <sup>d</sup> | Grupo 1: QTNA durante 3 ciclos<br>→CCI<br>→Quimio durante 3 ciclos<br>Grupo 2: CCP<br>→Quimio durante 3 ciclos<br>→Opción de CCI para >1 cm residual tras CCP<br>→Quimio durante 3 ciclos  | 274 frente a 276         | Tiempo operatorio, minutos: mediana 120 frente a 120<br>Neoplasia residual: <ul style="list-style-type: none"><li>• R0: 39 % frente al 17 %; <math>P = 0,0001</math></li><li>• &lt;1 cm: 73 % frente al 41 %; <math>P = 0,0001</math></li></ul> Estancia hospitalaria ≤14 días: 93 % frente al 80 %; $P < 0,0001$<br>Muerte <28 días postoperatorio: <1 % frente al 6 %; $P = 0,001$ | SLP: 12,0 frente a 10,7; CRI, 0,91 (IC del 95 %, 0,76-1,09)<br>SG: 24,1 frente a 22,6; CRI, 0,87 (IC del 95 %, 0,72-1,05) <sup>e</sup> | EA de grado 3-4 (CTCAE 3.0): <ul style="list-style-type: none"><li>• Postoperatorio (&lt;28 días): 14 % frente al 24 %; <math>P = 0,007</math></li><li>• Durante la quimio: 40 % frente al 49 %; <math>P = 0,0654</math></li></ul>                             |

| Ensayo   | Pacientes <sup>a</sup>  | Grupos de tratamiento  | Grupo A frente a Grupo B |   |  |  |
|--|---|--|--------------------------|---|--|--|
|  |   |  | n                        | Resultados quirúrgicos  | Mediana de SLP/SG, meses                                       | Seguridad  |
| SCORPION<br>NCT01461850<br>Fase III<br>Fagotti 2016 <sup>39,886</sup><br>N = 110 | Estadio IIIC, IV de la FIGO: 89 % al 11 % <sup>f</sup><br>Poca diferenciación: NI <sup>f</sup><br>Criterios de inclusión: diagnóstico por CLP-E <sup>f</sup>                              | Grupo 1: QTNA durante 3-4 ciclos<br>→CCI si hay respuesta/NE<br>→Quimio hasta un total de 6 ciclos<br>Grupo 2: CCP<br>→Quimio durante 6 ciclos   | 55 frente a 55           | Tiempo operatorio, minutos: mediana 275 frente a 451; P = 0,0001<br><br>Neoplasia residual: <ul style="list-style-type: none"><li>• R0: 58 % frente al 46 %; NS</li><li>• ≤1 cm: 85 % frente al 91 %</li></ul> Estancia hospitalaria, días: mediana 6 frente a 12; P = 0,0001<br><br>Muerte ≤30 días postoperatorio: 0 frente al 4 %; NS<br><br>CCP asociada a procedimientos más extensos y complejos y a la hemorragia <sup>g</sup> | NI   | Eventos secundarios quirúrgicos de grado 3-4 (sistema MSKCC): <ul style="list-style-type: none"><li>• ≤30 días postoperatorio: 6 % frente al 53 %; P = 0,0001</li><li>• 1-6 meses postoperatorio: 0 frente al 15 %; P = 0,004</li><li>• EA de grado 3-4 relacionados con la quimioterapia (NCI CTC 2.0): 36 % frente al 43 %; NS</li></ul> |
| JCOG0602<br>Fase III<br>Onda 2016 <sup>482</sup><br>N = 301                      | Estadio III, IV de la FIGO: 68 %, 32 % (IIIC NI)<br>Poca diferenciación: NI<br>Criterios de inclusión: diagnóstico por imagen más citología, <sup>h</sup> CA-125 >200 U/ml, ACE <20 ng/ml | Grupo 1: QTNA durante 4 ciclos<br>→CCI si hay respuesta/NE<br>→Quimio durante 4 ciclos<br>Grupo 2: CCP<br>→Quimio durante 4 ciclos<br>→Opción de CCI si residual >1 cm tras CCP <sup>i</sup><br>→Quimio durante 4 ciclos | 152 frente a 149         | Tiempo operatorio, minutos: mediana 273 frente a 341; P <0,001 <sup>i</sup><br><br>Neoplasia residual: <ul style="list-style-type: none"><li>• R0: 55 % frente al 31 %</li><li>• &lt;1 cm: 71 % frente al 63 %<sup>i</sup></li></ul> Muerte relacionada con la cirugía: 0 frente al 0,7 %; NS<br><br>CCP asociada con cirugía más extensa y hemorragia/ascitis <sup>i</sup>   | NI   | EA de grado 3-4 (CTCAE 3.0): <ul style="list-style-type: none"><li>• Despues de la cirugía: 5 % frente al 15 %; P = 0,005</li><li>• La primera mitad de la quimio: 18 % frente al 20 %; NS</li><li>• Segunda mitad de la quimio: 12 % frente al 9 %; NS</li></ul>  |
| Liu 2017 <sup>640</sup><br>N = 108   | Estadio III, IV de la FIGO: 68 %, 32 % Grado 2-3: 55 %<br>Criterios de inclusión: diagnóstico por imagen, CA-125 sérico; confirmado por biopsia de CLP o laparotomía                      | Grupo 1: QTNA IP/i.v. durante 2 ciclos<br>→CCI<br>→Quimio i.v. durante 6 ciclos<br>Grupo 2: CCP<br>→Quimioterapia i.v. durante 6-8 ciclos  | 58 frente a 50           | Tiempo operatorio, horas: 2,36 frente a 3,63; P <0,001<br><br>Citorreducción exitosa: 74 % frente al 46 %; P = 0,0054<br><br>CCP asociada con mayor hemorragia (P <0,001)   | SLP: 26 frente a 22; NS<br>SG: 62 frente a 51; NS <sup>j</sup> | Efectos secundarios de la quimioterapia (grado III-IV): NS   |

Abreviaturas: EA, evento adverso; CA-125, antígeno del cáncer 125; ACE, antígeno carcinoembionario; quimio, quimioterapia; CRI, cociente de riesgos instantáneos; IP, intraperitoneal; i.v., intravenoso; CCI, cirugía citorreductora de intervalo; CLP, cirugía laparoscópica; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

Center; QTNA, quimioterapia neoadyuvante; NS, sin diferencias significativa (entre grupos); NI, no informado; SG, supervivencia global; CCP, cirugía citorreductora primaria; SLP supervivencia libre de progresión; postop, postoperatorio; R0, extirpación de toda la neoplasia macroscópica; NE, neoplasia estable; CLP-E; cirugía laparoscópica de estadificación

- <sup>a</sup> Todos los ensayos incluyeron pacientes con cáncer de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario, incluidos los siguientes tipos de cáncer: seroso, mucinoso, de células claras, endometrioide, indiferenciado o mixto. SCORPION excluyó a las pacientes con histología limitrofe.
- <sup>b</sup> En el ensayo EORTC 55971, se desconocía el grado histológico en el 41 % de las pacientes. El estadio y el tipo de cáncer debían demostrarse mediante biopsia (guiada por imagen o durante una laparoscopia o laparotomía). Si no hay muestra de biopsia, se permite una AAF que muestre adenocarcinoma en determinadas circunstancias: masa ovárica genital, metástasis fuera de la pelvis >2 cm, metástasis en ganglios linfáticos regionales, prueba de estadio IV o CA-125:ACE >25. Si CA-125:ACE sérico ≤25, el enema opaco o la colonoscopia, la gastroscopia y la mamografía debían ser negativos.
- <sup>c</sup> En el ensayo EORTC 55971, el valor de *P* de la SG fue de ausencia de inferioridad. Los análisis de subgrupos post hoc mostraron que no había diferencias dependientes del tratamiento en la SG para ninguno de los subgrupos evaluados en función del estadio de la FIGO, la puntuación del estado funcional de la OMS, el tipo histológico o la presencia/ausencia de líquido pleural.<sup>483</sup> Los análisis de subgrupos mostraron que la QTNA se asoció a una mejor SG en pacientes con neoplasia más extensa (estadio IV con metástasis de mayor tamaño >45 mm de diámetro; o estadio IVB), y la CCP se asoció a una mejor SG en pacientes con neoplasia menos extensa (estadio III, ≤45 mm), y ninguna diferencia dependiente del tratamiento en la SG en pacientes con una extensión intermedia de la neoplasia (estadio IIIC, >45 mm; o estadio IVA).<sup>583,887</sup>
- <sup>d</sup> En el ensayo CHORUS, se incluyeron pacientes si se sospechaba que estaban en estadio III-IV de la FIGO de acuerdo con pruebas de imágenes/clínicas, pero tras la cirugía solo el 96 % tenía un estadio III-IV confirmado; el resto tenía un estadio II o desconocido. En los casos con una relación CA-125:ACE <25 (2 %), hubo que descartar un carcinoma gastrointestinal mediante pruebas de imagen. Solo las pacientes del grupo de QTNA tuvieron confirmación histológica/citológica del diagnóstico antes del tratamiento. Los métodos utilizados para la confirmación histológica/citológica en el grupo de QTNA incluyeron: laparoscopia (16 %), biopsia guiada por imagen (42 %) y citología por AAF del tumor/derrame (41 %).
- <sup>e</sup> En el ensayo CHORUS, los análisis de subgrupos mostraron que la neoplasia residual tras la cirugía era pronóstico de la SG en ambos grupos de tratamiento. Los análisis post hoc de subgrupos mostraron que no había diferencias dependientes del tratamiento en la SG para ninguno de los subgrupos evaluados en función de la edad, el estadio del cáncer, el tamaño del tumor (antes de la cirugía), la puntuación del estado funcional o el tipo de quimioterapia (carboplatino como monoterapia frente a carboplatino/paclitaxel).
- <sup>f</sup> En el ensayo SCORPION, las pacientes con estadio IV debían tener derrame pleural o cualquier neoplasia resecable. Todas las pacientes debían tener un índice predictivo de 8-12 y no presentar retracción mesentérica. A todas las pacientes se les realizó CLP-E para confirmación histológica y para evaluar la carga tumoral (índice predictivo). No se informó de la proporción de pacientes con histología poco diferenciada. Sin embargo, el 97 % tenían histología de tipo II según Kurman y Shih,<sup>888</sup> que incluye carcinoma seroso convencional de alto grado, carcinoma indiferenciado y tumores mesodérmicos mixtos malignos (carcinosarcoma).
- <sup>g</sup> En el ensayo SCORPION, la CCP se asoció con una mayor tasa de procedimientos en la parte superior del abdomen (*P* = 0,0001), complejidad quirúrgica (*P* = 0,0001), hemorragia (*P* = 0,003) y tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia postoperatoria (*P* = 0,0001).
- <sup>h</sup> El ensayo JCOG0602 no exigía confirmación histológica de los diagnósticos al momento de la inclusión para el ensayo. El diagnóstico se basó tanto en el diagnóstico por imagen como en la citología de la ascitis, los derrames pleurales o los líquidos obtenidos por centesis.
- <sup>i</sup> En el ensayo JCOG0602, las pacientes del grupo testigo podían someterse a CCI en caso de neoplasia residual > 1 cm tras la CCP; y la CCI era obligatoria si no se extirpaban el útero, los anexos o el epiplón en la CCP, a menos que se observara EP. De las 128 pacientes del grupo testigo que completaron los 4 primeros ciclos de quimioterapia postoperatoria, 49 se sometieron a CCI. Los resultados de la cirugía en esta tabla incluyen los resultados de todas las cirugías realizadas. Las pacientes del grupo de CCP tuvieron tasas más altas de linfadenectomía paraórtica y genital (*P* <0,001, *P* <0,001), resección de órgano abdominal y metástasis a distancia (*P* = 0,012, *P* = 0,017), y transfusiones de albúmina o plasma fresco congelado (PFC)/fracción de proteína plasmática (FPP)/albúmina (*P* <0,001, *P* <0,001). También presentaban mayores volúmenes de hemorragia/ascitis (*P* <0,001).
- <sup>j</sup> En el estudio notificado por Liu et al, 2017<sup>640</sup>, el análisis de subgrupos mostró que los siguientes factores eran pronósticos para la SG entre las pacientes del grupo de QTNA: estadio del tumor (III frente a IV), grado histológico (grado 1 frente a 2 frente a 3), tamaño del tumor residual (≤1 cm frente a >1 cm) y número de ciclos de quimioterapia.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

Aunque hubo cierta variabilidad entre estos ensayos, los resultados en general demostraron que las pacientes tratadas con QTNA tuvieron mejores resultados quirúrgicos (p. ej., menor tiempo operatorio, menor hemorragia, menos complicaciones quirúrgicas de alto grado o EA relacionados con la cirugía, menor estancia hospitalaria), cirugías menos extensas y complicadas necesarias para lograr una citorreducción óptima y un menor riesgo de muerte postoperatoria (tabla 14).<sup>481-483,639,640</sup> La mayoría de estos ensayos hallaron que la QTNA aumentaba la probabilidad de lograr una citorreducción óptima y/o la extirpación de toda la neoplasia macroscópica (R0).

Aunque el abordaje de QTNA se asoció con mejores resultados quirúrgicos y menos neoplasia residual después de la intervención quirúrgica, los ensayos que informaron sobre la SLP y la SG no encontraron diferencias significativas en comparación con el abordaje de CCP convencional (Tabla 14). En algunos de estos ensayos, se realizaron análisis post hoc para determinar si existen subgrupos de pacientes en los que la QTNA pueda mejorar la SLP o la SG. Aunque los análisis del ensayo CHORUS no identificaron ningún subgrupo con diferencias dependientes del tratamiento en la SLP o la SG, los análisis del ensayo EORTC 55971 y un análisis conjunto de las poblaciones por protocolo de los ensayos EORTC 55971 y CHORUS mostraron que la QTNA (con CCI y quimioterapia adyuvante) puede mejorar la SLP y/o la SG en pacientes con neoplasia más extensa, pero el tratamiento convencional (CCP y quimioterapia postoperatoria) se asoció con una mejor SLP y/o SG en pacientes con neoplasia menos extensa.<sup>583,887,889</sup>

Es importante señalar que, en algunos de estos ensayos (es decir, EORTC 55971, CHORUS), las medianas de SLP y SG de ambos grupos de tratamiento (tabla 14) fueron inferiores a las notificadas en estudios aleatorizados de pacientes sometidos a CCP seguida de quimioterapia i.v. postoperatoria para neoplasia avanzada (mediana de SG, ~50 meses en

Estados Unidos).<sup>724,890</sup> Aunque la mediana de SG en el ensayo internacional es 20 meses inferior a la notificada en los ensayos estadounidenses que utilizan la secuencia habitual de intervenciones terapéuticas (es decir, CCP seguida de quimioterapia), esta diferencia puede haberse debido a la selección de pacientes de mayor riesgo en los ensayos de la QTNA (que no incluyeron pacientes con estadio IIIB o estadios precoces).

### **Selección de pacientes para la QTNA**

De acuerdo con los resultados de los ensayos aleatorizados que se muestran en la tabla 14, las NCCN Guidelines recomiendan considerar el tratamiento neoadyuvante para pacientes con neoplasia voluminosa que probablemente no logren una citorreducción óptima mediante cirugía inicial. El grupo de expertos considera que las pruebas actuales son insuficientes para justificar la QTNA como una opción para las pacientes que, según la evaluación de un oncoginecólogo, probablemente logren una citorreducción óptima mediante cirugía inicial. Al seleccionar pacientes para QTNA con CCI, debe tenerse en cuenta el tipo de cáncer del tumor primario y la posible respuesta a la quimioterapia primaria. La QTNA no es apropiada para pacientes con tipos de cáncer no epiteliales (por ejemplo, tumores del estroma de los cordones sexuales o de células germinales). La QTNA no es apropiada para pacientes con neoplasia aparentemente confinada al ovario. La QTNA también puede considerarse para pacientes que son candidatas quirúrgicas deficientes, como las que tienen una puntuación de estado funcional baja, con la esperanza de que la reducción de la carga tumoral pueda mejorar su estado y reducir así los riesgos perioperatorios. Al menos uno de los ensayos aleatorizados de la tabla 14 (Liu 2017)<sup>640</sup> mostró que entre las pacientes (de 60 a 75 años) con neoplasia en estadio III/IV, la QTNA mejoró la tasa de citorreducción exitosa y otros resultados quirúrgicos (reducción del tiempo operatorio y de la hemorragia), aunque de forma similar a otros ensayos aleatorizados no se observó ninguna mejora en la SLP o la SG.



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

Las recomendaciones de la NCCN para los estudios de diagnóstico y la selección de pacientes para la QTNA están en consonancia con los criterios de elegibilidad y los protocolos utilizados en los ensayos controlados aleatorizados que se muestran en la tabla 14. En estos ensayos, las evaluaciones preoperatorias y las cirugías de citorreducción fueron realizadas por oncoginecólogos; algunos ensayos incluyeron requisitos adicionales para garantizar que los cirujanos tuvieran suficiente experiencia en la realización de los procedimientos.<sup>481-483,639,640</sup> El grupo de expertos de cáncer de ovario de la NCCN hace hincapié en que la evaluación por un oncoginecólogo es importante para determinar el método más apropiado de obtención de tejido para confirmación histológica y para determinar la extensión de la neoplasia. Esta recomendación es coherente con las de la SGO y la ASCO.<sup>480</sup>

La mayoría de los ensayos de la Tabla 14 requerían la confirmación de la estadificación y el diagnóstico basado en las pruebas de imágenes más la histología de una muestra de biopsia o la citología de la ascitis o el derrame pleural. Algunos ensayos tenían criterios de inclusión adicionales basados en los niveles séricos de CA-125 y ACE, y algunos requerían pruebas diagnósticas adicionales para descartar otros tipos de neoplasias malignas. Fue necesario realizar una laparoscopia para evaluar la extensión de la neoplasia y la viabilidad de la resección en uno de estos ensayos (SCORPION) y también se utilizó con frecuencia en los otros ensayos aleatorizados que se muestran en la Tabla 14. Los informes de varios de estos ensayos señalaban que, en algunas pacientes, la asignación del tipo histológico y el estadio de la neoplasia se revisaba tras la biopsia o la evaluación laparoscópica, y a veces se revisaba tras la cirugía de citorreducción.<sup>481-483,639</sup> Las NCCN Guidelines recomiendan la confirmación histológica del diagnóstico y del subtipo de cáncer a partir del análisis del tejido tumoral. Si la biopsia no es factible, se puede utilizar la citopatología de la ascitis o del derrame pleural combinada con una relación CA-125:ACE de >25.<sup>478,479,481,891</sup> Aunque la biopsia puede

obtenerse mediante diversos métodos y pueden utilizarse técnicas mínimamente invasivas, debe considerarse la evaluación laparoscópica para determinar la viabilidad de la resección, ya que puede permitir una evaluación más precisa de si puede lograrse una citorreducción óptima. Dado que el estado de *BRCA1* y *BRCA2* de estirpe germinal y/o somática puede proporcionar información sobre las opciones futuras de terapia de mantenimiento, todas las pacientes con cáncer de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario confirmado histológicamente deben someterse a una evaluación del riesgo genético y a pruebas de la estirpe germinal y somáticas, si no se han realizado previamente. En ausencia de una mutación de *BRCA1/2*, también pueden considerarse las pruebas de deficiencia de recombinación homóloga, ya que pueden proporcionar información sobre la magnitud del beneficio de la terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP tras la quimioterapia de primera línea (categoría 2B). Sin embargo, no debe retrasarse el tratamiento para remitir a la paciente a orientación genética, ya que el retraso en el tratamiento se asocia a peores resultados.<sup>528,529</sup> Véase la sección *Pruebas moleculares* más arriba.

#### Opciones de pautas terapéuticas para pacientes tratadas con QTNA

Se ha utilizado una amplia variedad de pautas con derivados del platino en los ensayos clínicos que prueban la QTNA más CCI y quimioterapia postoperatoria. Todos los ensayos aleatorizados de la Tabla 14 utilizaron poliquimioterapia o monoterapia con derivados del platino (Tabla 15). En la tabla 16 se muestran otras pautas de quimioterapia que se han probado en ensayos prospectivos en pacientes con cáncer de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario.<sup>892-897</sup> En la mayoría de los ensayos de las Tablas 15 y 16, las pacientes recibieron la misma pauta de quimioterapia tanto para la QTNA como para el tratamiento postoperatorio. En cuanto a los ensayos prospectivos que comparan diferentes pautas de quimioterapia en pacientes tratados con un enfoque de QTNA (es decir, PRIMOVAR-1, GEICO 1205/NOVA, ANTHALYA, OV21/PETROC),



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

ninguno ha demostrado aún la superioridad de ninguna pauta en función de los resultados quirúrgicos, la SLP o la SG (Tabla 16).<sup>893,895-897</sup> Dado que en los ensayos prospectivos se ha utilizado con éxito una amplia variedad de pautas, y en ausencia de datos que indiquen que deben excluirse o favorecerse pautas específicas, las NCCN Guidelines

proporcionan una lista de opciones que pueden utilizarse antes y/o después de la cirugía en pacientes tratadas con un enfoque de QTNA (Tabla 17), incluidas todas las pautas i.v. recomendadas para el tratamiento convencional del carcinoma seroso de alto grado en estadio II-IV (es decir, CCP seguida de quimioterapia).



Actualización  
de discusión  
en progreso

**Tabla 15. Pautas de quimioterapia neoadyuvante probadas en ensayos prospectivos aleatorizados que comparan QTNA + CCI frente a CCP<sup>a,b</sup>**

| Ensayo                     | Opciones de pautas de quimioterapia   | Vía     | Duración del ciclo, semanas | Pacientes tratadas, n (% de la población total) |              |
|----------------------------|---|---------|-----------------------------|---|--------------|
|                            |   |         |                             | Grupo de QTNA                                   | Grupo de CCP |
| EORTC 55971 <sup>483</sup> | Platino-taxano, opciones recomendadas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> + cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup></li> <li>• Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup></li> <li>• Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino ABC 5</li> </ul> | i.v.    | 3                           | 283 (88 %)                                      | 243 (78 %)   |
|                            | Solo platino: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatino ≥75 mg/m<sup>2</sup></li> <li>• Carboplatino ABC ≥5</li> </ul>  | i.v.    | 3                           | 20 (6 %)  | 25 (8 %)     |
|                            | Otros   | NI      | NI                          | 19 (6 %)  | 21 (7 %)     |
| CHORUS <sup>481</sup>      | Carboplatino ABC 5-6 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup>   | NI      | 3                           | 178 (70 %)                                      | 138 (61 %)   |
|                            | Combinación alternativa de carboplatino   | NI      | 3                           | 1 (<1 %)  | 0            |
|                            | Carboplatino ABC 5-6  | NI      | 3                           | 75 (30 %)                                       | 89 (39 %)    |
| SCORPION <sup>639</sup>    | Carboplatino ABC 5 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.    | 3                           | 29 (56 %)                                       | 31 (61 %)    |
|                            | Carboplatino ABC 5 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + bevacizumab   | i.v.    | 3                           | 20 (39 %)                                       | 14 (27 %)    |
|                            | Carboplatino + paclitaxel   | i.v.    | 1                           | 3 (6 %)   | 5 (10 %)     |
|                            | Carboplatino  | i.v.    | 3                           | 0   | 1 (2 %)      |
| JCOG0602 <sup>482</sup>    | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + carboplatino ABC 6   | i.v.    | 3                           | 150   | 138          |
| Liu 2017 <sup>640</sup>    | Antes de la CCI: Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> IP + docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> i.v.   | IP/i.v. | 3                           | 58  | 0            |
|                            | Después de la CCI: Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. + docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> i.v.   | i.v.    | 3                           | 58  | 50           |

Abreviaturas: ABC: área bajo la curva; CCI: cirugía citorreductora de intervalo; IP: intraperitoneal; i.v.: intravenoso; QTNA: quimioterapia neoadyuvante; NI: no informado; CCP: cirugía citorreductora primaria.

<sup>a</sup> Ensayos mostrados en la Tabla 14.

<sup>b</sup> Todos estos ensayos probaron pautas consistentes en QTNA, seguida de CCI (con el objetivo de una citorreducción máxima), seguida de tratamiento sistémico postoperatorio (durante el número de ciclos indicado). A menos que se especifique lo contrario, se utilizó la misma pauta como neoadyuvante y como tratamiento postoperatorio. En algunos ensayos, solo las pacientes que cumplían ciertos requisitos podían recibir CCI y/o quimioterapia postoperatoria.

# **NCCN Guidelines, versión 2.2023**

## **Cáncer de ovario**

**Tabla 16. Pautas de QTNA en otros ensayos prospectivos**

| Ensayo  | Estadio III/IV (%) | Pauta quimioterápica <sup>a</sup>   | Vía             | Duración del ciclo (semanas) | Número de ciclos    |                          | Pacientes tratados (n) | Neoplasia residual R0 | Neoplasia residual ≤1 cm       | SLP (meses)       | SG (meses)        |
|---|--------------------|---|-----------------|------------------------------|---------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|
|   |                    |   |                 |                              | Antes de la CCI     | Después de la CCI        |                        |                       |                                |                   |                   |
| SWOG S0009 (NCT00008138)<br>Fase II, 1 grupo<br>Tiersten 2009 <sup>892</sup>                                      | 74/26 <sup>b</sup> | Antes de la CCI: Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + carboplatino ABC 6<br>Después de la CCI: Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. día 1 + carboplatino ABC 5 IP día 1 + paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP día 8   | i.v.<br>IP/i.v. | 3<br>4                       | 3<br>--             | --<br>6                  | 58 <sup>c</sup>        | NI                    | 45 %                           | 21                | 32                |
| PRIMOVAR-1 (NCT00551577)<br>Fase II, A<br>Polcher 2009 <sup>893</sup>   | 73/27 <sup>d</sup> | <b>Grupo 1:</b> Carboplatino ABC 5 + docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup><br><b>Grupo 2:</b> Carboplatino ABC 5 + docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.<br>i.v.    | 3<br>3                       | 3<br>2              | 3<br>4                   | 44<br>44               | 30 %<br>44 % (NS)     | 75 %<br>74 % (NS)              | 12,2<br>12,5 (NS) | 24,1<br>28,4 (NS) |
| MITO-16A-MaNGO OV2A (NCT01706120)<br>Fase IV<br>Daniele 2017 <sup>894</sup>                                       | 75/24 <sup>e</sup> | Carboplatino ABC 5 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg; después bevacizumab en monoterapia (solo tras CCI)  | NI              | 3                            | ~3                  | Hasta un total de 6; ≤16 | 74                     | 64 %                  | 87 %                           | NI                | NI                |
| GEICO 1205/NOVA (NCT01847677)<br>Fase II, A, EA<br>García ASCO 2017 <sup>895</sup><br>García, 2019 <sup>898</sup> | 66/34              | <b>Grupo 1:</b> Antes de la CCI: Carboplatino ABC 6 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup><br>Después de la CCI: Carboplatino ABC 6 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg; después bevacizumab en monoterapia 15 mg/kg<br><b>Grupo 2:</b> Antes de la CCI: Carboplatino ABC 6 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg<br>Después de la CCI: Carboplatino ABC 6 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg; después bevacizumab en monoterapia 15 mg/kg | i.v.<br>i.v.    | 3<br>3                       | 4<br>4 <sup>f</sup> | 3; ≤15 m<br>3; ≤15 m     | 33<br>35               | NI<br>NI              | 64 % <sup>g</sup><br>66 % (NS) | 20,1<br>20,4 (NS) | NI<br>NI          |

|  |                    |  |         |   |                  |    |    |                 |                 |                           |                   |
|--|--------------------|--|---------|---|------------------|----|----|-----------------|-----------------|---------------------------|-------------------|
| ANTHALYA<br>(NCT01739218)<br>Fase II, EA, R<br>Rouzier 2017 <sup>896</sup>     | 70/30 <sup>d</sup> | <b>Grupo 1:</b> Carboplatino ABC 5 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup><br><b>Grupo 2:</b> Carboplatino ABC 5 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg; después bevacizumab en monoterapia (solo tras CCI)  | i.v.    | 3 | 4                | 4  | 37 | 51 %            | NI              | NI                        | NI                |
| OV21/PETROC<br>(NCT00993655)<br>Fase II, ECA<br>Provencher 2018 <sup>897</sup> | 86/13 <sup>h</sup> | Antes de CCI, todos los grupos: derivados del platino, detalles no especificados <sup>i</sup><br>Después de las opciones de CCI:<br><b>Grupo 1:</b> Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. día 1 + carboplatino ABC 5/6 i.v. día 1 + paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. día 8<br><b>Grupo 2:</b> Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. día 1 + cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> IP día 1 + paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP día 8<br><b>Grupo 3:</b> Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. día 1+ carboplatino ABC 5/6 IP día 1 + paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP día 8 | i.v.    | 3 | 3-4 <sup>i</sup> | -- | 95 | -- <sup>i</sup> | -- <sup>i</sup> | 11,3 <sup>i</sup>         | 38,1 <sup>i</sup> |
|  |                    |  | i.v.    | 3 | -- <sup>i</sup>  | 3  | 72 | -- <sup>i</sup> | -- <sup>i</sup> | NI                        | NI                |
|  |                    |  | IP/i.v. | 3 | -- <sup>i</sup>  | 3  | 92 | -- <sup>i</sup> | -- <sup>i</sup> | 12,5 <sup>i</sup><br>(NS) | 59,3 <sup>i</sup> |

ABC: área bajo la curva; CCI: cirugía citorreductora de intervalo; IP: intraperitoneal; i.v.: intravenoso; m: meses; QTNA: quimioterapia neoadyuvante; NI: no informado; NS: sin diferencia significativa entre grupos; EA: ensayo abierto; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; A: aleatorizado; R0: sin neoplasia residual macroscópica; ECA: ensayo controlado aleatorizado; sem.: semanas.

<sup>a</sup> Todos estos ensayos probaron pautas consistentes en tratamiento sistémico neoadyuvante (durante el número de ciclos indicado [número de ciclos antes de la CCI]), seguido de CCI (con el objetivo de una citorreducción máxima), seguido de tratamiento sistémico postoperatorio (durante el número de ciclos indicado [número o ciclos después de la CCI]). A menos que se especifique lo contrario, se utilizó la misma pauta tanto neoadyuvante como postoperatoria y los fármacos se administraron el día 1 de cada ciclo. En algunos ensayos, solo las pacientes que cumplían ciertos requisitos podían recibir CCI y/o quimioterapia postoperatoria.

<sup>b</sup> En el ensayo SWOG S0009, a las pacientes en estadio III se les exigió tener masa genital grande y/o neoplasia abdominal voluminosa y/o derrame pleural maligno; a las pacientes en estadio IV se les exigió tener derrame pleural maligno.

<sup>c</sup> En el ensayo SWOG S0009, 58 pacientes reunieron los requisitos para la QTNA y 45 la completaron. Las pacientes debían tener un descenso  $\geq 50\%$  del CA-125 para poder optar a la CCI, por lo que 36 recibieron CCI. Las pacientes debían tener una citorreducción óptima (<1 cm y derrame pleural maligno resuelto) para poder recibir quimioterapia postoperatoria, por lo que solo 26 recibieron quimioterapia postoperatoria y 18 completaron el tratamiento previsto. La tasa de neoplasia residual y la SLP y SG mostradas en la tabla se basan en el número total de pacientes que reunían los requisitos para la QTNA. En las pacientes que se sometieron a una citorreducción óptima mediante CCI y recibieron quimioterapia IP/i.v. postoperatoria, la mediana de SLP y SG fue de 29 y 34 meses, respectivamente.

<sup>d</sup> PRIMOVAR-1 y ANTHALYA: todas las pacientes con neoplasia en estadio III presentaban un estadio IIIC.

<sup>e</sup> MITO-16A-MaNGO OV2A: todas las pacientes con neoplasia en estadio III tenían estadio IIIB/C.

<sup>f</sup> En el grupo de bevacizumab del ensayo GEICO 1205/NOVA, la quimioterapia antes de la CCI incluía al menos 3 ciclos con bevacizumab. En el grupo de bevacizumab de ANTHALYA, la quimioterapia incluyó bevacizumab durante los ciclos 1-3 y los ciclos 6-8.

<sup>g</sup> En el caso del GEICO 1205/NOVA, el resumen de la ASCO informaba de la “tasa de cirugía óptima” sin definir la cirugía óptima.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

<sup>h</sup> En OV21/PETROC: <1 % y 1 % de las pacientes presentaban neoplasia en estadio IIB y estadio IIC. Todas las pacientes con neoplasia en estadio III presentaban un estadio IIIB/C. Todas las pacientes con neoplasia en estadio IV presentaban estadio IVA.

<sup>i</sup> En OV21/PETROC, las pacientes debían haberse sometido a 3-4 ciclos de QTNA i.v. con derivados del platino (no se informan los detalles de la pauta) seguidos de una CCI óptima (<1 cm); fueron aleatorizadas tras la CCI. La SLP y la SG se midieron a partir de la aleatorización. El estudio no fue completo, por lo que no fue posible realizar comparaciones de la SG.

Actualización  
de discusión  
en progreso

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

Tabla 17. NCCN Guidelines para el cáncer de ovario: Pautas recomendadas para la QTNA y para la quimioterapia adyuvante tras la CCI

| Opciones <sup>a</sup>   | Duración del ciclo (semanas) | N.º de ciclos <sup>b</sup> |                    |
|---|------------------------------|----------------------------|--------------------|
|   |                              | Antes de la CCI            | Después de la CCI  |
| Pauta IP/i.v. <sup>c</sup> (solo adyuvante)   |                              |                            |                    |
| Para neoplasia en estadio II-III con citorreducción óptima: Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. Día 1; cisplatino 75-100 mg/m <sup>2</sup> IP Día 2 después de paclitaxel i.v.; paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP Día 8. | 3                            | NR                         | ≥3                 |
| Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. Día 1, carboplatino ABC 6 IP Día 1, paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP Día 8.   | 3                            | NR                         | ≥3                 |
| Pautas i.v. (neoadyuvante y adyuvante)  |                              |                            |                    |
| Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + carboplatino ABC 5-6 Día 1   | 3                            | 3-6                        | ≥3                 |
| Paclitaxel de dosis densa 80 mg/m <sup>2</sup> Días 1, 8 y 15 + carboplatino ABC 5-6 Día 1.   | 3                            | 3-6                        | ≥3                 |
| Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> + carboplatino ABC 2.   | 1                            | 3-6                        | ≥3                 |
| Docetaxel 60-75 mg/m <sup>2</sup> + carboplatino ABC 5-6 Día 1.   | 3                            | 3-6                        | ≥3                 |
| Carboplatino ABC 5 + doxorrubicina liposomal pegilada 30 mg/m <sup>2</sup> .  | 4                            | 3-6                        | ≥3                 |
| ICON-7: Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + carboplatino ABC 5-6 + bevacizumab 7,5 mg/kg Día 1.  | 3                            | 3-6 <sup>d</sup>           | QT: ≥3<br>Bev: ≤15 |
| GOG-218: Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> + carboplatino ABC 6 Día 1. A partir del día 1 del ciclo 2, bevacizumab 15 mg/kg.   | 3                            | 3-6 <sup>d</sup>           | QT: ≥3<br>Bev: ≤22 |
| Pautas i.v. para pacientes >70 años y con enfermedades concomitantes (solo adyuvante)   |                              |                            |                    |
| Carboplatino ABC 5.   | 3                            | NR                         | ≥3                 |
| Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> + carboplatino ABC 5.  | 3                            | NR                         | ≥3                 |
| Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> + carboplatino ABC 2.   | 1                            | NR                         | ≥3                 |

ABC, área bajo la curva; bev, bevacizumab; QT, quimioterapia; CCI, cirugía citorreductora de intervalo; IP, intraperitoneal; i.v., intravenoso; QTNA, quimioterapia neoadyuvante; NR, pauta no recomendada como opción en ese contexto; postop, postoperatorio

<sup>a</sup> Todas las opciones enumeradas son de categoría 2A.

<sup>b</sup> Para todas las pautas recomendadas para su uso antes de la CCI, se prefiere la cirugía después de 3 ciclos de QTNA; sin embargo, la intervención quirúrgica puede realizarse después de 4-6 ciclos según el criterio clínico del oncoginecólogo. Se recomienda un total de ≥6 ciclos de tratamiento, incluyendo al menos 3 ciclos de terapia adyuvante tras la CCI.

<sup>c</sup> Existen datos limitados sobre el uso de pautas de quimioterapia IP tras el tratamiento neoadyuvante y la CCI.

<sup>d</sup> Las pautas que contienen bevacizumab deben utilizarse con precaución antes de la CCI debido a la posible interferencia con la cicatrización postoperatoria. No administrar bevacizumab durante 6 semanas antes de la CCI.

### Pautas con bevacizumab para pacientes tratadas con QTNA

Varios ensayos prospectivos han explorado si la adición de bevacizumab a las pautas con derivados del platino mejora los resultados de las

pacientes tratadas con QTNA. Los resultados preliminares del ensayo GEICO 1205/NOVA revelaron que la adición de bevacizumab a una pauta habitual de carboplatino/paclitaxel no modificó significativamente la tasa



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

de RC en la QTNA (antes de la CCI), la tasa de “cirugía óptima” o la SLP, pero sí mostró una menor tasa de EA de grado 3-4 en el grupo que incluía bevacizumab (70 % frente al 42 %,  $P = 0,026$ ).<sup>895</sup> El ensayo ALTHALYA utilizó una pauta similar de carboplatino/paclitaxel, pero no halló diferencias significativas en la tasa de EA de grado 3-5 en las pacientes tratadas sin bevacizumab frente a las tratadas con bevacizumab (63 % frente al 62 %).<sup>896</sup> Los resultados del ensayo ALTHALYA tampoco mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto a la tasa de RC previa a la CCI, el porcentaje de pacientes sin neoplasia residual macroscópica tras la CCI o los resultados quirúrgicos (tiempo operatorio, duración de la estancia hospitalaria, duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos, frecuencia de transfusiones sanguíneas y tasa de complicaciones postoperatorias).<sup>896</sup> En conjunto, los resultados de estos ensayos indican que, aunque las pautas con derivados del platino que incluyen bevacizumab tienen una seguridad aceptable para las pacientes tratadas con un enfoque de QTNA; se necesitan más datos para determinar si la adición de bevacizumab influye en la SLP. Las NCCN Guidelines incluyen dos pautas que contienen bevacizumab como opciones para la QTNA y para la quimioterapia posterior a CCI (Tabla 17). Es importante señalar que todos los ensayos prospectivos de las Tablas 15 y 16 que permitieron el uso de bevacizumab en el contexto de la QTNA utilizaron un período de reposo farmacológico antes (y a veces después) de la CCI, normalmente de al menos 28 días.<sup>639,894-896</sup> Las pautas que contienen bevacizumab deben utilizarse con precaución antes de la CCI debido a la posible interferencia con la cicatrización postoperatoria. Si se utiliza bevacizumab como parte de una pauta neoadyuvante, debe suspenderse el tratamiento con bevacizumab durante al menos 6 semanas antes de la CCI.

#### Pautas intraperitoneales/intravenosas para pacientes tratadas con QTNA

Varios ensayos han explorado el uso de pautas IP/i.v. en pacientes tratadas con un enfoque de QTNA. Tanto el ensayo SWOG S0009 como el OV21/PETROC probaron pautas postoperatorias IP/i.v. para pacientes sometidas a QTNA con derivados del platino seguido de citorreducción óptima mediante CCI.<sup>892,897</sup> En el ensayo SWOG S0009, entre las pacientes con un descenso del 50 % o más en el nivel de CA-125 durante la QTNA, citorreducción óptima mediante CCI (<1 cm y derrame pleural maligno resuelto) y quimioterapia postoperatoria IP/i.v., la mediana de SLP (29 meses) y SG (34 meses) se comparó favorablemente con los resultados de otros ensayos que utilizaron pautas i.v. (Tabla 16).<sup>892</sup> Para determinar si la quimioterapia postoperatoria IP/i.v. mejora los resultados en comparación con las pautas i.v. entre las pacientes tratadas con QTNA, el ensayo OV21/PETROC comparó tres pautas postoperatorias diferentes (Tabla 16) en pacientes tratadas previamente con QTNA i.v. con derivados del platino (3-4 ciclos) y citorreducción óptima mediante CCI.<sup>897</sup> Aunque las tendencias en la tasa de progresión o muerte en los primeros 9 meses (desde la aleatorización) favorecieron a la pauta de carboplatino/paclitaxel IP/i.v. (Grupo 3, 24,5 %) sobre la pauta de cisplatino/paclitaxel IP/i.v. (Grupo 2, 34,7 %) o la pauta de carboplatino/paclitaxel i.v. (Grupo 1, 38,6 %), los resultados posteriores (mediana de seguimiento de 33 meses) no mostraron diferencias en la mediana de SLP para las pautas IP/i.v. frente a la pauta i.v. (Tabla 16). La tasa de SG a los 2 años tampoco fue significativamente diferente (74 % frente al 81 % para el Grupo 1 frente al Grupo 3).<sup>897</sup>

De acuerdo con estos resultados, las NCCN Guidelines incluyen tanto la pauta de cisplatino/paclitaxel IP/i.v. como la pauta de carboplatino/paclitaxel IP/i.v. como opciones para el tratamiento postoperatorio en pacientes que han recibido QTNA y CCI (Tabla 17). Dada la falta de mejora de la supervivencia en OV21/PETROC, se



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

necesitan más datos para establecer si la quimioterapia IP postoperatoria proporciona un beneficio clínico en pacientes que han recibido QTNA i.v. y CCI. Los resultados recientes del ensayo controlado aleatorizado de fase III GOG-0252 también han puesto en duda el valor de la quimioterapia postoperatoria IP para pacientes con neoplasia en estadio avanzado tratadas con CCP.<sup>870</sup> Aunque ensayos anteriores mostraron una mejora de la SLP y/o la SG con la quimioterapia IP frente a la i.v.,<sup>724,863,864,868</sup> los resultados de GOG-0252 no mostraron ninguna mejora.<sup>870</sup> Sin embargo, a diferencia de ensayos anteriores, todas las pautas utilizadas en GOG-0252 contenían bevacizumab, lo que puede haber compensado el efecto de la administración de quimioterapia IP.

### **Número de ciclos de quimioterapia antes y después de la CCI**

Como se muestra en la tabla 16, los resultados del ensayo aleatorizado de fase II PRIMOVAR-1 mostraron que el tratamiento con 3 ciclos frente a 2 ciclos de QTNA no influyó en la tasa de respuesta, el grado de citorreducción alcanzado en la CCI, el tiempo operatorio, el grado de cirugía necesario, ni en la SLP o la SG.<sup>893</sup> No obstante, dado que la mayoría de los ensayos aleatorizados que probaron protocolos de QTNA utilizaron de 3 a 4 ciclos antes de la CCI (cuadro 15 y cuadro 16), las NCCN Guidelines indican que se prefieren de 3 a 4 ciclos de QTNA antes de la CCI, aunque se puede recurrir a la cirugía después de 4 a 6 ciclos según el criterio clínico del oncoginecólogo tratante.

Después de 3 o 4 ciclos de QTNA, las pacientes deben ser evaluadas por un oncoginecólogo para determinar la probabilidad de una citorreducción óptima. Para las pacientes cuya neoplasia respondió al QTNA y es probable que tengan una citorreducción óptima, debe realizarse una CCI con histerectomía completa/SOB y citorreducción. Aquellas pacientes con neoplasia estable después de 3 a 4 ciclos de QTNA pueden considerar la CCI (con histerectomía/SOB completa y citorreducción), pero también deben considerar 1) cambiar a tratamiento para neoplasia

persistente/recidivante; o 2) tratamiento con ciclos adicionales de QTNA (hasta un total de  $\geq 6$  ciclos), y luego reevaluar para determinar si realizar CCI (con histerectomía/SOB completa y citorreducción) o cambiar a tratamiento para neoplasia persistente/recidivante. La opción de continuar más allá de los 6 ciclos suele reservarse a quienes toleran el tratamiento y presentan signos de que puede lograrse una respuesta, como aquellas pacientes cuyo CA-125 sigue descendiendo. Las pacientes que experimenten una progresión de la neoplasia durante la QTNA deben cambiar a un tratamiento para la neoplasia persistente/recidivante.

La mayoría de los ensayos que probaron pautas de QTNA utilizaron al menos 3 ciclos de quimioterapia adyuvante después de la CCI, o indicaron que el número total de ciclos debía ser de 6 a 8 (Tablas 14, 15 y 16). Las NCCN Guidelines recomiendan que, independientemente del número de ciclos de QTNA recibidos, la CCI debe ir siempre seguida de quimioterapia adyuvante. Para todas las pacientes que se someten a QTNA más CCI, se recomienda un mínimo de 6 ciclos de tratamiento, inclusive al menos 3 ciclos de tratamiento adyuvante después de la CCI. Las pacientes con neoplasia estable que toleran el tratamiento pueden continuar después de 6 ciclos.

### **Cirugía citorreductora de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante del cáncer epitelial invasivo de ovario**

Los análisis de los datos de múltiples ensayos prospectivos hallaron que la extensión de la neoplasia residual tras la QTNA más CCI era pronóstica para la SLP y la SG.<sup>481,483,640,893</sup> Como se muestra en las tablas 14, 15 y 16, estos ensayos informaron de una citorreducción óptima en el 45 % al 91 % de las pacientes, con una extirpación completa de toda la neoplasia macroscópica en el 30 % al 59 %. Por lo tanto, al igual que con un procedimiento de citorreducción primaria, debe hacerse todo lo posible para lograr la extirpación completa de la neoplasia macroscópica (R0) durante la CCI. Debe hacerse el máximo esfuerzo para eliminar toda la



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

neoplasia macroscópica en el abdomen, la pelvis y el retroperitoneo. Los procedimientos recomendados por la NCCN para la CCI son similares a los utilizados en los ensayos enumerados en las Tablas 14, 15 y 16,<sup>481-483,639,892-894,896</sup> y similares a los recomendados para la CCP. Como ya se ha mencionado, estos ensayos requerían oncoginecólogos experimentados para la evaluación preoperatoria y la CCI.<sup>481,483,639,896</sup>

Algunos miembros del grupo de expertos de la NCCN utilizan calculadoras de riesgo quirúrgico en línea para determinar si la CCI es segura en una paciente que eligió QTNA (en lugar de CCP) debido a una afección médica. Algunos ejemplos son el Índice de comorbilidad de Charlson modificado (puntuación <2),<sup>899-903</sup> el Clasificación del estado físico de la ASA (puntuación <3),<sup>904-906</sup> la Escala de fragilidad de Edmonton (puntuación <3),<sup>907</sup> y la Calculadora de riesgo quirúrgico ACS NSQIP.<sup>908-910</sup> Se recomienda consultar a un oncoginecólogo para que realice la cirugía. En la mayoría de las pacientes en las que se planifica un procedimiento citorreductor de intervalo, debe realizarse una laparotomía abierta que incluya una incisión abdominal vertical en la línea media. Las técnicas mínimamente invasivas pueden utilizarse para la CCI en pacientes seleccionadas. Las pacientes cuya neoplasia no permite realizar una citorreducción óptima mediante técnicas mínimamente invasivas deben ser intervenidas con un procedimiento abierto. Antes de la CCI, se debe aconsejar a las pacientes sobre la colocación de una vía si se está considerando la quimioterapia intraperitoneal (IP) subsiguiente.

Todos los procedimientos de citorreducción de intervalo deben incluir histerectomía completa y SOB con estadificación completa. Deben visualizarse todas las superficies peritoneales, y cualquier superficie peritoneal o adherencia sospechosa de albergar metástasis debe extirparse selectivamente o biopsiarse. Los ganglios sospechosos y/o agrandados deben resecarse, si es posible. Debe considerarse la extirpación de los ganglios linfáticos que presenten metástasis potencial en el momento del diagnóstico inicial, incluso si los ganglios no son

sospechosos o no están agrandados. Debe realizarse una omentectomía; otros procedimientos adicionales que pueden considerarse son la resección intestinal y/o apendicectomía, la extirpación del diafragma u otras superficies peritoneales, esplenectomía, cistectomía parcial y/o ureteroneocistostomía, hepatectomía parcial, gastrectomía parcial, colecistectomía y/o pancreatectomía distal.

### ***Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en el momento de la CCI***

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) es una técnica en la que la quimioterapia se administra en una solución calentada perfundida por todo el espacio peritoneal. El fundamento de la administración hipertérmica es que el calor puede aumentar la penetración de la quimioterapia en la superficie peritoneal y aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia mediante la inhibición de la reparación del ADN.<sup>911-913</sup> La preocupación por los inconvenientes de administración y los efectos secundarios asociados a la quimioterapia postoperatoria IP/i.v. motivó a los investigadores a determinar si la HIPEC podría mejorar la seguridad y la CdV. Aunque el aumento de la temperatura corporal conlleva riesgos considerables, se han desarrollado métodos para elevar la temperatura del espacio IP con un aumento mínimo de la temperatura del resto del cuerpo.

En las últimas décadas, unos pocos ensayos aleatorizados (Tabla 18)<sup>914-917</sup> y numerosos ensayos prospectivos no aleatorizados<sup>918-931</sup> han informado sobre el uso de HIPEC en pacientes con cáncer de ovario. Los métodos de HIPEC han evolucionado a lo largo de los años para reducir las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias. En estos estudios prospectivos se han desarrollado y probado técnicas abdominales tanto “abiertas” como “cerradas”.<sup>914,915,917-931</sup> Los protocolos de HIPEC utilizados en estos estudios prospectivos generalmente perfundieron quimioterapia durante 60 o 90 minutos (según el fármaco y la dosis utilizados) con solución calentada para alcanzar una temperatura IP de 41 °C a 43 °C.<sup>914-931</sup> La duración y la



seguridad de los procedimientos de cirugía citorreductora más HIPEC variaron entre los ensayos, con una mediana de tiempo del procedimiento que osciló entre 300 y 600 minutos y una mediana de estancia hospitalaria que osciló entre 8 y 24 días.<sup>917-924,926-931</sup> La hemorragia excesiva era habitual y, en algunos estudios, más de la mitad de las pacientes necesitaron transfusiones. La mortalidad intraoperatoria y postoperatoria (<30 días desde la cirugía) osciló entre el 0 % y el 7 %,<sup>918-925,927</sup> aunque ninguno de los ensayos más recientes informa muertes relacionadas con el procedimiento.<sup>929-931</sup> La tasa de complicaciones de la intervención quirúrgica varía según los ensayos, con complicaciones importantes/graves (<30 días desde la intervención quirúrgica) en el 9 % al 40 % de las pacientes.<sup>918-927,929,930</sup> Los estudios de un centro informaron que las tasas de complicaciones habían disminuido en los últimos años en comparación con la época en que su centro empezó a realizar procedimientos de citorreducción e HIPEC.<sup>920,932</sup> Entre las complicaciones importantes/graves más frecuentes observadas en los ensayos se incluyen diversos tipos de fistulas, abscesos e infecciones (p. ej., infección de la herida, sepsis, neumonía, infección asociada a la vía central, infección intraabdominal), dehiscencia de la herida quirúrgica, perforación intestinal, ileo, hemorragias, tromboembolia venosa, infarto de miocardio, derrames pleurales, neumotórax e insuficiencia renal.<sup>914,919-923,925,927,928,930,933</sup> Muchos estudios informaron de la necesidad de procedimientos adicionales para tratar las complicaciones.<sup>914,920,921,924,926,927,929,930,933,934</sup>

Dados los riesgos asociados a la HIPEC, los estudios prospectivos se han centrado en el uso de HIPEC inmediatamente después de la citorreducción (como parte del mismo procedimiento) en pacientes con neoplasia IP de gran volumen (estadio III-IV de FIGO en el momento del diagnóstico o de la recidiva), en particular aquellas con carcinomatosis peritoneal, que presentan riesgo de neoplasia microscópica residual generalizada incluso después de la resección hasta la ausencia de neoplasia visible. En comparación con el tratamiento IP postoperatorio, la

administración IP intraoperatoria puede permitir una mejor perfusión del espacio peritoneal porque aún no se habrán formado adherencias. Se excluyó a las pacientes con neoplasia menos extensa porque es menos probable que presenten neoplasia microscópica generalizada tras la citorreducción y, por lo tanto, es poco probable que el beneficio potencial supere los riesgos del procedimiento. Las pacientes con metástasis extraabdominales a distancia a menudo se excluían de los estudios de HIPEC debido a la preocupación de que el tratamiento IP no fuera un tratamiento eficaz para la neoplasia extraperitoneal.

Solo unos pocos estudios comparativos prospectivos de fase III han probado si la HIPEC mejora los resultados en pacientes con cáncer de ovario avanzado (resumidos en la Tabla 18). El más reciente y extenso ( $n = 245$ ) de ellos, el M06OVH-OVHIPEC, demostró que la HIPEC mejoraba la supervivencia libre de recidiva y la SG en pacientes con cáncer epitelial primario de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal en estadio III de FIGO que se sometieron a QTNA debido a neoplasia abdominal extensa o CCP subóptima.<sup>917</sup> Aunque el tiempo total del procedimiento de citorreducción + HIPEC fue mayor que el de la citorreducción sola, la HIPEC no pareció tener efectos importantes sobre la estancia hospitalaria (mediana, 10 días frente a 8) o la administración de quimioterapia i.v. postoperatoria (es decir, tiempo hasta el inicio, tasa de finalización de los 3 ciclos). Y lo que es más importante, no se observaron diferencias en las tasas de efectos secundarios entre los grupos (efectos secundarios de grado 3-4: 27 % frente al 25 %) o en cualquiera de las métricas de calidad de vida relacionadas con la salud evaluadas.

Debido a estos resultados positivos, las NCCN Guidelines incluyen ahora la opción de considerar la HIPEC en el momento de la CCI en pacientes con neoplasia en estadio III tratadas con QTNA. Al igual que en el ensayo, que se requería que las pacientes tuvieran respuesta o neoplasia estable

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

tras 3 ciclos de QTNA y que trataba a las pacientes con quimioterapia postoperatoria (3 ciclos), las NCCN Guidelines recomiendan la HIPEC como opción para las pacientes que tienen respuesta o neoplasia estable tras QTNA (3 ciclos preferentemente, pero 4-6 permitidos) y recomiendan que todas las pacientes tratadas con QTNA y CCI ( $\pm$  HIPEC) reciban quimioterapia postoperatoria. Los análisis de M06OVH-OVHIPEC mostraron que el efecto de la HIPEC era congruente en una amplia variedad de subgrupos (p. ej., edad, tipo de cáncer, cirugía previa, extensión de la neoplasia, laparoscopia antes de la cirugía). Por lo tanto, las NCCN Guidelines indican que la HIPEC puede considerarse para todas las pacientes con neoplasia en estadio III para la que se realiza QTNA y CCI, sin más requisitos para la selección de pacientes. Es importante destacar que la HIPEC no se recomienda para pacientes tratadas con CCP (sin QTNA) basándose en los resultados iniciales de un ensayo controlado aleatorizado que muestra que la HIPEC no mejoró la SLP ni la SG en una población de pacientes con citorreducción óptima (<1 cm residual) tras CCP o tras QTNA + CCI (Tabla 18).<sup>916</sup> Sin embargo, en el subgrupo de pacientes sometidas a QTNA y CCI, el seguimiento a largo plazo mostró una tendencia a la mejora de la SLP y la SG con HIPEC.<sup>916</sup>

En la mayoría de los estudios prospectivos en los que se probó la HIPEC, la cirugía previa a la HIPEC se llevó a cabo con el objetivo de una citorreducción máxima (resección R0) e incluyó HTA/SOB, omentectomía

y una variedad de otros procedimientos, de acuerdo con la extensión de la neoplasia. La citorreducción óptima (neoplasia residual <1 cm) se logró en la mayoría de las pacientes de estos ensayos y, en algunos estudios, fue un requisito para recibir HIPEC posterior.<sup>914,915,917-931</sup> Las tasas de citorreducción completa (resección R0) variaron del 50 % al 100 % en estos ensayos,<sup>918-920,922-928,930,931</sup> y los análisis univariados y multivariados mostraron que la neoplasia residual tras la citorreducción era el factor predictivo más potente de la SG.<sup>918,919,923-925,933,935</sup> Por lo tanto, la NCCN recomienda realizar el máximo esfuerzo para lograr una citorreducción completa durante la CCI, independientemente de si se prevé o no la HIPEC.

El fármaco para la HIPEC recomendado por la NCCN es cisplatino, 100 mg/m<sup>2</sup>, como se utilizó en M06OVH-OVHIPEC.<sup>917</sup> Aunque este ensayo solo probó una pauta para la QTNA y la quimioterapia postoperatoria (carboplatino, área bajo la curva [ABC] 5-6 + paclitaxel, 175 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal [ASC]), otros estudios han utilizado una variedad de fármacos, y no se ha determinado el emparejamiento óptimo de las pautas pre/postoperatorias con el fármaco para la HIPEC. Actualmente, las NCCN Guidelines no restringen la recomendación de HIPEC en función de la pauta seleccionada para la QTNA o la quimioterapia postoperatoria.

**Tabla 18. Ensayos prospectivos comparativos que prueban la HIPEC para el cáncer de ovario**

| Ensayo  | Pacientes   | Grupos de tratamiento  | Método y pauta de HIPEC  | Resultados quirúrgicos/de seguridad, grupo A frente a B  | Resultados de eficacia, grupo A frente a B                              |
|---|---|--|--|--|---|
| Fase III no A<br>Un solo centro<br>Grecia<br>2003-2009<br>Spiliotis 2011 <sup>914</sup> | Recidivante tras<br>CCR + quimio<br>sistémica<br><br>Estadio IIIC-IV de<br>la FIGO <sup>a</sup> | Grupo A (n = 24):<br>CCR secundaria<br>→HIPEC<br><br>→Quimio postop<br><br>Grupo B (n = 24):<br>CCR secundaria<br>→Quimio postop | Técnica abierta<br>Perfusión de 90 minutos a<br>42,5 °C<br>Cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> | Mediana de ICP: 21,2 frente a 19,8;<br>NS<br>CC-0 o CC-1: 83 % frente al 66 %; P<br><0,01<br>Complicaciones postoperatorias<br>mayores o menores, grado 2-3:<br>40 % frente al 20 %; P <0,04 | SG, mediana<br>(meses) <sup>c</sup> :<br>19,4 frente a 11,2;<br>P <0,05 |

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

| Ensayo  | Pacientes   | Grupos de tratamiento  | Método y pauta de HIPEC   | Resultados quirúrgicos/de seguridad, grupo A frente a B  | Resultados de eficacia, grupo A frente a B  |
|---|---|--|---|--|---|
| ECA de fase III<br>Un solo centro<br>Grecia<br>2006-2013<br>Spiliotis 2015 <sup>915</sup> | Recidivante tras cirugía primaria + quimio<br>Estadio IIIC, IV de la FIGO <sup>d</sup> 63 %, 37 % | Grupo A (n = 60):<br>CCR secundaria<br>→HIPEC<br>→Quimio postop<br>Grupo B (n = 60):<br>CCR secundaria<br>→Quimio postop             | Técnica abierta/cerrada:<br>66 %/33 % perfusión de 60 minutos a 42,5 °C<br>Para los sensibles al platino (n = 34):<br>• Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup><br>Para resistentes al platino (n = 26):<br>• Doxorubicina 35 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup><br>• Doxorubicina 35 mg/m <sup>2</sup> + mitomicina 15 mg/m <sup>2</sup> | Extensión de la neoplasia:<br>• ICP <5: 12 % frente al 13 %<br>• ICP 5 a <10: 40 % frente al 37 %<br>• ICP ≥10: 48 % frente al 50 %<br><br>Citorreducción:<br>• CC-0: 65 % frente al 55 %<br>• CC-1: 20 % frente al 33 %<br>• CC-2: 15 % frente al 12 %      | SG, mediana (meses): mediana 26,7 frente a 13,4; P = 0,006  |
| ECA de fase III<br>Multicentro<br>Corea<br>2010-2016<br>Lim ASCO 2017 <sup>916</sup>      | Primario<br>Estadio III-IV<br>CCR óptima (<1 cm residual)   | Grupo A (n = 92):<br>CCR primaria<br>→HIPEC<br>→Quimio postoperatoria<br>Grupo B (n = 92):<br>CCR primaria<br>→Quimio postoperatoria | perfusión de 90 minutos a 41,5 °C<br>Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup>  | Extensión de la cirugía: NS<br>Neoplasia residual: NS<br>Hemorragia, transfusión, neutropenia, trombocitopenia: NS<br>Estancia hospitalaria: NS<br>Tiempo operatorio (minutos): 487 frente a 404; P <0,001<br>Morbilidad/mortalidad postop.: NS <sup>e</sup> | SLP, tasa de 5 años: 21 % frente al 16 %; NS<br>SG, tasa a 5 años: 51 % frente al 49 %; NS<br>Pacientes con QTNA: SLP, tasa a 2 años: 37 % frente al 30 %<br>SG, tasa a 5 años: 48 % frente al 28 % |

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

| Ensayo  | Pacientes   | Grupos de tratamiento  | Método y pauta de HIPEC  | Resultados quirúrgicos/de seguridad, grupo A frente a B  | Resultados de eficacia, grupo A frente a B  |
|---|---|--|--|--|---|
| ECA de fase III EA M06OVH-OVHIPEC NCT00426257 8 hospitales Países Bajos 2007-2016 Van driel 2018 <sup>917</sup> | Primario Estadio III de la FIGO Enfermedad abdominal extensa (90 %) o CCR primaria incompleta (>1 cm residual) (10 %) | QTNA x 3 ciclos <sup>f</sup><br>→ si hay respuesta o neoplasia estable, entonces:<br>Grupo A (n = 122): CCR de intervalo<br>→ Quimio postoperatoria x 3 ciclos <sup>f</sup><br>Grupo B (n = 123): CCR de intervalo<br>→ HIPEC<br>→ Quimio postop durante 3 ciclos <sup>f</sup> | Técnica abierta perfusión de 90 minutos a 40 °C Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> | CC-0: 67 % frente al 69 %<br>Tiempo operatorio (minutos): mediana de 192 frente a 338<br>Estancia hospitalaria (días): mediana de 8 frente a 10<br>EA de grado 3-4: <sup>g</sup> 25 % frente al 27 %; NS<br>Muerte postoperatoria (n): 1 frente a 0<br>Tiempo desde la CCR hasta el inicio de la quimioterapia postop (días): mediana de 30 frente a 33<br>3 ciclos de quimioterapia postop completados: 90 % frente al 94 % | Mediana de la SSR (meses): 10,7 frente a 14,2; CRI, 0,66 (IC del 95 %, 0,50-0,87); P = 0,003<br>Mediana de SG (meses): 33,9 frente a 45,7; CRI, 0,67 (IC del 95 %, 0,48-0,94); P = 0,02 |

Abreviaturas: EA: evento adverso; ABC: área bajo la curva; CC: puntuación de integridad de la citorreducción; CC-0: sin neoplasia residual; CC-1: nódulos residuales <2,5 mm; CC-2: nódulos residuales 0,25-2,5 cm; CC-3: nódulos residuales >2,5 cm; quimio: quimioterapia; CCR: cirugía de citorreducción; HIPEC: quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; CRI: cociente de riesgos instantáneos; QTNA: quimioterapia neoadyuvante; no A: no aleatorizado; NS: sin diferencias significativas (entre grupos); ICP: índice de carcinomatosis peritoneal; ECA: ensayo controlado aleatorizado; EA: ensayo abierto; SG: supervivencia global; ICP: índice de carcinomatosis peritoneal; SLP: supervivencia libre de progresión; postop: postoperatoria; ECA: ensayo controlado aleatorizado; SSR: supervivencia sin recidiva; NE: neoplasia estable; a: años.

<sup>a</sup> El ensayo excluyó a las pacientes con metástasis fuera de las superficies peritoneales (p. ej., extraabdominales, parenquimatosas, retroperitoneales voluminosas).

<sup>b</sup> Las complicaciones postoperatorias graves o leves incluían tanto las relacionadas con la cirugía como las relacionadas con la quimioterapia. El grado 1 se definió como ausencia de complicaciones; el grado 2, complicaciones leves; el grado 3, complicaciones graves que requirieron nuevas operaciones o ingreso en RCI; el grado 4, mortalidad intrahospitalaria.

<sup>c</sup> Una mayor extensión de la resección y una menor ICP se correlacionaron con una mejor SG.

<sup>d</sup> Pacientes excluidas con neoplasia pleural o metástasis pulmonar, >3 focos de obstrucción intestinal, neoplasia voluminosa en zona retroperitoneal o mesentérica, neoplasia más allá del abdomen o metástasis visceral.

<sup>e</sup> No hubo diferencias en cuanto a morbilidad o mortalidad, salvo por anemia (67 % frente al 50 %, P = 0,025) y elevación de la creatinina (15 % frente al 4 %, P = 0,026).

<sup>f</sup> QTNA y pauta de quimioterapia postoperatoria: carboplatino (ABC 5-6) + paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>). La aleatorización se realizó después de la QTNA, antes de la CCR de intervalo.

<sup>g</sup> En M06OVH-OVHIPEC, se notificaron EA de grado 3-4 durante el período comprendido entre el momento de la aleatorización y 6 semanas después del último ciclo de quimioterapia.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

### Monitorización de la respuesta al tratamiento sistémico adyuvante

Una vez finalizada la quimioterapia, se debe evaluar la respuesta de las pacientes durante y después del tratamiento y vigilar cualquier complicación a largo plazo. Considerar el tratamiento de los síntomas y los mejores tratamientos complementarios, y remitir para evaluación de cuidados paliativos, si corresponde. Véanse NCCN Guidelines sobre cuidados paliativos y NCCN Guidelines sobre supervivencia (disponibles en [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).

Se debe controlar a las pacientes que han completado el tratamiento primario de la neoplasia en estadio I (cirugía sola o con tratamiento sistémico adyuvante) para detectar recidivas. Véanse las *Recomendaciones de seguimiento* a continuación.

Para las pacientes que han completado la quimioterapia postoperatoria como parte del tratamiento primario para la neoplasia en estadio II-IV, se recomienda realizar pruebas de imágenes según esté clínicamente indicado para determinar la extensión de la neoplasia, si la hubiera. Las modalidades de diagnóstico por imagen recomendadas incluyen TC torácica/abdominal/ginecológica, RM, TEP/TC o TEP (desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo). Todas las pruebas de imágenes deben realizarse con contraste a menos que esté contraindicado. Las pacientes que presentan RC, sin evidencia de neoplasia, o RP pueden reunir los requisitos para recibir tratamiento de mantenimiento como se describe en la siguiente sección (*Opciones tras la quimioterapia de primera línea*). Aquellas pacientes con neoplasia estable, persistente o progresiva deben ser tratadas como se describe en la sección titulada *Tratamiento de la neoplasia persistente o recidiva*.

### Opciones tras la quimioterapia de primera línea

Tras el tratamiento inicial (p. ej., cirugía seguida de quimioterapia), las pacientes deben someterse a una reevaluación clínica periódica. Se

recomienda la observación con seguimiento para las pacientes que tenían neoplasia en estadio I en el momento de la presentación y no presentan signos de neoplasia nueva. Las recomendaciones para la vigilancia durante la observación se encuentran en la sección *Monitorización/seguimiento* (dentro de la sección *Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario* en el algoritmo).

Para las pacientes con neoplasia en estadio II-IV en el momento de la presentación, las opciones tras la cirugía y la quimioterapia dependen del éxito de estas intervenciones. Se debe evaluar a estas pacientes con pruebas de imágenes según indicación clínica para determinar el alcance de la neoplasia residual o la progresión y detectar nuevas metástasis. Las pruebas de imágenes deben incluir TC torácica/abdominal/ginecológica, RM, TEP/TC o TEP (desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo).

Las pacientes con neoplasia persistente o progresión durante el tratamiento inicial deben tratarse con enfoques de segunda línea (véase *Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: Tratamiento de la neoplasia persistente o recidiva* en la sección de algoritmos y *Neoplasia recidivante más adelante*).<sup>936,937</sup>

Para las pacientes con neoplasia en estadio avanzado (estadios II-IV) que, tras el tratamiento primario (cirugía más quimioterapia), se encuentran en remisión clínica completa (es decir, respuesta completa [RC], definida como ausencia de indicios definitivos de neoplasia<sup>936,937</sup>), remisión parcial (es decir, respuesta parcial [RP]) o neoplasia estable, las opciones recomendadas dependen del grado de su respuesta y del tipo de quimioterapia primaria que hayan recibido (véase *Tratamiento posterior al primario: Terapia de mantenimiento* dentro de la sección *Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario* del algoritmo). Estas recomendaciones se han revisado recientemente en varias ocasiones debido a los nuevos datos procedentes de ensayos clínicos, que se resumen en las tablas 19, 20 y 21. Estos datos recientes y



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

su repercusión en las recomendaciones se analizan en las secciones siguientes.

### **Terapia de mantenimiento con bevacizumab**

Como se describe detalladamente en la sección anterior titulada *Bevacizumab en el contexto de primera línea*, los resultados de los ensayos de fase III GOG-0218 e ICON7 respaldan el uso de la terapia de mantenimiento con bevacizumab como monoterapia en pacientes con neoplasia en estadios II-IV que presentan respuesta o neoplasia estable tras la quimioterapia postoperatoria con una de las pautas de carboplatino/paclitaxel/bevacizumab utilizadas en estos ensayos (y recomendadas por la NCCN).<sup>817-819</sup> De acuerdo con estos resultados, la monoterapia con bevacizumab fue una opción recomendada para el mantenimiento de pacientes con neoplasia en estadios II-IV que presentaban RC/RP tras un tratamiento primario con cirugía y una de las pautas con bevacizumab recomendadas en el contexto de primera línea. Sin embargo, debido a los resultados de ensayos posteriores que mostraron el beneficio de los inhibidores de PARP, como se describe a continuación, la monoterapia con bevacizumab ya no se recomienda para pacientes con mutaciones de *BRCA1/2*, pero se sigue recomendando como opción para pacientes con estado de mutación de *BRCA1/2* natural o desconocido (con RC/RP después de una pauta de quimioterapia de primera línea recomendada que contenga

bevacizumab), ya que estas pacientes tienen menos opciones de inhibidores de PARP (véase Tabla 23).

### **Terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP tras quimioterapia primaria**

Varios inhibidores de PARP han demostrado ser activos en el cáncer de ovario recidivante,<sup>938-945</sup> y han sido aprobados por la FDA para múltiples indicaciones en el cáncer de ovario (resumidas en la Tabla 22); las recomendaciones correspondientes pueden encontrarse en el algoritmo de las NCCN Guidelines para el *Tratamiento postprimario: Terapia de mantenimiento (OV-5)*, *Tratamiento de la neoplasia persistente o recidiva (OV-7)* y *Principios del tratamiento sistémico: Terapias de recidiva aceptables para el cáncer epitelial de ovario (incluidos los COMF)/trompas de Falopio/peritoneal primario (OV-C 7 y 8 de 10)*.

Más recientemente, en varios ensayos aleatorizados con doble enmascaramiento de fase III se han probado los inhibidores de PARP como terapia de mantenimiento para pacientes con cáncer de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario de reciente diagnóstico, histológicamente confirmado, en estadio III/IV según FIGO, que han completado la quimioterapia de primera línea.<sup>752-755</sup> Las características de las poblaciones de pacientes en estos ensayos se resumen en la Tabla 20, y los resultados de eficacia y seguridad se resumen en las Tablas 19 y 21.

**Tabla 19. ECA de fase III que prueba inhibidores de PARP para el mantenimiento tras la quimioterapia de primera línea: Eficacia**

| Ensayo  | Terapia de mantenimiento  | Seguimiento, mediana (meses) | SLP <sup>a</sup> (grupo A frente a B)      |                                  |                   |
|---|---|------------------------------|--|----------------------------------|-------------------|
|   |   |                              | Población                                  | 3 años                           | CRI [IC del 95 %] |
| SOLO-1<br>NCT01844986 <sup>752</sup>                  | Grupo A (n=260): Olaparib<br>Grupo B (n=131): Placebo                             | 40,7 frente a 41,2           | Global (todas las mut. de <i>BRCA1/2</i> ) | 60 % frente al 27 % <sup>c</sup> | 0,30 [0,23-0,41]  |
|   |   |                              | Población                                  | Mediana (meses)                  | CRI [IC del 95 %] |
| PAOLA-1/<br>ENGOT-OV25,<br>NCT02477644 <sup>753</sup> | Grupo A (n=537): Olaparib + bevacizumab<br>Grupo B (n=269): Placebo + bevacizumab | 22,7 frente a 24,0           | Global                                     | 22,1 frente a 16,6 <sup>d</sup>  | 0,59 [0,49-0,72]  |
|   |   |                              |  |                                  |                   |

|  |   |                              | Mut. <i>BRCA1/2</i>                  | 37,2 frente a 21,7              | 0,31 [0,20-0,47]  |
|--|---|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
|  |   |                              | <i>BRCA1/2-nat./ND</i>               | 18,9 frente a 16,0              | 0,71 [0,58-0,88]  |
|  |   |                              | <i>BRCA1/2-nat., HRD<sup>b</sup></i> | 28,1 frente a 16,6              | 0,43 [0,28-0,66]  |
|  |   |                              | HRP                                  | 16,6 frente a 16,2              | 1,00 [0,75-1,35]  |
| PRIMA/<br>ENGOT-OV26/<br>GOG-3012,<br>NCT02655016 <sup>754</sup> | Grupo A (n=487): Niraparib<br>Grupo B (n=246): Placebo  | 13,8                         | Población                            | Mediana (meses)                 | CRI [IC del 95 %] |
|  |   |                              | Global                               | 13,8 frente a 8,2 <sup>d</sup>  | 0,62 [0,50-0,76]  |
|  |   |                              | HRD                                  | 21,9 frente a 10,4 <sup>d</sup> | 0,43 [0,31-0,59]  |
|  |   |                              | Mut. <i>BRCA1/2</i>                  | 22,1 frente a 10,9              | 0,40 [0,27-0,62]  |
|  |   |                              | <i>BRCA1/2 nat., HRD<sup>b</sup></i> | 19,6 frente a 8,2               | 0,50 [0,31-0,83]  |
|  |   |                              | HRP                                  | 8,1 frente a 5,4                | 0,68 [0,48-0,94]  |
| Ensayo   | Terapia de mantenimiento → de primera línea <sup>e</sup>  | Seguimiento, mediana (meses) | SLP (grupo A frente a C)             |                                 |                   |
| VELIA/<br>GOG-3005<br>NCT02470585 <sup>755</sup>                 | Grupo A (n=375): Carbo/pac/pbo → pbo<br>Grupo B (n=383): Carbo/pac/veli → pbo<br>Grupo C (n=382): Carbo/pac/veli → veli | 28                           | Población                            | Mediana (meses)                 | CRI [IC del 95 %] |
|  |   |                              | Global                               | 17,3 frente a 23,5 <sup>d</sup> | 0,68 [0,56-0,83]  |
|  |   |                              | Mut. <i>BRCA1/2</i>                  | 22,0 frente a 34,0 <sup>d</sup> | 0,44 [0,28-0,68]  |
|  |   |                              | <i>BRCA1/2 nat.</i>                  | 15,1 frente a 18,2              | 0,80 [0,64-1,00]  |
|  |   |                              | HRD <sup>b</sup>                     | 20,5 frente a 31,9 <sup>d</sup> | 0,57 [0,43-0,76]  |
|  |   |                              | HRP                                  | 11,5 frente a 15,0              | 0,81 [0,69-1,09]  |

Abreviaturas: BID, dos veces al día; carbo, carboplatino; IC, intervalo de confianza; CRI, cociente de riesgos instantáneos; HRD, recombinación homóloga deficiente; HRP, recombinación homóloga competente; mut, mutación; ND, no determinada (desconocida); NI, no informado; pac, paclitaxel; pbo, placebo; ECA, ensayo aleatorizado controlado; veli, veliparib; nat., natural.

<sup>a</sup> Los resultados se midieron desde el momento de la aleatorización (tras el tratamiento de primera línea).

<sup>b</sup> Para los ensayos PAOLA-1 y PRIMA, la deficiencia de recombinación homóloga se definió como una mutación de *BRCA1/2* o una puntuación de inestabilidad genómica (GIS) ≥42 en el ensayo myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories). Para el ensayo VELIA, la deficiencia de recombinación homóloga se definió como mutación de *BRCA1/2* o una GIS ≥33 en el ensayo myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).

<sup>c</sup> P <0,0001

<sup>c</sup> P <0,001

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

El tratamiento de primera línea fue de 6 ciclos y el de mantenimiento de 30. La dosis de veliparib durante la quimioterapia fue de 150 mg BID. Solo las pacientes que completaron los 6 ciclos de tratamiento de primera línea sin progresión fueron tratadas con veliparib de mantenimiento como monoterapia 300 mg (o placebo) BID durante 2 semanas, y luego con veliparib 400 mg (o placebo) BID.

**Tabla 20. ECA de fase III que prueba inhibidores de PARP para el mantenimiento tras la quimioterapia de primera línea: Características de las pacientes<sup>a</sup>**

| Ensayo  | SOLO-1 <sup>752</sup>                                | PAOLA-1 <sup>753</sup>   | PRIMA <sup>754</sup>                                 | VELIA <sup>755</sup>   |
|---|--|--|--|--|
| Terapia de mantenimiento probada  | Olaparib frente a placebo                            | Bevacizumab + olaparib frente a bevacizumab + placebo                      | Niraparib frente a placebo                           | Veliparib frente a placebo   |
| <i>Características de las pacientes:</i>  |  |  |  |  |
| • Estadio de la FIGO: III, IV   | 83 %, 17 %   | 70 %, 30 %   | 65 %, 35 %   | 77 %, 23 %   |
| • Tipo de cáncer: Seroso de alto grado, endometrioide de alto grado, otros <sup>b</sup>     | 96 %, 2,3 %, 1,5 %                                   | 96 %, 2,5 %, 1,7 %   | 95 %, 2,7 %, 2,3 %                                   | 100 %, 0, 0  |
| • Localización del cáncer primario: ovario, peritoneal primario, trompa de Falopio          | 85 %, 8 %, 6 %                                       | 86 %, 8 %, 6 %   | 80 %, 6,4 %, 13 %                                    | NI   |
| • Estado de BRCA1/2: mutación, natural, desconocido   | 100 %, 0, 0  | 29 %, 67 %, 4 %  | 30 %, NI, NI   | 26 %, 65 %, 9 %  |
| • Estado de la recombinación homóloga: deficiente, competente, desconocido <sup>c</sup>     | 100 %, 0, 0  | 48 %, 34 %, 18 %   | 51 %, 34 %, 15 %                                     | 55 %, 33 %, 12 %   |
| <i>Tratamiento primario y respuesta:</i>  |  |  |  |  |
| • Cirugía: CCP, CCI, ninguna  | 62 %, 35 %, 2 %                                      | 51 %, 42 %, 7 %  | NI, 67 %, NI   | 67 %, 28 %, 4 %  |
| • Neoplasia residual macroscópica tras la cirugía (CCP o CCI): ninguna, alguna, desconocida | 76 %, 19 %, 1 %                                      | 51 %, 33 %, 0 %  | NI <sup>d</sup>                                      | 64 %, 30 %, 1 %  |
| • Tratamiento sistémico   | Quimioterapia con derivados del platino <sup>e</sup> | Quimioterapia con derivados del platino-taxanos <sup>f</sup> + bevacizumab | Quimioterapia con derivados del platino <sup>f</sup> | Paclitaxel/carboplatin o/placebo frente a paclitaxel/carboplatin/veliparib |
| • Ciclos de tratamiento sistémico: 6, 7-9, desconocido                                      | 78 %, 21 %, 0 <sup>g</sup>                           | 6-9 quimioterapia, 2-3 bevacizumab <sup>g</sup>                            | 69 %, 25 %, 6 %                                      | 6 <sup>f</sup>   |
| • Respuesta tras el tratamiento sistémico: RC, RP <sup>h</sup>                              | 82 %, 18 %   | 73 %, 27 %   | 69 %, 31 %   | NI   |
| • CA-125 ≤LSN después del tratamiento sistémico   | 95 %   | 86 %   | 92 %   | NI   |

Abreviaturas: CA-125: antígeno 125 del cáncer; RC: respuesta completa; HRD: deficiencia de recombinación homóloga; HRP: recombinación homóloga competente; CCI: cirugía citorreductora de intervalo (tras tratamiento neoadyuvante); NED: sin indicios de neoplasia; NI: no informado; CCP: cirugía citorreductora primaria inicial; RP: respuesta parcial; ECA: ensayo controlado aleatorizado; LSN: límite superior de la normalidad.

<sup>a</sup> Todas las pacientes tenían neoplasia recién diagnosticada y confirmada histológicamente. Los datos muestran el porcentaje de la población total aleatorizada (n = 310 para SOLO-1, 806 para PAOLA-1, 733 para PRIMA, 1140 para VELIA).

<sup>b</sup> En SOLO-1, otros tipos de cáncer eran mixtos endometrioides y serosos. En PAOLA-1, otros tipos de cáncer incluían el de células claras, el indiferenciado u otros; los criterios de inclusión permitían el seroso de alto grado, el endometrioide de alto grado y otros no mucinosos con mutación nociva de la estirpe germinal BRCA1/2. En PRIMA, los criterios de inclusión del estudio exigían histología serosa de alto grado o endometrioide de alto grado, pero 17 pacientes fueron catalogadas como "otra" sin más explicaciones. Los criterios de inclusión de VELIA exigían la confirmación histológica de tumor seroso de alto grado, y no se informaron datos al respecto.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

- <sup>c</sup> Para PAOLA-1 y PRIMA, la deficiencia de recombinación homóloga se definió como mutación de *BRCA1/2* o un GIS  $\geq 42$  en el ensayo myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories). Para el ensayo VELIA, la deficiencia de recombinación homóloga se definió como mutación de *BRCA1/2* o una GIS  $\geq 33$  en el ensayo myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).
- <sup>d</sup> Los criterios de inclusión para el ensayo PRIMA exigían que las pacientes tuvieran: 1) neoplasia en estadio III con tumor residual visible tras la cirugía primaria; 2) neoplasia en estadio III inoperable; o 3) cualquier neoplasia en estadio IV (no se requiere neoplasia residual tras la cirugía). El 23,1 % de las pacientes presentaba neoplasia en estadio III con neoplasia residual tras la cirugía primaria.
- <sup>e</sup> Los fármacos quimioterápicos utilizados en ambos grupos fueron paclitaxel (98 % de las pacientes), carboplatino (91 %), cisplatino (20 %), docetaxel (6 %) y gemcitabina (<1 %). Solo se utilizaron otros fármacos en <1 % de las pacientes del grupo de olaparib: nab-paclitaxel, doxorrubicina, ciclofosfamida y bevacizumab.
- <sup>f</sup> La información se basa en criterios de inclusión porque no se comunicaron datos.
- <sup>g</sup> En el ensayo SOLO-1, el 1 % de las pacientes recibieron 4 ciclos de quimioterapia.
- <sup>h</sup> En los ensayos SOLO-1 y PAOLA-1, la RC se definió como NED en las pruebas de imágenes (sin neoplasia medible/evaluable) y CA-125  $\leq$ LSN. En el ensayo SOLO-1, la RP se definió como una reducción del 30 % del volumen tumoral o NED en las pruebas de imágenes con CA-125  $>$ LSN. En el ensayo PAOLA-1, la RP se definió como indicios radiológicos de neoplasia, un nivel anormal de CA-125, o ambos. En el ensayo PRIMA, la RC y la RP se juzgaron según la "evaluación del investigador"; no se revelaron criterios más específicos. En el ensayo VELIA, no se comunicó la tasa de respuesta de toda la población, y no se exigió la respuesta antes de la terapia de mantenimiento.

### Monoterapia con Olaparib

El ensayo SOLO-1 demostró una notable mejora de la SLP con olaparib como monoterapia frente a placebo como terapia de mantenimiento en pacientes con una mutación en la estirpe germinal o somática de *BRCA1/2* que habían tenido una RC/RP tras una quimioterapia de primera línea con derivados del platino (Tabla 19).<sup>752</sup> El riesgo de progresión o muerte fue un 70 % inferior, con una mediana de SLP (desde la aleatorización) de 13,8 meses para el placebo, y la mediana de SLP para olaparib no se había alcanzado tras una mediana de seguimiento de 41 meses; los datos de SG también son inmaduros. Un posterior análisis de subgrupos mostró que el beneficio de la SLP era significativo independientemente del tipo de mutación de *BRCA* (*BRCA1* frente a *BRCA2*).<sup>946</sup> De acuerdo con los resultados del ensayo SOLO-1, las NCCN Guidelines incluyen la monoterapia con olaparib como opción terapéutica de mantenimiento para las pacientes con una mutación de *BRCA1/2* que presentan una RC o una RP tras completar el tratamiento primario, incluida la cirugía y la quimioterapia con derivados del platino (Tabla 23).

El ensayo SOLO-1 excluyó a las pacientes que recibieron bevacizumab como parte del tratamiento sistémico primario, por lo que se desconoce la eficacia de olaparib como monoterapia tras el tratamiento primario con quimioterapia/bevacizumab. No obstante, el beneficio de olaparib fue considerable y significativo en muchos de los subgrupos analizados.<sup>752,946</sup> Es importante señalar que los efectos de olaparib de mantenimiento sobre la SLP (mejora del 70 %; Tabla 19)<sup>752</sup> son mucho mayores que los efectos sobre la SLP notificados para la adición de bevacizumab al tratamiento inicial y de mantenimiento (mejora <30 %).<sup>817,819,820</sup> Las curvas de SLP del ensayo SOLO-1 muestran una gran separación entre olaparib frente a placebo a lo largo del curso temporal del estudio (mediana de seguimiento, 41 meses),<sup>752</sup> en contraste con los resultados de GOG-0218 e ICON7 que muestran curvas de SLP que convergen mucho antes de los 40 meses, incluso para los grupos de alto riesgo que han demostrado beneficiarse más de bevacizumab.<sup>819,820</sup> Además, el análisis exploratorio de GOG-0218 en función del estado de mutación de *BRCA* sugiere que bevacizumab podría no mejorar la SLP en pacientes con mutaciones de *BRCA1/2*.<sup>824</sup> El ensayo PAOLA-1 (descrito en la siguiente sección) sugirió



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

que el olaparib de mantenimiento podría proporcionar un beneficio en la SLP en pacientes que recibieron bevacizumab durante la quimioterapia de primera línea.<sup>753</sup> Por estas razones, el olaparib como monoterapia es una opción de categoría 1 solo para pacientes que no recibieron bevacizumab como parte o como tratamiento primario, pero es una opción de categoría 2A para pacientes que recibieron bevacizumab previamente, siempre que tuvieran RC o RP tras la finalización de la quimioterapia (Tabla 23). El grupo de expertos de la NCCN incluyó una nota a pie de página para dejar claro que los datos sobre el uso de olaparib como monoterapia después de la quimioterapia de primera línea con derivados del platino más bevacizumab son limitados, pero que los datos de otros subgrupos sugieren que debería considerarse como una opción para estos pacientes.

### Olaparib + Bevacizumab

El ensayo de fase III aleatorizado y con doble enmascaramiento PAOLA-1 demostró una notable mejora de la SLP (CRI, 0,59) cuando se añadió olaparib (frente a placebo) a bevacizumab de mantenimiento en pacientes con RC o RP tras quimioterapia de primera línea con derivados del platino-taxano más bevacizumab para neoplasia avanzada (Tabla 19).<sup>753</sup> A diferencia de SOLO-1, PAOLA-1 incluyó tanto pacientes con mutaciones de *BRCA1/2* como sin ellas. Los análisis de subgrupos mostraron que, de forma similar al ensayo SOLO-1, para las pacientes con mutaciones de *BRCA1/2*, el olaparib de mantenimiento redujo el riesgo de progresión o muerte en aproximadamente un 70 % (Tabla 19).<sup>753</sup> Un subanálisis posterior descubrió que el beneficio en la SLP de añadir olaparib al mantenimiento con bevacizumab era similar y significativo independientemente del tipo de mutación de *BRCA* (*BRCA1* frente a *BRCA2*).<sup>947</sup> Sobre la base de estos resultados, el mantenimiento con bevacizumab + olaparib es una opción de categoría 1 para pacientes que tienen una RC/RP después de completar el tratamiento de primera línea

con bevacizumab, y el bevacizumab como monoterapia se eliminó como opción de terapia de mantenimiento en este contexto.

PAOLA-1 también demostró que añadir olaparib al bevacizumab de mantenimiento producía una mejora menor pero aún significativa de la SLP en las pacientes con *BRCA1/2* natural o desconocido (Tabla 19).<sup>753</sup> Debido a la menor magnitud de este efecto, las NCCN Guidelines incluyen la combinación de olaparib + bevacizumab y la monoterapia con bevacizumab como opciones terapéuticas de mantenimiento de categoría 2A para pacientes con *BRCA1/2* natural o estado de mutación desconocido que se tienen RC o RP tras completar la quimioterapia de primera línea con derivados del platino/politerapia con bevacizumab (Tabla 23).

En el ensayo PAOLA-1, la población sin mutaciones de *BRCA1/2* se subdividió en función de los resultados de MyChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories), un ensayo patentado de tejido tumoral que utiliza múltiples pruebas moleculares y combina varias métricas (pérdida de heterocigosisidad [LOH],<sup>948</sup> desequilibrio alélico telomérico [TAI],<sup>949</sup> y transiciones de estado a gran escala [LST]<sup>950</sup> para determinar la puntuación de inestabilidad genómica (GIS), una medida aproximada de la presencia de deficiencia de recombinación homóloga.<sup>951,952</sup> Se utilizó un punto de corte del GIS de 42 para definir el estado de deficiencia de recombinación homóloga basado en un análisis previo de una población de casos de cáncer de mama y ovario que mostraba que este punto de corte identificaba al 95 % de las pacientes que tenían deficiencia de *BRCA1/2*, definida como 1) una mutación perjudicial en *BRCA1* o *BRCA2*, con LOH en la copia natural; 2) dos mutaciones perjudiciales en el mismo gen; o 3) metilación del promotor de *BRCA1* con LOH en la copia natural.<sup>953</sup> En las pacientes sin mutaciones de *BRCA1/2*, el beneficio de la SLP del olaparib de mantenimiento fue significativo para las pacientes con deficiencia de recombinación homóloga (según la definición del ensayo



patentado), pero no fue significativo para las pacientes sin deficiencia de recombinación homóloga (Tabla 19). Por este motivo, el grupo de expertos de la NCCN incluyó la siguiente nota al pie relativa al uso de bevacizumab + olaparib de mantenimiento: En ausencia de una mutación de *BRCA1/2*, el estado de deficiencia de recombinación homóloga puede proporcionar información sobre la magnitud del beneficio del tratamiento con inhibidores de PARP (categoría 2B).

Los resultados de la SG del ensayo PAOLA-1 no estaban maduros.

### Monoterapia con Niraparib

De forma similar a los resultados del ensayo SOLO-1 para olaparib como monoterapia, el ensayo PRIMA demostró una notable mejora de la SLP con niraparib como monoterapia (frente a placebo) como terapia de mantenimiento para pacientes con una mutación de *BRCA1/2* que se tenían RC/RP tras quimioterapia de primera línea con derivados del platino (Tabla 19).<sup>754</sup> De acuerdo con estos resultados, las NCCN Guidelines incluyen el niraparib como monoterapia como opción terapéutica de mantenimiento para pacientes con mutaciones de *BRCA1/2* que hayan completado el tratamiento primario, incluida la cirugía y el tratamiento de primera línea con derivados del platino (Tabla 23). Es probable que PRIMA no incluyera a muchas pacientes que hubieran recibido bevacizumab previamente como parte del tratamiento sistémico primario, por lo que para las pacientes con una mutación de *BRCA1/2* el mantenimiento con niraparib es una opción de categoría 1 para las que recibieron quimioterapia de primera línea con derivados del platino sin bevacizumab, y una opción de categoría 2A para las que recibieron bevacizumab junto con quimioterapia de primera línea con derivados del platino (Tabla 23).

A diferencia del ensayo SOLO-1, la presencia de una mutación de *BRCA1/2* no formaba parte de los criterios de inclusión del ensayo PRIMA. PRIMA incluyó a pacientes que no presentaban mutaciones

perjudiciales en *BRCA1/2*, y los resultados mostraron una mejora significativa de la SLP con niraparib (frente a placebo) para la población general. Los análisis de subgrupos mostraron que el efecto del niraparib de mantenimiento sobre la SLP seguía siendo significativo entre las pacientes sin mutación *BRCA1/2* (CRI, 0,71 [IC del 95 %, 0,58-0,88]), aunque el tamaño del efecto parece menor que el observado en las pacientes con mutaciones de *BRCA1/2* (Tabla 19). De acuerdo con estos resultados, las NCCN Guidelines incluyen el niraparib como monoterapia como opción de terapia de mantenimiento para pacientes con *BRCA1/2* natural o desconocido, siempre que se tengan RC o RP tras completar la quimioterapia primaria con derivados del platino (sin bevacizumab) (Tabla 23). Dada la menor magnitud del efecto sobre la SLP en pacientes sin mutación de *BRCA1/2*, y que PRIMA probablemente incluyó a muy pocas pacientes que recibieron bevacizumab como parte del tratamiento primario, el niraparib como monoterapia no es una opción terapéutica de mantenimiento recomendada para quienes tienen *BRCA1/2* natural o desconocido y recibieron bevacizumab como parte del tratamiento primario (Tabla 23).

Al igual que en el ensayo PAOLA-1, en el estudio PRIMA el grupo de pacientes sin mutación de *BRCA1/2* se subdividió en deficientes y competentes en recombinación homóloga basándose en un punto de corte de GIS de 42 utilizando el MyChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).<sup>754</sup> Los resultados mostraron que el efecto de niraparib (frente a placebo) en la SLP siguió siendo significativo para el subgrupo más pequeño de pacientes con deficiencia de recombinación homóloga pero sin mutación de *BRCA1/2*, y fue significativo, con una tendencia hacia una magnitud menor, para el subgrupo con deficiencia de recombinación homóloga (Tabla 19).<sup>754</sup> Debido a estos resultados, el grupo de expertos de la NCCN optó por incluir la siguiente nota al pie relativa al uso de niraparib de mantenimiento: en ausencia de una mutación de *BRCA1/2*, el estado de deficiencia de recombinación



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

homóloga puede proporcionar información sobre la magnitud del beneficio del tratamiento con inhibidores de PARP (categoría 2B).

Se informaron los datos de SG del análisis provisional (Tabla 19), pero es prematuro extraer conclusiones de esos resultados.

#### Veliparib

El diseño del estudio de fase III VELIA fue similar al de los ensayos GOG-0218 e ICON7 con bevacizumab, en el sentido de que probó el efecto de añadir veliparib durante la quimioterapia de primera línea y como mantenimiento posterior con un único fármaco tras la finalización de la quimioterapia.<sup>755</sup> VELIA no exigía que las pacientes tuvieran RC/RP antes de recibir la terapia de mantenimiento; solo debían tener ausencia de progresión durante el tratamiento sistémico de primera línea (6 ciclos) y ausencia de efectos secundarios limitantes. Los resultados mostraron que, mientras que la adición de veliparib durante la quimioterapia de primera línea no mejoró significativamente la SLP en comparación con la quimioterapia sola, quienes recibieron veliparib durante la quimioterapia de primera línea y la terapia de mantenimiento presentaron una SLP significativamente mejor en comparación con quienes recibieron quimioterapia sola (con placebo durante el tratamiento sistémico de primera línea y el mantenimiento; Tabla 19). Los análisis de subgrupos mostraron que, mientras que el beneficio de veliparib en la SLP parecía ser mayor para las pacientes con una mutación de *BRCA1/2* y era significativo para las pacientes con deficiencia de recombinación homóloga (mutación de *BRCA1/2* o un GIS  $\geq 33$  en el ensayo myChoice CDx), el efecto era menor y no significativo para el subgrupo sin mutación de *BRCA1/2* y el subgrupo con deficiencia de recombinación homóloga (sin mutación de *BRCA1/2* y GIS  $< 33$ ; Tabla 19). Los resultados de SG no estaban maduros.<sup>755</sup> Veliparib no se recomienda en las NCCN Guidelines porque no está aprobado por la FDA para ninguna indicación. No obstante, la coherencia de los resultados observados en VELIA respalda

el uso de inhibidores de PARP como terapia de mantenimiento tras la quimioterapia de primera línea con derivados del platino, y sugiere que añadir inhibidores de PARP durante la quimioterapia primaria puede no aportar un beneficio clínico sustancial.

#### Seguridad de los inhibidores de PARP

En la tabla 21 se resumen los datos de seguridad clave de los cuatro ensayos de fase III en los que se probó el tratamiento con inhibidores de PARP como mantenimiento tras el tratamiento sistémico de primera línea. En todos los ensayos, el mantenimiento con inhibidores de PARP se asoció con tasas más elevadas de una serie de EA no hematológicos frecuentes, como fatiga/astenia, náuseas y vómitos (Tabla 21). Estos EA no hematológicos tendieron a ser de bajo grado y rara vez provocaron la interrupción del fármaco del estudio.<sup>752-755</sup> El tratamiento con inhibidores de PARP también se asoció a un mayor riesgo de varios EA hematológicos, como anemia, neutropenia y trombocitopenia (Tabla 21). Los EA hematológicos fueron los EA de alto grado más frecuentes (grado  $\geq 3$ ), y la causa más común de interrupción del fármaco del estudio debido a toxicidad.<sup>752-755</sup> Aunque poco frecuente ( $\leq 2\%$ ), el tratamiento con inhibidores de PARP también se asoció con riesgo de síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda,<sup>752-755</sup> y se menciona en las fichas técnicas de la FDA.<sup>954,955</sup> Bevacizumab se asocia con riesgo de hipertensión; en el ensayo PAOLA-1, la hipertensión fue un EA frecuente y un EA de alto grado frecuente en ambos grupos, aunque no provocó la interrupción.<sup>753</sup> En todos los ensayos, las tasas de EA de alto grado (grado  $\geq 3$ ) fueron mayores para la terapia de mantenimiento con un único inhibidor de PARP en comparación con placebo. En el ensayo PAOLA-1, sin embargo, solo hubo una pequeña diferencia entre los grupos en la tasa de EA de grado  $\geq 3$  (Tabla 21), y se produjeron EA graves en el 31 % en cada grupo,<sup>753</sup> lo que muestra que el riesgo de EA de alto grado/graves era similar para bevacizumab de mantenimiento con olaparib frente a sin este fármaco. Las tasas de interrupción del fármaco



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

del estudio debido a los efectos secundarios fueron mayores con la terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP en todos los ensayos, incluido PAOLA-1, en gran parte debido a los EA hematológicos.

En los ensayos SOLO-1, PAOLA-1, PRIMA y VELIA, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las métricas de calidad de vida relacionadas con la salud evaluadas.<sup>752-755</sup>

Actualización  
de discusión  
en progreso

# **NCCN Guidelines, versión 2.2023**

## **Cáncer de ovario**

**Tabla 21. Efectos adversos asociados al mantenimiento con inhibidores de PARP tras el tratamiento sistémico de primera línea<sup>a</sup>**

| Ensayo  | SOLO-1 <sup>752</sup>   | PAOLA-1 <sup>753</sup>   | PRIMA <sup>754</sup>  | VELIA <sup>755</sup>   |
|---|---|--|---|--|
| Terapia de mantenimiento probada  | Olaparib frente a placebo   | Bevacizumab + olaparib frente a bevacizumab + placebo  | Niraparib frente a placebo  | Veliparib frente a placebo <sup>b</sup>  |
| Dosis de mantenimiento con inhibidores de PARP  | 300 mg dos veces al día   | 300 mg dos veces al día  | 300 mg una vez al día <sup>c</sup>  | 300 mg dos veces al día durante 2 semanas, después 400 mg dos veces al día                             |
| EA de grado 5   | ninguno   | <1 % frente al 1 %   | 0,4 % frente al 0,4 %   | Ninguno  |
| EA de grado ≥3  | 39 % frente al 18 %   | 57 % frente al 51 %  | 71 % frente al 19 %   | 45 % frente al 32 %  |
| EA que provocan la interrupción   | 12 % frente al 2 %  | 20 % frente al 6 %   | 12,0 % frente al 2,5 %  | 17 % frente al 1 %   |
| EA no hematológicos frecuentes (>20 %), de cualquier grado, que difieran entre los grupos en ≥9 % | Náuseas: 77 % frente al 38 %<br>Fatiga/astenia: 63 % frente al 42 %<br>Vómitos: 40 % frente al 15 %<br>Diarrea: 34 % frente al 25 %<br>Constipación: 28 % frente al 19 %<br>Disgeusia: 26 % frente al 4 %<br>Disminución del apetito: 20 % frente al 10 % | Náuseas: 53 % frente al 22 %<br>Fatiga/astenia: 53 % frente al 32 %<br>Vómitos: 22 % frente al 11 %<br>Hipertensión: 46 % frente al 60 % | Náuseas: 57 frente al 28 %<br>Vómitos: 22 % frente al 12 %<br>Constipación: 39 % frente al 19 %<br>Cefalea: 26 % frente al 15 %<br>Insomnio: 25 % frente al 15 %  | Náuseas: 56 % frente al 24 %<br>Vómitos: 34 % frente al 12 %<br>Artralgias: 16 % frente al 20 %        |
| EA no hematológicos frecuentes (>5 %), grado ≥3   | Ninguno   | Fatiga/astenia: 5 % frente al 1 %<br>Hipertensión: 19 % frente al 30 %   | Hipertensión: 6 % frente al 1 %   | Náuseas: 5 % frente al 1 %<br>Fatiga: 6 % frente al 1 %  |
| EA hematológicos frecuentes (>20 %), de cualquier grado, que difieran entre grupos en ≥9 %        | Anemia: 39 % frente al 10 %<br>Neutrocitopenia: 23 % frente al 12 %   | Anemia: 41 % frente al 10 %<br>Linfopenia: 24 % frente al 9 %  | Anemia: 63 % frente al 18 %<br>Neutrocitopenia: 26 % frente al 7 %<br>El número de neutrófilos disminuyó: 17 % frente al 2 %<br>Trombocitopenia: 46 % frente al 4 %<br>El número de plaquetas disminuyó: 28 % frente al 1 % | Trombocitopenia: 20 % frente al 5 %  |
| EA hematológicos frecuentes (>5 %), grado ≥3  | Anemia: 22 % frente al 2 %<br>Neutrocitopenia: 9 % frente al 5 %  | Anemia: 17 frente al <1%<br>Linfopenia: 7 % frente al 1 %<br>Neutrocitopenia: 6 % frente al 3 %  | Anemia: 31 % frente al 2 %<br>Neutrocitopenia: 13 % frente al 1 %<br>El número de neutrófilos disminuyó: 8 % frente a 0<br>Trombocitopenia: 29 % frente al <1 %<br>El número de plaquetas disminuyó: 13 % frente a 0        | Anemia: 7 % frente al 1 %<br>Trombocitopenia: 7 % frente al <1 %<br>Neutrocitopenia: 5 % frente al 4 % |

Abreviaturas: EA: eventos adversos.

<sup>a</sup> Toxicidades durante la intervención del ensayo o hasta 30 días después de interrumpir la intervención.

<sup>b</sup> EA solo durante la fase de mantenimiento.

<sup>c</sup> La revisión del protocolo permitió una dosis inicial de 200 mg una vez al día en pacientes con un peso corporal inicial <77 kg, un número de plaquetas <15 000/mm<sup>3</sup>, o ambos.

### **Indicaciones aprobadas por la FDA para la terapia de mantenimiento tras una tratamiento sistémico de primera línea**

Aunque 3 inhibidores de PARP (olaparib, rucaparib y niraparib) están aprobados para la terapia de mantenimiento con un solo fármaco en pacientes seleccionadas que se encuentran en RC o RP después de quimioterapia con derivados del platino para la neoplasia recidivante, olaparib, niraparib y olaparib + bevacizumab son actualmente las únicas pautas con inhibidores de PARP aprobadas por la FDA para la terapia de mantenimiento después de la respuesta a la quimioterapia de primera línea en pacientes con neoplasia avanzada recién diagnosticada (Tabla 22). Las indicaciones aprobadas por la FDA son para pacientes con cáncer epitelial avanzado de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario que tengan RC/RP a la quimioterapia de primera línea con derivados del platino (Tabla 22). La indicación de la FDA para olaparib

como monoterapia en este contexto se limita a las pacientes con una mutación perjudicial o presuntamente perjudicial en *BRCA*, y la indicación de la FDA para bevacizumab más olaparib en este contexto se limita a las pacientes con deficiencia de recombinación homóloga, definida por una mutación perjudicial o presuntamente perjudicial en *BRCA* y/o inestabilidad genética, medida mediante un diagnóstico complementario aprobado por la FDA. Veliparib no está aprobado actualmente por la FDA.

El mantenimiento con bevacizumab como monoterapia está aprobado por la FDA en este contexto para pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en estadios III-IV que hayan sido tratadas con resección quirúrgica y combinación de carboplatino/paclitaxel/bevacizumab (Tabla 22).

**Tabla 22. Indicaciones aprobadas por la FDA para bevacizumab e inhibidores de PARP en cáncer de ovario**

| Fármaco<br>Fecha de USPI                      | Quimioterapia<br>de primera línea  | Mantenimiento tras la<br>quimioterapia de primera línea | Tratamiento para la recidiva   | Mantenimiento tras el tratamiento<br>de recidiva |
|---|--|---|--|--|
| Bevacizumab<br>septiembre 2020 <sup>956</sup> | Para el cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario, en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de bevacizumab como monoterapia, para la neoplasia en estadio III o IV tras una resección quirúrgica inicial. |   | Para el cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en combinación con paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán para la neoplasia recidivante resistente al platino que recibió ≤2 pautas de quimioterapia previas. |  |

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

| Fármaco<br>Fecha de USPI               | Quimioterapia<br>de primera línea | Mantenimiento tras la<br>quimioterapia de primera línea   | Tratamiento para la recidiva  | Mantenimiento tras el tratamiento<br>de recidiva  |
|--|-----------------------------------|---|---|---|
| Niraparib<br>abril 2020 <sup>954</sup> | Ninguno                           | Para la terapia de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial avanzado de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario que tengan RC o RP a la quimioterapia de primera línea con derivados del platino.  | Para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario que hayan sido tratadas con ≥3 pautas de quimioterapia previas y cuyo cáncer esté asociado a un estado con DRH definido por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• una mutación de <i>BRCA</i> perjudicial o sospechosa de serlo,<sup>a</sup> o</li> <li>• inestabilidad genómica<sup>a</sup> y que hayan progresado &gt;6 meses después de la respuesta a la última quimioterapia con derivados del platino.</li> </ul> | Para la terapia de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial recidivante de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario que tengan RC o RP a la quimioterapia con derivados del platino.  |
| Olaparib<br>Mayo 2020 <sup>955</sup>   | Ninguno                           | Para la terapia de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial avanzado de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario, perjudicial o presuntamente perjudicial, con mutación de la estirpe germinal o somática del gen <i>BRCA</i> <sup>b</sup> , que tengan RC o RP a la quimioterapia de primera línea con derivados del platino.<br>En politerapia con bevacizumab para la terapia de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial avanzado de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario que tengan RC o RP a la quimioterapia de primera línea con derivados del platino y cuyo cáncer esté asociado a un estado con HRD definido por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• una mutación de <i>BRCA</i> perjudicial o sospechosa de serlo<sup>b</sup>, y/o</li> <li>• inestabilidad genómica<sup>b</sup></li> </ul> | Para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario avanzado perjudicial o presuntamente perjudicial con mutación de la estirpe germinal del <i>BRCA</i> <sup>b</sup> que hayan sido tratadas con ≥3 líneas previas de quimioterapia.   | Para la terapia de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial recidivante de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario, que tengan RC o RP a la quimioterapia con derivados del platino. |



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

PLEASE NOTE that use of this NCCN Content is governed by the End-User License Agreement, and you MAY NOT distribute this Content or use it with any artificial intelligence model or tool.  
Printed by Eliya Shachar on 10/6/2025 1:21:47 PM. Copyright © 2025 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

| Fármaco<br>Fecha de USPI                 | Quimioterapia<br>de primera línea | Mantenimiento tras la<br>quimioterapia de primera línea | Tratamiento para la recidiva  | Mantenimiento tras el tratamiento<br>de recidiva   |
|--|-----------------------------------|---|---|--|
| Rucaparib<br>octubre 2020 <sup>957</sup> | Ninguno                           | Ninguno   | Para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario asociado a mutación (de la estirpe germinal y/o somática) perjudicial de <i>BRCA</i> <sup>c</sup> que hayan sido tratadas con ≥2 líneas previas de quimioterapias. | Para la terapia de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial recidivante de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario que tengan RC o RP a la quimioterapia con derivados del platino. |

Abreviaturas: RC: respuesta completa; HRD: deficiencia de recombinación homóloga; RP: respuesta parcial; USPI: ficha técnica para registro en EUA.

<sup>a</sup> Seleccionar a las pacientes para el tratamiento en función de un diagnóstico complementario de niraparib aprobado por la FDA.

<sup>b</sup> Seleccionar a las pacientes para el tratamiento en función de un diagnóstico complementario de olaparib aprobado por la FDA.

<sup>c</sup> Seleccionar a las pacientes para el tratamiento en función de un diagnóstico complementario de rucaparib aprobado por la FDA.

### Recomendaciones de la NCCN para el mantenimiento tras la quimioterapia primaria

En la Tabla 23 se resumen las opciones recomendadas por la NCCN para el tratamiento de pacientes que han completado la cirugía primaria y el tratamiento sistémico, incluidas las opciones de terapia de mantenimiento. Las opciones recomendadas dependen del estadio de la neoplasia, los fármacos utilizados para el tratamiento sistémico primario, la respuesta al tratamiento primario y el estado de la mutación de *BRCA1/2*. Para las opciones de terapia de mantenimiento, la Tabla 23 también muestra qué opciones recomendadas por la NCCN son compatibles con una indicación aprobada por la FDA, así como las opciones compatibles con una indicación aprobada por la FDA que no se recomiendan en las NCCN Guidelines. Las discrepancias entre las recomendaciones de la NCCN y las indicaciones aprobadas por la FDA se resaltan en amarillo. La Tabla 23 muestra los ensayos que proporcionaron datos que respaldan las opciones de terapia de mantenimiento. Como se ilustra en la Tabla 23, existen varias discrepancias clave entre las fichas técnicas de la FDA y las recomendaciones de las NCCN Guidelines.

- La indicación de bevacizumab de mantenimiento aprobada por la FDA se limita a pacientes con neoplasia en estadio III-IV, mientras que las NCCN Guidelines lo incluyen como opción para la

neoplasia en estadio II. Las razones para ello se exponen más adelante, en la sección “Selección de pacientes para la terapia de mantenimiento, estadio de la neoplasia”.

- La indicación aprobada por la FDA para bevacizumab de mantenimiento no está calificada en función del estado de la mutación de *BRCA1/2*. Por el contrario, el mantenimiento con bevacizumab como monoterapia de las NCCN Guidelines se limita a las pacientes sin mutación de *BRCA1/2*. Las razones para ello se debaten más arriba en la sección titulada *Olaparib + Bevacizumab*.
- La indicación aprobada por la FDA para la politerapia de mantenimiento con olaparib/bevacizumab no especifica que las pacientes deban haber recibido bevacizumab previamente, mientras que las NCCN Guidelines restringen esta opción a quienes hayan recibido bevacizumab previamente, ya que no existen datos de ensayos prospectivos aleatorizados que sugieran que el bevacizumab de mantenimiento proporcione algún beneficio clínico a quienes no recibieron bevacizumab previamente junto con quimioterapia con derivados del platino.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

- 4) La indicación aprobada por la FDA para la politerapia de mantenimiento con olaparib/bevacizumab se limita a las pacientes con mutaciones de *BRCA1/2* o inestabilidad genómica, presumiblemente en función de los resultados del análisis de subgrupos en el ensayo PAOLA-1 que no mostraron ningún beneficio en la SLP para las pacientes sin deficiencia de recombinación homóloga. Las NCCN Guidelines incluyen la politerapia de mantenimiento con olaparib/bevacizumab como una opción independientemente del estado de la deficiencia de recombinación homóloga, optando en su lugar por centrarse en el beneficio de la SLP observado en el subgrupo más amplio de pacientes sin mutación de *BRCA1/2* (no subdividido por el estado de la deficiencia de recombinación homóloga).
- 5) La indicación aprobada por la FDA para el mantenimiento con niraparib no está restringida por el estado de la mutación de *BRCA1/2* ni por si se administró bevacizumab en poliquimioterapia con derivados del platino. En las NCCN Guidelines, sin embargo, para las pacientes que recibieron bevacizumab como parte del tratamiento primario, niraparib es una opción de mantenimiento solo para aquellas con una mutación de *BRCA1/2*. Las razones para ello se describen en la sección anterior titulada *Monoterapia con Niraparib*.

A la hora de determinar si una paciente es candidata a terapia de mantenimiento tras el tratamiento de primera línea y de seleccionar entre las opciones de terapia de mantenimiento recomendadas, es importante tener en cuenta los criterios de aptitud y las características de la población de pacientes incluidas en los ensayos que respaldan las opciones de terapia de mantenimiento. Las siguientes secciones describen las consideraciones para seleccionar la terapia de mantenimiento.

Actualización  
de discusión  
en progreso

# **NCCN Guidelines, versión 2.2023**

## **Cáncer de ovario**

**Tabla 23. Opciones recomendadas por la NCCN para el mantenimiento tras la quimioterapia de primera línea<sup>a</sup>**

| Estadio anatomopatológico | Estado de <i>BRCA1/2</i>        | Tratamiento sistémico primario <sup>b</sup>           | Respuesta al tratamiento primario | Opciones recomendadas                              | Categoría | Indicación de la FDA <sup>e</sup>            | Ensayo de apoyo (y citas)  |
|---------------------------|---------------------------------|---|-----------------------------------|--|-----------|--|--|
| Cualquiera                | Cualquiera                      | Cualquiera  | NE/NP                             | Tratamiento de la neoplasia persistente o recidiva | 2A        | N/C  | N/C  |
| Estadio I                 | Cualquiera                      | Cualquiera  | RC/RP                             | Observar   | 2A        | N/C  | N/C  |
| Estadio II-IV             | Mutado                          | Quimioterapia con derivados del platino               | RC                                | Observar   | 2A        | N/C  | N/C  |
|                           |                                 |   | RC/RP                             | Olaparib   | 1         | Sí   | SOLO-1 <sup>752</sup>  |
|                           |                                 |   |                                   | Bevacizumab + olaparib                             | NI        | Sí   | Extrapolación de PAOLA-1 <sup>753</sup>                                  |
|                           |                                 |   |                                   | Niraparib  | 1         | Sí   | PRIMA <sup>754</sup>   |
| Estadio II-IV             | Mutado                          | Quimioterapia con derivados del platino + bevacizumab | RC/RP                             | Bevacizumab  | NI        | Solo para el estadio III-IV                  | GOG-0218, <sup>817</sup> ICON7 <sup>818,819</sup>                        |
|                           |                                 |   |                                   | Olaparib <sup>d</sup>                              | 2A        | Sí   | Extrapolación a partir de SOLO-1 <sup>752</sup> y PAOLA-1 <sup>753</sup> |
|                           |                                 |   |                                   | Bevacizumab + olaparib                             | 1         | Sí   | PAOLA-1 <sup>753</sup>   |
|                           |                                 |   |                                   | Niraparib <sup>d</sup>                             | 2A        | Sí   | Extrapolación de PRIMA <sup>754</sup>                                    |
| Estadio II-IV             | En estado natural o desconocido | Quimioterapia con derivados del platino               | RC                                | Observar   | 2A        | N/C  | N/C  |
|                           |                                 |   | RC/RP                             | Bevacizumab + olaparib                             | NI        | Sí para pacientes con inestabilidad genómica | Extrapolación de PAOLA-1 <sup>753</sup>                                  |
|                           |                                 |   |                                   | Niraparib <sup>c</sup>                             | 2A        | Sí   | PRIMA <sup>754</sup>   |
|                           |                                 |   | NE/NP                             | Tratamiento de la neoplasia persistente o recidiva | 2A        | N/C  | N/C  |
| Estadio II-IV             |                                 | Quimioterapia con derivados                           | RC/RP                             | Bevacizumab  | 2A        | Solo para el estadio III-IV                  | GOG-0218, <sup>817</sup> ICON7 <sup>818,819</sup>                        |



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

PLEASE NOTE that use of this NCCN Content is governed by the End-User License Agreement, and you MAY NOT distribute this Content or use it with any artificial intelligence model or tool.  
Printed by Eliya Shachar on 10/6/2025 1:21:47 PM. Copyright © 2025 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

|  |                                 |                           |  |                                     |    |  |                                       |
|--|---------------------------------|---------------------------|--|-------------------------------------|----|--|---------------------------------------|
|  | En estado natural o desconocido | del platino + bevacizumab |  | Bevacizumab + olaparib <sup>c</sup> | 2A | Solo para pacientes con inestabilidad genómica | PAOLA-1 <sup>753</sup>                |
|  |                                 |                           |  | Niraparib                           | NI | Sí   | Extrapolación de PRIMA <sup>754</sup> |

RC: remisión/respuesta clínica completa, sin evidencia de neoplasia; N/C: no corresponde; NP: neoplasia progresiva; RP: remisión/respuesta parcial; NR: no recomendado por la NCCN; NE: neoplasia estable

<sup>a</sup> Las opciones que se muestran en esta tabla son para pacientes con cáncer de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario que se han sometido a un tratamiento primario según las recomendaciones de las NCCN Guidelines con 1) cirugía inicial más tratamiento sistémico adyuvante; o 2) QTNA, CCI y tratamiento sistémico adyuvante postoperatorio.

<sup>b</sup> Las opciones de terapia de mantenimiento recomendadas son para quienes se han sometido a tratamiento sistémico primario con una pauta recomendada por la NCCN. Véase *Principios del tratamiento sistémico: Pautas de tratamiento sistémico primario* en el algoritmo de opciones.

<sup>c</sup> En ausencia de una mutación de *BRCA1/2*, el estado de deficiencia de recombinación homóloga puede proporcionar información sobre la magnitud del beneficio del tratamiento con inhibidores de PARP (categoría 2B).

<sup>d</sup> Tras el tratamiento de primera línea con bevacizumab, los datos son limitados sobre la terapia de mantenimiento con un inhibidor de PARP como monoterapia (olaparib o niraparib) para pacientes con una mutación de *BRCA1/2*. Sin embargo, de acuerdo con la magnitud del beneficio de la terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP para otros subgrupos, puede considerarse el uso de inhibidores de PARP como monoterapia.

<sup>e</sup> La columna de indicaciones de la FDA muestra las opciones compatibles con una indicación aprobada por la FDA.

### Selección de pacientes para la terapia de mantenimiento

#### Diagnóstico y tipo de cáncer

Como se muestra en la Tabla 20, los ensayos en los que se probaron inhibidores de PARP como terapia de mantenimiento tras el tratamiento sistémico de primera línea incluyeron pacientes con cáncer de ovario, peritoneal primario o de trompas de Falopio recién diagnosticado y confirmado histológicamente. Las indicaciones de la FDA en este contexto para olaparib, olaparib + bevacizumab y niraparib se aplican a cánceres originados en cualquiera de estas localizaciones primarias (Tabla 22).

Aunque la mayoría de las pacientes de los ensayos que probaron el mantenimiento con inhibidores de PARP tras el tratamiento primario tenían histología serosa de alto grado (95 %-100 %), varios de estos ensayos (es decir, SOLO-1, PAOLA-1, PRIMA), incluyeron un pequeño porcentaje de pacientes con cáncer endometrioides de alto grado (2,3 %-

2,7 %), y un pequeño porcentaje con otros tipos de cáncer (1,5 %-2,3 %; Tabla 20). Las recomendaciones de las NCCN Guidelines sobre las opciones de mantenimiento se aplican a pacientes con tipos de cáncer seroso de alto grado o endometrioides de grado 2/3. No está claro si estas terapias de mantenimiento son apropiadas para pacientes con tipos de cáncer epiteliales de ovario menos frecuentes (es decir, carcinosarcoma, carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso, endometrioides de grado 1, seroso de bajo grado). Las indicaciones de la FDA para los inhibidores de PARP en este contexto son todas para el cáncer “epitelial” (Tabla 22).

#### Estadio de la neoplasia

Todos los ensayos en los que se probó la terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP tras el tratamiento de primera línea requerían que las pacientes estuvieran en estadio III-IV de la FIGO, y la mayoría de las pacientes presentaban neoplasia en estadio III (65 %-83 %; véase la



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

Tabla 20). Los casos de neoplasia en estadio II en el momento del diagnóstico inicial son poco frecuentes, especialmente entre las pacientes que se han sometido a una estadificación quirúrgica completa, por lo que existen pocos datos y pocas probabilidades de que se realicen ensayos en el futuro que aborden la cuestión de si es adecuado utilizar inhibidores de PARP como mantenimiento tras completar el tratamiento primario de la neoplasia en estadio II. Por este motivo, el grupo de expertos de la NCCN decidió que las opciones de terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP (es decir, olaparib, niraparib, olaparib + bevacizumab) para pacientes que han completado la quimioterapia de primera línea se recomiendan para la neoplasia en estadio III-IV, y también deben considerarse para pacientes con neoplasia en estadio II, teniendo en cuenta que los datos de respaldo son limitados para el estadio II. Estas opciones de terapia de mantenimiento no se recomiendan para pacientes con neoplasia en estadio I (Tabla 23). Las indicaciones de la FDA para olaparib, olaparib + bevacizumab y niraparib como opciones terapéuticas de mantenimiento tras la quimioterapia de primera línea son para pacientes con neoplasia “avanzada”, que no está claramente definida (Tabla 22).

Las pautas de GOG-0218 e ICON7 para quimioterapia de primera línea con derivados del platino con bevacizumab concurrente seguido de bevacizumab de mantenimiento como monoterapia se recomiendan en las NCCN Guidelines como opciones para la neoplasia en estadio III-IV, y el grupo de expertos de la NCCN recomienda que se consideren para pacientes con neoplasia en estadio II. No se recomiendan para la neoplasia en estadio I. El uso en el estadio II debe tener en cuenta que GOG-0218 solo incluyó pacientes en estadio III-IV,<sup>817</sup> y aunque ICON7 incluyó pacientes con estadio I/II de alto riesgo, los subanálisis mostraron el mayor beneficio de bevacizumab en las pacientes con neoplasia más avanzada, sin impacto significativo de bevacizumab en la SG para las pacientes con neoplasia en estadio más precoz.<sup>819</sup> La indicación

correspondiente aprobada por la FDA para carboplatino/paclitaxel/bevacizumab seguido de bevacizumab como monoterapia se limita a la neoplasia en estadio III-IV (Tabla 22).

### *Estado de la mutación BRCA1/2*

Dado que el estado de la mutación de *BRCA1/2* es importante para la selección de la terapia de mantenimiento en pacientes con neoplasia en estadios II-IV que responden al tratamiento primario, las NCCN Guidelines recomiendan la detección de las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* en una fase más temprana de los estudios de diagnóstico y el tratamiento primario. La evaluación del riesgo genético y las pruebas de *BRCA1/2* deben iniciarse tan pronto como el diagnóstico se haya confirmado histológicamente mediante la evaluación del tejido tumoral. La quimioterapia primaria no debe retrasarse por una derivación a asesoramiento genético, ya que el retraso entre la intervención quirúrgica y el inicio de la quimioterapia se asocia a peores resultados,<sup>528,958</sup> y el mantenimiento no se iniciaría hasta la finalización de la quimioterapia de primera línea con derivados del platino, que tarda (al menos) 18 semanas. Las NCCN Guidelines recomiendan que las pruebas de *BRCA* se realicen utilizando una prueba aprobada por la FDA u otra prueba validada realizada en un centro aprobado por CLIA.

### *Deficiencia de recombinación homóloga*

Existe consenso en que la presencia de una mutación de estirpe germinal o somática perjudicial en *BRCA1* o *BRCA2* confiere un nivel de deficiencia de recombinación homóloga que es clínicamente relevante para la selección del tratamiento para pacientes con cáncer de ovario. Sin embargo, para las pacientes con cáncer de ovario que *no* tienen una mutación perjudicial o sospechosa de serlo en *BRCA1* o *BRCA2*, se han propuesto diversos marcadores moleculares y métricas para determinar si el cáncer está asociado con un nivel clínicamente relevante de deficiencia de recombinación homóloga. En los ensayos PAOLA-1, PRIMA y VELIA



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

se utilizaron diferentes métodos y valores de corte.<sup>753-755</sup> Dado que en el ensayo PRIMA la pauta que se estaba probando mejoró la SLP (en comparación con el testigo) incluso entre los subgrupos “competentes” de recombinación homóloga, pero no ocurrió lo mismo en PAOLA-1 o VELIA (Tabla 19), no está claro si los ensayos y puntos de corte utilizados para asignar la deficiencia de recombinación homóloga en esos estudios deberían utilizarse para informar sobre la selección de la terapia de mantenimiento tras el tratamiento de primera línea. Esta es un área de investigación en curso y, como tal, el grupo de expertos de la NCCN no está listo para recomendar ningún enfoque particular para determinar la deficiencia de recombinación homóloga en pacientes con cáncer de ovario que no tienen una mutación de BRCA1/2.

#### Tratamiento primario

Los cuatro ensayos que probaron el mantenimiento del inhibidor de PARP después del tratamiento primario incluyeron tanto a pacientes que fueron tratadas con CCP inicial seguida de quimioterapia adyuvante, como a pacientes que habían sido tratadas con QTNA con CCI y quimioterapia adyuvante (Tabla 20). En los ensayos con datos sobre los tipos de cirugía primaria recibida (es decir, SOLO-1, PAOLA-1, VELIA), a más de la mitad de las pacientes se les practicó una CCP inicial, a la mayoría de las restantes se les practicó un QTNA y una CCI, y a muy pocas no se les practicó ninguna cirugía primaria ( $\leq 7\%$ ; Tabla 20). En estos tres ensayos, más de la mitad de la población se sometió a cirugía, con el resultado de ausencia de neoplasia residual macroscópica tras la intervención (Tabla 20). En los ensayos SOLO-1 y PAOLA-1, los análisis de subgrupos mostraron un beneficio significativo en la SLP con el mantenimiento del inhibidor de PARP, independientemente del tipo de cirugía primaria (CCP frente a CCI) y de la presencia o ausencia de neoplasia residual macroscópica tras la cirugía primaria.<sup>753,754</sup> Los análisis de subgrupos del ensayo VELIA mostraron beneficios en la SLP con veliparib independientemente del tipo de cirugía primaria (CCP frente a CCI).<sup>755</sup>

A diferencia de los otros tres ensayos, el ensayo PRIMA exigía que las pacientes en estadio III tuvieran neoplasia irresecable o neoplasia residual visible tras la cirugía primaria, y probablemente incluyó a más pacientes tratadas con CCI (frente a CCP), de modo que una proporción mucho menor de la población se sometió a una cirugía que no dio lugar a neoplasia macroscópica. En el caso de PRIMA, los datos sobre las cirugías primarias recibidas y el alcance de la neoplasia residual tras la cirugía no se comunicaron con claridad. El informe PRIMA no incluyó análisis de subgrupos basados en el tipo de cirugía o en la neoplasia residual tras la cirugía, pero sí mostró que el beneficio de la SLP asociado al mantenimiento con niraparib era significativo tanto para las pacientes con QTNA previa como para aquella sin este tratamiento.<sup>754</sup>

Actualización  
de discusión  
en progreso

En los ensayos SOLO-1, PAOLA-1 y PRIMA, la mayoría de las pacientes recibieron al menos 6 ciclos de quimioterapia con derivados del platino como parte del tratamiento primario (Tabla 20). En SOLO-1 y PAOLA-1 se permitieron tanto pautas i.v. como IP/i.v.<sup>752,753</sup> En las NCCN Guidelines, todas las pautas de administración i.v. e IP/i.v. recomendadas para la quimioterapia primaria neoadyuvante/adyuvante en pacientes con neoplasia serosa o endometrioide de alto grado en estadio II-IV incluyen 6 ciclos de quimioterapia combinada con derivados del platino (véanse los *Principios del tratamiento sistémico: Pautas de tratamiento sistémico primario* en el algoritmo).

Los ensayos SOLO-1, PAOLA-1 y PRIMA requerían que las pacientes tuvieran RC o RP antes de iniciar la terapia de mantenimiento, y la mayoría tenían RC después del tratamiento sistémico primario, aunque las definiciones de RC y RP variaban (Tabla 20). Los análisis de subgrupos en los ensayos SOLO-1 y PRIMA mostraron que el beneficio en la SLP del mantenimiento con un inhibidor de PARP como monoterapia fue significativo, independientemente de la profundidad de la respuesta (RC frente a RP) tras el tratamiento sistémico de primera



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

línea.<sup>752,754</sup> El ensayo VELIA no exigió que las pacientes tuvieran RC o RP tras la quimioterapia primaria como criterio para recibir la terapia de mantenimiento con veliparib, y no informó de la tasa de respuesta para la población global.<sup>755</sup>

Las recomendaciones de la NCCN para el mantenimiento con bevacizumab e inhibidores de PARP se aplican a pacientes con RC (sin evidencia de neoplasia) o RP tras cirugía citorreductora y quimioterapia, incluidas las tratadas con CCP seguida de quimioterapia adyuvante y las tratadas con QTNA, CCI y quimioterapia adyuvante. No se recomienda la terapia de mantenimiento para pacientes con neoplasia progresiva o estable en el tratamiento primario; estas pacientes deben ser tratadas con opciones de terapia para recidiva como se muestra en *Tratamiento de la neoplasia persistente o recidiva* en la sección Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario del algoritmo.

#### **Ya no se recomiendan las terapias de mantenimiento**

##### Terapia de mantenimiento con paclitaxel

Según los resultados del ensayo aleatorizado GOG-178, el paclitaxel solía ser una opción terapéutica de posremisión para pacientes con estadios II-IV y RC tras un tratamiento de primera línea. En las pacientes con RC tras 5-6 ciclos iniciales de biterapia con derivados del platino/paclitaxel, las que recibieron 12 ciclos frente a 3 ciclos adicionales de paclitaxel mantuvieron una ventaja en la SLP (22 frente a 14 meses;  $P = 0,006$ ), aunque sin mejora significativa en la SG.<sup>959,960</sup> Un mantenimiento más prolongado con paclitaxel se asoció a tasas más elevadas de neuropatía de grado 2-3 y dolor de grado 3.<sup>960</sup> Resultados más recientes de ensayos aleatorizados de fase III han demostrado que, en pacientes con RC tras quimioterapia de primera línea con derivados del platino/taxanos, la terapia de mantenimiento con paclitaxel (frente a la observación) no mejoró la SLP ni la SG, y se asoció a tasas más elevadas de efectos

secundarios GI y neurotoxicidad.<sup>961,962</sup> Por estos motivos, las NCCN Guidelines ya no incluyen el paclitaxel como opción de terapia de mantenimiento tras la quimioterapia primaria.

##### Terapia de mantenimiento con pazopanib

Pazopanib solía ser una opción terapéutica de posremisión recomendada para pacientes con neoplasia en estadios II-IV en RC clínica tras quimioterapia de primera línea. Esta recomendación se basó en el ensayo aleatorizado de fase III AGO-OVAR 16, que mostró una mejora de la SLP con pazopanib frente a placebo (17,9 frente a 12,3 meses; CRI, 0,77; IC del 95 %, 0,64-0,91;  $P = 0,0021$ ) en pacientes con estadio II-IV de la FIGO y sin evidencia de progresión o neoplasia persistente ( $>2$  cm) tras cirugía más quimioterapia con derivados del platino-taxanos ( $\geq 5$  ciclos).<sup>963,964</sup> Pazopanib fue una recomendación de categoría 2B para el tratamiento posremisión porque la FDA no ha aprobado esta indicación,<sup>965</sup> no hubo aumento de la SG y el perfil de seguridad fue preocupante.<sup>964</sup> Los resultados de seguridad de AGO-OVAR 16 mostraron que pazopanib se asoció a tasas significativamente mayores de ciertos efectos secundarios de grado 3-4, como hipertensión, neutropenia, hepatotoxicidad, diarrea, fatiga, trombocitopenia y eritrodisestesia palmo-plantar, y que muchos de estos efectos secundarios contribuían a una mayor tasa de interrupción del tratamiento (tasa de interrupción debida a EA para pazopanib frente a testigo: 33,3 % frente al 5,6 %).<sup>963</sup> Un análisis reciente del AGO-OVAR 16 mostró que pazopanib de mantenimiento se asociaba a una peor CdV, a menudo debido a la diarrea persistente.<sup>958</sup> En las instituciones miembro de la NCCN, pazopanib se utiliza raramente o nunca para el mantenimiento después de la quimioterapia primaria para el cáncer de ovario. El consenso del grupo de expertos de la NCCN apoyó la eliminación de pazopanib posremisión como opción de tratamiento de mantenimiento tras la quimioterapia de primera línea.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

### Reacciones medicamentosas

Prácticamente todos los fármacos tienen el potencial de causar reacciones adversas durante la infusión, que pueden clasificarse como reacciones a la infusión o reacciones alérgicas, y pueden producirse durante la infusión o tras su finalización (incluso días después).<sup>966-970</sup> Los fármacos utilizados en el tratamiento oncoginecológico que con más frecuencia provocan reacciones adversas son carboplatino, cisplatino, docetaxel, doxorrubicina liposomal, oxaliplatino y paclitaxel.<sup>970</sup> Pueden producirse reacciones medicamentosas tanto con la administración i.v. como con la IP de estos fármacos.<sup>971</sup> La mayoría de estas reacciones al fármaco son reacciones leves a la infusión, pero pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) más graves y anafilaxia potencialmente mortal.<sup>971-974</sup>

Los síntomas de las reacciones a la perfusión (leves) incluyen sofocos, erupción cutánea, fiebre, opresión torácica, cambios leves de la presión arterial, dolor de espalda y escalofríos (Tabla 24). Las reacciones adversas asociadas a los taxanos (es decir, docetaxel, paclitaxel) y a los fármacos bioterapéuticos suelen ser reacciones leves relacionadas con la infusión, a menudo se atribuyen al Cremophor del paclitaxel y tienden a producirse durante los primeros ciclos de tratamiento (aunque pueden observarse durante cualquier infusión, independientemente del número de ciclos previos administrados). Las reacciones leves a la infusión son frecuentes con paclitaxel (27 % de las pacientes),<sup>975</sup> pero también pueden producirse reacciones leves con doxorrubicina liposomal,<sup>976</sup> docetaxel, o incluso con derivados del platino (es decir, carboplatino, cisplatino).

Las reacciones alérgicas (es decir, las verdaderas alergias medicamentosas) son más frecuentes con los fármacos derivados del

platino, como el carboplatino (16 % de las pacientes), el cisplatino y el oxaliplatino,<sup>975,977</sup> y tienden a producirse tras la reexposición al fármaco desencadenante o, con menor frecuencia, al finalizar la quimioterapia inicial (es decir, el sexto ciclo de los 6 tratamientos previstos).<sup>974</sup> Los síntomas de las reacciones alérgicas incluyen erupción cutánea, edema, dificultad respiratoria (broncoespasmo), sícope o presíncope, dolor torácico, taquicardia, picazón/urticaria generalizada, cambios en la presión arterial, náuseas, vómitos, escalofríos, cambios en la función intestinal y, ocasionalmente, sensación de muerte inminente (Tabla 24). Los síntomas de las reacciones alérgicas pueden persistir después de interrumpir la perfusión y/o después de las intervenciones terapéuticas. Entre las pacientes con mayor riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad (alérgica) se encuentran los que se someten a la reintroducción del fármaco tras un periodo sin exposición y tras múltiples ciclos del fármaco durante la primera exposición y las siguientes;<sup>978,979</sup> los que se someten a la administración i.v. del fármaco en lugar de la administración oral o IP; las personas alérgicas a otros fármacos; y las que ya han tenido una reacción anterior. Las reacciones alérgicas graves incluyen las que provocan dificultad respiratoria, cambios en la presión arterial que requieren tratamiento y síntomas GI (p. ej., náuseas, vómitos). La anafilaxia es un tipo poco frecuente de reacción alérgica muy grave que puede producirse con los derivados del platino y los taxanos (y otros fármacos con menor frecuencia), puede causar síncope cardiovascular y poner en peligro la vida.<sup>972,973,980</sup> Las reacciones alérgicas potencialmente mortales, como la anafilaxia, se distinguen de otras reacciones graves por su aparición aguda, urticaria generalizada, compromiso respiratorio e hipotensión grave (Tabla 24).

# Cáncer de ovario

**Tabla 24. Reacciones medicamentosas: Síntomas**

| Gravedad de la reacción  | Leve (infusión)              |                                  | Grave (alérgica)             |                                  | Potencialmente mortal (alérgica) |                                  |
|--|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|  | Fármaco derivado del platino | Fármaco sin platino <sup>a</sup> | Fármaco derivado del platino | Fármaco sin platino <sup>a</sup> | Fármaco derivado del platino     | Fármaco sin platino <sup>a</sup> |
| <b>Síntomas</b>  |                              |                                  |                              |                                  |                                  |                                  |
| Sofocos  | x                            | x                                |                              |                                  |                                  |                                  |
| Dermatológica  |                              |                                  |                              |                                  |                                  |                                  |
| Erupción cutánea   | x                            | x                                |                              |                                  |                                  |                                  |
| Prurito  | x                            | x                                |                              |                                  |                                  |                                  |
| Urticaria generalizada   |                              |                                  |                              |                                  | x                                | x                                |
| Dolor en el pecho, abdomen, pelvis o espalda                             |                              | x                                |                              | x                                |                                  | x                                |
| Respiratoria   |                              |                                  |                              |                                  |                                  |                                  |
| Dificultad para respirar, disnea   |                              |                                  | x                            | x                                |                                  |                                  |
| Compromiso respiratorio  |                              |                                  |                              |                                  | x                                | x                                |
| Cardiovascular   |                              |                                  |                              |                                  |                                  |                                  |
| Cambios en la PA que requieren tratamiento                               |                              |                                  | x                            | x                                |                                  |                                  |
| Hipotensión grave  |                              |                                  |                              |                                  | x                                | x                                |
| Síntomas gastrointestinales [p. ej., náuseas, vómitos]                   |                              |                                  | x                            | x                                | x                                | x                                |
| Inicio agudo   |                              |                                  |                              |                                  | x                                | x                                |
| Sensación de muerte inminente, ansiedad o de que algo va mal             |                              |                                  |                              | x                                |                                  | x                                |
| Los síntomas suelen desaparecer rápidamente tras interrumpir la infusión | x                            | x                                |                              |                                  |                                  |                                  |

PA, presión arterial; GI, gastrointestinal.

<sup>a</sup> Taxanos, doxorrubicina liposomal o fármacos bioterapéuticos.

### Preparación para una posible reacción medicamentosa

Las pacientes y sus familias deben recibir asesoramiento sobre la posibilidad de una reacción medicamentosa y sobre sus signos y síntomas. Se debe informar a las pacientes de cualquier signo o síntoma de reacción medicamentosa, especialmente después de haber abandonado la clínica (p. ej., erupción cutánea tardía). Los médicos clínicos y el personal de enfermería deben estar preparados para la

posibilidad de una reacción medicamentosa cada vez que se infunda un fármaco a un paciente. Deben redactarse órdenes permanentes para la intervención inmediata en caso de que se produzca una reacción medicamentosa grave y el centro de tratamiento debe contar con el equipo médico adecuado en caso de reacción potencialmente mortal.<sup>980</sup> Se debe utilizar epinefrina (solución intramuscular de 0,3 ml de 1 mg/ml/EpiPen) para toda paciente que experimente hipotensión (PA

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

sistólica de <90 mm Hg) con o sin otros síntomas de una reacción alérgica/de hipersensibilidad durante cualquier tratamiento con fármacos quimioterápicos o poco después de éste. En caso de parada cardiorrespiratoria aguda, deben seguirse los procedimientos de reanimación habitual (soporte vital cardiovascular avanzado [ACLS]).

### **Tratamiento de las reacciones medicamentosas**

Se proporcionan algoritmos para el tratamiento de reacciones leves, graves y potencialmente mortales (resumidos en la Tabla 25).<sup>981</sup> Estos algoritmos de reacciones medicamentosas también son útiles para pacientes con otros cánceres ginecológicos (p. ej., cáncer de cuello uterino, vulva y útero) que reciben carboplatino, cisplatino, docetaxel, doxorrubicina liposomal, oxaliplatino o paclitaxel. Las recomendaciones de tratamiento dependen de la gravedad de la reacción y del tipo de fármaco que la haya causado (platino frente a no platino [taxano, doxorrubicina liposomal o fármacos bioterapéuticos]; véase la Tabla 25). Normalmente, la infusión debe interrumpirse en las pacientes que presenten una reacción. La única excepción a esta regla es que las reacciones leves a la infusión que se producen durante la primera exposición a un derivado del platino pueden tratarse disminuyendo la velocidad de infusión y administrando un antihistamínico H1 (p. ej.,

difenhidramina o hidroxizina) y suelen resolverse tras interrumpir la infusión. Mientras que los antihistamínicos H1, como la difenhidramina o la hidroxizina, se recomiendan para el tratamiento de las reacciones medicamentosas, independientemente de su gravedad, los antihistamínicos H2, como la cimetidina y la famotidina, se reservan para las reacciones graves o potencialmente mortales. Los corticosteroides también se reservan generalmente para las reacciones graves o potencialmente mortales, pero pueden ser necesarios para las reacciones leves a los derivados del platino en pacientes con exposición previa, si los síntomas no se resuelven rápidamente tras administrar un antihistamínico H1. La epinefrina IM se recomienda para reacciones potencialmente mortales, pero a veces puede ser necesaria para reacciones graves (pero no potencialmente mortales), o para reacciones leves a los derivados del platino si los síntomas no responden a otras intervenciones. Las reacciones potencialmente mortales requieren oxígeno y broncodilatadores nebulizados, y también puede ser necesario una inyección intravenosa rápida de solución salina para las reacciones potencialmente mortales a los derivados del platino. Deben seguirse los procedimientos de reanimación habitual (es decir, ACLS) para las pacientes con parada cardiorrespiratoria aguda.<sup>982-985</sup>

**Tabla 25: Reacciones medicamentosas: Tratamiento**

| Gravedad de la reacción                                   | Leve (infusión)              |                                  | Grave (alérgica)             |                                  | Potencialmente mortal (alérgica) |                                  |
|---|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Fármaco causante de la reacción                           | Fármaco derivado del platino | Fármaco sin platino <sup>a</sup> | Fármaco derivado del platino | Fármaco sin platino <sup>a</sup> | Fármaco derivado del platino     | Fármaco sin platino <sup>a</sup> |
| Exposición previa   | 0                            | ≥1                               | ≥0                           | ≥0                               | ≥0                               | ≥0                               |
| Recomendación de infusión                                 |                              |                                  |                              |                                  |                                  |                                  |
| Disminuir la velocidad de infusión                        | x                            |                                  |                              |                                  |                                  |                                  |
| Detener la infusión                                       |                              | x                                | x                            | x                                | x                                | x                                |
| Tratamiento recomendado                                   |                              |                                  |                              |                                  |                                  |                                  |
| Antihistamínico H1 (p. ej., difenhidramina o hidroxizina) | x                            | x                                | x                            | x                                | x                                | x                                |



|  |  |                   |  |                   |                   |                   |   |
|--|--|-------------------|--|-------------------|-------------------|-------------------|---|
| Antihistamínicos H2 (p. ej., cimetidina, famotidina)                       |  |                   |  | x                 | x                 | x                 | x |
| Corticosteroides (p. ej., metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona) |  | En caso necesario |  | x                 | x                 | x                 | x |
| Epinefrina IM  |  | En caso necesario |  | En caso necesario | En caso necesario | x                 | x |
| Oxígeno  |  |                   |  | x                 | x                 | x                 | x |
| Broncodilatadores nebulizados  |  |                   |  | x                 | x                 | x                 | x |
| Inyección intravenosa rápida de solución salina                            |  |                   |  |                   |                   | En caso necesario |   |

IM, intramuscular.

<sup>a</sup> Taxanos, doxorubicina liposomal o fármacos bioterapéuticos.

### Reexposición y desensibilización

Las recomendaciones para la reexposición y la desensibilización dependen del número y la gravedad de las reacciones previas. Las pacientes que han tenido reacciones leves a un fármaco pueden desarrollar reacciones más graves tras la reexposición, incluso cuando el fármaco se infunde lentamente.<sup>975</sup> Por lo tanto, en el caso de pacientes que hayan experimentado una reacción a un derivado del platino, considere la posibilidad de consultar a un alergólogo (o a un oncólogo médico o un oncoginecólogo calificado) para realizar pruebas cutáneas y evaluar la sensibilización y el riesgo de reacciones posteriores más graves.<sup>975,981,986,987</sup> Las pruebas cutáneas se asocian a resultados negativos falsos.<sup>988,989</sup> En los casos de reacción previa leve a la infusión en la primera exposición a un derivado del platino o a otro fármaco sin platino, se puede intentar la reexposición si la paciente, el médico y el personal de enfermería se sienten cómodos con este plan, la paciente ha recibido asesoramiento adecuado, las constantes vitales permanecen estables, el equipo de emergencia está disponible en el área clínica y la paciente han recibido medicación previa con antihistamínicos H1, corticosteroides (p. ej., metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona) y antihistamínicos H2 (p. ej., cimetidina, famotidina).<sup>990-993</sup> Para la reexposición con fármacos sin platino tras una reacción leve a la primera

exposición, debe utilizarse una velocidad de infusión más lenta. Por lo general, una infusión de taxanos puede reiniciarse a una velocidad mucho más lenta, y la velocidad puede aumentarse lentamente según la tolerancia a criterio del médico tratante.<sup>975,994</sup> Muchas instituciones tienen políticas que estipulan cómo reinfundir el fármaco si la paciente ha tenido una reacción previa a la infusión.

Nótese que esta reexposición con infusión lenta es diferente de la desensibilización. La desensibilización se refiere a un proceso para hacer que la paciente sea menos propensa a reaccionar en respuesta a un alérgeno, y puede considerarse una opción para las pacientes que han tenido reacciones medicamentosas.<sup>970,994-996</sup> Para las pacientes con reacciones alérgicas, se han publicado diversos protocolos de desensibilización.<sup>967,970,987,994,995,997-1001</sup> Para maximizar la seguridad, las pacientes pueden ser desensibilizadas en una unidad de cuidados intensivos.<sup>970,998</sup> Casi todas las pacientes completan el protocolo de desensibilización con solo leves reacciones intercurrentes (alrededor del 90%).<sup>970,999,1001-1003</sup> Para las pacientes con más de una reacción leve previa o cualquier reacción grave o potencialmente mortal –como las que implican cambios en la presión arterial, disnea, taquicardia, urticaria generalizada, anafilaxia o hipoxia– el agente implicado no debe utilizarse



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

de nuevo a menos que se haga bajo la supervisión y orientación de un alergólogo o especialista con experiencia en desensibilización. Para quienes han tenido más de una reacción leve a un fármaco sin platino, considerar el cambio a paclitaxel (unido a albúmina) por necesidad médica (es decir, reacción de hipersensibilidad),<sup>1004,1005</sup> o considerar el cambio a docetaxel; sin embargo, no hay datos que apoyen el cambio de taxanos. Se han producido reacciones cruzadas que han puesto en peligro la vida. Pueden producirse algunas reacciones al paclitaxel debido al diluyente, en cuyo caso el cambio a paclitaxel unido a albúmina podría disminuir los riesgos futuros. En el caso de las pacientes con hipersensibilidad a los reactivos derivados del platino, los datos sugieren que la readministración del tratamiento con derivados del platino provocó reacciones de hipersensibilidad en aproximadamente un tercio de las pacientes, aunque ninguna fue grave (grado  $\geq 3$ ), y la supervivencia mejoró en comparación con las pacientes a las que se cambió a fármacos sin platino.<sup>1006</sup>

Si se sospecha una reacción alérgica leve y es conveniente volver a administrar el fármaco, las pacientes deben ser desensibilizadas antes de reanudar la quimioterapia aunque los síntomas se hayan resuelto.<sup>968</sup> Las pacientes deben ser desensibilizadas con cada infusión si previamente han tenido una reacción medicamentosa.<sup>994-996</sup> Los datos sugieren que un programa de infusión prolongado y el uso de premedicación pueden disminuir el número de reacciones de hipersensibilidad al carboplatino.<sup>978,1007</sup>

#### Radioterapia

La radioterapia abdominal completa rara vez se utiliza para los cánceres epiteliales de ovario, peritoneales primarios y de trompas de Falopio en las instituciones miembros de la NCCN. No se incluye como recomendación de tratamiento en las NCCN Guidelines para el cáncer de ovario. La RT paliativa localizada es una opción para el control de los

síntomas en pacientes con neoplasia recidivante (véase Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: Tratamiento de la neoplasia persistente o recidiva en el algoritmo).<sup>1008-1012</sup> Las pacientes que reciben radiación genital son propensas a desarrollar estenosis vaginal, que puede perjudicar la función sexual.<sup>1013</sup> Pueden utilizarse dilatadores vaginales para prevenir o tratar la estenosis vaginal. El uso de dilatadores puede comenzar entre 2 y 4 semanas después de finalizar la RT y puede hacerse indefinidamente.<sup>1014</sup>

#### Recomendaciones de seguimiento

La neoplasia recidivante puede identificarse clínicamente (p. ej., dolor genital, adelgazamiento), bioquímicamente (p. ej., niveles elevados de CA-125) y/o con pruebas de imágenes. Tras la finalización de la cirugía primaria y la quimioterapia en pacientes con todos los estadios de cáncer de ovario (o cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario) que han tenido una RC, la recomendación habitual es la observación con seguimiento para vigilar la neoplasia recidivante. Las recomendaciones para el seguimiento se describen en el algoritmo y también se aplican a algunos de los COMF (véase Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: Monitorización/Seguimiento en el algoritmo). Pueden solicitarse TC torácica/abdominal/ginecológica, RM, TEP/TC con FDG, TEP con FDG (desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo) y radiografía de tórax si está clínicamente indicado; las pruebas de imágenes se realizan con contraste a menos que estén contraindicadas.<sup>1015-1018</sup> Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas que sugieren una recidiva (p. ej., dolor genital, distensión abdominal, saciedad precoz, obstrucción, adelgazamiento, fatiga). Las pacientes que se han sometido a una cirugía de conservación de la fertilidad se deben controlar mediante exámenes ecográficos ginecológicos y abdominales si está indicado; debe considerarse la cirugía de finalización (categoría 2B) al concluir la procreación. Para la actualización de 2017 (versión 1), el



grupo de expertos de la NCCN añadió una recomendación para el cuidado del bienestar a largo plazo (véanse las NCCN Guidelines para la supervivencia, disponibles en [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).

Si el nivel de CA-125 estaba inicialmente elevado, se recomienda medir el nivel de CA-125 u otros marcadores tumorales. Un ensayo multiinstitucional europeo evaluó el uso de CA-125 para la monitorización de la recidiva del cáncer de ovario tras el tratamiento primario.<sup>1019,1020</sup> Los datos sugieren que el tratamiento precoz de las recidivas (basado en niveles detectables de CA-125 en pacientes asintomáticas) no se asocia a un aumento de la supervivencia y sí a una disminución de la CdV.<sup>1021</sup> Las recomendaciones de la SGO establecen que el uso de los niveles de CA-125 para la vigilancia es opcional.<sup>1017</sup> El grupo de expertos de la NCCN considera que el ensayo europeo tiene limitaciones y que las pacientes deben discutir con sus médicos las ventajas y desventajas de la monitorización del CA-125. Además, las pacientes parecen reacias a abandonar la monitorización.<sup>1022</sup> Otros han analizado este estudio con más detalle.<sup>385,1023,1024</sup>

## Tratamiento de un nivel creciente de CA-125

La atención de las pacientes en remisión clínica completa es algo controvertido; esto incluye a las pacientes en las que se les detecta un aumento del nivel de CA-125 (durante la monitorización y el seguimiento de rutina) pero sin signos o síntomas de neoplasia recidivante (p. ej., dolor genital, distensión abdominal, obstrucción), tras una evaluación que incluye un examen ginecológico negativo y TC torácica/abdominal/ginecológica negativa.<sup>1025</sup> Las pacientes que nunca han recibido quimioterapia (es decir, sin exposición previa a la quimioterapia) deben ser tratadas siguiendo las recomendaciones para pacientes recién diagnosticadas, deben someterse a pruebas de imágenes clínicamente apropiadas y a citorreducción quirúrgica, y se las deben tratar como se ha descrito previamente (véase Cáncer epitelial de

ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: Tratamiento primario en el algoritmo).

El tratamiento de la recidiva se refiere a fármacos, radioterapia u otro tratamiento que se administra para disminuir la carga tumoral, controlar los síntomas o aumentar la duración y/o la CdV de las pacientes con neoplasia recidivante. Tras la documentación de un aumento del nivel de CA-125 (es decir, recaída bioquímica), la mediana de tiempo para una recaída clínica es de 2 a 6 meses. Los datos sugieren que el tratamiento inmediato de la recaída bioquímica no es beneficioso; por lo tanto, el tratamiento inmediato es una recomendación de categoría 2B en las NCCN Guidelines.<sup>1019</sup> Tras una recaída bioquímica, las opciones recomendadas incluyen la inscripción en un ensayo clínico, el retraso del tratamiento (es decir, la observación) hasta que aparezcan síntomas clínicos, o el tratamiento inmediato (categoría 2B) (véase Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: Tratamiento de la neoplasia persistente o recidiva en el algoritmo). Dado que el tamoxifeno y otros fármacos hormonalmente activos tienen una tasa de respuesta definida para las pacientes con neoplasia recidivante que han progresado tras una quimioterapia con derivados del platino,<sup>1026</sup> estos fármacos se administran con frecuencia a pacientes que solo tienen un aumento del nivel de CA-125<sup>1027</sup> como evidencia de progresión tumoral.<sup>1028</sup> El tamoxifeno, otros fármacos hormonales u otro tratamiento para la recidiva son recomendaciones aceptables para esta situación clínica (categoría 2B para todas).

## Neoplasia recidivante

El pronóstico es malo 1) para las pacientes que progresan tras 2 pautas consecutivas de quimioterapia sin obtener nunca un beneficio clínico (refractarias);<sup>1029</sup> o 2) para aquellas pacientes cuya neoplasia reaparece en menos de 6 meses (resistentes al platino). Obsérvese que la progresión suele definirse mediante los criterios RECIST (Criterios de



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos).<sup>936,937</sup> Los miembros del grupo de expertos hicieron hincapié en la importancia de los ensayos clínicos para identificar fármacos activos en este grupo de pacientes.<sup>1030,1031</sup> Dado que su neoplasia era resistente a la pauta de inducción primaria, en general no se recomienda el retratamiento con un compuesto derivado del platino o paclitaxel. Aunque los miembros del grupo de expertos no recomiendan el retratamiento con derivados del platino, reconocen que alterar la pauta de paclitaxel puede producir respuestas secundarias.<sup>1032,1033</sup> Antes de administrar cualquier fármaco en el contexto recidivante, el médico debe estar familiarizado con el metabolismo del fármaco y debe asegurarse de que la paciente es una candidata adecuada para el fármaco (por ejemplo, que la paciente tiene una función renal o hepática adecuada). Debe utilizarse el razonamiento clínico al seleccionar la quimioterapia postoperatoria.

Las opciones para las pacientes con neoplasia resistente al platino o para aquellas con neoplasia en estadios II a IV que presentan una RP incluyen el ensayo clínico, el tratamiento para la recidiva (véase *Principios del tratamiento sistémico: Tratamientos aceptables para la recidiva del cáncer epitelial de ovario [inclusive COMFI/cáncer de trompas de Falopio/peritoneal primario en el algoritmo]*),<sup>1034</sup> y/o los mejores tratamientos complementarios (véase NCCN Guidelines sobre cuidados paliativos disponible en [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)). Aunque los cuidados paliativos son apropiados en muchas fases del curso de la neoplasia, una evaluación para cuidados paliativos es especialmente apropiada para aquellas pacientes con neoplasia resistente al platino que pueden estar recibiendo tratamiento sistémico continuo. Las pacientes que presentan una recaída 6 meses o más después de la quimioterapia inicial se denominan *sensibles al platino*.<sup>1035,1036</sup> La quimioterapia combinada a base de platino durante un total de 6 ciclos es preferible para la primera recidiva (categoría 1) en pacientes con neoplasia sensible al platino (véase *Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las*

*trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: Tratamiento de la neoplasia persistente o recidiva en el algoritmo*); otros tratamientos para la recidiva también son una opción.<sup>1036,1037</sup> Las posibles pautas se describen en la siguiente sección (véase *Modalidades terapéuticas aceptables para la recidiva* en esta Discusión).

Las pacientes con cáncer de ovario suelen ser tratadas con múltiples ciclos de tratamiento para la recidiva. Debe tenerse precaución en las pacientes que reciben múltiples ciclos secuenciales de quimioterapia, ya que pueden sufrir una toxicidad excesiva y pueden no ser capaces de tolerar las dosis utilizadas para el tratamiento de la recidiva de primera línea; por lo tanto, debe utilizarse el razonamiento clínico a la hora de seleccionar las dosis (véanse los *Principios del tratamiento sistémico* en el algoritmo). En el algoritmo se resumen los posibles procedimientos paliativos, quirúrgicos y/o complementarios auxiliares para las pacientes seleccionadas (véanse los *Principios del tratamiento quirúrgico* en el algoritmo).<sup>1038-1043</sup> Puede considerarse la cirugía citorreductora secundaria para pacientes con recidiva (es decir, recaída radiográfica y/o clínica) después de un intervalo libre de neoplasia largo (6 meses o más).<sup>694,1044-1049</sup> Un metaanálisis sugiere que aumenta la supervivencia para las pacientes con neoplasia recidivante que se someten a una citorreducción completa.<sup>696</sup> No se ha establecido la duración del intervalo libre de neoplasia, aunque los miembros del grupo de expertos coincidieron en que debería ser de al menos 6 meses antes de considerar la cirugía.<sup>588,1050</sup>

Aunque se están utilizando los ensayos de quimioterapia/resistencia y/u otros ensayos de biomarcadores en algunas instituciones miembros de la NCCN para ayudar a seleccionar la quimioterapia en situaciones en las que se dispone de múltiples opciones de quimioterapia equivalentes; el nivel de evidencia actual (categoría 3) no es suficiente para suplantar la quimioterapia habitual.<sup>1051,1052</sup> El grupo de expertos de la NCCN



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

considera que las pruebas de quimiosensibilidad in vitro para elegir una pauta quimioterápica en situaciones de neoplasia recidivante no deben recomendarse (categoría 3), debido a la falta de eficacia demostrable de dicho enfoque. La ASCO tampoco recomienda el uso de ensayos de sensibilidad y resistencia a la quimioterapia, a menos que se trate de un ensayo clínico.<sup>1053</sup> Nótese que una recomendación de categoría 3 refleja un fuerte desacuerdo sobre la intervención. Al menos 3 instituciones miembros de la NCCN diferentes deben estar de acuerdo en incluir la intervención de categoría 3 en las guías; de lo contrario, se elimina.

Independientemente de la pauta seleccionada inicialmente, la reevaluación debe realizarse después de 2 a 4 ciclos de quimioterapia (dependiendo del fármaco) para determinar si las pacientes se beneficiaron de la quimioterapia. Las pacientes que progresan principalmente con 2 pautas de quimioterapia consecutivas sin indicios de beneficio clínico pueden no beneficiarse de un tratamiento adicional.<sup>1029</sup> Las decisiones de ofrecer tratamiento complementario, tratamiento adicional o ensayos clínicos deben tomarse de forma muy individualizada. La RT localizada también puede proporcionar una paliación eficaz cuando las vías de radiación se adaptan a localizaciones sintomáticas específicas de la neoplasia.<sup>1008,1009</sup>

### **Modalidades terapéuticas aceptables para la recidiva**

El grupo de expertos de la NCCN considera que actualmente no debe recomendarse un único fármaco terapéutico como tratamiento de elección para el carcinoma de ovario recidivante. Se prefieren algunas pautas y fármacos según la opinión de expertos, principalmente por tener menos efectos secundarios y/o una eficacia marginalmente mayor (véase *Principios del tratamiento sistémico: Tratamientos aceptables para la recidiva del cáncer epitelial de ovario (incluidos los COMF)/trompas de Falopio/peritoneal primario en el algoritmo)*).<sup>877</sup> En 2007 se publicó un metaanálisis de la quimioterapia para el cáncer de

ovario recidivante.<sup>1035</sup> El tratamiento para la recidiva se refiere al tratamiento (p. ej., fármacos, radioterapia u otro tratamiento) que se administra para el cáncer recidivante con el fin de controlar los síntomas y aumentar la duración o la CdV en caso de evidencia clínica, bioquímica o radiográfica de cáncer recidivante tras el tratamiento inicial.

### ***Tratamientos preferidos***

El consenso del grupo de expertos de la NCCN para el tratamiento de la neoplasia recidivante se resume en el algoritmo (véase *Principios del tratamiento sistémico: Tratamientos aceptables para la recidiva del cáncer epitelial de ovario (incluidos los COMF)/trompas de Falopio/peritoneal primario en el algoritmo*). Se recomienda la poliquimioterapia con derivados del platino (categoría 1) durante un total de 6 ciclos para la recidiva sensible al platino (véase Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: *Tratamiento de la neoplasia persistente o recidiva en el algoritmo*).<sup>1035,1036</sup> Para las pacientes con neoplasia sensible al platino que no toleran la politerapia, el monofármaco preferido es el carboplatino o el cisplatino.<sup>1036,1054,1055</sup> Las politerapias preferidas para la neoplasia recidivante sensible al platino incluyen carboplatino/paclitaxel (categoría 1),<sup>1036</sup> carboplatino/doxorubicina liposomal (categoría 1),<sup>1056-1058</sup> carboplatino/ paclitaxel semanal,<sup>760</sup> carboplatino/paclitaxel unido a albúmina (para hipersensibilidad a los taxanos), carboplatino/docetaxel,<sup>1059,1060</sup> carboplatino/gemcitabina (que ha demostrado mejorar la SLP),<sup>1036,1054,1055</sup> cisplatino/gemcitabina, o carboplatino/gemcitabina/bevacizumab.<sup>1054</sup>

La recomendación de categoría 1 para carboplatino/doxorubicina liposomal se basa en datos recientes y en el consenso uniforme del grupo de expertos.<sup>1056,1057,1061-1064</sup> Carboplatino/doxorubicina liposomal es equivalente a carboplatino/paclitaxel, pero tiene un perfil de toxicidad diferente. Carboplatino/doxorubicina liposomal es más fácil de tolerar;



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

las pacientes tienden a interrumpir el tratamiento con carboplatino/paclitaxel con más frecuencia que con carboplatino/doxorrubicina liposomal. En los párrafos siguientes se analizan otras pautas politerápicas, incluidas las que incluyen bevacizumab. Para la actualización de 2017 (versión 1), el grupo de expertos de la NCCN añadió una recomendación (categoría 2A) para el carboplatino/paclitaxel unido a albúmina como tratamiento para la recidiva para aquellas pacientes con neoplasia sensible al platino e hipersensibilidad confirmada al taxano. Los datos preliminares de un estudio de fase 2 de carboplatino/nab-paclitaxel en pacientes sensibles al platino indicaron que la tasa de respuesta global fue del 79 %; el 39 % (15/38) de las pacientes presentaron una tasa de RC.<sup>1065</sup> Un estudio reciente de carboplatino/paclitaxel unido a albúmina en pacientes con tumores ginecológicos incluyó a 22 pacientes con cáncer de ovario; la pauta fue bien tolerada y ninguna paciente presentó reacciones de hipersensibilidad.<sup>1005</sup>

Para la neoplasia resistente al platino, se prefieren las pautas o fármacos no derivados del platino (es decir, docetaxel, etopósido oral, gemcitabina, paclitaxel semanal con o sin pazopanib, doxorrubicina liposomal con o sin bevacizumab, paclitaxel/bevacizumab semanal, topotecán con o sin bevacizumab); normalmente se utiliza un tratamiento secuencial con monofármacos.<sup>943,1066</sup> En un ensayo de fase 2 (MITO-11) se evaluó paclitaxel semanal con (o sin) pazopanib en pacientes con cáncer de ovario avanzado resistente o refractario al platino.<sup>1066</sup> Los datos muestran que la SLP aumentó en el grupo de paclitaxel/pazopanib en comparación con paclitaxel solo (mediana de 6,35 meses [IC del 95 %, 5,36-11,02] frente a 3,49 meses [2,01-5,66]; CRI, 0,42 [IC del 95 %, 0,25-0,69];  $P = 0,0002$ ). Las pautas politerápicas con bevacizumab (ensayo AURELIA) se describen más adelante en esta sección (véase *Bevacizumab* en esta Discusión). No se prefiere la politerapia a la monoterapia para la neoplasia resistente al platino. Para

la actualización de 2017 (versión 2), el grupo de expertos de la NCCN aclaró este punto añadiendo una nota a pie en la que se indica que el grupo de expertos recomienda pautas politerápicas con derivados del platino para la neoplasia recidivante sensible al platino, especialmente las primeras recaídas.

La tasa de respuesta de los siguientes fármacos parece ser similar: topotecán, 20 %;<sup>1067</sup> gemcitabina, 19 %,<sup>1068,1069</sup> doxorrubicina liposomal, 26 %,<sup>1068-1070</sup> y etopósido oral, 27 %.<sup>1071</sup> En pacientes con neoplasia resistente al platino, la tasa de respuesta al docetaxel es del 22 % y al paclitaxel semanal del 21 %.<sup>1032,1072,1073</sup> Los informes sugieren que el topotecán semanal es menos tóxico que la pauta diaria.<sup>1074,1075</sup> Se ha demostrado que la quimioterapia paliativa reduce los síntomas en pacientes con neoplasia resistente al platino.<sup>1076</sup>

### Otros fármacos potencialmente activos

Otros fármacos potencialmente activos son la altretamina, la capecitabina, la ciclofosfamida, la doxorrubicina, la ifosfamida, el irinotecán, el melfalán, el oxaliplatino, el paclitaxel, el paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina (nab-paclitaxel), el pemetrexed y la vinorelbina (véanse los *Principios del tratamiento sistémico*:

*Tratamientos aceptables para la recidiva del cáncer epitelial de ovario (incluidos los COMF/trompas de Falopio/peritoneal primario en el algoritmo).*<sup>1073,1077-1081</sup> Nab-paclitaxel tiene una tasa de respuesta global del 64 %.<sup>1082</sup> La vinorelbina tiene una tasa de respuesta del 20 %.<sup>1083,1084</sup> La altretamina tiene una tasa de respuesta del 14 %<sup>1085</sup> y la ifosfamida del 12 %.<sup>1086</sup> aunque se dispone de menos información sobre su uso en pacientes con neoplasia refractaria a paclitaxel. En las pacientes con neoplasia resistente al platino, la tasa de respuesta al pemetrexed es del 21 %.<sup>1032,1072,1073</sup> El paclitaxel, nab-paclitaxel y oxaliplatino en monoterapia pueden utilizarse en las pacientes adecuadas.<sup>959,1036,1072,1087</sup> La capecitabina tiene actividad si la neoplasia era resistente al platino y



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

a los taxanos.<sup>1088</sup> También pueden utilizarse otros fármacos alquilantes, como la ciclofosfamida y el melfalán.<sup>783,791</sup> Además, la hormonoterapia con tamoxifeno u otros fármacos, incluidos los inhibidores de la aromatasa (como el anastrozol y el letrozol), el acetato de leuprolida o el acetato de megestrol, sigue siendo una opción terapéutica viable para las pacientes que no toleran las pautas citotóxicas o para aquellas cuya neoplasia no ha respondido a ellos.<sup>1089-1095</sup> Se están realizando estudios sobre nuevos fármacos para tratar la neoplasia resistente al platino.<sup>1096</sup> El grupo de expertos de la NCCN también recomienda (categoría 2B) el pazopanib monofármaco como tratamiento dirigido a la recidiva potencialmente activa en pacientes que tuvieron una RC a la terapia inicial.<sup>1097</sup> En un ensayo de fase 2 en 36 pacientes, la tasa de respuesta global fue del 18 %, con elevaciones de grado 3 en ALT y AST en unas pocas pacientes (8 %).

### Bevacizumab

De acuerdo con los ensayos de fase 2, los miembros del grupo de expertos consideran que bevacizumab como monoterapia es una opción preferible en pacientes que tienen neoplasia recidivante (especialmente aquellas con ascitis), lo que se refleja en la recomendación de categoría 2A para bevacizumab solo para aquellas pacientes con neoplasia sensible al platino o resistente al platino.<sup>542,943,1098,1099</sup> La tasa de respuesta del bevacizumab como monoterapia es de aproximadamente el 20 %;<sup>542,1098,1100-1103</sup> puede causar hipertensión, trombosis arterial o perforación intestinal. Las pautas politerápicas o monoterápicas de bevacizumab, están contraindicadas en pacientes con riesgo aumentado de perforación GI.<sup>825,1104</sup> Para la actualización de 2017 (versión 2), el grupo de expertos de la NCCN añadió una nota al pie en la que se indica que existen datos limitados sobre la eficacia del bevacizumab como tratamiento para la recidiva (ya sea como mono o politerapia) para pacientes tratadas previamente con bevacizumab. El grupo de expertos de la NCCN añadió otra nota al pie para aclarar que el bevacizumab

puede continuarse como monoterapia de mantenimiento hasta la progresión de la neoplasia o efectos secundarios inaceptables si la neoplasia responde a las pautas de quimioterapia/bevacizumab de recidiva inicial descritos en los párrafos siguientes (véase *Principios del tratamiento sistémico: Tratamientos aceptables para la recidiva del cáncer epitelial de ovario (incluidos los COMF/trompas de Falopio/peritoneal primario en el algoritmo)*).

Varios ensayos aleatorizados de fase 3 han evaluado el tratamiento politerápico con bevacizumab para el cáncer de ovario recidivante (es decir, AURELIA, OCEANS).<sup>1104,1105</sup> El ensayo AURELIA evaluó el bevacizumab con quimioterapia —doxorubicina liposomal, paclitaxel semanal o topotecán— frente a la quimioterapia sola en pacientes con cáncer de ovario avanzado resistente al platino. Para las pacientes que recibieron bevacizumab/quimioterapia, el criterio principal de valoración de la SLP fue de 6,7 meses frente a 3,4 meses con quimioterapia sola. La mediana de SG fue de 16,6 meses para el grupo de bevacizumab/quimioterapia frente a 13,3 meses para la quimioterapia sola; el CRI de SG fue de 0,85 (IC del 95 %, 0,66-1,08;  $P < 0,174$ ). La hipertensión y la proteinuria ( $\geq$  grado 2) fueron más frecuentes con bevacizumab. Se produjo una perforación gastrointestinal en el 2,2 % de las pacientes del grupo de bevacizumab. De acuerdo con los resultados del ensayo AURELIA, el grupo de expertos de la NCCN recomienda las siguientes pautas politerápicas para pacientes con cáncer de ovario recidivante resistente al platino: paclitaxel/bevacizumab semanal, doxorubicina liposomal/bevacizumab y topotecán/bevacizumab.<sup>1104,1106</sup>

Un ensayo aleatorizado de fase 3 (OCEANS) evaluó carboplatino/gemcitabina con y sin bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino que no habían recibido bevacizumab previamente. En el ensayo OCEANS, la SLP aumentó en las pacientes que recibieron el grupo de quimioterapia/bevacizumab en



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

comparación con la quimioterapia sola (12,4 frente a 8,4 meses,  $P <0,0001$ ).<sup>1105</sup> El análisis final de supervivencia no mostró un aumento de la SG con el grupo de quimioterapia/bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola (bevacizumab/quimioterapia: 33,6 meses; quimioterapia sola: 32,9 meses; CRI, 0,95;  $P = 0,65$ ).<sup>1107</sup> Se produjo perforación gastrointestinal en 2 pacientes del grupo quimioterapia/bevacizumab. Una paciente falleció por hemorragia intracraneal en el grupo de quimioterapia/bevacizumab. Para la actualización de 2017, el grupo de expertos de la NCCN revisó la recomendación de carboplatino/gemcitabina/bevacizumab a la categoría 2A (de la categoría 2B) en función de la experiencia clínica. Sin embargo, se recomiendan las pautas combinadas de categoría 1 frente a esta pauta terapéutica con bevacizumab. La pauta de carboplatino/gemcitabina/bevacizumab no se recomienda en pacientes con riesgo de perforación GI.

Un reciente ensayo aleatorizado de fase 3 (GOG-0213) evaluó el tratamiento politerápico para la recidiva con carboplatino/paclitaxel/bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino.<sup>1108</sup> Las pacientes que recibieron quimioterapia/bevacizumab tuvieron una mediana de SG ligeramente superior en comparación con la quimioterapia sola (42,2 meses [IC del 95 %, 37,7-46,2] frente a 37,3 meses [32,6-39,7] (CRI, 0,829; IC del 95 %, 0,683-1,005;  $P=0,056$ ). La mayoría de las pacientes de ambos grupos presentaron al menos un EA de grado 3 o peor; el 96 % (317/325) de las pacientes del grupo quimioterapia/bevacizumab frente al 86 % (282/332) con quimioterapia sola; los EA más frecuentes fueron hipertensión, fatiga y proteinuria. Se produjeron nueve (3 %) muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de bevacizumab frente a 2 (1 %) muertes en el grupo de quimioterapia sola. Para la actualización de 2017, el grupo de expertos de la NCCN añadió

carboplatino/paclitaxel/bevacizumab como pauta potencialmente activa en función de este ensayo.

### ***Inhibidores de PARP***

#### **Olaparib**

Los datos sugieren que olaparib (AZD2281), que es un inhibidor de PARP, es activo en pacientes seleccionadas (las que tienen mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* presentan tasas de respuesta más elevadas que las que no presentan mutaciones de *BRCA*), especialmente las que presentan neoplasia sensible al platino.<sup>938-943</sup> Si la neoplasia es resistente o refractaria al platino, se observa una menor tasa de respuesta al olaparib.<sup>939,941</sup> Un ensayo evaluó olaparib en personas con cáncer de ovario avanzado recidivante; la tasa de respuesta global fue del 34 % (RC, 2 %; y RP, 32 %).<sup>1109,1110</sup> La FDA aprobó olaparib para pacientes con cáncer de ovario avanzado que hayan recibido tratamiento con 3 o más líneas de quimioterapia y que tengan una mutación de estirpe germinal de *BRCA*.<sup>1110,1111</sup> El grupo de expertos de la NCCN recomienda olaparib como monoterapia para la recidiva de pacientes con cáncer de ovario avanzado (sensible o resistente al platino) que hayan recibido 3 o más líneas de quimioterapia y que tengan una mutación de *BRCA* de estirpe germinal (detectada mediante una prueba aprobada por la FDA u otra prueba validada realizada en un centro aprobado por CLIA) en función de este ensayo y en la aprobación de la FDA.<sup>1112</sup>

Un reciente ensayo aleatorizado de fase 3 (SOLO2/ENGOT-Ov21) evaluó olaparib (comprimidos) como terapia de mantenimiento para las pacientes (n=295) con cáncer de ovario seroso de alto grado sensible al platino y mutaciones de *BRCA* que habían recibido 2 o más líneas de quimioterapia; el ensayo también incluyó pacientes con cáncer endometrioide de alto grado, peritoneal primario o de trompas de Falopio.<sup>944</sup> Los datos muestran que la mediana de la SLP fue



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

significativamente más larga en quienes recibieron olaparib (19,1 meses [IC del 95 %, 16,3-25,7]) que en quienes recibieron placebo (5,5 meses [5,2-5,8]; CRI, 0,30 [IC del 95 %, 0,22-0,41],  $P<0,0001$ ). Más pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con olaparib presentaron EA graves (18 % [35/195]) en comparación con placebo (8 % [8/99]). Los EA graves (grado 3 o peor) más frecuentes fueron anemia (19 % [38/195] en el grupo olaparib frente al 2 % [2/99] en el grupo placebo), fatiga o astenia (4 % [8/195] frente al 2 % [2/99]) y neutropenia (5 % [10/195] frente al 4 % [4/99]). En el grupo de olaparib, una paciente (1 %) falleció por un EA relacionado con el tratamiento (leucemia mieloide aguda). La FDA aprobó recientemente olaparib (comprimidos) como terapia de mantenimiento para pacientes con cáncer epitelial recidivante de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario que tengan respuesta completa o parcial a la quimioterapia con platino.

Para la actualización de 2017 (Versión 3), el grupo de expertos de la NCCN recomienda que olaparib (comprimidos) se considere como terapia de mantenimiento para aquellas pacientes con cáncer de ovario que hayan recibido 2 o más líneas de quimioterapia en función de este ensayo (SOLO2/ENGOT-Ov21) y en la aprobación de la FDA.<sup>944</sup> Nótese que olaparib está pasando de cápsulas (aprobación original de la FDA) a comprimidos para las indicaciones de terapia de mantenimiento y recidiva. Los comprimidos de olaparib (100 mg y 150 mg) no deben sustituirse por cápsulas de olaparib (50 mg) debido a las diferencias en la posología y biodisponibilidad de cada formulación.

#### Rucaparib

El rucaparib también es un inhibidor oral de la PARP.<sup>1113</sup> Un reciente ensayo de fase 2 (ARIEL2) evaluó rucaparib como tratamiento para la recidiva de pacientes con cáncer de ovario sensible al platino.<sup>1114</sup> La SLP aumentó en las pacientes ( $n = 40$ ) con mutaciones de BRCA (12,8 meses [IC del 95 %, 9,0-14,7]) en comparación con el gen en estado

natural ( $n = 70$ ) (5,2 meses [IC del 95 %, 3,6-5,5]) (CRI, 0,27; IC del 95 %, 0,16-0,44,  $P<0,0001$ ). Para las pacientes que tomaban rucaparib, los EA graves fueron obstrucción del intestino delgado (10 [5 %] de 204 pacientes), progresión de neoplasias malignas (10 [5 %]) y anemia (9 [4 %]). Durante el ensayo, murieron 3 pacientes (2 con progresión de la neoplasia; una con síndrome séptico y progresión de la neoplasia); no se informó de que las muertes estuvieran relacionadas con el tratamiento. De acuerdo con este ensayo y la aprobación de la FDA, el grupo de expertos de la NCCN recomienda rucaparib como monoterapia para tratar la recidiva en pacientes con cáncer de ovario sensible al platino o resistente al platino que hayan sido tratadas con 2 o más líneas de quimioterapia y presenten mutaciones de BRCA (detectadas como se ha descrito previamente).<sup>1114,1115</sup> El grupo de expertos de la NCCN considera que el rucaparib es preferible para pacientes con neoplasia resistente al platino, ya que hay menos opciones adecuadas para este contexto. En un análisis conjunto, la tasa de respuesta global con rucaparib fue del 66 % (52/79; IC del 95 %, 54-76) para la neoplasia sensible al platino y del 25 % (5/20; IC del 95 % [9-49]) para la neoplasia resistente al platino.<sup>1113</sup> Un estudio reciente de fase 1 a 2 informó de una tasa de respuesta del 59,5 % en pacientes con neoplasia sensible al platino y mutaciones de BRCA que habían recibido de 2 a 4 ciclos de tratamiento.<sup>1113</sup>

#### Niraparib

Niraparib es otro inhibidor oral de PARP 1/2.<sup>1116</sup> Un ensayo de fase 3 (NOVA) evaluó el niraparib como terapia de mantenimiento para pacientes cuyo cáncer de ovario sensible al platino respondió al tratamiento para la recidiva.<sup>1116</sup> Para la actualización de 2017 (versión 1), el grupo de expertos de la NCCN añadió la recomendación de repetir la prueba de imágenes previa para evaluar la respuesta. Los datos mostraron que el niraparib aumentaba la SLP independientemente de si las pacientes tenían una mutación de BRCA o no, en comparación



# National Comprehensive Cancer Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

con el placebo. Las pacientes que recibieron niraparib sin una mutación de estirpe germinal de *BRCA* tuvieron una mayor SLP (12,9 meses frente a 3,8 meses). Las personas con una mutación de estirpe germinal de *BRCA* presentaron un aumento mucho mayor de la SLP (21,0 frente a 5,5 meses) (CRI, 0,27; IC del 95 %, 0,17-0,41). Entre los EA de grado 3 o 4 notificados con mayor frecuencia por las pacientes que tomaban niraparib se encontraban la trombocitopenia (33,8 %), la anemia (25,3 %) y la neutropenia (19,6 %). Para la actualización de 2017 (Versión 1), el grupo de expertos de la NCCN recomienda niraparib como terapia de mantenimiento para pacientes con neoplasia sensible al platino que hayan recibido 2 o más líneas de tratamiento con platino y una RC o RP a la línea más reciente de tratamiento para la recidiva en función de este ensayo y la aprobación de la FDA.<sup>1116,1117</sup>

### Cánceres de ovario menos frecuentes

Los cánceres de ovario menos frecuentes (COMF) incluyen carcinosarcomas (TMM), carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso, carcinoma epitelial seroso/endometrioide de bajo grado (grado 1), tumores epiteliales limítrofes, tumores malignos del estroma de los cordones sexuales y tumores malignos de células germinales.<sup>139</sup> La clasificación histológica completa del cáncer de ovario de la OMS describe los diferentes tipos de COMF (véase *Clasificación histológica de la OMS* en el algoritmo).<sup>1</sup> El sistema de estadificación del AJCC/FIGO para el cáncer de ovario también se utiliza para estadificar los COMF (véase *Estadificación: Tabla 1* y otras tablas de estadificación del algoritmo). Los miembros del grupo de expertos creen que es valioso identificar vías que puedan servir como dianas terapéuticas para los COMF debido a la promesa de nuevos y novedosos enfoques de tratamiento.<sup>139</sup> Sin embargo, existen datos limitados para estas histologías poco frecuentes debido a su infrecuencia y será difícil adquirir datos prospectivos. Los ensayos clínicos para las pacientes aptas y los planes de tratamiento individualizados, para aquellas que no

reúnen los requisitos para los ensayos, pueden ser los enfoques más adecuados para el tratamiento de estas pacientes en este momento. Las diferentes pautas de quimioterapia i.v. e i.v./IP utilizados para el cáncer de ovario seroso de alto grado también pueden recomendarse para pacientes con COMF; sin embargo, las recomendaciones son solo de categoría 2A para el COMF debido a la escasez de datos.

### Estudios de diagnóstico recomendados

Las pacientes pueden realizar una interconsulta en una Institución Miembro de la NCCN para recibir recomendaciones y tratamiento de una masa genital no diagnosticada, o para el tratamiento de un tumor ovárico maligno previamente biopsiado. Muchas de estas pacientes acuden a las instituciones miembros de la NCCN después de haber sido operadas previamente en otras instituciones. Las pacientes con una masa genital no diagnosticada histológicamente deben someterse a una evaluación y estadificación según se describe en el algoritmo (véase *Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: Estudios de diagnóstico* en el algoritmo). El diagnóstico de COMF a menudo no se realiza hasta después de la cirugía de una masa genital sospechosa (véase *Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: Estudios de diagnóstico* en el algoritmo). Por lo tanto, los estudios de diagnóstico para los COMF son los mismos que para otros tipos de cáncer de ovario, excepto que se miden los marcadores tumorales y se realizan otras pruebas para determinar la histopatología específica (véase *Cáncer epitelial de ovario/cáncer de las trompas de Falopio/cáncer peritoneal primario: Estudios de diagnóstico* en el algoritmo). Los marcadores tumorales pueden incluir CA-125, inhibina, beta-hCG, alfafetoproteína y antígeno carcinoembrionario (ACE). A las personas menores de 35 años con una masa genital se les deben medir los niveles de AFP para evaluar la presencia de tumores de células germinales y descartar un embarazo.<sup>433-435</sup> Se recomienda una evaluación del tubo gastrointestinal



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

por histología mucinosa para determinar si un tumor primario gastrointestinal oculto ha hecho metástasis en los ovarios.<sup>527</sup> Se recomienda una evaluación intraoperatoria mediante criocorte para quienes deseen mantener su fertilidad (véase la sección siguiente).

### **Tratamiento quirúrgico**

A diferencia del cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado o de los TMM, muchas pacientes con otros COMF se presentan en un estadio precoz. Algunos de los tumores pueden estar limitados a un ovario. Así pues, algunas de estas pacientes son candidatas a una cirugía de conservación de la fertilidad, que puede realizarse por vía laparoscópica (véanse los *Principios del tratamiento quirúrgico* en el algoritmo).<sup>675,676,679,1118-1122</sup> Se puede realizar una cirugía de conservación de la fertilidad (si es técnicamente factible) si los resultados del criocorte intraoperatorio detectan presencia de tumores aparentemente en estadio precoz y/o tumores de bajo riesgo (es decir, tumores malignos de células germinales, tumores epiteliales ováricos limítrofes, tumores epiteliales ováricos en estadio clínico I, tumores mucinosos en estadio clínico I o tumores estromales de los cordones sexuales en estadio clínico I).<sup>675,676,679,1119-1122</sup> Las pacientes que no desean conservar la fertilidad; las que tienen un cáncer de ovario epitelial en estadio clínico II, III o IV; las que tienen un tumor del estroma de los cordones sexuales en estadio clínico II, III o IV; o las que tienen TMM deben someterse a una estadificación quirúrgica completa según las pautas sobre cáncer de ovario (véanse los *Principios del tratamiento quirúrgico* en el algoritmo).

Las pacientes pueden haber sido remitidas a una institución miembro de la NCCN tras recibir el diagnóstico de un tumor COMF. La recomendación quirúrgica inicial depende del diagnóstico histológico específico. A menudo, las pacientes han sido estadificadas de forma exhaustiva (habiendo cumplido las normas de estadificación quirúrgica

del GOG) y han sido sometidas a cirugía citorreductora. En algunos casos, son remitidas tras haber tenido una estadificación *incompleta* (es decir, útero y/o anexos intactos, epiplón no extirpado, estadio quirúrgico no documentado).

### **Cáncer de células claras**

Los carcinomas de células claras se consideran tumores de alto grado; son más frecuentes que los demás COMF.<sup>562</sup> La mayoría de los carcinomas de células claras no presentan WT1 ni receptores de estrógenos.<sup>562</sup> Las NCCN Guidelines proporcionan un algoritmo para los carcinomas de células claras (véase *Cánceres de ovario menos frecuentes: Carcinoma de células claras de ovario y Clasificación histológica de la OMS* en el algoritmo).<sup>1</sup> Dado que el diagnóstico de carcinoma de células claras suele realizarse tras el análisis anatomicopatológico de una muestra quirúrgica, el estudio de diagnóstico de masas genitales sospechosas o palpables se realiza antes de la intervención quirúrgica, tal como se describe en el algoritmo (véase *Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: Estudios de diagnóstico* en el algoritmo).

El tratamiento primario para estas pacientes incluye cirugía completa con estadificación exhaustiva seguida de tratamiento postoperatorio (véase *Cánceres de ovario menos frecuentes: Carcinoma de células claras de ovario* en el algoritmo).<sup>1123</sup> No se recomienda la cirugía de conservación de la fertilidad para los carcinomas de células claras en estadios IA a C. Se ha demostrado que la linfadenectomía mejora la supervivencia.<sup>1124</sup> El sistema de estadificación para el cáncer seroso de ovario de alto grado y peritoneal primario también se utiliza para los carcinomas de células claras (véase *Estadificación: Tabla 1* del algoritmo).<sup>547</sup> El síndrome de Lynch se asocia al riesgo de carcinomas endometrioides, carcinomas de células claras y carcinomas serosos papilares.<sup>1125-1127</sup> Para las pacientes con neoplasia en estadios IA a IC,



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

el tratamiento postoperatorio recomendado son las pautas habituales con carboplatino-taxanos i.v. (con paclitaxel o docetaxel) utilizados para el cáncer de ovario seroso de alto grado.<sup>1124</sup> La cirugía conservadora de la fertilidad y/o la observación/monitorización son una opción para las pacientes con tumores limítrofes unilaterales de células claras (véase *Cánceres de ovario menos frecuentes: Tumores ováricos epiteliales limítrofes [de bajo potencial maligno]* en el algoritmo). Para las pacientes con carcinoma de células claras en estadios II a IV, el tratamiento postoperatorio consiste en las pautas habituales utilizadas para el cáncer de ovario epitelial (p. ej., carboplatino i.v. con paclitaxel, docetaxel o doxorrubicina liposomal). Las pacientes con carcinoma de células claras avanzado tienen un mal pronóstico.<sup>1123,1124</sup> Los datos sugieren que 6 o 3 ciclos de quimioterapia postoperatoria son equivalentes para pacientes con carcinoma de células claras.<sup>802,1128</sup>

#### Carcinomas mucinosos

Los tumores mucinosos son inusuales porque pueden ser masas quísticas muy grandes que pueden llenar el abdomen y la zona genital; esta presentación a menudo sugiere histología mucinosa. A las pacientes con carcinoma mucinoso de ovario se les suele diagnosticar la neoplasia en un estadio precoz y tienen un buen pronóstico; la SLE a 5 años es de alrededor del 80 % al 90 %.<sup>527,1129</sup> Los tumores mucinosos suelen presentarse a una edad más temprana (20-40 años) que el cáncer de ovario seroso de alto grado. Las NCCN Guidelines proporcionan un algoritmo para el carcinoma mucinoso (véase *Cánceres de ovario menos frecuentes: Carcinoma mucinoso de ovario y Clasificación histológica de la OMS* en el algoritmo).<sup>1</sup> Para la actualización de 2017 (versión 1), el grupo de expertos de la NCCN añadió una recomendación para la cirugía de conservación de la fertilidad, si no se ha realizado previamente, para pacientes seleccionadas con neoplasia en estadios IA a C.

El carcinoma mucinoso suele diagnosticarse tras la cirugía de una masa genital sospechosa (véase *Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: Tratamiento primario* en el algoritmo). Por lo tanto, los estudios de diagnóstico iniciales son los mismos que para otros tipos de cáncer de ovario (véase *Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: Estudios de diagnóstico* en el algoritmo). El tratamiento primario para estas pacientes incluye cirugía completa con estadificación exhaustiva seguida de tratamiento postoperatorio u observación (véase *Cánceres de ovario menos frecuentes: Carcinoma mucinoso de ovario* en el algoritmo).<sup>527</sup> También se recomienda una apendicectomía en la cirugía primaria en pacientes con tumores ováricos mucinosos presuntos o confirmados. La cirugía conservadora de la fertilidad es una opción para pacientes seleccionadas con tumores mucinosos en estadio I (véase *Cánceres de ovario menos frecuentes: Tumores ováricos epiteliales limítrofes [de bajo potencial maligno]* en el algoritmo). El sistema de estadificación para el cáncer epitelial seroso de ovario de alto grado y peritoneal primario también se utiliza para los carcinomas mucinosos (véase *Estadificación: Tabla 1* del algoritmo).<sup>547</sup>

Los estudios de diagnóstico adicionales incluyen una evaluación del tubo gastrointestinal y el nivel de ACE en pacientes con histología mucinosa para determinar si las pacientes tienen un tumor primario gastrointestinal oculto que ha hecho metástasis a los ovarios o un carcinoma mucinoso primario de ovarios (véase *Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: Estudios de diagnóstico* en el algoritmo).<sup>527</sup> Las metástasis en los ovarios son más frecuentes y los tumores mucinosos primarios de ovario son infrecuentes; es difícil distinguir entre los adenocarcinomas metastásicos en los ovarios y los carcinomas mucinosos primarios.<sup>574-576</sup> La inmunotinción con PAX8 puede ser útil.<sup>574</sup>



## Cáncer de ovario

Se recomienda la observación y el seguimiento postoperatorio de las pacientes con tumores mucinosos en estadio IA o IB, ya que la mayoría de estos tumores son benignos o limítrofes.<sup>527,562</sup> Para las pacientes con carcinomas mucinosos en estadio IC, las opciones postoperatorias incluyen: 1) observación; 2) carboplatino i.v. con paclitaxel o docetaxel; 3) 5-FU/leucovorina/oxaliplatino (pauta GI); o 4) capecitabina/oxaliplatino (pauta GI).<sup>527</sup> Algunos clínicos consideran que las pautas GI son apropiadas porque los carcinomas mucinosos de ovario son similares a los tumores GI.<sup>1130</sup> Para las pacientes con carcinomas mucinosos en estadios II a IV, las opciones postoperatorias incluyen: 1) quimioterapia con las pautas para el cáncer de ovario epitelial (p. ej., carboplatino i.v. con paclitaxel, docetaxel o doxorrubicina liposomal); 2) 5-FU/leucovorina/oxaliplatino (pauta GI); o 3) capecitabina/oxaliplatino (pauta GI). Para la actualización de 2017 (versión 1), el grupo de expertos de NCCN añadió recomendaciones para el tratamiento para la recidiva de los carcinomas mucinosos: 1) 5-FU/leucovorina/oxaliplatino con o sin bevacizumab (categoría 2B para bevacizumab); o 2) capecitabina/oxaliplatino.

Actualización  
de discusión  
en progreso

### **Carcinoma seroso de bajo grado**

El carcinoma seroso de bajo grado es un subtipo de carcinoma seroso que se considera patológicamente distinto del carcinoma seroso de alto grado más comúnmente diagnosticado, y representa menos del 5 % de los cánceres epiteliales de ovario.<sup>139,1131</sup> El carcinoma seroso de bajo grado se caracteriza por una atipia nuclear de leve a moderada y hasta 12 mitosis por 10 campos de gran aumento (CGA), mientras que el carcinoma seroso de alto grado se caracteriza por una atipia nuclear marcada y más de 12 mitosis por 10 CGA.<sup>560,1131,1132</sup> Además, las mutaciones activadoras de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) se identifican con frecuencia en los carcinomas serosos de bajo grado, pero no en los de alto grado; por el contrario, las mutaciones de *TP53* se asocian generalmente a los carcinomas serosos de alto grado, pero no a los de bajo grado.<sup>1133-1138</sup> Los carcinomas serosos de grado bajo se asocian a una neoplasia de menor malignidad y se presentan a una edad más temprana que los carcinomas serosos de grado alto; sin embargo, también suelen estar avanzados en el momento del diagnóstico.<sup>560,579,1132,1139</sup> Aproximadamente el 60 % de los carcinomas serosos de bajo grado (frente al 2 % de los carcinomas serosos de alto grado) también están asociados a tumores serosos limítrofes (bajo potencial maligno).<sup>560</sup> Debido a estas distinciones, las pacientes con carcinomas serosos de bajo grado suelen recibir un tratamiento diferente al de las pacientes con carcinomas serosos de alto grado, como se describe a continuación.

## Tratamiento primario

El tratamiento primario de los carcinomas serosos de bajo grado consiste en cirugía completa con estadificación exhaustiva, seguida de tratamiento adyuvante u observación.<sup>579</sup> Normalmente, el diagnóstico de carcinoma seroso de bajo grado se realiza mediante una revisión anatomopatológica exhaustiva tras la cirugía inicial. El sistema de estadificación para el cáncer seroso de ovario, de trompas de Falopio y

peritoneal primario de alto grado también se utiliza para el seroso de bajo grado.<sup>547</sup> Los carcinomas serosos de bajo grado suelen responder mal a la quimioterapia en comparación con los carcinomas serosos de alto grado; por lo tanto, la quimioterapia neoadyuvante es menos favorable para las pacientes con carcinoma seroso de bajo grado.<sup>579</sup>

Las recomendaciones para el tratamiento adyuvante se estratifican por estadios en las pautas (véase COMF-6). La observación postoperatoria es una recomendación de categoría 2A para pacientes con neoplasia en estadios IA y IB y de categoría 2B para las pacientes con neoplasia en estadio IC. Se recomiendan varias opciones de tratamiento sistémico adyuvante, incluidas las pautas que contienen paclitaxel/platino, para pacientes con neoplasia en estadio IC o en estadio II-IV, aunque existen datos limitados sobre pautas de tratamiento sistémico en pacientes con carcinoma seroso de bajo grado en general.

Las pacientes con carcinomas serosos de bajo grado también pueden beneficiarse de la hormonoterapia de mantenimiento tras la quimioterapia adyuvante. Un estudio de base de datos observó que las pacientes con carcinoma seroso de bajo grado en estadio II-IV que recibieron hormonoterapia de mantenimiento tras completar la cirugía citorreductora primaria y la quimioterapia de primera línea con derivados del platino experimentaron una supervivencia libre de progresión (SLP) más prolongada que las que no recibieron hormonoterapia de mantenimiento (mediana de SLP, 64,9 frente a 26,4 meses;  $P <0,001$ ).<sup>1141</sup> La mayoría de las pacientes del estudio recibieron letrozol (54,3 %), mientras que una proporción menor recibió tamoxifeno (28,6 %). De acuerdo con estos datos, la hormonoterapia de mantenimiento (letrozol, anastrozol, exemestano, acetato de leuprolida o tamoxifeno) es una recomendación de categoría 2B en las pautas.

La hormonoterapia adyuvante como sustituto de la quimioterapia adyuvante es otra opción potencial para estas pacientes.<sup>1142</sup> Sin embargo, dado que



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

no existen datos prospectivos que lo respalden, se trata de una opción recomendada de categoría 2B en las pautas. Actualmente se está realizando un ensayo aleatorizado de quimioterapia con paclitaxel/carboplatino seguida de hormonoterapia de mantenimiento frente a hormonoterapia sola en pacientes con carcinoma seroso de bajo grado.<sup>1143</sup>

#### **Monitorización/seguimiento de la neoplasia recidivante**

Lamentablemente, las pacientes con carcinoma seroso de bajo grado, en particular las que se encuentran en estadios avanzados, pueden sufrir una recaída; por lo tanto, es esencial realizar un seguimiento continuo de estas pacientes. Las pautas recomiendan vigilar la posible recidiva del carcinoma seroso de bajo grado mediante visitas de seguimiento cada 2 a 4 meses durante 2 años, seguidas de 3 a 6 meses durante 3 años, y anualmente después de los 5 años (véase COMF-7). Estas visitas deben consistir en una exploración física, incluida una exploración ginecológica. Se recomiendan pruebas moleculares tumorales, si no se han realizado previamente; unas pruebas genéticas somáticas más exhaustivas pueden ser especialmente importantes en el carcinoma seroso de bajo grado, que tiene limitadas opciones terapéuticas aprobadas. También se recomiendan pruebas de imágenes y hemograma completo (HC)/perfil bioquímico, según esté clínicamente indicado. Debe evaluarse el CA-125 u otros marcadores tumorales si inicialmente están elevados. Remitir a las pacientes a una evaluación del riesgo genético, si no se ha hecho antes. Para obtener orientación sobre el cuidado del bienestar a largo plazo para pacientes que han recibido tratamiento para el carcinoma seroso de bajo grado, consulte las NCCN Guidelines para la supervivencia ([www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).

#### **Tratamiento para la recidiva**

Las NCCN Guidelines recomiendan varias opciones para las pacientes con carcinoma seroso de bajo grado recidivante (véase COMF-7). La

citorreducción secundaria puede considerarse en pacientes con un intervalo libre de neoplasia prolongado, masas aisladas en lugar de carcinomatosis difusa en las imágenes y/o obstrucción intestinal. El tratamiento sistémico es otra opción para esta población de pacientes; sin embargo, las pautas hacen hincapié en que no existe una secuencia habitual de fármacos para la neoplasia recidivante. Por lo tanto, cada paciente debe evaluarse de forma individual, teniendo en cuenta los tratamientos previos, la carga de la neoplasia, el perfil molecular y el perfil de eficacia y toxicidad relativo antes de iniciar el tratamiento sistémico. Los tratamientos sistémicos recomendados para esta población de pacientes en este contexto incluyen quimioterapia (si no se ha utilizado previamente) y hormonoterapia.<sup>579,1144</sup>

Sin embargo, se ha informado que el carcinoma seroso de bajo grado puede ser más quimiorresistente que el carcinoma seroso de alto grado en el contexto recidivante.<sup>1145</sup> Así pues, las opciones sistémicas eficaces para el carcinoma seroso de bajo grado recidivante siguen siendo una necesidad no cubierta. Es importante destacar que estudios recientes han sugerido que los inhibidores de MEK tienen actividad en el carcinoma seroso de bajo grado recidivante. Un estudio de fase 2/3, abierto y aleatorizado evaluó la eficacia y seguridad de trametinib, un inhibidor de MEK1/2, en comparación con cinco opciones de tratamiento habitual (paclitaxel, doxorrubicina liposomal pegilada, topotecán, letrozol o tamoxifeno) en 260 pacientes con carcinoma seroso de bajo grado recidivante.<sup>1146</sup> La mediana de supervivencia sin progresión fue de 13,0 meses en el grupo de trametinib, frente a 7,2 meses en el grupo de tratamiento habitual (CRI, 0,48; IC del 95 %, 0,36-0,64;  $P < 0,0001$ ). La tasa de respuesta global (TRG) del grupo de trametinib fue del 26 %, significativamente superior a la TRG del 6 % del grupo de opciones de tratamiento habitual ( $P < 0,0001$ ). Los acontecimientos adversos de grado 3 o 4 más frecuentes notificados en el grupo de trametinib fueron erupciones cutáneas, anemia, hipertensión, diarrea, náuseas y fatiga.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

Debido a los resultados superiores informados en este ensayo, el grupo de expertos de la NCCN recomienda trametinib como opción de categoría 2A para pacientes con carcinoma seroso de bajo grado recidivante.

La eficacia y seguridad de otro inhibidor de MEK1/2, binimetinib, se evaluó en un estudio abierto de fase 3 en 303 pacientes con carcinoma seroso de bajo grado recidivante.<sup>1147</sup> Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir binimetinib o quimioterapia a elección del médico (PCC; doxorubicina liposomal pegilada, paclitaxel o topotecán). La mediana de la SLP para el grupo de binimetinib fue de 9,1 frente a 10,6 meses en el grupo de PCC (CRI, 1,21; IC del 95 %, 0,79-1,86;  $P = 0,807$ ); por lo tanto, en este estudio no se cumplió el criterio de valoración primario de SLP mediante revisión centralizada independiente enmascarada (RCIE). Sin embargo, binimetinib fue numéricamente superior a PCC en determinados criterios de valoración, como la SLP según la evaluación del investigador local (12,5 meses en el grupo de binimetinib frente a 11,6 meses en el grupo de PCC) y la TRG según RCIE (16 % en el grupo de binimetinib frente al 13 % en el grupo de PCC). Además, los datos de SLP y TRG de un análisis post hoc sugirieron que la respuesta a binimetinib puede estar asociada a la presencia de una mutación de KRAS. De acuerdo con estos datos, el grupo de expertos de la NCCN recomienda binimetinib como opción de categoría 2B para pacientes con carcinoma seroso de bajo grado recidivante.

Recientemente se dispone de una nueva opción para pacientes con carcinoma seroso de bajo grado recidivante con una mutación de BRAF V600E. En junio de 2022, la Administración de Alimentos y Medicamentos de (FDA) EE. UU. concedió la aprobación acelerada al inhibidor selectivo de BRAF dabrafenib en biterapia con trametinib para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (a partir de 6 años) con tumores sólidos irresecables o metastásicos con mutación de BRAF V600E que hayan progresado tras un tratamiento previo y no dispongan de opciones terapéuticas alternativas satisfactorias.<sup>1148-1150</sup> Esta aprobación se basó en varios estudios; uno de ellos fue el ensayo abierto de un solo grupo de

fase 2 NCI-MATCH (subprotocolo H), en el que se evaluó dabrafenib en biterapia con trametinib en pacientes con tumores sólidos, linfoma o mieloma múltiple que habían progresado con al menos un tratamiento habitual.<sup>1151</sup> De las 29 pacientes incluidas en el análisis primario, cinco tenían carcinoma seroso de bajo grado y una adenocarcinoma seroso mucinoso-papilar de peritoneo. La TRG de la población global fue del 38 %, con una SLP de 11,4 meses. En particular, se observó un beneficio clínico en las 6 pacientes con cáncer ginecológico primario; 5 pacientes lograron una respuesta parcial (RP) (>12 meses para 3 pacientes) y 1 paciente tuvo una neoplasia estable (NE) durante 8 meses tras el tratamiento. De acuerdo con los resultados, la combinación de dabrafenib y trametinib se ha añadido a las directrices como opción terapéutica de recidiva de categoría 2A para pacientes con tumores de BRAF V600E (incluido el carcinoma seroso de bajo grado).

Además de las opciones descritas anteriormente, se pueden considerar otros tratamientos sistémicos aceptables para la recidiva enumerados en la sección *Principios de tratamiento sistémico* de las pautas (OV-C 8 de 11 y OV-C 9 de 11, disponibles en <http://www.NCCN.org>). La inscripción en ensayos clínicos y la observación son otras opciones recomendadas para pacientes con carcinoma seroso de bajo grado recidivante.

En respuesta a la disponibilidad de nuevas opciones de tratamiento para el carcinoma seroso de bajo grado recidivante, el grupo de expertos de la NCCN ha desarrollado una nueva página de algoritmos con recomendaciones para el tratamiento del carcinoma seroso de bajo grado recidivante; consulte COMF-7 para obtener más detalles.

### **Cáncer epitelial de endometrio**

Elaboración de la sección en desarrollo



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

### Tumores malignos de células germinales

Entre estos tumores malignos se encuentran los disgerminomas, los teratomas inmaduros, los tumores embrionarios y los tumores del seno endodérmico (saco vitelino) (véase la sección Cánceres de ovario menos frecuentes: *Tumores malignos de células germinales* y la Clasificación histológica de la OMS en el algoritmo).<sup>1</sup> Se dan principalmente en personas jóvenes a las que se suele diagnosticar la neoplasia en estadio I; la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 16 a 20 años.<sup>428,1152</sup> Los tumores de células germinales son el tumor ovárico predominante en este grupo de edad.<sup>470</sup> Los estudios de diagnóstico recomendados pueden incluir estudios funcionales pulmonares si se está considerando la bleomicina (véase Cáncer epitelial de ovario/Cáncer de las trompas de Falopio/Cáncer peritoneal primario: *Estudios de diagnóstico* en el algoritmo).<sup>433,1153</sup> En personas jóvenes (<35 años) con una masa genital, los niveles de AFP pueden indicar la presencia de tumores de células germinales.<sup>433-435</sup> Sin embargo, también debe descartarse el embarazo. La disgenesia gonadal es un factor de riesgo de tumores de células germinales.<sup>470</sup> Los tumores malignos de células germinales tienen un pronóstico excelente.<sup>1154</sup> Tras un tratamiento adecuado, la supervivencia a 5 años es superior al 85 %.<sup>1152,1155,1156</sup>

### Tratamiento

Se recomienda la cirugía de conservación de la fertilidad para quienes deseen conservar la fertilidad, independientemente del estadio (véase Cánceres de ovario menos frecuentes: *Tumores malignos de células germinales* en el algoritmo).<sup>428,679,1156-1159</sup> La cirugía para niños o adolescentes puede diferir de la de los adultos (véase *Principios del tratamiento quirúrgico* en el algoritmo). En niños o adolescentes con tumores de células germinales en estadio precoz, puede omitirse la estadificación completa.<sup>685,1160</sup> Se recomienda la cirugía completa con estadificación exhaustiva como cirugía inicial para las pacientes que no

desean conservar la fertilidad (véase Cánceres de ovario menos frecuentes: *Tumores malignos de células germinales* en el algoritmo).<sup>470</sup> El sistema de estadificación para el cáncer seroso de ovario de alto grado y peritoneal primario también se utiliza para los tumores malignos de células germinales (véase *Estadificación: Tabla 1* del algoritmo).<sup>547</sup> Tras la estadificación quirúrgica completa, se recomienda la observación con seguimiento para las pacientes con disgerminoma en estadio I o teratoma inmaduro de grado 1 en estadio I.<sup>1161</sup> Si las pacientes se han sometido a una estadificación quirúrgica incompleta, las opciones recomendadas dependen del tipo de tumor, de los resultados de las pruebas de imagen y de los marcadores tumorales (p. ej., AFP, beta-HCG), de la edad de la paciente y de si ésta desea conservar la fertilidad (véase Cánceres de ovario menos frecuentes: *Tumores malignos de células germinales* en el algoritmo). Las pacientes que opten por la cirugía de conservación de la fertilidad deben controlarse mediante exámenes ecográficos si es necesario; debe considerarse la cirugía de finalización (categoría 2B) al concluir la procreación.

Tras la cirugía, la observación con vigilancia es la opción recomendada para las pacientes con disgerminoma en estadio I o teratoma inmaduro en estadio I, grado I, según los informes europeos y pediátricos.<sup>448,450,451,1162</sup> Puede considerarse la observación o la quimioterapia en niñas o adolescentes con tumores seleccionados en estadio IA o IB (véase Cánceres de ovario menos frecuentes: *Tumores malignos de células germinales* en el algoritmo).<sup>428,448,1162-1165</sup> Para las pacientes con disgerminomas malignos en estadios II a IV o teratomas inmaduros, se recomienda la quimioterapia postoperatoria (véanse los *Principios del tratamiento sistémico: Pautas de tratamiento sistémico - Tumores malignos de células germinales/del estroma de los cordones sexuales* en el algoritmo).



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

Se recomienda quimioterapia postoperatoria de 3 a 4 ciclos con bleomicina/etopósido/cisplatino (BEP) (categoría 2B para 3 frente a 4 ciclos) para: 1) tumores embrionarios en cualquier estadio o tumores del seno endodérmico; 2) disgerminoma en estadios II a V; o 3) teratoma inmaduro de grado 2 a 3 en estadio I, o de estadio II a IV (véanse los *Principios del tratamiento sistémico: Pautas de tratamiento sistémico - Tumores malignos de células germinales/del estroma de los cordones sexuales en el algoritmo*).<sup>1153,1166-1168</sup> Si se considera el uso de bleomicina, se recomienda realizar pruebas funcionales pulmonares.<sup>1153,1155</sup> Se recomienda la pauta BEP de 4 ciclos (categoría 2A) como pauta habitual. Aunque la mayoría de los clínicos evitan una pauta de 3 semanas de BEP, algunos consideran que una pauta de 3 semanas de BEP (3 ciclos) puede ser útil en pacientes con bajo riesgo o neoplasia en estadio 1, aunque se trata de una recomendación de categoría 2B; los criterios del Memorial Sloan Kettering Cancer Center pueden utilizarse para identificar tumores de bajo riesgo.<sup>444,448,1169-1175</sup> En determinados pacientes con disgerminoma en estadios IB a III para los que es fundamental minimizar los efectos secundarios, pueden utilizarse 3 ciclos de etopósido/carboplatino (carboplatino 400 mg/m<sup>2</sup> [ABC =~5-6] el día 1 más etopósido 120 mg/m<sup>2</sup> los días 1-3 cada 4 semanas durante 3 ciclos).<sup>1176</sup> No se recomienda reducir o retrasar la dosis ni siquiera en caso de neutropenia.

Las recomendaciones de vigilancia para los tumores de células germinales se describen en el algoritmo (véase *Vigilancia de los tumores malignos de células germinales y del estroma de los cordones sexuales en el algoritmo*).<sup>1017</sup> En las pacientes que logran una respuesta clínica completa después de la quimioterapia se debe observar clínicamente cada 2 a 4 meses los niveles de AFP y beta-HCG (si inicialmente estaban elevados) durante 2 años. Para aquellas pacientes con marcadores anormales y neoplasia recidivante definitiva, las opciones (categoría 2B) incluyen: 1) quimioterapia a dosis altas;<sup>1177</sup> o 2)

considerar quimioterapia adicional (véase *Principios del tratamiento sistémico: Pautas de tratamiento sistémico - Tumores malignos de células germinales/del estroma de los cordones sexuales en el algoritmo*). Se recomienda encarecidamente remitir a estas pacientes a un centro de atención terciaria para consulta de trasplante de células madre y tratamiento potencialmente curativo. Varios informes de casos sugieren que las pacientes que han recibido quimioterapia para tumores de células germinales pueden presentar posteriormente un síndrome de teratoma en crecimiento.<sup>1178-1181</sup>

#### **Neoplasia residual o enfermedad recidivante**

Para pacientes con evidencia radiográfica de tumor residual (tras cirugía y quimioterapia) pero con AFP y beta-HCG normales, considerar la resección quirúrgica del tumor; la observación con monitorización también es una opción. Debe utilizarse el razonamiento clínico en lo que respecta a la frecuencia de las pruebas de imágenes.<sup>1182</sup> Otras opciones dependen de los hallazgos presentes: neoplasia maligna residual, teratoma benigno o tejido necrótico (véase *Tratamiento para neoplasia recidivante/persistente para tumores malignos de células germinales en el algoritmo*). Para las pacientes con neoplasia residual definitiva y con AFP y/o beta-HCG persistentemente elevadas tras la quimioterapia de primera línea, las recomendaciones incluyen la quimioterapia TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino)<sup>1183</sup> o la quimioterapia de dosis altas. Se recomienda encarecidamente la derivación a un centro de atención terciaria para un tratamiento potencialmente curativo.<sup>1184</sup> Existen pequeñas series, pero no ensayos importantes en pacientes adultas.

Las pacientes con neoplasia recidivante o residual después de múltiples pautas quimioterapéticas pueden tratarse con una modalidad terapéutica para la recidiva (véase *Principios del tratamiento sistémico: Pautas de tratamiento sistémico aceptables - Tumores malignos de células germinales/del estroma de los cordones sexuales en el*



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

algoritmo), incluida la quimioterapia de dosis altas o TIP potencialmente curativas. Otras pautas incluyen VAC (vincristina, dactinomicina, ciclofosfamida), VeIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatino), VIP (etopósido, ifosfamida, cisplatino), cisplatino/etopósido, docetaxel/carboplatino, paclitaxel/carboplatino, paclitaxel/gemcitabina, paclitaxel/ifosfamida, docetaxel, paclitaxel, RT, o solo tratamiento complementario.<sup>1171,1184-1188</sup> Estas pautas para la recidiva (véase *Principios del tratamiento sistémico: Las pautas de tratamiento sistémico - Tumores malignos de células germinales/del estroma de los cordones sexuales en el algoritmo*) no son generalizables para todos los tumores de histología poco frecuente; por lo tanto, las pacientes deben ser derivadas a instituciones de atención terciaria para su tratamiento.

### **Tumores malignos del estroma de los cordones sexuales**

Los tumores malignos del estroma de los cordones sexuales son poco frecuentes e incluyen los tumores de células de la granulosa (los más frecuentes) y los tumores de células de Sertoli-Leydig; suelen asociarse a un buen pronóstico.<sup>660,1189</sup> La mayoría de las pacientes con tumores de la granulosa presentan neoplasia en estadio precoz; la neoplasia suele ser de escasa malignidad.<sup>659</sup> La clasificación histológica completa del cáncer de ovario de la OMS incluye los distintos tipos de tumores del estroma de los cordones sexuales; es importante determinar si el tumor del estroma de los cordones sexuales es benigno o maligno (véase la *Clasificación histológica de la OMS: Tumores del estroma de los cordones sexuales en el algoritmo*).<sup>1</sup> El sistema de estadificación para el cáncer de ovario seroso de alto grado y peritoneal primario también se utiliza para los tumores del estroma de los cordones sexuales (véase *Estadificación: Tabla 1 del algoritmo*).<sup>547</sup>

Las pacientes con tumores del estroma de los cordones sexuales en estadio IA o IC que deseen preservar su fertilidad deben ser tratadas con cirugía preservadora de la fertilidad (véase *Cánceres de ovario*

menos frecuentes: *Tumores malignos del estroma de los cordones sexuales en el algoritmo*).<sup>658,659,1190,1191</sup> Aunque se recomienda la estadificación completa para todas las demás pacientes, la linfadenectomía puede omitirse para los tumores macroscópicamente confinados al ovario.<sup>1192</sup> Para las pacientes que opten por la cirugía de conservación de la fertilidad, debe considerarse la cirugía de finalización (categoría 2B) al concluir la procreación. Las opciones postoperatorias de las NCCN Guidelines tienen recomendaciones de categoría 2B (véase *Cánceres de ovario menos frecuentes: Tumores malignos del estroma de los cordones sexuales en el algoritmo*).<sup>1190</sup> Para pacientes con tumores en estadio I de alto riesgo (rotura tumoral, estadio 1C, tumor poco diferenciado y tamaño tumoral >10-15 cm<sup>467</sup>), las recomendaciones postoperatorias (todas son de categoría 2B) incluyen la observación o la consideración de quimioterapia con platino.<sup>1193</sup> Se recomienda la observación para las pacientes con hallazgos quirúrgicos de tumor en estadio I de bajo riesgo (es decir, sin características de alto riesgo) (véase *Vigilancia de tumores malignos de células germinales y del estroma de los cordones sexuales en el algoritmo*). Para las pacientes con tumores de células de la granulosa que están en observación, se pueden controlar los niveles de inhibina si estaban inicialmente elevados (categoría 2B). Para pacientes con tumores en estadios II a IV., las opciones recomendadas (todas son de categoría 2B) incluyen RT para neoplasia limitada o quimioterapia con platino (se prefieren las pautas de BEP o paclitaxel/carboplatino).<sup>1194-1197</sup>

En el algoritmo se ofrecen recomendaciones de vigilancia para los tumores malignos del estroma de los cordones sexuales, que se basan en las recomendaciones de la SGO (véase *Vigilancia de los tumores malignos de células germinales y del estroma de los cordones sexuales en el algoritmo*).<sup>1017</sup> Se recomienda una vigilancia prolongada de los tumores de células de la granulosa, ya que pueden reaparecer años más tarde (por ejemplo, 30 años).<sup>660,1158,1189,1198</sup> Para las pacientes con



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

tumores en estadios II a IV que posteriormente sufren una recaída clínica, las opciones incluyen un ensayo clínico o tratamiento para la recidiva (véase *Principios del tratamiento sistémico: Pautas de tratamiento sistémico - Tumores malignos de células germinales/del estroma de los cordones sexuales en el algoritmo*).<sup>1189,1198-1201</sup> El tratamiento citotóxico para la recidiva incluye: docetaxel, paclitaxel, paclitaxel/ifosfamida, paclitaxel/carboplatino y VAC. La hormonoterapia para la recidiva incluye: inhibidores de la aromatasa, leuprorelin y tamoxifeno. Obsérvese que bevacizumab o leuprorelin como monoterapia es una opción para pacientes con tumores recidivantes de células de la granulosa.<sup>1201,1202</sup> También puede considerarse la cirugía citorreductora secundaria. La RT paliativa localizada también puede ser útil.

#### **Carcinosarcomas (tumores müllerianos mixtos malignos)**

Los TMMM son tumores poco frecuentes con un mal pronóstico; son los tumores más agresivos del algoritmo.<sup>1203-1206</sup> En la actualidad, la mayoría de los anatómopatólogos consideran que los TMMM son una variante del cáncer epitelial de ovario poco diferenciado (carcinoma metaplásico).<sup>566</sup> Las pacientes con TMMM no son candidatas a la cirugía de conservación de la fertilidad independientemente de su edad o estadio. El sistema de estadificación para el cáncer de ovario y peritoneal primario también se utiliza para los TMMM (véase *Estadificación: Tabla 1 del algoritmo*).<sup>547,1205</sup>

Se recomienda una citorreducción quirúrgica óptima para las pacientes con TMMM (véase *Principios del tratamiento quirúrgico en el algoritmo*).<sup>1205,1207-1209</sup> Tras la estadificación quirúrgica completa, se recomiendan varias pautas de quimioterapia postoperatoria para pacientes con TMMM en estadios I a IV. Las pacientes con TMMM en estadios I a IV o recidiva pueden tratarse con las mismas pautas de quimioterapia primaria que se recomiendan para el cáncer de ovario epitelial; para la actualización de 2017 (Versión 1), el grupo de expertos

decidió que estas pautas de quimioterapia son las opciones preferidas (véase *Principios del tratamiento sistémico: Pautas de tratamiento sistémico primario en el algoritmo*).<sup>566,1210-1215</sup> Por ejemplo, se recomienda carboplatino IV con paclitaxel, docetaxel o doxorrubicina liposomal para pacientes con TMMM en estadio I-IV. La pauta de quimioterapia IP descrita para el cáncer de ovario puede utilizarse para determinadas pacientes con TMMM. Otras opciones de quimioterapia postoperatoria recomendadas son cisplatino/ifosfamida (categoría 2A), carboplatino/ifosfamida (categoría 2A) e ifosfamida/paclitaxel (categoría 2B).<sup>566,1203,1210,1216</sup> Tras el tratamiento, las recomendaciones de vigilancia y seguimiento para el cáncer de ovario epitelial también se aplican a los TMMM.

#### **Tumores epiteliales limítrofes (de bajo potencial maligno)**

##### ***Diagnóstico***

Los tumores epiteliales limítrofes son tumores poco frecuentes y se tratan de forma diferente a los carcinomas de alto grado (véase *Cánceres de ovario menos frecuentes: Tumores ováricos epiteliales limítrofes [de bajo potencial maligno] en el algoritmo*).<sup>1118,1217</sup> La supervivencia a cinco años supera el 80 %.<sup>1218</sup> A diferencia de las pacientes con carcinoma ovárico francamente invasivo, las que presentan tumores epiteliales limítrofes suelen ser más jóvenes, a menudo se les diagnostica la neoplasia en estadio I y son candidatas a una cirugía de conservación de la fertilidad.<sup>1219,1220</sup> Un tumor limítrofe es una lesión epitelial primaria con características citológicas que sugieren malignidad pero sin invasión franca y con un curso clínico de escasa malignidad y buen pronóstico.<sup>1221,1222</sup>

Los términos para los tumores epiteliales limítrofes (también conocidos como tumores LMP o tumores proliferativos atípicos) han cambiado a lo largo de los años.<sup>562</sup> Los protocolos de cáncer de CAP de 2016 y 2017 para cáncer de ovario utilizan limítrofe y no utilizan LMP.<sup>1223,1224</sup> Los



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

tumores epiteliales limítrofes suelen ser serosos o mucinosos; también pueden presentarse otros subtipos histológicos (véase la *Clasificación histológica de la OMS* en el algoritmo).<sup>1,1118</sup>

El sello anatomicopatológico característico del cáncer de ovario epitelial típico es la identificación de metástasis peritoneales, que microscópica y/o macroscópicamente invaden el peritoneo. Un tumor epitelial limítrofe puede parecerse groseramente a un cáncer invasivo. Sin embargo, la evaluación microscópica no revela indicios de invasión franca por parte de los nódulos tumorales, aunque en raras ocasiones el anatomopatólogo puede identificar microscópicamente metástasis invasivas (que siguen siendo coherentes con el diagnóstico de lesiones epiteliales limítrofes).

#### Tratamiento

La cirugía es el tratamiento primario de los tumores epiteliales limítrofes, e incluye la cirugía habitual de citorreducción del cáncer de ovario o la cirugía de conservación de la fertilidad en función de la evaluación quirúrgica y otros factores (véase *Cánceres de ovario menos frecuentes: Tumores ováricos epiteliales limítrofes [de bajo potencial maligno]* en el algoritmo).<sup>1225</sup> Las pautas de tratamiento de los tumores epiteliales limítrofes dependen de las características histológicas y clínicas, la edad de la paciente,<sup>1220</sup> y la presencia o no de metástasis invasivas. Las pacientes deben ser evaluadas por un oncoginecólogo. En las instituciones miembros de la NCCN, las pacientes pueden ser evaluadas inicialmente con una masa genital no diagnosticada o con un diagnóstico establecido de tumor epitelial limítrofe. Los miembros del grupo de expertos de la NCCN son menos propensos a recomendar un tratamiento agresivo después de la cirugía; la observación es uno de los varios enfoques posibles.<sup>1118,1226</sup> Aunque el sistema de estadificación del cáncer de ovario epitelial se utiliza para los tumores epiteliales limítrofes, las NCCN Guidelines utilizan la presencia o ausencia de metástasis

invasivas para determinar la necesidad de tratamiento postoperatorio (véase *Cánceres de ovario menos frecuentes: Tumores ováricos epiteliales limítrofes [de bajo potencial maligno]* en el algoritmo).

Las pacientes con un tumor epitelial limítrofe que desean mantener su fertilidad pueden someterse a una cirugía limitada a una SOU (conservación del útero, el ovario contralateral y la trompa de Falopio contralateral) con resección de la neoplasia residual.<sup>675,676,1227</sup> La SOB y la conservación del útero es una opción para pacientes seleccionadas. Si la paciente no desea una cirugía de conservación de la fertilidad, se recomienda la cirugía habitual del cáncer de ovario (HTA, SOB y citorreducción según sea necesario) y la resección de la neoplasia residual. Los datos no muestran un aumento de la supervivencia con linfadenectomía y omentectomía para el tumor epitelial limítrofe, aunque se produce un aumento de la estadificación.<sup>728,1228</sup> La evaluación de los ganglios linfáticos puede considerarse caso por caso.

Para las pacientes con tumores epiteliales limítrofes conocidos que se sometieron a una cirugía previa incompleta y/o cuya estadificación en el momento de la laparotomía inicial era incompleta, las recomendaciones dependen de la presencia de metástasis invasivas y de si se desea conservar la fertilidad (véase la vía de resección quirúrgica previa incompleta en *Cánceres de ovario menos frecuentes: Tumores ováricos epiteliales limítrofes [de bajo potencial maligno]* en el algoritmo). Las pacientes que desean conservar su fertilidad deben someterse a una cirugía de conservación de la fertilidad y a la resección de la neoplasia residual. Algunos clínicos consideran que la aparición de metástasis invasivas en las superficies peritoneales en pacientes con tumores epiteliales limítrofes presagia un pronóstico menos favorable; por lo tanto, en estas pacientes se puede considerar la quimioterapia postoperatoria con las mismas pautas utilizadas para el cáncer de ovario epitelial seroso de bajo grado (grado 1) (véase *Cánceres de ovario*



menos frecuentes: *Tumores ováricos epiteliales limítrofes [de bajo potencial maligno]* en el algoritmo).<sup>1219,1220,1229</sup> Se recomienda carboplatino i.v. postoperatorio con docetaxel o paclitaxel. El beneficio de la quimioterapia, ya sea IP o i.v., es controvertido en pacientes con tumores epiteliales limítrofes. La importancia de las metástasis invasivas sigue siendo objeto de investigación.<sup>1118,1230</sup> No se ha demostrado el beneficio de la quimioterapia postoperatoria en pacientes que no tienen metástasis invasivas demostrables microscópicamente.<sup>1231</sup> Aunque la observación es una opción para todas las pacientes, es una recomendación de categoría 3 para las pacientes con metástasis invasivas y de categoría 2B para las pacientes sin metástasis invasivas (véase Cánceres de ovario menos frecuentes: *Tumores ováricos epiteliales limítrofes [de bajo potencial maligno]* en el algoritmo).

### Seguimiento

Las recomendaciones de tratamiento tras la cirugía dependen de la presencia o ausencia de metástasis invasivas. El enfoque terapéutico inicial para las pacientes con metástasis invasivas puede incluir el tratamiento con las mismas pautas quimioterapéuticas utilizadas para el cáncer de ovario epitelial seroso de bajo grado (grado 1) o la observación (categoría 3) (véase Cánceres de ovario menos frecuentes: *Tumores ováricos epiteliales limítrofes [de bajo potencial maligno]* en el algoritmo).<sup>1230</sup> Las pacientes sin metástasis invasivas se pueden observar (categoría 2B) y monitorizar (véase Monitorización/Seguimiento en Cánceres de ovario menos frecuentes: *Tumores ováricos epiteliales limítrofes [de bajo potencial maligno]* en el algoritmo).<sup>1219,1232</sup> Las pacientes que opten por la cirugía de conservación de la fertilidad deben controlarse mediante exámenes ecográficos si es necesario. Debe considerarse la cirugía de finalización al concluir la procreación (categoría 2B).<sup>1118</sup>

### Recaída

En el momento de la recaída clínica, se recomienda la evaluación quirúrgica y la citorreducción, si corresponde. Las pacientes con carcinoma invasivo de bajo grado o metástasis invasoras de tumores epiteliales limítrofes pueden tratarse siguiendo las mismas recomendaciones que para el cáncer de ovario epitelial seroso de bajo grado (grado 1); aquellas con metástasis invasivas de alto grado pueden tratarse siguiendo las mismas recomendaciones que para el cáncer de ovario epitelial (véase *Tratamiento para la recidiva en Cánceres de ovario menos frecuentes: Tumores ováricos epiteliales limítrofes [de bajo potencial maligno]* en el algoritmo). Se recomienda la observación para las pacientes con una neoplasia no invasiva.

### Resumen

El cáncer de ovario epitelial es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en Estados Unidos y es la quinta causa más frecuente de mortalidad por cáncer en mujeres. Más del 70 % de las pacientes presentan una neoplasia avanzada. La bibliografía no apoya el cribado rutinario del cáncer de ovario en la población general y el cribado rutinario no está recomendado actualmente por ninguna sociedad profesional. Estas NCCN Guidelines tratan sobre el cáncer epitelial de ovario y los COMF, incluidos los carcinosarcomas (TMM de ovario), los carcinomas de células claras, los carcinomas mucinosos, los carcinomas serosos de bajo grado/carcinomas epiteliales endometrioides, los tumores epiteliales limítrofes (también conocidos como tumores LMP), los tumores malignos del estroma de los cordones sexuales y los tumores malignos de células germinales. Los cánceres primarios de peritoneo y de trompas de Falopio se tratan del mismo modo que el cáncer epitelial de ovario.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

La clasificación histológica completa del cáncer de ovario de la OMS describe los diferentes tipos de COMF. Los miembros del grupo de expertos creen que es valioso identificar vías que puedan servir como dianas terapéuticas para los COMF debido a la promesa de nuevos y novedosos enfoques de tratamiento. Sin embargo, existen datos limitados para estas histologías poco frecuentes debido a su infrecuencia y será difícil adquirir datos prospectivos. Los ensayos clínicos para las pacientes aptas y los planes de tratamiento individualizados, para aquellas que no reúnen los requisitos para los ensayos, pueden ser los enfoques más adecuados para el tratamiento de estas pacientes en este momento.

La mayoría de los cánceres de ovario, incluido el COMF, se diagnostican tras el análisis anatomico-patológico de una biopsia o de una muestra quirúrgica. De acuerdo con los mejores resultados publicados, se recomienda (categoría 1) que un oncoginecólogo realice la cirugía primaria. El tratamiento primario del presunto cáncer de ovario consiste en una estadificación quirúrgica adecuada y cirugía citorreductora, seguidas en la mayoría de las pacientes (pero no en todas) de quimioterapia sistémica. La cirugía citorreductora es la recomendación de tratamiento inicial para pacientes con neoplasia en estadio clínico II, III o IV. Para la mayoría de las pacientes, la cirugía inicial debe incluir histerectomía, SOB y citorreducción según sea necesario. Los procedimientos que pueden considerarse para una citorreducción quirúrgica óptima incluyen: disección genital radical, resección intestinal y/o apendicectomía, linfadenectomía, extirpación del diafragma u otra superficie peritoneal, esplenectomía, hepatectomía parcial, gastrectomía parcial o cistectomía parcial y/o ureteroneocistostomía, colecistectomía y/o pancreatectomía distal. A la mayoría de las pacientes se les practica una histerectomía con SOB, omentectomía y linfadenectomía de los ganglios sospechosos/agrandados. Las pacientes con neoplasia residual de bajo volumen tras citorreducción quirúrgica por cáncer epitelial

invasivo de ovario o peritoneal en estadio II o III son candidatas a tratamiento IP. En estas pacientes, debe considerarse la colocación de un catéter IP con la cirugía inicial. En las pacientes con cáncer en estadio III con citorreducción óptima, la pauta IP ha proporcionado una supervivencia media de 65,6 meses. En las pacientes que recibieron una pauta de dosis densa semanal de paclitaxel/carboplatino, la mediana de SG fue de 100,5 meses.

Para una paciente joven que desea mantener la fertilidad, una SOU (conservando el útero y el ovario contralateral) y una estadificación quirúrgica completa pueden ser adecuadas para tumores unilaterales seleccionados en estadio I (estadio 1A y 1C, pero no estadio 1B) y/o tumores ováricos de bajo riesgo (es decir, estadio temprano, tumores de grado 1; tumores limítrofes). Para las pacientes con tumores en estadio IB que deseen mantener la fertilidad, se recomienda una SOB (conservación del útero) y una estadificación quirúrgica completa.

La mayoría de las pacientes con cáncer de ovario epitelial reciben quimioterapia sistémica postoperatoria. La consideración de intervenciones de cuidados paliativos es apropiada en varias fases del curso de la neoplasia. Las recomendaciones relativas al tratamiento sistémico primario inicial incluyen opciones i.v. con [o sin] IP. Todas las pautas (incluida la quimioterapia combinada i.v./IP) pueden utilizarse para los cánceres epiteliales de ovario, peritoneal primario y de trompas de Falopio; algunas de estas pautas se recomiendan para algunos de los COMF. La QTNA puede considerarse (categoría 1) para pacientes con neoplasia voluminosa en estadios III a IV o candidatas quirúrgicas de alto riesgo; un oncoginecólogo debe realizar esta evaluación antes de administrar la QTNA.

Para todas las pacientes, las NCCN Guidelines recomiendan el tratamiento de los síntomas, el mejor tratamiento complementario y el cuidado del bienestar a largo plazo; las pacientes deben ser derivadas



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

para una evaluación de cuidados paliativos si corresponde. Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas que sugieren una recidiva como dolor genital, distensión abdominal, saciedad precoz, obstrucción, adelgazamiento y fatiga. La neoplasia recidivante puede identificarse clínicamente (p. ej., dolor genital, adelgazamiento), bioquímicamente (p. ej., niveles elevados de CA-125) y/o con pruebas de imágenes. Las NCCN Guidelines recomiendan varias pautas y fármacos diferentes para el tratamiento de la recidiva; algunos de ellos se designan como pautas preferidas. Las pacientes con cáncer de ovario suelen ser tratadas con múltiples ciclos de tratamiento para la recidiva. Las pacientes que presentan una recaída 6 meses o más después de la quimioterapia inicial se denominan *sensibles al platino*. Las pacientes que presentan una recaída después de menos de 6 meses se denominan *resistentes al platino*. Se prefiere la poliquimioterapia con platino en pacientes con neoplasia sensible al platino, especialmente para la primera recidiva. Para la neoplasia resistente al platino, se prefieren las pautas o los fármacos no derivados del platino. Algunas de las nuevas incorporaciones para 2017 son: 1) carboplatino/doxorubicina liposomal para el tratamiento de primera línea; 2) niraparib y olaparib para la terapia de mantenimiento; y 3) rucaparib, carboplatino/paclitaxel unido a albúmina y carboplatino/paclitaxel/bevacizumab para el tratamiento de la recidiva.

Actualización  
de discusión  
en progreso



# National Comprehensive Cancer Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

### Lecturas recomendadas

Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer J Clin Oncol 1992;10:706-717. &

Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006;354:34-43. &

Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006;102:432-439.

Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24(9 Suppl 3):S55-60.

Brown J, Friede lander M, Backes FJ, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. Int J Gynecol Cancer 2014;24(9 Suppl 3):S48-54.

Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. Ther Adv Med Oncol 2010;2:175-187.

Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care, Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. Todos los derechos reservados; 2016.

Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction

improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006;103:1083-1090.

Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. J Clin Oncol 2007;25:2873-2883. &

Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. Cancer 2007;109:221-227.

Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. Int J Gynecol Cancer 2014;24(9 Suppl 3):S9-13.

Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). Int J Gynecol Cancer 2014;24(9 Suppl 3):S5-8.

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009;374:1331-1338.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014.

Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24(9 Suppl 3):S14-9.

Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:951-963.

Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, *et al.* Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S20-5.

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, *et al.* Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200. &

Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, *et al.* Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S42-7.

Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, *et al.* Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992;10:718-726. &

Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, *et al.* International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105-112.

Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, *et al.* Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;100:27-32. &

Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, *et al.* Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer N Engl J Med 1990;322:1021-1027. &

**Las referencias marcadas con el símbolo “&” constituyen la base de los algoritmos.**

Actualización  
en discusión  
en progreso



# National Comprehensive Cancer Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

### Referencias

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014. Available at: <https://www.iarc.fr/news-events/iarc-publications-who-classification-of-tumours-of-female-reproductive-organs-fourth-edition/>.
2. Chan JK, Cheung MK, Husain A, et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol* 2006;108:521-528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946210>.
3. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x111-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987944>.
4. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;61:183-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521830>.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>.
6. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Kobel M, et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:60-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718305>.
7. Park HK, Ruterbusch JJ, Cote ML. Recent Trends in Ovarian Cancer Incidence and Relative Survival in the United States by Race/Ethnicity and Histologic Subtypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:1511-1518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751475>.
8. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/).
9. Stewart SL, Harewood R, Matz M, et al. Disparities in ovarian cancer survival in the United States (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer* 2017;123 Suppl 24:5138-5159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29205312>.
10. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html). Accessed
11. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol* 2016;34:2888-2898. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325851>.
12. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10883018>.
13. Fleming GF, Seidman J, Lengyel E, et al. Epithelial ovarian cancer. In: Chi DS, Berchuck A, D. D, eds. *Principles and practice of gynecologic oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017:611-705.
14. Skold C, Bjorge T, Ekbom A, et al. Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. *Int J Cancer* 2018;143:1858-1867. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29737528>.
15. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol* 2018;4:516-521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29346467>.
16. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol* 2018;149:127-132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29482839>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

17. Iversen L, Fielding S, Lidegaard O, et al. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ* 2018;362:k3609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30257920>.
18. Gaitskell K, Green J, Pirie K, et al. Histological subtypes of ovarian cancer associated with parity and breastfeeding in the prospective Million Women Study. *Int J Cancer* 2018;142:281-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28929490>.
19. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:580 e581-580 e589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188769>.
20. Sung HK, Ma SH, Choi JY, et al. The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health* 2016;49:349-366. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27951628>.
21. McGuire V, Hartge P, Liao LM, et al. Parity and Oral Contraceptive Use in Relation to Ovarian Cancer Risk in Older Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1059-1063. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197274>.
22. Huang Z, Gao Y, Wen W, et al. Contraceptive methods and ovarian cancer risk among Chinese women: A report from the Shanghai Women's Health Study. *Int J Cancer* 2015;137:607-614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556333>.
23. Gay GM, Lim JS, Chay WY, et al. Reproductive factors, adiposity, breastfeeding and their associations with ovarian cancer in an Asian cohort. *Cancer Causes Control* 2015;26:1561-1573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26342607>.
24. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104:96-113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26172878>.
25. Li DP, Du C, Zhang ZM, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4829-4837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998548>.
26. Feng LP, Chen HL, Shen MY. Breastfeeding and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *J Midwifery Womens Health* 2014;59:428-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066743>.
27. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602689>.
28. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and different ovarian cancers: a national cohort study. *Am J Epidemiol* 2012;175:1234-1242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517811>.
29. Lin HW, Tu YY, Lin SY, et al. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet Oncol* 2011;12:900-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835693>.
30. Lokkegaard ECL, Mørch LS. Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer. *Int J Cancer* 2018;142:2435-2440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29349823>.
31. Stewart LM, Spilsbury K, Jordan S, et al. Risk of high-grade serous ovarian cancer associated with pelvic inflammatory disease, parity and breast cancer. *Cancer Epidemiol* 2018;55:110-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29935395>.
32. Del Pup L, Peccatori FA, Levi-Setti PE, et al. Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance to fertility counselors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:8042-8059. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536354>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

33. Rasmussen CB, Kjaer SK, Albieri V, et al. Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumors: A Pooled Analysis of 13 Case-Control Studies. *Am J Epidemiol* 2017;185:8-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27941069>.
34. Rasmussen CB, Jensen A, Albieri V, et al. Is Pelvic Inflammatory Disease a Risk Factor for Ovarian Cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:104-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27672055>.
35. Zhou Z, Zeng F, Yuan J, et al. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2017;28:415-428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342087>.
36. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385:1835-1842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684585>.
37. Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:447-451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7549798>.
38. Shen CC, Hu LY, Yang AC, et al. Risk of uterine, ovarian and breast cancer following pelvic inflammatory disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2016;16:839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27809870>.
39. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:251-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404857>.
40. Bethea TN, Palmer JR, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. A prospective study of reproductive factors and exogenous hormone use in relation to ovarian cancer risk among Black women. *Cancer Causes Control* 2017;28:385-391. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025764>.
41. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:667-669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8824371>.
42. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod* 2011;26:3456-3465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031719>.
43. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD008215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31207666>.
44. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *BMJ* 2018;362:k2644. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29997145>.
45. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TA, et al. Cancer Risk in Women Treated with Fertility Drugs According to Parity Status-A Registry-based Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:953-962. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28108444>.
46. Stewart LM, Holman CD, Finn JC, et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. *Gynecol Oncol* 2013;129:372-376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385152>.
47. Foong KW, Bolton H. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post Reprod Health* 2017;23:183-198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28720017>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

48. Huang T, Tworoger SS, Willett WC, et al. Associations of early life and adulthood adiposity with risk of epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2019;30:303-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30576422>.
49. Liu Z, Zhang TT, Zhao JJ, et al. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:1107-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491203>.
50. Dixon SC, Nagle CM, Thrift AP, et al. Adult body mass index and risk of ovarian cancer by subtype: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2016;45:884-895. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401727>.
51. Faber MT, Kjaer SK, Dehlendorff C, et al. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2013;24:989-1004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23456270>.
52. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Gaitskell K, et al. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13:946-956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863523>.
53. Gram IT, Lukanova A, Brill I, et al. Cigarette smoking and risk of histological subtypes of epithelial ovarian cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2012;130:2204-2210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678398>.
54. Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, et al. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008;112:1169-1177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18213613>.
55. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;103:1122-1129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005245>.
56. Kadry Taher M, Farhat N, Karyakina NA, et al. Critical review of the association between perineal use of talc powder and risk of ovarian cancer. *Reprod Toxicol* 2019;90:88-101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31472245>.
57. Gabriel IM, Vitonis AF, Welch WR, et al. Douching, Talc Use, and Risk for Ovarian Cancer and Conditions Related to Genital Tract Inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:1835-1844. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31455671>.
58. Penninkilampi R, Eslick GD. Perineal Talc Use and Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiology* 2018;29:41-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28863045>.
59. Berge W, Mundt K, Luu H, Boffetta P. Genital use of talc and risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2018;27:248-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28079603>.
60. Gonzalez NL, O'Brien KM, D'Aloisio AA, et al. Douching, Talc Use, and Risk of Ovarian Cancer. *Epidemiology* 2016;27:797-802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27327020>.
61. Cramer DW, Vitonis AF, Terry KL, et al. The Association Between Talc Use and Ovarian Cancer: A Retrospective Case-Control Study in Two US States. *Epidemiology* 2016;27:334-346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26689397>.
62. Houghton SC, Reeves KW, Hankinson SE, et al. Perineal powder use and risk of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25214560>.
63. Terry KL, Karageorgi S, Shvetsov YB, et al. Genital powder use and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 8,525 cases and 9,859 controls. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6:811-821. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23761272>.
64. Crawford L, Reeves KW, Luisi N, et al. Perineal powder use and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control*



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

2012;23:1673-1680. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875750>.

65. Merritt MA, Green AC, Nagle CM, et al. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008;122:170-176. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721999>.

66. Chen Y, Wu PC, Lang JH, et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Beijing, China. *Int J Epidemiol* 1992;21:23-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1544753>.

67. Jervis S, Song H, Lee A, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet* 2014;51:108-113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24277755>.

68. Poole EM, Merritt MA, Jordan SJ, et al. Hormonal and reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer by tumor aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:429-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307531>.

69. Soegaard M, Frederiksen K, Jensen A, et al. Risk of ovarian cancer in women with first-degree relatives with cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:449-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19266357>.

70. Moghadasi S, Meeks HD, Vreeswijk MP, et al. The BRCA1 c. 5096G>A p.Arg1699Gln (R1699Q) intermediate risk variant: breast and ovarian cancer risk estimation and recommendations for clinical management from the ENIGMA consortium. *J Med Genet* 2018;55:15-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28490613>.

71. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol* 2018;150:85-91. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29793803>.

72. Girardi F, Barnes DR, Barrowdale D, et al. Risks of breast or ovarian cancer in BRCA1 or BRCA2 predictive test negatives: findings from the EMBRACE study. *Genet Med* 2018;20:1575-1582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29565421>.

73. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol* 2017;147:375-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28888541>.

74. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, et al. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. *JCO Precision Oncology* 2017;1:1-12. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.16.00066>.

75. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, et al. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376175>.

76. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017;317:2402-2416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632866>.

77. Brohet RM, Velthuizen ME, Hogervorst FB, et al. Breast and ovarian cancer risks in a large series of clinically ascertained families with a high proportion of BRCA1 and BRCA2 Dutch founder mutations. *J Med Genet* 2014;51:98-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285858>.

78. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, et al. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2015;136:3-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25238946>.

79. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

- JAMA 2015;313:1347-1361. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849179>.
80. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. Clin Cancer Res 2008;14:2861-2869. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451254>.
81. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. Br J Cancer 2008;98:1457-1466. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349832>.
82. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007;25:1329-1333. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416853>.
83. Ryan NAJ, Morris J, Green K, et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. JAMA Oncol 2017;3:1702-1706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28772289>.
84. Ryan NAJ, Evans DG, Green K, Crosbie EJ. Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. Gynecol Oncol 2017;144:491-495. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065618>.
85. Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasan HF, et al. Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. Eur J Cancer 2016;55:65-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26773421>.
86. Bonadonna V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. JAMA 2011;305:2304-2310. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642682>.
87. Watson P, Vasan HFA, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. Int J Cancer
- 2008;123:444-449. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398828>.
88. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999;81:214-218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188721>.
89. Suszynska M, Klonowska K, Jasinska AJ, Kozlowski P. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes - Providing evidence of cancer predisposition genes. Gynecol Oncol 2019;153:452-462. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30733081>.
90. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppala TT, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. Genet Med 2020;22:15-25. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31337882>.
91. Karimi M, von Salome J, Aravidis C, et al. A retrospective study of extracolonic, non-endometrial cancer in Swedish Lynch syndrome families. Hered Cancer Clin Pract 2018;16:16. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30386444>.
92. Lu HM, Li S, Black MH, et al. Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. JAMA Oncol 2019;5:51-57. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30128536>.
93. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315354>.
94. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. Nat Genet 2011;43:1104-1107. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21964575>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

95. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2:482-490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720728>.
96. Castera L, Harter V, Muller E, et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. *Genet Med* 2018;20:1677-1686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29988077>.
97. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:879-882. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822267>.
98. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2012;44:475-476; author reply 476. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22538716>.
99. Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol* 2015;33:2901-2907. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261251>.
100. Thompson ER, Rowley SM, Sawyer S, et al. Analysis of RAD51D in ovarian cancer patients and families with a history of ovarian or breast cancer. *PLoS One* 2013;8:e54772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23372765>.
101. Arvai KJ, Roberts ME, Torene RI, et al. Age-adjusted association of homologous recombination genes with ovarian cancer using clinical exomes as controls. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17:19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31341520>.
102. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol* 2020;38:674-685. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31841383>.
103. Velazquez C, Esteban-Cardenosa EM, Lastra E, et al. A PALB2 truncating mutation: Implication in cancer prevention and therapy of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Breast* 2019;43:91-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521987>.
104. Song H, Dicks EM, Tyrer J, et al. Population-based targeted sequencing of 54 candidate genes identifies PALB2 as a susceptibility gene for high-grade serous ovarian cancer. *J Med Genet* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32546565>.
105. da Costa ESCS, Cury NM, Brotto DB, et al. Germline variants in DNA repair genes associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome: analysis of a 21 gene panel in the Brazilian population. *BMC Med Genomics* 2020;13:21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32039725>.
106. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2019;37:1305-1315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964716>.
107. Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, et al. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2016;61:137-145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209246>.
108. Song H, Cicek MS, Dicks E, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet* 2014;23:4703-4709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24728189>.
109. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2654-2663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711857>.
110. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:353-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324516>.



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

111. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1694-1706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148771>.
112. Koczkowska M, Krawczynska N, Stukan M, et al. Spectrum and Prevalence of Pathogenic Variants in Ovarian Cancer Susceptibility Genes in a Group of 333 Patients. *Cancers (Basel)* 2018;10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30441849>.
113. Harter P, Hauke J, Heitz F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One* 2017;12:e0186043. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053726>.
114. Plaskocinska I, Shipman H, Drummond J, et al. New paradigms for BRCA1/BRCA2 testing in women with ovarian cancer: results of the Genetic Testing in Epithelial Ovarian Cancer (GTEOC) study. *J Med Genet* 2016;53:655-661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208206>.
115. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD012464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30141832>.
116. Xiao YL, Wang K, Liu Q, et al. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Breast Cancer* 2019;19:e48-e65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470623>.
117. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health* 2014;14:150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494812>.
118. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, et al. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer* 2013;49:132-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921157>.
119. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141781>.
120. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. *J Clin Oncol* 2014;32:3275-3283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199754>.
121. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32:1547-1553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567435>.
122. Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M, et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. *BJOG* 2011;118:814-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392246>.
123. Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:846-851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670699>.
124. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:195-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180014>.
125. Lamb JD, Garcia RL, Goff BA, et al. Predictors of occult neoplasia in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1702-1709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16731090>.



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

126. Kauff ND, Domchek SM, Fribel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008;26:1331-1337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268356>.
127. Harmsen MG, Piek JMJ, Bulten J, et al. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer* 2018;124:952-959. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29315498>.
128. Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. *Mod Pathol* 2014;27:1002-1013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309326>.
129. Stanciu PI, Ind TEJ, Barton DPJ, et al. Development of Peritoneal Carcinoma in women diagnosed with Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC) following Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO). *J Ovarian Res* 2019;12:50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31128592>.
130. Blok F, Dasgupta S, Dinjens WNM, et al. Retrospective study of a 16-year cohort of BRCA1 and BRCA2 carriers presenting for RRSO: Prevalence of invasive and in-situ carcinoma, with follow-up. *Gynecol Oncol* 2019;153:326-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30894273>.
131. Van der Hoeven NMA, Van Wijk K, Bonfrer SE, et al. Outcome and Prognostic Impact of Surgical Staging in Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma: A Cohort Study and Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30:463-471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691126>.
132. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nat Commun* 2017;8:1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061967>.
133. Kar T, Kar A, Dhal I, et al. Serous Tubal Carcinogenesis: The Recent Concept of Origin of Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube High-Grade Serous Carcinoma. *J Obstet Gynaecol India* 2017;67:432-441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29162958>.
134. Zakhour M, Danovitch Y, Lester J, et al. Occult and subsequent cancer incidence following risk-reducing surgery in BRCA mutation carriers. *Gynecol Oncol* 2016;143:231-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27623252>.
135. Mittal N, Srinivasan R, Gupta N, et al. Secretory cell outgrowths, p53 signatures, and serous tubal intraepithelial carcinoma in the fallopian tubes of patients with sporadic pelvic serous carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol* 2016;59:481-488. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27721278>.
136. Malmberg K, Klynning C, Floter-Radestad A, Carlson JW. Serous tubal intraepithelial carcinoma, chronic fallopian tube injury, and serous carcinoma development. *Virchows Arch* 2016;468:707-713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27003156>.
137. Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, et al. Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC): A comprehensive review. *Gynecol Oncol* 2015;139:568-572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407480>.
138. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM. Ovarian cancer is an imported disease: fact or fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep* 2012;1:1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22506137>.
139. Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research, Board on Health Care Services, Institute of Medicine, et al. *Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016.
140. National Institutes of Health. A Study to Compare Two Surgical Procedures in Women With BRCA1 Mutations to Assess Reduced Risk of Ovarian Cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04251052>. Accessed Dec 10, 2020.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

141. Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:123-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457647>.
142. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078660>.
143. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ovarian Cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer. Vol. Clinical guideline [CG122]. Cardiff, Wales: National Collaborating Centre for Cancer; 2011.
144. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17154394>.
145. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:484-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615684>.
146. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol* 2010;119:7-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692025>.
147. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2011;117:742-746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343791>.
148. Ore RM, Baldwin L, Woolom D, et al. Symptoms Relevant to Surveillance for Ovarian Cancer. *Diagnostics (Basel)* 2017;7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28335512>.
149. Lim AW, Mesher D, Gentry-Maharaj A, et al. Predictive value of symptoms for ovarian cancer: comparison of symptoms reported by questionnaire, interview, and general practitioner notes. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:114-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247022>.
150. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:222-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110551>.
151. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009;361:170-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587342>.
152. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. *Lancet Oncol* 2012;13:285-291. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257524>.
153. Goff BA, Agnew K, Neradilek MB, et al. Combining a symptom index, CA125 and HE4 (triple screen) to detect ovarian cancer in women with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2017;147:291-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28860006>.
154. Urban RR, Smith A, Agnew K, et al. Evaluation of a Validated Biomarker Test in Combination With a Symptom Index to Predict Ovarian Malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:233-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870706>.
155. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305:2295-2303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642681>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

156. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up. *Gynecol Oncol* 2016;143:270-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27615399>.
157. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. Committee Opinion No. 716: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. *Obstet Gynecol* 2017;130:e146-e149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832487>.
158. Expert Panel on Women's Imaging, Pandharipande PV, Lowry KP, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Ovarian Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S490-S499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29101987>.
159. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319:595-606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450530>.
160. Committee Opinion No. 716 Summary: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. *Obstet Gynecol* 2017;130:664-665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832478>.
161. Rimel BJ, Burke WM, Higgins RV, et al. Improving quality and decreasing cost in gynecologic oncology care. Society of Gynecologic Oncology recommendations for clinical practice. *Gynecol Oncol* 2015;137:280-284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735256>.
162. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2015;65:30-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581023>.
163. Moyer VA, Force USPST. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:900-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964825>.
164. Brown DL, Andreotti RF, Lee SI, et al. ACR appropriateness criteria(c) ovarian cancer screening. *Ultrasound Q* 2010;26:219-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084936>.
165. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707054>.
166. Pinsky PF, Zhu C, Skates SJ, et al. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. *Int J Cancer* 2013;132:2127-2133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065684>.
167. Marchetti C, De Felice F, Perniola G, et al. Screening program in ovarian cancer: A logical step in clinical management? A meta-analysis. *Curr Probl Cancer* 2018;42:235-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433824>.
168. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-1210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10217079>.
169. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10:327-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282241>.
170. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol*



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

2009;113:775-782. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305319>.

171. Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, et al. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA125 in ovarian cancer screening. BJOG 2014;121 Suppl 7:35-39. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488086>.

172. Lu KH, Skates S, Bevers TB, et al. A prospective U.S. ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15):Abstract 5003. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/5003](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/5003).

173. Barrett J, Jenkins V, Farewell V, et al. Psychological morbidity associated with ovarian cancer screening: results from more than 23,000 women in the randomised trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). BJOG 2014;121:1071-1079. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24865441>.

174. Jenkins V, Fallowfield L, Langridge C, et al. Psychosocial Factors Associated With Withdrawal From the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening After 1 Episode of Repeat Screening. Int J Gynecol Cancer 2015;25:1519-1525. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222482>.

175. Andersen MR, Drescher CW, Zheng Y, et al. Changes in cancer worry associated with participation in ovarian cancer screening. Psychooncology 2007;16:814-820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17225260>.

176. Blyuss O, Burnell M, Ryan A, et al. Comparison of Longitudinal CA125 Algorithms as a First-Line Screen for Ovarian Cancer in the General Population. Clin Cancer Res 2018;24:4726-4733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30084833>.

177. Sharma A, Burnell M, Gentry-Maharaj A, et al. Quality assurance and its impact on ovarian visualization rates in the multicenter United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Ultrasound

Obstet Gynecol 2016;47:228-235. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095052>.

178. Menon U, Ryan A, Kalsi J, et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. J Clin Oncol 2015;2062-2071. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964255>.

179. Stott W, Gentry-Maharaj A, Ryan A, et al. Audit of transvaginal sonography of normal postmenopausal ovaries by sonographers from the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). F1000Res 2018;7:1241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345030>.

180. Sharma A, Apostolidou S, Burnell M, et al. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40:338-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911637>.

181. Fortner RT, Schock H, Le Cornet C, et al. Ovarian cancer early detection by circulating CA125 in the context of anti-CA125 autoantibody levels: Results from the EPIC cohort. Int J Cancer 2018;142:1355-1360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159934>.

182. Anderson GL, McIntosh M, Wu L, et al. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study. J Natl Cancer Inst 2010;102:26-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042715>.

183. Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;34:345-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585547>.

184. Urban RR, Pappas TC, Bullock RG, et al. Combined symptom index and second-generation multivariate biomarker test for prediction of ovarian



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

cancer in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2018;150:318-323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29929922>.

185. Teh BH, Yong SL, Sim WW, et al. Evaluation in the predictive value of serum human epididymal protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA 125) and a combination of both in detecting ovarian malignancy. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018;35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30063463>.

186. Shimada K, Matsumoto K, Mimura T, et al. Ultrasound-based logistic regression model LR2 versus magnetic resonance imaging for discriminating between benign and malignant adnexal masses: a prospective study. *Int J Clin Oncol* 2018;23:514-521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236181>.

187. Salim E, Zubairi AM, Danish SH, Ali U. Diagnostic Accuracy of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) in Post-Menopausal Patients with Ovarian Mass. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018;28:440-444. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848419>.

188. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:424-437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26800772>.

189. Akinwunmi BO, Babic A, Vitonis AF, et al. Chronic Medical Conditions and CA125 Levels among Women without Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:1483-1490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237250>.

190. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. *Clin Cancer Res* 2017;23:3628-3637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28143870>.

191. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol* 2017;35:1411-1420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240969>.

Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol* 2017;35:1411-1420. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240969>.

192. Lai T, Kessel B, Ahn HJ, Terada KY. Ovarian cancer screening in menopausal females with a family history of breast or ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102249>.

193. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol* 2013;31:49-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213100>.

194. Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007;96:1335-1342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426707>.

195. Skates SJ, Mai P, Horick NK, et al. Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1401-1408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893500>.

196. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:378-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945742>.

197. Zhang R, Pu W, Zhang S, et al. Clinical value of ALU concentration and integrity index for the early diagnosis of ovarian cancer: A retrospective cohort trial. *PLoS One* 2018;13:e0191756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29401471>.

198. Wilson AL, Moffitt LR, Duffield N, et al. Autoantibodies against HSF1 and CCDC155 as Biomarkers of Early-Stage, High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:183-192. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29141850>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

199. Kobayashi M, Sawada K, Nakamura K, et al. Exosomal miR-1290 is a potential biomarker of high-grade serous ovarian carcinoma and can discriminate patients from those with malignancies of other histological types. *J Ovarian Res* 2018;11:81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219071>.
200. Chen F, Shen J, Wang J, et al. Clinical analysis of four serum tumor markers in 458 patients with ovarian tumors: diagnostic value of the combined use of HE4, CA125, CA19-9, and CEA in ovarian tumors. *Cancer Manag Res* 2018;10:1313-1318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29861641>.
201. Russell MR, Graham C, D'Amato A, et al. A combined biomarker panel shows improved sensitivity for the early detection of ovarian cancer allowing the identification of the most aggressive type II tumours. *Br J Cancer* 2017;117:666-674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28664912>.
202. Widschwendter M, Zikan M, Wahl B, et al. The potential of circulating tumor DNA methylation analysis for the early detection and management of ovarian cancer. *Genome Med* 2017;9:116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268796>.
203. Gschwantler-Kaulich D, Weingartshofer S, Rappaport-Furhauser C, et al. Diagnostic markers for the detection of ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. *PLoS One* 2017;12:e0189641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29244844>.
204. Fortner RT, Damms-Machado A, Kaaks R. Systematic review: Tumor-associated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection. *Gynecol Oncol* 2017;147:465-480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28800944>.
205. Montagnana M, Danese E, Ruzzinente O, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med* 2011;49:521-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288178>.
206. Molina R, Escudero JM, Auge JM, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol* 2011;32:1087-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21863264>.
207. Jacob F, Meier M, Caduff R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* 2011;121:487-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420727>.
208. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2159-2166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368574>.
209. Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1065-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258665>.
210. Cramer DW, Bast RC, Jr., Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:365-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372036>.
211. Mai PL, Wentzensen N, Greene MH. Challenges related to developing serum-based biomarkers for early ovarian cancer detection. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:303-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372029>.
212. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2011;117:1289-1297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606739>.
213. Bristow RE, Smith A, Zhang Z, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol* 2013;128:252-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23178277>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

214. Longoria TC, Ueland FR, Zhang Z, et al. Clinical performance of a multivariate index assay for detecting early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:78 e71-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055582>.
215. Bristow RE, Hodeib M, Smith A, et al. Impact of a multivariate index assay on referral patterns for surgical management of an adnexal mass. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:581 e581-588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942039>.
216. Goodrich ST, Bristow RE, Santoso JT, et al. The effect of ovarian imaging on the clinical interpretation of a multivariate index assay. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:65 e61-65 e11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24530816>.
217. FDA 510(k) K081754: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (OVA1 Test); 2009. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K081754.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K081754.pdf).
218. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Anton-Culver H. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol* 2013;121:1226-1234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812456>.
219. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005;99:447-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126262>.
220. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449677>.
221. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 8:viii7-viii12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239238>.
222. Visvanathan K, Shaw P, May BJ, et al. Fallopian tube lesions in women at high risk for ovarian cancer: A multicenter study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30232083>.
223. Yates MS, Meyer LA, Deavers MT, et al. Microscopic and early-stage ovarian cancers in BRCA1/2 mutation carriers: building a model for early BRCA-associated tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:463-470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278312>.
224. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;25:3985-3990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761984>.
225. Finch A, Shaw P, Rosen B, et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2006;100:58-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137750>.
226. Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. *Br J Cancer* 2004;90:1492-1497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15083174>.
227. Salazar H, Godwin AK, Daly MB, et al. Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a cancer-prone phenotype in prophylactic oophorectomies. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1810-1820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8961970>.
228. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:230-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434898>.



# National Comprehensive Cancer Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

229. Laokulrath N, Warnnissorn M, Chuangsawanich T, Hanamornroongruang S. Sectioning and extensively examining the fimbriated end (SEE-FIM) of the fallopian tube in routine practices, is it worth the effort? *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45:665-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30506766>.
230. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.1.1.0: College of American Pathologists; 2020. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-female-reproductive-ovary-fallopian-20-1110.pdf>.
231. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.1.0.0: College of American Pathologists; 2018. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-female-reproductive-ovary-fallopian-18protocol-1100.pdf>.
232. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.0.0.0: College of American Pathologists; 2017. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-ovary-fallopian-tube-peritoneum-2017-v1000.pdf>.
233. Bhyan SB, Wee Y, Liu Y, et al. Integrative analysis of common genes and driver mutations implicated in hormone stimulation for four cancers in women. *PeerJ* 2019;7:e6872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31205821>.
234. Zheng G, Yu H, Kanerva A, et al. Familial Ovarian Cancer Clusters with Other Cancers. *Sci Rep* 2018;8:11561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30069056>.
235. Lavie O, Ben-Arie A, Segev Y, et al. BRCA germline mutations in women with uterine serous carcinoma--still a debate. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1531-1534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119368>.
236. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, et al. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1097-1100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650962>.
237. Lavie O, Hornreich G, Ben-Arie A, et al. BRCA germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92:521-524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766242>.
238. Kim H, Choi DH, Park W, et al. The association between non-breast and ovary cancers and BRCA mutation in first- and second-degree relatives of high-risk breast cancer patients: a large-scale study of Koreans. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17:1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30622657>.
239. de Jonge MM, Mooyaart AL, Vreeswijk MP, et al. Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome: A meta-analysis and case report. *Eur J Cancer* 2017;72:215-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049106>.
240. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2013;130:127-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562522>.
241. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1358-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12237281>.
242. Duffy DL, Antill YC, Stewart CJ, et al. Report of Endometrial Cancer in Australian BRCA1 and BRCA2 mutation-positive Families. *Twin Res Hum Genet* 2011;14:111-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425892>.
243. Lee YC, Milne RL, Lheureux S, et al. Risk of uterine cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur J Cancer* 2017;84:114-120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802188>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

244. Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2001;80:395-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11263938>.
245. Streff H, Profato J, Ye Y, et al. Cancer Incidence in First- and Second-Degree Relatives of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Oncologist* 2016;21:869-874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306910>.
246. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;104:7-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962648>.
247. Laitman Y, Michaelson-Cohen R, Levi E, et al. Uterine cancer in Jewish Israeli BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer* 2019;125:698-703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30489631>.
248. Saule C, Mouret-Fourme E, Briaux A, et al. Risk of Serous Endometrial Carcinoma in Women With Pathogenic BRCA1/2 Variant After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *J Natl Cancer Inst* 2018;110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28954295>.
249. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol* 2016;2:1434-1440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367496>.
250. Reitsma W, Mourits MJ, de Bock GH, Hollema H. Endometrium is not the primary site of origin of pelvic high-grade serous carcinoma in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Mod Pathol* 2013;26:572-578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23080033>.
251. Niskakoski A, Pasanen A, Porkka N, et al. Converging endometrial and ovarian tumorigenesis in Lynch syndrome: Shared origin of synchronous carcinomas. *Gynecol Oncol* 2018;150:92-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29716739>.
252. Rossi L, Le Frere-Belda MA, Laurent-Puig P, et al. Clinicopathologic Characteristics of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome: A French Multicenter Study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:953-960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28525912>.
253. Rambau PF, Duggan MA, Ghatare P, et al. Significant frequency of MSH2/MSH6 abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific Lynch syndrome screening in ovarian carcinomas. *Histopathology* 2016;69:288-297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799366>.
254. Kast K, Dobberschutz C, Sadowski CE, et al. Prevalence of Lynch syndrome in unselected patients with endometrial or ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:1299-1303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535758>.
255. Walsh CS, Blum A, Walts A, et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol* 2010;116:516-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034658>.
256. Troisi R, Bjorge T, Gissler M, et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med* 2018;283:430-445. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29476569>.
257. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:105-123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255514>.
258. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2013;1:514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423062>.
259. Harvey LFB, Abramson VG, Alvarez J, et al. Surgical Findings and Outcomes in Premenopausal Breast Cancer Patients Undergoing



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

Oophorectomy: A Multicenter Review From the Society of Gynecologic Surgeons Fellows Pelvic Research Network. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:111-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28821472>.

260. Nair N, Schwartz M, Guzzardi L, et al. Hysterectomy at the time of risk-reducing surgery in BRCA carriers. *Gynecol Oncol Rep* 2018;26:71-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30364812>.

261. Bogani G, Tagliabue E, Signorelli M, et al. Assessing the Risk of Occult Cancer and 30-day Morbidity in Women Undergoing Risk-reducing Surgery: A Prospective Experience. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:837-842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479170>.

262. Kucera E, Holub Z, Svobodova G. Laparoscopic oophorectomy either with or without hysterectomy for early breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:294-296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713096>.

263. Chen LM, Yang KY, Little SE, et al. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007;110:18-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601891>.

264. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421367>.

265. Obermair A, Youlden DR, Baade PD, Janda M. The impact of risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy on survival in patients with a history of breast cancer--a population-based data linkage study. *Int J Cancer* 2014;134:2211-2222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127248>.

266. Manchanda R, Menon U. Setting the Threshold for Surgical Prevention in Women at Increased Risk of Ovarian Cancer. *Int J Gynecol*

Cancer 2018;28:34-42. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29252925>.

267. Long Roche KC, Abu-Rustum NR, Nourmoussavi M, Zivanovic O. Risk-reducing salpingectomy: Let us be opportunistic. *Cancer* 2017;123:1714-1720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28334425>.

268. Gan C, Chenoy R, Chandrasekaran D, et al. Persistence of fimbrial tissue on the ovarian surface after salpingectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:425 e421-425 e416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28610900>.

269. Tschernichovsky R, Goodman A. Risk-Reducing Strategies for Ovarian Cancer in BRCA Mutation Carriers: A Balancing Act. *Oncologist* 2017;22:450-459. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314837>.

270. Ayres C, Ratnayake G, McNally O, Quinn M. Challenging Salpingectomy as a Risk-Reducing Measure for Ovarian Cancer: Histopathological Analysis of the Tubo-Ovarian Interface in Women Undergoing Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:703-707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399030>.

271. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 620: Salpingectomy for ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol* 2015;125:279-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560145>.

272. Oliver Perez MR, Magrina J, Garcia AT, Jimenez Lopez JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. *Surg Oncol* 2015;24:335-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690823>.

273. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628372>.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

274. Gaitskell K, Green J, Pirie K, et al. Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: Substantial variation by histological type. *Int J Cancer* 2016;138:1076-1084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378908>.
275. Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;374:454-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840135>.
276. Polcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:231-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914073>.
277. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2013;121:709-716. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635669>.
278. Kenkhuis MJ, de Bock GH, Elferink PO, et al. Short-term surgical outcome and safety of risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. *Maturitas* 2010;66:310-314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409655>.
279. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, et al. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:476-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863147>.
280. Bacha OM, Gregoire J, Grondin K, et al. Effectiveness of risk-reducing salpingo-oophorectomy in preventing ovarian cancer in a high-risk French Canadian population. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:974-978. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740003>.
281. Hall E, Finch A, Jacobson M, et al. Effects of bilateral salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual functioning among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol* 2019;152:145-150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30414741>.
282. Vermeulen RFM, Beurden MV, Kieffer JM, et al. Hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy minimises endocrine and sexual problems: A prospective study. *Eur J Cancer* 2017;84:159-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28818705>.
283. Chapman JS, Powell CB, McLennan J, et al. Surveillance of survivors: follow-up after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA 1/2 mutation carriers. *Gynecol Oncol* 2011;122:339-343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531449>.
284. Challberg J, Ashcroft L, Laloo F, et al. Menopausal symptoms and bone health in women undertaking risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy: significant bone health issues in those not taking HRT. *Br J Cancer* 2011;105:22-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654687>.
285. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006;24:3576-3582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877724>.
286. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6890-6898. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129845>.
287. Collins E, Strandell A, Granasen G, Idahl A. Menopausal symptoms and surgical complications after opportunistic bilateral salpingectomy, a register-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:85 e81-85 e10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30321526>.
288. Chan JL, Senapati S, Johnson LNC, et al. Risk factors for sexual dysfunction in BRCA mutation carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Menopause* 2019;26:132-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020253>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

289. Arts-de Jong M, DeJong CAJ, Hermens RP, et al. High demoralization in a minority of oophorectomized BRCA1/2 mutation carriers influences quality of life. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2018;39:96-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28279121>.

290. Tucker PE, Saunders C, Bulsara MK, et al. Sexuality and quality of life in women with a prior diagnosis of breast cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Breast* 2016;30:26-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27592287>.

291. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, et al. Prevalence of sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2016;140:95-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26545955>.

292. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, et al. The effects of pre-operative menopausal status and hormone replacement therapy (HRT) on sexuality and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Maturitas* 2016;85:42-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857878>.

293. Johansen N, Liavaag AH, Tanbo TG, et al. Sexual activity and functioning after risk-reducing salpingo-oophorectomy: Impact of hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol* 2016;140:101-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597462>.

294. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2011;121:163-168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21216453>.

295. Robson M, Hensley M, Barakat R, et al. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2003;89:281-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713992>.

296. Nathorst-Boos J, von Schoultz B, Carlstrom K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy--effects on sexual life,

psychological well-being and androgen status. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993;14:283-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8142982>.

297. Heiniger L, Butow PN, Coll J, et al. Long-term outcomes of risk-reducing surgery in unaffected women at increased familial risk of breast and/or ovarian cancer. *Fam Cancer* 2015;14:105-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283514>.

298. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:111-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30447915>.

299. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol* 2018;4:1059-1065. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29710224>.

300. Birrer N, Chinchilla C, Del Carmen M, Dizon DS. Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women With a BRCA Mutation?: A Systematic Review of the Contemporary Literature. *Am J Clin Oncol* 2018;41:313-315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840041>.

301. Vermeulen RFM, Beurden MV, Korse CM, Kenter GG. Impact of risk-reducing salpingo-oophorectomy in premenopausal women. *Climacteric* 2017;20:212-221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28509627>.

302. Siyam T, Ross S, Campbell S, et al. The effect of hormone therapy on quality of life and breast cancer risk after risk-reducing salpingo-oophorectomy: a systematic review. *BMC Womens Health* 2017;17:22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28320467>.

303. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

PROSE Study Group. J Clin Oncol 2005;23:7804-7810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219936>.

304. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. Menopause 2018;25:1275-1285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30358723>.

305. Rocca WA, Gazzuola-Rocca L, Smith CY, et al. Accelerated Accumulation of Multimorbidity After Bilateral Oophorectomy: A Population-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc 2016;91:1577-1589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693001>.

306. Garcia C, Lyon L, Conell C, et al. Osteoporosis risk and management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy. Gynecol Oncol 2015;138:723-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086567>.

307. Michelsen TM, Tonstad S, Pripp AH, et al. Coronary heart disease risk profile in women who underwent salpingo-oophorectomy to prevent hereditary breast ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20:233-239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20169665>.

308. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. Obstet Gynecol 2009;113:1027-1037. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384117>.

309. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology 2008;70:200-209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761549>.

310. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology 2007;69:1074-1083. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761551>.

311. Expert Panel on Women's Imaging, Atri M, Alabousi A, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Clinically Suspected Adnexal Mass, No Acute Symptoms. J Am Coll Radiol 2019;16:S77-S93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31054761>.

312. Glanc P, Benacerraf B, Bourne T, et al. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations. J Ultrasound Med 2017;36:849-863. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266033>.

313. Sadowski EA, Rockall AG, Maturen KE, et al. Adnexal lesions: Imaging strategies for ultrasound and MR imaging. Diagn Interv Imaging 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30177450>.

314. Expert Panel on Women's Imaging, Kang SK, Reinhold C, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Staging and Follow-Up of Ovarian Cancer. J Am Coll Radiol 2018;15:S198-S207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29724422>.

315. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. Curr Oncol 2012;19:e244-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876153>.

316. Pereira PN, Sarian LO, Yoshida A, et al. Accuracy of the ADNEX MR scoring system based on a simplified MRI protocol for the assessment of adnexal masses. Diagn Interv Radiol 2018;24:63-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467113>.

317. Forstner R, Thomassin-Naggara I, Cunha TM, et al. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. Eur Radiol 2017;27:2248-2257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27770228>.

318. Foti PV, Attina G, Spadola S, et al. MR imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis. Insights Imaging 2016;7:21-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671276>.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

319. Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2014;132:661-668. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183731>.
320. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, et al. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102:124-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423470>.
321. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28:589-595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625380>.
322. Risum S, Hogdall C, Loft A, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer--a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105:145-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229460>.
323. Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;58:17-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922169>.
324. Akturk E, Dede M, Yenen MC, et al. Comparison of nine morphological scoring systems to detect ovarian malignancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36:304-308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189258>.
325. Abbas AM, Zahran KM, Nasr A, Kamel HS. A new scoring model for characterization of adnexal masses based on two-dimensional gray-scale and colour Doppler sonographic features. *Facts Views Vis Obgyn* 2014;6:68-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25009729>.
326. Van Holsbeke C, Van Calster B, Valentin L, et al. External validation of mathematical models to distinguish between benign and malignant adnexal tumors: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *Clin Cancer Res* 2007;13:4440-4447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671128>.
327. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res* 2012;18:815-825. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22114135>.
328. Shetty J, Saradha A, Pandey D, et al. IOTA Simple Ultrasound Rules for Triage of Adnexal Mass: Experience from South India. *J Obstet Gynaecol India* 2019;69:356-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31391744>.
329. Nunes N, Ambler G, Foo X, et al. Prospective evaluation of IOTA logistic regression models LR1 and LR2 in comparison with subjective pattern recognition for diagnosis of ovarian cancer in an outpatient setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:829-835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28976616>.
330. Nohuz E, De Simone L, Chene G. Reliability of IOTA score and ADNEX model in the screening of ovarian malignancy in postmenopausal women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29709594>.
331. Tongsong T, Wanapirak C, Tantipalakorn C, Tinnangwattana D. Sonographic Diagnosis of Tubal Cancer with IOTA Simple Rules Plus Pattern Recognition. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18:3011-3015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29172273>.
332. Piovano E, Cavallero C, Fuso L, et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of different strategies to triage women with adnexal masses: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:395-403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27706929>.
333. Knafel A, Banas T, Nocun A, et al. The Prospective External Validation of International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Simple Rules in



# National Comprehensive Cancer Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

the Hands of Level I and II Examiners. Ultraschall Med 2016;37:516-523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126150>.

334. Alcazar JL, Pascual MA, Graupera B, et al. External validation of IOTA simple descriptors and simple rules for classifying adnexal masses. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48:397-402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26748432>.

335. Ruiz de Gauna B, Rodriguez D, Olartecoechea B, et al. Diagnostic performance of IOTA simple rules for adnexal masses classification: a comparison between two centers with different ovarian cancer prevalence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;191:10-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066289>.

336. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. BMJ 2010;341:c6839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156740>.

337. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:681-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504770>.

338. Stukan M, Badocha M, Ratajczak K. Development and validation of a model that includes two ultrasound parameters and the plasma D-dimer level for predicting malignancy in adnexal masses: an observational study. BMC Cancer 2019;19:564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31185938>.

339. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. Br J Cancer 2013;108:2448-2454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674083>.

340. Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoorde K, et al. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women

with an adnexal mass. Gynecol Oncol 2013;129:377-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360924>.

341. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;36:226-234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20455203>.

342. Ma FH, Li YA, Liu J, et al. Role of proton MR spectroscopy in the differentiation of borderline from malignant epithelial ovarian tumors: A preliminary study. J Magn Reson Imaging 2019;49:1684-1693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353967>.

343. Zhuang Y, Wang T, Zhang G. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DWI) Parameters in Benign and Malignant Ovarian Tumors with Solid and Cystic Components. J Coll Physicians Surg Pak 2019;29:105-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30700345>.

344. Ma X, Huang X, Chen C, Ding Y. A Preliminary Report Requiring Continuation of Research to Confirm Fallopian Tube Adenocarcinoma: A Non-Experimental, Non-Randomized, Cross-Sectional Study. Med Sci Monit 2018;24:5301-5308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30059956>.

345. Yin B, Li W, Cui Y, et al. Value of diffusion-weighted imaging combined with conventional magnetic resonance imaging in the diagnosis of thecomas/fibrothecomas and their differential diagnosis with malignant pelvic solid tumors. World J Surg Oncol 2016;14:5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744173>.

346. Fathi Kazerooni A, Nabil M, Haghigat Khah H, et al. ADC-derived spatial features can accurately classify adnexal lesions. J Magn Reson Imaging 2018;47:1061-1071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28901638>.

347. Zhang H, Zhang GF, He ZY, et al. Prospective evaluation of 3T MRI findings for primary adnexal lesions and comparison with the final



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

histological diagnosis. Arch Gynecol Obstet 2014;289:357-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934242>.

348. Malek M, Oghabian Z, Tabibian E, et al. Comparison of Qualitative (Time Intensity Curve Analysis), Semi-Quantitative, and Quantitative Multi-Phase 3T DCEMRI Parameters as Predictors of Malignancy in Adnexal. Asian Pac J Cancer Prev 2019;20:1603-1611. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31244278>.

349. Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. J Am Coll Radiol 2013;10:822-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183551>.

350. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. AJR Am J Roentgenol 2010;194:311-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093590>.

351. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. Obstet Gynecol 2007;110:201-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601923>.

352. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. Gynecol Oncol 2010;116:389-394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926121>.

353. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1912-1920. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682935>.

354. Pfannenberg C, Konigsrainer I, Aschoff P, et al. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol 2009;16:1295-1303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252950>.

355. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. AJR Am J Roentgenol 2004;182:227-233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684544>.

356. Moore RG, Blackman A, Miller MC, et al. Multiple biomarker algorithms to predict epithelial ovarian cancer in women with a pelvic mass: Can additional makers improve performance? Gynecol Oncol 2019;154:150-155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30992143>.

357. Oranratantanaphan S, Wanishpongpan S, Termrungruanglert W, Triratanachat S. Assessment of Diagnostic Values among CA-125, RMI, HE4, and ROMA for Cancer Prediction in Women with Nonfunctional Ovarian Cysts. Obstet Gynecol Int 2018;2018:7821574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30402106>.

358. Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. Gynecol Oncol 2018;151:159-165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30149898>.

359. Liest AL, Omran AS, Mikiver R, et al. RMI and ROMA are equally effective in discriminating between benign and malignant gynecologic tumors: A prospective population based study. Acta Obstet Gynecol Scand 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30216407>.

360. Abdalla N, Piorkowski R, Bachanek M, et al. Does the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Provide Better Diagnostic Performance Than HE4 and CA125 in the Presurgical Differentiation of Adnexal Tumors in Polish Women? Dis Markers 2018;2018:5289804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29849823>.

361. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, et al. Utility of human epididymis protein 4 serum marker for the detection of adnexal malignancy: a multicentric prospective study. Eur J Cancer Prev 2017;26:346-350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116243>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

362. Shen F, Lu S, Peng Y, et al. Performance of ROMA based on Architect CA 125 II and HE4 values in Chinese women presenting with a pelvic mass: A multicenter prospective study. *Clin Chim Acta* 2017;471:119-125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549533>.

363. Dolgun ZN, Kabaca C, Karateke A, et al. The Use of Human Epididymis 4 and Cancer Antigen 125 Tumor Markers in the Benign or Malignant Differential Diagnosis of Pelvic or Adnexal Masses. *Balkan Med J* 2017;34:156-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418343>.

364. Yildirim N, Dikmen Y, Terek MC, et al. Do preoperative serum vascular endothelial growth factor and migration-inhibitory factor predict the nature of the adnexal masses? A prospective-controlled trial. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:533-537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758243>.

365. Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, et al. Evaluation of HE4, CA-125, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the Preoperative Assessment of Patients with Adnexal Mass. *Oman Med J* 2016;31:336-344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27602187>.

366. Zhang P, Wang C, Cheng L, et al. Comparison of HE4, CA125, and ROMA Diagnostic Accuracy: A Prospective and Multicenter Study for Chinese Women With Epithelial Ovarian Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26717395>.

367. Moore RG, Hawkins DM, Miller MC, et al. Combining clinical assessment and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm for the prediction of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014;135:547-551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449569>.

368. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio AS, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol*

*Oncol* 2016;141:303-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26801941>.

369. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118:280-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775843>.

370. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18851871>.

371. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005;105:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625139>.

372. Abdurrahman HA, Jawad AK, Alalaf SK. Preoperative assessment of ovarian tumors using a modified multivariate index assay. *J Ovarian Res* 2018;11:41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29843758>.

373. Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW, et al. Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:82 e81-82 e11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970494>.

374. FDA 510(k) K150588: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (OVA1 Next Generation); 2016. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K150588.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K150588.pdf).

375. FDA 510(k) K103358: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (ROMA); 2011. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K103358.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K103358.pdf).

376. American College of Obstetricians Gynecologists' Committee on Practice Bulletins. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

of Adnexal Masses. *Obstet Gynecol* 2016;128:e210-e226. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776072>.

377. Suh DH, Chang SJ, Song T, et al. Practice guidelines for management of ovarian cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. *J Gynecol Oncol* 2018;29:e56. Available at:

378. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, et al. Risk scores to guide referral decisions for people with suspected ovarian cancer in secondary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2018;22:1-264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165935>.

379. Ware Miller R, Smith A, DeSimone CP, et al. Performance of the American College of Obstetricians and Gynecologists' ovarian tumor referral guidelines with a multivariate index assay. *Obstet Gynecol* 2011;117:1298-1306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555961>.

380. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer* 2011;104:863-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304524>.

381. Juretzka MM, Barakat RR, Chi DS, et al. CA125 level as a predictor of progression-free survival and overall survival in ovarian cancer patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy. *Gynecol Oncol* 2007;104:176-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996584>.

382. Krivak TC, Tian C, Rose GS, et al. A Gynecologic Oncology Group Study of serum CA-125 levels in patients with stage III optimally debulked ovarian cancer treated with intraperitoneal compared to intravenous chemotherapy: an analysis of patients enrolled in GOG 172. *Gynecol Oncol* 2009;115:81-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596139>.

383. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, et al. The prognostic significance of the half-life of serum CA 125 in patients responding to

chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1395-1399. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2620051>.

384. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, et al. The clinical correlates of serum CA125 in 169 patients with epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1989;60:634-637. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2803938>.

385. Karam AK, Karlan BY. Ovarian cancer: the duplicity of CA125 measurement. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:335-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368726>.

386. Santillan A, Garg R, Zahurak ML, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005;23:9338-9343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361633>.

387. Wilder JL, Pavlik E, Straughn JM, et al. Clinical implications of a rising serum CA-125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: a preliminary investigation. *Gynecol Oncol* 2003;89:233-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713985>.

388. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Serum tumor marker CA 125 for monitoring ovarian cancer during follow-up. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:177-188. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12088336>.

389. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996;7:361-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8805927>.

390. Bridgewater JA, Nelstrop AE, Rustin GJ, et al. Comparison of standard and CA-125 response criteria in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum or paclitaxel. *J Clin Oncol* 1999;17:501-508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080591>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

391. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001;19:4054-4057. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600607>.
392. Fehm T, Heller F, Kramer S, et al. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. *Anticancer Res* 2005;25:1551-1554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16033059>.
393. Menzel C, Dobert N, Hamscho N, et al. The influence of CA 125 and CEA levels on the results of (18)F-deoxyglucose positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer. *Strahlenther Onkol* 2004;180:497-501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292970>.
394. Nishimura H, Tashiro M, Hamaguchi K, et al. Significance of the serum CA125 level in recurrent ovarian cancer. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1992;18:37-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1320853>.
395. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2004;58:24-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739059>.
396. Vergote I, Rustin GJ, Eisenhauer EA, et al. Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. *Gynecologic Cancer Intergroup*. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1534-1535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995813>.
397. Wang Q, Wu Y, Zhang H, et al. Clinical Value of Serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA Index for Diagnosis of Ovarian Cancer and Prediction of Postoperative Recurrence. *Clin Lab* 2019;65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969083>.
398. Shen ZY, Shen AJ, Yang SL, Wu MF. Combination of Sonographic Morphology Score and Tumor Markers for Detecting Postoperative Recurrent Pelvic Ovarian Carcinoma: Compared With MRI Assessment. *Ultrasound Q* 2019;35:45-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30672869>.
399. Lakshmanan M, Kumar V, Chaturvedi A, et al. Role of serum HE4 as a prognostic marker in carcinoma of the ovary. *Indian J Cancer* 2019;56:216-221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31389384>.
400. Furrer D, Gregoire J, Turcotte S, et al. Performance of preoperative plasma tumor markers HE4 and CA125 in predicting ovarian cancer mortality in women with epithelial ovarian cancer. *PLoS One* 2019;14:e0218621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31220149>.
401. Yuan C, Li R, Yan S, Kong B. Prognostic value of HE4 in patients with ovarian cancer. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:1026-1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420303>.
402. Mi D, Zhang Y. Diagnostic and prognostic value of HE4 in female patients with primary peritoneal carcinoma. *Int J Biol Markers* 2018;1724600818796595. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30238835>.
403. Chudecka-Glaz A, Cymbaluk-Ploska A, Wezowska M, Menkiszak J. Could HE4 level measurements during first-line chemotherapy predict response to treatment among ovarian cancer patients? *PLoS One* 2018;13:e0194270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584739>.
404. Chen L, Yang X, Abasi X, et al. The diagnostic, prediction of postoperative recurrence and prognostic value of HE4 in epithelial ovarian cancer. *J BUON* 2018;23:428-432. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29745088>.
405. Cao H, You D, Lan Z, et al. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18:371-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29569984>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

406. Vallius T, Hynninen J, Auranen A, et al. Postoperative human epididymis protein 4 predicts primary therapy outcome in advanced epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* 2017;39:1010428317691189. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28218038>.
407. Capriglione S, Luvero D, Plotti F, et al. Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature. *Med Oncol* 2017;34:164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28825178>.
408. Scaletta G, Plotti F, Luvero D, et al. The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17:827-839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756722>.
409. Karlsen MA, Fago-Olsen C, Hogdall E, et al. A novel index for preoperative, non-invasive prediction of macro-radical primary surgery in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer-a part of the Danish prospective pelvic mass study. *Tumour Biol* 2016;37:12619-12626. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27440204>.
410. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, et al. Identification of high-risk patients by human epididymis protein 4 levels during follow-up of ovarian cancer. *Oncol Lett* 2016;11:3967-3974. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27313725>.
411. Shen Y, Li L. Serum HE4 superior to CA125 in predicting poorer surgical outcome of epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* 2016;37:14765-14772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27629144>.
412. Nassir M, Guan J, Luketina H, et al. The role of HE4 for prediction of recurrence in epithelial ovarian cancer patients-results from the OVCAD study. *Tumour Biol* 2016;37:3009-3016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419591>.
413. Innao P, Pothisawan M, Pengsa P. Does Human Epididymis Protein 4 (HE4) Have a Role in Prediction of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:4483-4486. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797265>.
414. Vallius T, Hynninen J, Auranen A, et al. Serum HE4 and CA125 as predictors of response and outcome during neoadjuvant chemotherapy of advanced high-grade serous ovarian cancer. *Tumour Biol* 2014;35:12389-12395. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190018>.
415. Piovano E, Attamante L, Macchi C, et al. The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1359-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054447>.
416. Braicu EI, Chekerov R, Richter R, et al. HE4 expression in plasma correlates with surgical outcome and overall survival in patients with first ovarian cancer relapse. *Ann Surg Oncol* 2014;21:955-962. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217786>.
417. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2013;128:579-583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220563>.
418. Kong SY, Han MH, Yoo HJ, et al. Serum HE4 level is an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1707-1712. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833668>.
419. Trudel D, Tetu B, Gregoire J, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) and ovarian cancer prognosis. *Gynecol Oncol* 2012;127:511-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22967799>.
420. Chudecka-Glaz A, Rzepka-Gorska I, Wojciechowska I. Human epididymal protein 4 (HE4) is a novel biomarker and a promising prognostic factor in ovarian cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012;33:382-390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091895>.
421. Schummer M, Drescher C, Forrest R, et al. Evaluation of ovarian cancer remission markers HE4, MMP7 and Mesothelin by comparison to the established marker CA125. *Gynecol Oncol* 2012;125:65-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155417>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

422. Plotti F, Capriglione S, Terranova C, et al. Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer? *Tumour Biol* 2012;33:2117-2123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875782>.
423. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, Jakobsen A. Prognostic impact of prechemotherapy serum levels of HER2, CA125, and HE4 in ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1040-1047. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21738039>.
424. Paek J, Lee SH, Yim GW, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:338-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683503>.
425. Ferraro S, Robbiani C, Tosca N, et al. Serum human epididymis protein 4 vs. carbohydrate antigen 125 in ovarian cancer follow-up. *Clin Biochem* 2018;60:84-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30125544>.
426. Aarenstrup Karlsen M, Hogdall C, Nedergaard L, et al. HE4 as a predictor of adjuvant chemotherapy resistance and survival in patients with epithelial ovarian cancer. *APMIS* 2016;124:1038-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859687>.
427. Kaijser J, Van Belle V, Van Gorp T, et al. Prognostic value of serum HE4 levels and risk of ovarian malignancy algorithm scores at the time of ovarian cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1173-1180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24987915>.
428. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2938-2943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617525>.
429. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372871>.
430. Loh AH, Gee KW, Chua JH. Diagnostic accuracy of preoperative alpha-fetoprotein as an ovarian tumor marker in children and adolescents: not as good as we thought? *Pediatr Surg Int* 2013;29:709-713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23653236>.
431. Chow SN, Yang JH, Lin YH, et al. Malignant ovarian germ cell tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:151-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8735296>.
432. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4862-4866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050871>.
433. Gregory JJ, Jr., Finlay JL. Alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin: their clinical significance as tumour markers. *Drugs* 1999;57:463-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235686>.
434. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2000;18:832-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673525>.
435. Kawai M, Furuhashi Y, Kano T, et al. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;39:160-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699854>.
436. Madenci AL, Vandewalle RJ, Dieffenbach BV, et al. Multicenter pre-operative assessment of pediatric ovarian malignancy. *J Pediatr Surg* 2019;54:1921-1925. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30867096>.
437. Capito C, Arnaud A, Hameury F, et al. Dysgerminoma and gonadal dysgenesis: the need for a new diagnosis tree for suspected ovarian tumours. *J Pediatr Urol* 2011;7:367-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402494>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

438. Lim FK, Chanrachakul B, Chong SM, Ratnam SS. Malignant ovarian germ cell tumours: experience in the National University Hospital of Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:657-661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9919335>.
439. Heifetz SA, Cushing B, Giller R, et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1115-1124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9737245>.
440. de la Motte Rouge T, Pautier P, Genestie C, et al. Prognostic significance of an early decline in serum alpha-fetoprotein during chemotherapy for ovarian yolk sac tumors. *Gynecol Oncol* 2016;142:452-457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401840>.
441. Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States. *J Clin Oncol* 2015;33:195-201. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452439>.
442. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000;18:3809-3818. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078494>.
443. Frazier AL, Rumcheva P, Olson T, et al. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:746-751. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085675>.
444. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998;16:702-706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469360>.
445. Lopes LF, Macedo CR, Aguiar Sdos S, et al. Lowered Cisplatin Dose and No Bleomycin in the Treatment of Pediatric Germ Cell Tumors: Results of the GCT-99 Protocol From the Brazilian Germ Cell Pediatric Oncology Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2016;34:603-610. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729441>.
446. Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, et al. Ascitic positive cytology and intraperitoneal metastasis in ovarian dysgerminoma. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22:89-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624900>.
447. Schwartz PE, Morris JM. Serum lactic dehydrogenase: a tumor marker for dysgerminoma. *Obstet Gynecol* 1988;72:511-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3405571>.
448. Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:465-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395845>.
449. Pashankar F, Frazier AL, Kralo M, et al. Treatment of refractory germ cell tumors in children with paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin: A report from the Children's Oncology Group AGCT0521 study. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29697191>.
450. Marina NM, Cushing B, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2137-2143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561269>.
451. Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

cancer group. Am J Obstet Gynecol 1999;181:353-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10454682>.

452. Zhang X, Shen D, Wang Y. Detection of the DICER1 hotspot mutation alongside immunohistochemical analysis may provide a better diagnostic measure for ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. Pathol Res Pract 2018;214:1370-1375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30072170>.

453. Kitamura S, Abiko K, Matsumura N, et al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective study of 30 cases with respect to the expression of steroid synthesis enzymes. J Gynecol Oncol 2017;28:e31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541629>.

454. Haltia UM, Hallamaa M, Tapper J, et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Mullerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. Gynecol Oncol 2017;144:83-89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871721>.

455. Lim D, Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances. Pathology 2018;50:178-189. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275930>.

456. Rabban JT, Zaloudek CJ. A practical approach to immunohistochemical diagnosis of ovarian germ cell tumors and sex cord-stromal tumors. Histopathology 2013;62:71-88. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240671>.

457. Kondi-Pafiti A, Grapsa D, Kairi-Vassilatou E, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 21 cases. Eur J Gynaecol Oncol 2010;31:94-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20349790>.

458. Koulouris CR, Penson RT. Ovarian stromal and germ cell tumors. Semin Oncol 2009;36:126-136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332247>.

459. Jamieson S, Fuller PJ. Management of granulosa cell tumour of the ovary. Curr Opin Oncol 2008;20:560-564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106661>.

460. McCluggage WG, Young RH. Ovarian sertoli-leydig cell tumors with pseudoendometrioid tubules (pseudoendometrioid sertoli-leydig cell tumors). Am J Surg Pathol 2007;31:592-597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414107>.

461. McCluggage WG, Young RH. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. Semin Diagn Pathol 2005;22:3-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16512597>.

462. Farkkila A, Koskela S, Bryk S, et al. The clinical utility of serum anti-Mullerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors--A comparative study with inhibin B. Int J Cancer 2015;137:1661-1671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25808251>.

463. Brown J, Brady WE, Schink J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord-stromal ovarian tumors: results of a phase 2 trial of the Gynecologic Oncology Group. Cancer 2014;120:344-351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166194>.

464. Kottarakkil VD, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent advances in granulosa cell tumor ovary: a review. Indian J Surg Oncol 2013;4:37-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24426698>.

465. Lyubimova NV, Beyshembaev AM, Kushlinskiy DN, et al. Granulosa cell tumors of the ovary and inhibin B. Bull Exp Biol Med 2011;150:635-638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235403>.

466. Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. Gynecol Oncol 2007;105:365-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306349>.

467. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol 2003;21:1180-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637488>.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

468. Burton ER, Brady M, Homesley HD, et al. A phase II study of paclitaxel for the treatment of ovarian stromal tumors: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2016;140:48-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26616224>.

469. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882434>.

470. Brown J, Friedlander M, Backes FJ, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S48-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341580>.

471. Nolen BM, Lokshin AE. Protein biomarkers of ovarian cancer: the forest and the trees. *Future Oncol* 2012;8:55-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149035>.

472. Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, et al. Protein expression levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in Danish ovarian cancer patients: from the Danish 'MALOVA'ovarian cancer study. *Pathology* 2008;40:487-492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18604735>.

473. Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K, et al. Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 1996;62:67-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690294>.

474. Tholander B, Taube A, Lindgren A, et al. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase in patients with ovarian carcinoma: influence of histological type, grade of differentiation, and clinical stage of disease. *Gynecol Oncol* 1990;39:26-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227570>.

475. Tholander B, Taube A, Lindgren A, et al. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase, in patients with ovarian carcinoma, borderline tumors, or benign adnexal masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1990;39:16-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227569>.

476. Lenehan PM, Dembo AJ, Miceli PN, et al. Clinical correlations of carcinoembryonic antigen in post-operative patients with epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* 1986;7:389-405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3576083>.

477. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. Combined evaluation of some tumor associated antigens in the monitoring of integrated surgical and chemotherapeutic treatment of epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1986;7:200-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3465535>.

478. Buamah PK, Rake MO, Drake SR, Skillen AW. Serum CA 12-5 concentrations and CA 12-5/CEA ratios in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1990;44:97-99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2355747>.

479. Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumour Biol* 1992;13:18-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1589694>.

480. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol* 2016;143:3-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27650684>.

481. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386:249-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26002111>.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

482. Onda T, Satoh T, Saito T, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer* 2016;64:22-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27323348>.
483. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818904>.
484. Casper S, van Nagell JR, Jr., Powell DF, et al. Immunohistochemical localization of tumor markers in epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:154-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6202143>.
485. Song T, Lee DH, Jung YW, et al. Elevated Preoperative CA125 or CA19-9 in Borderline Ovarian Tumors: Could It Be Suggestive of Advanced Stage or a Poor Prognosis? *Gynecol Obstet Invest* 2018;83:45-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28571024>.
486. Tanaka YO, Okada S, Satoh T, et al. Differentiation of epithelial ovarian cancer subtypes by use of imaging and clinical data: a detailed analysis. *Cancer Imaging* 2016;16:3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26873307>.
487. Cho HY, Kyung MS. Serum CA19-9 as a predictor of malignancy in primary ovarian mucinous tumors: a matched case-control study. *Med Sci Monit* 2014;20:1334-1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073801>.
488. Engelen MJ, de Brujin HW, Hollema H, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2000;78:16-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10873403>.
489. Kudoh K, Kikuchi Y, Kita T, et al. Preoperative determination of several serum tumor markers in patients with primary epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:52-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9852392>.
490. Kelly PJ, Archbold P, Price JH, et al. Serum CA19.9 levels are commonly elevated in primary ovarian mucinous tumours but cannot be used to predict the histological subtype. *J Clin Pathol* 2010;63:169-173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154039>.
491. Santotoribio JD, Garcia-de la Torre A, Canavate-Solano C, et al. Cancer antigens 19.9 and 125 as tumor markers in patients with mucinous ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;37:26-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048105>.
492. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992;44:147-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312052>.
493. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. Correlation of CA125 and CA19-9 serum levels with clinical course and second-look findings in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987;28:278-283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3479380>.
494. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992;44:155-160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1544592>.
495. Uccella S, Mele MC, Quaglia L, et al. Assessment of preoperative nutritional status using BIA-derived phase angle (PhA) in patients with advanced ovarian cancer: Correlation with the extent of cytoreduction and complications. *Gynecol Oncol* 2018;149:263-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550182>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

496. Feng Z, Wen H, Ju X, et al. The preoperative prognostic nutritional index is a predictive and prognostic factor of high-grade serous ovarian cancer. *BMC Cancer* 2018;18:883. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30200903>.
497. Conrad LB, Awdeh H, Acosta-Torres S, et al. Pre-operative core muscle index in combination with hypoalbuminemia is associated with poor prognosis in advanced ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2018;117:1020-1028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29409111>.
498. Kumar A, Torres ML, Cliby WA, et al. Inflammatory and Nutritional Serum Markers as Predictors of Peri-operative Morbidity and Survival in Ovarian Cancer. *Anticancer Res* 2017;37:3673-3677. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28668859>.
499. Langstraat C, Cliby WA. Considerations in the surgical management of ovarian cancer in the elderly. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:12-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197271>.
500. Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, Manahan KJ. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106:128-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466363>.
501. Alphs HH, Zahurak ML, Bristow RE, Diaz-Montes TP. Predictors of surgical outcome and survival among elderly women diagnosed with ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1048-1053. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876237>.
502. Gupta D, Lis CG, Vashi PG, Lammersfeld CA. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2010;18:373-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484479>.
503. Laky B, Janda M, Bauer J, et al. Malnutrition among gynaecological cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:642-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021596>.
504. Santoso JT, Cannada T, O'Farrel B, et al. Subjective versus objective nutritional assessment study in women with gynecological cancer: a prospective cohort trial. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:220-223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086719>.
505. Fuchs-Tarlovsky V, Alvarez-Altamirano K, Turquie-Sacal D, et al. Nutritional status and body composition are already affected before oncology treatment in ovarian cancer. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22:426-430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945413>.
506. Torres ML, Hartmann LC, Cliby WA, et al. Nutritional status, CT body composition measures and survival in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:548-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523419>.
507. Yim GW, Eoh KJ, Kim SW, et al. Malnutrition Identified by the Nutritional Risk Index and Poor Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *Nutr Cancer* 2016;68:772-779. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044606>.
508. Kathiresan AS, Brookfield KF, Schuman SI, Lucci JA, 3rd. Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:445-451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803205>.
509. Rinninella E, Fagotti A, Cintori M, et al. Skeletal muscle mass as a prognostic indicator of outcomes in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:654-663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32241875>.
510. Purcell SA, Elliott SA, Kroenke CH, et al. Impact of Body Weight and Body Composition on Ovarian Cancer Prognosis. *Curr Oncol Rep* 2016;18:8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769113>.
511. Nordhausen K, Solass W, Demtroeder C, et al. Cachexia-anorexia syndrome in patients with peritoneal metastasis: an observational study. *Pleura Peritoneum* 2016;1:57-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911608>.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

PLEASE NOTE that use of this NCCN Content is governed by the End-User License Agreement, and you MAY NOT distribute this Content or use it with any artificial intelligence model or tool.  
Printed by Eliya Shachar on 10/6/2025 1:21:47 PM. Copyright © 2025 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

512. Mardas M, Jamka M, Madry R, et al. Dietary habits changes and quality of life in patients undergoing chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2015;23:1015-1023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25270849>.
513. Aust S, Knogler T, Pils D, et al. Skeletal Muscle Depletion and Markers for Cancer Cachexia Are Strong Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. *PLoS One* 2015;10:e0140403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457674>.
514. Asher V, Lee J, Bali A. Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer. *Med Oncol* 2012;29:2005-2009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735143>.
515. Miao Y, Li S, Yan Q, et al. Prognostic Significance of Preoperative Prognostic Nutritional Index in Epithelial Ovarian Cancer Patients Treated with Platinum-Based Chemotherapy. *Oncol Res Treat* 2016;39:712-719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27855385>.
516. Dai Y, Liu M, Lei L, Lu S. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e21840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32957308>.
517. Santoso JT, Canada T, Latson B, et al. Prognostic nutritional index in relation to hospital stay in women with gynecologic cancer. *Obstet Gynecol* 2000;95:844-846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831978>.
518. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, et al. Nutritional assessment: a comparison of clinical judgement and objective measurements. *N Engl J Med* 1982;306:969-972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6801515>.
519. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:779-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12122555>.
520. Hirsch S, de Obaldia N, Petermann M, et al. Subjective global assessment of nutritional status: further validation. *Nutrition* 1991;7:35-37; discussion 37-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1802183>.
521. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984;85:1001-1005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6438478>.
522. Chantragawee C, Achariyapota V. Utilization of a Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment in Detecting a Malnourished Status in Gynecologic Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:4401-4404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797251>.
523. Komura N, Mabuchi S, Yokoi E, et al. Prognostic significance of the pretreatment prognostic nutritional index in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget* 2019;10:3605-3613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31217896>.
524. Aletti GD, Garbi A, Messori P, et al. Multidisciplinary approach in the management of advanced ovarian cancer patients: A personalized approach. Results from a specialized ovarian cancer unit. *Gynecol Oncol* 2017;144:468-473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117100>.
525. Urbano-Ruiz A, Soares JM, Jr., da Motta EV, et al. When to perform palliative surgery in the treatment of ovarian cancer: a brief review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013;34:532-534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24601045>.
526. Schorge JO, Bradford LS, Del Carmen MG. Primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: Is it the past, present, or future? *Clin Adv Hematol Oncol* 2011;9:912-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252659>.



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

527. Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S14-19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341574>.
528. Tewari KS, Java JJ, Eskander RN, et al. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 2016;27:114-121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487588>.
529. Timmermans M, van der Aa MA, Lalising RI, et al. Interval between debulking surgery and adjuvant chemotherapy is associated with overall survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2018;150:446-450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30001834>.
530. Wilailak S, Chan KK, Chen CA, et al. Distinguishing benign from malignant pelvic mass utilizing an algorithm with HE4, menopausal status, and ultrasound findings. *J Gynecol Oncol* 2015;26:46-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25310857>.
531. Nohuz E, De Simone L, Chene G. Reliability of IOTA score and ADNEX model in the screening of ovarian malignancy in postmenopausal women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019;48:103-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29709594>.
532. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014;349:g5920. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320247>.
533. Al-Asadi JN, Al-Maliki SK, Al-Dahhhan F, et al. The accuracy of risk malignancy index in prediction of malignancy in women with adnexal mass in Basrah, Iraq. *Niger J Clin Pract* 2018;21:1254-1259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30297555>.
534. Dora SK, Dandapat AB, Pande B, Hota JP. A prospective study to evaluate the risk malignancy index and its diagnostic implication in patients with suspected ovarian mass. *J Ovarian Res* 2017;10:55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806987>.
535. Abdulrahman GO, Jr., McKnight L, Lutchman Singh K. The risk of malignancy index (RMI) in women with adnexal masses in Wales. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53:376-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286794>.
536. Karlsen MA, Sandhu N, Hogdall C, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2012;127:379-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835718>.
537. Hakansson F, Hogdall EV, Nedergaard L, et al. Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with a pelvic mass. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:496-502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22229703>.
538. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, et al. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:163-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19327881>.
539. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93:448-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10074998>.
540. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME, et al. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol* 2007;110:841-848. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906018>.
541. Whitney CW, Spiro N. Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

542. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology), 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075-1099.
543. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet 2001;357:176-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11213094>.
544. Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. Adv Anat Pathol 2007;14:149-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452813>.
545. Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. Am J Surg Pathol 2003;27:281-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12604884>.
546. Kim KA, Park CM, Lee JH, et al. Benign ovarian tumors with solid and cystic components that mimic malignancy. AJR Am J Roentgenol 2004;182:1259-1265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15100129>.
547. Amin M, Greene F, Edge S. AJCC Staging Manual, 8th edition: Springer International Publishing; 2017:1-1024.
548. Meinholt-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. Arch Gynecol Obstet 2016;293:695-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26894303>.
549. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. Pathology 2011;43:420-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716157>.
550. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.
551. Kobel M, Kaloger SE, Huntsman DG, et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. Int J Gynecol Pathol 2010;29:203-211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20407318>.
552. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. Int J Gynecol Pathol 2004;23:41-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668549>.
553. Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ, et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. Exp Mol Pathol 2013;95:235-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965232>.
554. Vereczkey I, Serester O, Dobos J, et al. Molecular characterization of 103 ovarian serous and mucinous tumors. Pathol Oncol Res 2011;17:551-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136228>.
555. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, et al. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. J Obstet Gynaecol Can 2014;36:133-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518912>.
556. Zeppernick F, Meinholt-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. Arch Gynecol Obstet 2014;290:839-842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25082067>.
557. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet 2014;124:1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219974>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

558. Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009;16:267-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700937>.
559. Malpica A, Deavers MT, Tornos C, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1168-1174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667538>.
560. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004;28:496-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15087669>.
561. Meinholt-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. *Oncogene* 2005;24:1053-1065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558012>.
562. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 2015;28:1101-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089092>.
563. Jin Z, Ogata S, Tamura G, et al. Carcinosarcomas (malignant mullerian mixed tumors) of the uterus and ovary: a genetic study with special reference to histogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:368-373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501818>.
564. Kounelis S, Jones MW, Papadaki H, et al. Carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumors) of the female genital tract: comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. *Hum Pathol* 1998;29:82-87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445138>.
565. Menon S, Deodhar K, Rekhi B, et al. Clinico-pathological spectrum of primary ovarian malignant mixed mullerian tumors (OMMMT) from a tertiary cancer institute: A series of 27 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2013;56:365-371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441223>.
566. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S55-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341582>.
567. Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y, et al. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma. *Nat Commun* 2019;10:4965. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31672974>.
568. Pang A, Carbini M, Moreira AL, Maki RG. Carcinosarcomas and Related Cancers: Tumors Caught in the Act of Epithelial-Mesenchymal Transition. *J Clin Oncol* 2018;36:210-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29220296>.
569. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1996;20:277-285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772780>.
570. Zhao S, Bellone S, Lopez S, et al. Mutational landscape of uterine and ovarian carcinosarcomas implicates histone genes in epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:12238-12243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27791010>.
571. Assem H, Rambau PF, Lee S, et al. High-grade Endometrioid Carcinoma of the Ovary: A Clinicopathologic Study of 30 Cases. *Am J Surg Pathol* 2018;42:534-544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29309296>.
572. Madore J, Ren F, Filali-Mouhim A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. *J Pathol* 2010;220:392-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19967725>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

573. Yamashita Y, Nagasaka T, Naiki-Ito A, et al. Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2015;28:111-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721826>.
574. Bruls J, Simons M, Overbeek LI, et al. A national population-based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. *Virchows Arch* 2015;467:79-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894432>.
575. McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. *Histopathology* 2005;47:231-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115224>.
576. de Waal YR, Thomas CM, Oei AL, et al. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1160-1165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823050>.
577. Strickland S, Wasserman JK, Giassi A, et al. Immunohistochemistry in the diagnosis of mucinous neoplasms involving the ovary: the added value of SATB2 and biomarker discovery through protein expression database mining. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:191-208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535987>.
578. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:945-952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683400>.
579. Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341587>.
580. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>.
581. Erickson BK, Martin JY, Shah MM, et al. Reasons for failure to deliver National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-adherent care in the treatment of epithelial ovarian cancer at an NCCN cancer center. *Gynecol Oncol* 2014;133:142-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24517876>.
582. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, et al. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J Am Coll Surg* 2015;220:940-950. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840536>.
583. van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer* 2013;49:3191-3201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850170>.
584. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:3468-3493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32790492>.
585. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35:96-112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034065>.
586. Hay CM, Lefkowitz C, Crowley-Matoka M, et al. Strategies for introducing outpatient specialty palliative care in gynecologic oncology. *J Oncol Pract* 2017;13:e712-e720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28763259>.
587. Cliby WA, Powell MA, Al-Hammadi N, et al. Ovarian cancer in the United States: contemporary patterns of care associated with improved survival. *Gynecol Oncol* 2015;136:11-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449311>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

588. Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS. Current surgical management of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:93-109.

Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244664](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244664).

589. Whitney CW, Spires N. Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2009.

590. Ulrich U, Paulus W, Schneider A, Keckstein J. Laparoscopic surgery for complex ovarian masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:373-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924632>.

591. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1614-1619. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15902166](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15902166).

592. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2012-2019. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437497](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437497).

593. Park JY, Bae J, Lim MC, et al. Laparoscopic and laparotomic staging in stage I epithelial ovarian cancer: a comparison of feasibility and safety. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1202-1209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284455>.

594. Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843688>.

595. Colomer AT, Jimenez AM, Bover Barcelo MI. Laparoscopic treatment and staging of early ovarian cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:414-419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539090>.

596. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, et al. Should adnexal mass size influence surgical approach? A series of 186 laparoscopically managed

large adnexal masses. *BJOG* 2008;115:1020-1027. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18651883>.

597. Nezhat FR, DeNoble SM, Liu CS, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging and debulking of apparent advanced stage ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *JSLS* 2010;14:155-168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932362>.

598. Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C, et al. Surgical management of a suspicious adnexal mass: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;126:149-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22522189>.

599. Brockbank EC, Harry V, Kolomainen D, et al. Laparoscopic staging for apparent early stage ovarian or fallopian tube cancer. First case series from a UK cancer centre and systematic literature review. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:912-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721765>.

600. Park HJ, Kim DW, Yim GW, et al. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:58 e51-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23583213>.

601. Gouy S, Belghiti J, Uzan C, et al. Accuracy and reproducibility of the peritoneal cancer index in advanced ovarian cancer during laparoscopy and laparotomy. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1699-1703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100589>.

602. Fanning J, Kesterson J, Benton A, et al. Laparoscopy-assisted supracervical hysterectomy for ovarian cancer: cervical recurrence. *JSLS* 2014;18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392621>.

603. Favero G, Maceroux N, Pfiffer T, et al. Oncologic concerns regarding laparoscopic cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. *Oncology* 2015;89:159-166. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25968072>.



# National Comprehensive Cancer Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

604. Lu Q, Qu H, Liu C, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of apparent early ovarian cancer: 13-year experience. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196468>.
605. Li T, Tan J, Cohen P. A novel surgical technique for the large ovarian cystic mass - combined mini-laparotomy and laparoscopy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;37:766-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29943917>.
606. Gueli Alletti S, Petrillo M, Vizzielli G, et al. Minimally invasive versus standard laparotomic interval debulking surgery in ovarian neoplasm: A single-institution retrospective case-control study. *Gynecol Oncol* 2016;143:516-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27769526>.
607. Gueli Alletti S, Bottoni C, Fanfani F, et al. Minimally invasive interval debulking surgery in ovarian neoplasm (MISSION trial-NCT02324595): a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:e501-503 e506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26529370>.
608. Gallotta V, Ghezzi F, Vizza E, et al. Laparoscopic management of ovarian cancer patients with localized carcinomatosis and lymph node metastases: results of a retrospective multi-institutional series. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:590-596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26872630>.
609. Tozzi R, Gubbala K, Majd HS, Campanile RG. Interval laparoscopic en-bloc resection of the pelvis (L-EnBRP) in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer: description of the technique and surgical outcomes. *Gynecol Oncol* 2016;142:477-483. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27450637>.
610. Bogani G, Borghi C, Ditto A, et al. Impact of surgical route in influencing the risk of lymphatic complications after ovarian cancer staging. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:739-746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347880>.
611. Bogani G, Borghi C, Leone Roberti Maggiore U, et al. Minimally invasive surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:552-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223182>.
612. Melamed A, Keating NL, Clemmer JT, et al. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:50 e51-50 e12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567562>.
613. Gallotta V, Cicero C, Conte C, et al. Robotic versus laparoscopic staging for early ovarian cancer: a case-matched control study. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:293-298. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856387>.
614. Ditto A, Bogani G, Martinelli F, et al. Minimally invasive surgical staging for ovarian carcinoma: a propensity-matched comparison with traditional open surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:98-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27702704>.
615. Radosa JC, Radosa MP, Schweitzer PA, et al. Report of the survey on current opinions and practice of German Society for Gynecologic Endoscopy (AGE) members regarding the laparoscopic treatment of ovarian malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:1255-1264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29520665>.
616. Ceccaroni M, Roviglione G, Bruni F, et al. Laparoscopy for primary cytoreduction with multivisceral resections in advanced ovarian cancer: prospective validation. "The times they are a-changin"? *Surg Endosc* 2018;32:2026-2037. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29052073>.
617. Jochum F, Vermel M, Faller E, et al. Three and five-year mortality in ovarian cancer after minimally invasive compared to open surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32759715>.
618. Gueli Alletti S, Capozzi VA, Rosati A, et al. Laparoscopy vs. laparotomy for advanced ovarian cancer: a systematic review of the



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

literature. *Minerva Med* 2019;110:341-357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31124636>.

619. Cardenas-Goicoechea J, Wang Y, McGorray S, et al. Minimally invasive interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg* 2019;13:23-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29992404>.

620. Behbehani S, Suarez-Salvador E, Buras M, et al. Mortality rates in laparoscopic and robotic gynecologic oncology surgery: a systemic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;26:1253-1267 e1254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31279137>.

621. Lecuru F, Desfeux P, Camatte S, et al. Impact of initial surgical access on staging and survival of patients with stage I ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:87-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445616>.

622. Bogani G, Cromi A, Serati M, et al. Laparoscopic and open abdominal staging for early-stage ovarian cancer: our experience, systematic review, and meta-analysis of comparative studies. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1241-1249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054448>.

623. Gallotta V, Fagotti A, Fanfani F, et al. Laparoscopic surgical management of localized recurrent ovarian cancer: a single-institution experience. *Surg Endosc* 2014;28:1808-1815. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414460>.

624. Minig L, Saadi J, Patrono MG, et al. Laparoscopic surgical staging in women with early stage epithelial ovarian cancer performed by recently certified gynecologic oncologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;201:94-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27086268>.

625. Xiong W, Cao LL, Jiang LP, et al. [Clinical comparative analysis of comprehensive laparoscopic and laparotomic staging of early-stage epithelial ovarian cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2017;52:103-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28253573>.

626. Liu CS, Nagarsheth NP, Nezhat FR. Laparoscopy and ovarian cancer: a paradigm change in the management of ovarian cancer? *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:250-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321390>.

627. Mori KM, Neubauer NL. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:312982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997959>.

628. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:642 e641-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801470>.

629. Fagotti A, Fanfani F, Vizzielli G, et al. Should laparoscopy be included in the work-up of advanced ovarian cancer patients attempting interval debulking surgery? *Gynecol Oncol* 2010;116:72-77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846211>.

630. Rutten MJ, Gaarenstroom KN, Van Gorp T, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients (LapOvCa-trial): a multicentre randomized controlled study. *BMC Cancer* 2012;12:31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264278>.

631. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. *Gynecol Oncol* 2013;131:341-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938372>.

632. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:462 e461-462 e411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891632>.

633. Vizzielli G, Costantini B, Tortorella L, et al. Influence of intraperitoneal dissemination assessed by laparoscopy on prognosis of advanced ovarian cancer: an exploratory analysis of a single-institution experience. *Ann*



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

Surg Oncol 2014;21:3970-3977. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849521>.

634. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2017;35:613-621. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029317>.

635. Tomar TS, Nair RP, Sambasivan S, et al. Role of laparoscopy in predicting surgical outcomes in patients undergoing interval cytoreduction surgery for advanced ovarian carcinoma: A prospective validation study. Indian J Cancer 2017;54:550-555. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29798957>.

636. van de Vrie R, van Meurs HS, Rutten MJ, et al. Cost-effectiveness of laparoscopy as diagnostic tool before primary cytoreductive surgery in ovarian cancer. Gynecol Oncol 2017;146:449-456. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28645428>.

637. Fleming ND, Nick AM, Coleman RL, et al. Laparoscopic surgical algorithm to triage the timing of tumor reductive surgery in advanced ovarian cancer. Obstet Gynecol 2018;132:545-554. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30095787>.

638. Greggi S, Falcone F, Scaffa C, et al. Evaluation of surgical resection in advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: laparoscopic assessment. A European Network of Gynaecological Oncology Trial (ENGOT) group survey. Int J Gynecol Cancer 2020;30:819-824. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32354792>.

639. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. Eur J Cancer 2016;59:22-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26998845>.

640. Liu EL, Mi RR, Wang DH, et al. Application of combined intraperitoneal and intravenous neoadjuvant chemotherapy in senile patients with advanced ovarian cancer and massive ascites. Eur J Gynaecol Oncol 2017;38:209-213. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29953782>.

641. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. N Engl J Med 2018;378:400-401. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29365297>.

642. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2018;36:1994-2001. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29620997>.

643. Schuring AN, Fehm T, Behringer K, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. Arch Gynecol Obstet 2018;297:241-255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29177593>.

644. Liu D, Cai J, Gao A, et al. Fertility sparing surgery vs radical surgery for epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of overall survival and disease-free survival. BMC Cancer 2020;20:320. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293358>.

645. Nasioudis D, Mulugeta-Gordon L, McMinn E, et al. Fertility sparing surgery for patients with FIGO stage I clear cell ovarian carcinoma: a database analysis and systematic review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2020;30:1372-1377. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32847998>.

646. Yoshihara M, Kajiyama H, Tamauchi S, et al. Prognostic factors and effects of fertility-sparing surgery in women of reproductive age with ovarian clear-cell carcinoma: a propensity score analysis. J Gynecol Oncol 2019;30:e102. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31576693>.

647. Kajiyama H, Yoshihara M, Tamauchi S, et al. Fertility-Sparing surgery for young women with ovarian endometrioid carcinoma: a multicenteric



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

comparative study using inverse probability of treatment weighting. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X 2019;4:100071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31517302>.

648. Hedback NE, Karlsen MA, Hogdall CK, Rosendahl M. Survival of selected patients with ovarian cancer treated with fertility-sparing surgery. Reprod Biomed Online 2018;37:71-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29685481>.

649. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, et al. Could fertility-sparing surgery be considered for women with early stage ovarian clear cell carcinoma? J Gynecol Oncol 2017;28:e71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758377>.

650. Melamed A, Rizzo AE, Nitecki R, et al. All-cause mortality after fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2017;130:71-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28594773>.

651. Jiang X, Yang J, Yu M, et al. Oncofertility in patients with stage I epithelial ovarian cancer: fertility-sparing surgery in young women of reproductive age. World J Surg Oncol 2017;15:154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806962>.

652. Fruscio R, Ceppi L, Corso S, et al. Long-term results of fertility-sparing treatment compared with standard radical surgery for early-stage epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 2016;115:641-648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27537385>.

653. Crafton SM, Cohn DE, Llamocca EN, et al. Fertility-sparing surgery and survival among reproductive-age women with epithelial ovarian cancer in 2 cancer registries. Cancer 2020;126:1217-1224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31774553>.

654. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. Gynecol Oncol 2009;113:75-82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171373>.

655. Song T, Choi CH, Park HS, et al. Fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: oncologic safety and reproductive outcomes. Int J Gynecol Cancer 2011;21:640-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543929>.

656. Sun H, Chen X, Zhu T, et al. Age-dependent difference in impact of fertility preserving surgery on disease-specific survival in women with stage I borderline ovarian tumors. J Ovarian Res 2018;11:54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29958541>.

657. Johansen G, Dahm-Kahler P, Staf C, et al. Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile-age women treated with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: a prospective nationwide population-based study. Fertil Steril 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32977941>.

658. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. Gynecol Oncol 2007;104:396-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030354>.

659. Lee IH, Choi CH, Hong DG, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. J Gynecol Oncol 2011;22:188-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998762>.

660. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. Br J Cancer 2013;109:29-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756859>.

661. Neeyalavira V, Suprasert P. Outcomes of malignant ovarian germ-cell tumors treated in Chiang Mai University Hospital over a nine year period. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:4909-4913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998562>.

662. Shim SH, Lee SJ, Kim DY, et al. A long-term follow-up study of 91 cases with ovarian granulosa cell tumors. Anticancer Res 2014;34:1001-1010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511046>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

663. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, et al. Management and prognosis of ovarian yolk sac tumors; an analysis of the National Cancer Data Base. *Gynecol Oncol* 2017;147:296-301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803748>.
664. Turkmen O, Karalok A, Basaran D, et al. Fertility-sparing surgery should be the standard treatment in patients with malignant ovarian germ cell tumors. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2017;6:270-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28085535>.
665. Bergamini A, Ferrandina G, Candiani M, et al. Laparoscopic surgery in the treatment of stage I adult granulosa cells tumors of the ovary: results from the MITO-9 study. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:766-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29576462>.
666. Bergamini A, Cormio G, Ferrandina G, et al. Conservative surgery in stage I adult type granulosa cells tumors of the ovary: results from the MITO-9 study. *Gynecol Oncol* 2019;154:323-327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189500>.
667. Wang D, Cao D, Jia C, et al. Analysis of oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery in apparent stage I adult ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2018;151:275-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219238>.
668. Boyraz G, Durmus Y, Cicin I, et al. Prognostic factors and oncological outcomes of ovarian yolk sac tumors: a retrospective multicentric analysis of 99 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300:175-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982145>.
669. Hu T, Fang Y, Sun Q, et al. Clinical management of malignant ovarian germ cell tumors: a 26-year experience in a tertiary care institution. *Surg Oncol* 2019;31:8-13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31446304>.
670. Yang ZJ, Liu ZC, Wei RJ, Li L. An analysis of prognostic factors in patients with ovarian malignant germ cell tumors who are treated with fertility-preserving surgery. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81:1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25967958>.
671. Nasioudis D, Mastroyannis SA, Latif NA, Ko EM. Trends in the surgical management of malignant ovarian germcell tumors. *Gynecol Oncol* 2020;157:89-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32008791>.
672. Yang ZJ, Wei RJ, Li L. [Prognostic factors analysis in patients with ovarian malignant germ cell tumor treated with fertility-preserving surgery]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012;47:898-904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23324188>.
673. Chan JK, Tewari KS, Waller S, et al. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors. *J Surg Oncol* 2008;98:111-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563734>.
674. Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA, et al. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1199-1204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823055>.
675. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468335>.
676. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2873-2883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617518>.
677. Wright JD, Shah M, Mathew L, et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2009;115:4118-4126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670446>.
678. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010;28:1727-1732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194858>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

679. Gershenson DM. Treatment of ovarian cancer in young women. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:65-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343230>.
680. Stier EA, Barakat RR, Curtin JP, et al. Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1996;87:737-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677077>.
681. Soper JT, Johnson P, Johnson V, et al. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992;80:949-953. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1333065>.
682. Schreuder HW, Patti J TO, Zweemer RP, et al. Increasing experience in laparoscopic staging of early ovarian cancer. *Gynecol Surg* 2012;9:89-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408578>.
683. Hengeveld EM, Zusterzeel PLM, Lajer H, et al. The value of surgical staging in patients with apparent early stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;154:308-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31230820>.
684. Babayeva A, Braicu EI, Grabowski JP, et al. Clinical outcome after completion surgery in patients with ovarian cancer: the charite experience. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1491-1497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30095708>.
685. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004;39:424-429; discussion 424-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017564>.
686. Mangili G, Sigismonti C, Lorusso D, et al. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I malignant ovarian germ cell tumors (MOGTs): the MITO-9 study. *Ann Oncol* 2017;28:333-338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27803008>.
687. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Significance of the complete surgical staging of stage I malignant ovarian germ cell tumors. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2982-2987. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27112586>.
688. Wang D, Zhu S, Jia C, et al. Role of staging surgery and adjuvant chemotherapy in adult patients with apparent stage I pure immature ovarian teratoma after fertility-sparing surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:664-669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179695>.
689. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870167>.
690. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1083-1090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890277>.
691. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-1244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189349>.
692. Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol* 2012;125:483-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366151>.
693. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD007372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2307372>.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

Rev 2011:CD007565. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833960>.

694. Schorge JO, Garrett LA, Goodman A. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: quo vadis? *Oncology (Williston Park)* 2011;25:928-934. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010391>.

695. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009;114:26-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395008>.

696. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:265-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937969>.

697. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:77-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394043>.

698. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:276-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063020>.

699. Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol* 2015;33:4138-4144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417001>.

700. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:666-682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353976>.

701. Barton DL, Loprinzi C, Gostout B. Current management of menopausal symptoms in cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:67-72, 74; discussion 75-66, 79-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11831612>.

702. Jenkins MR, Sikon AL. Update on nonhormonal approaches to menopausal management. *Cleve Clin J Med* 2008;75 Suppl 4:S17-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697262>.

703. Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 1999;86:1013-1018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10491528>.

704. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ* 1991;302:259-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1998789>.

705. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940979>.

706. Chiyoda T, Sakurai M, Satoh T, et al. Lymphadenectomy for primary ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2020;31:e67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32808497>.

707. Gu HF, Zhou Y, Li YX, et al. [Prognostic significance of systematic retroperitoneal lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer: a Meta-analysis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016;96:3020-3025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27760666>.

708. Ditto A, Martinelli F, Reato C, et al. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3849-3855. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22707110>.

709. Svolgaard O, Lidegaard O, Nielsen ML, et al. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

2014;93:256-260. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447203>.

710. Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, et al. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Clin Oncol* 2013;18:1107-1113. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073623>.

711. Lago V, Minig L, Fotopoulos C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: a comprehensive review. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1407-1414.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465900>.

712. Desteli GA, Gultekin M, Usubutun A, et al. Lymph node metastasis in grossly apparent clinical stage Ia epithelial ovarian cancer: Hacettepe experience and review of literature. *World J Surg Oncol* 2010;8:106.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21114870>.

713. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, et al. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. *Gynecol Oncol* 1995;56:328-337.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7705665>.

714. Scarabelli C, Gallo A, Visentin MC, et al. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients with no residual intraperitoneal disease. *Int J Gynecol Cancer* 1997;7:18-26.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12795800>.

715. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560-566. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840878>.

716. Dell' Anna T, Signorelli M, Benedetti-Panici P, et al. Systematic lymphadenectomy in ovarian cancer at second-look surgery: a randomised clinical trial. *Br J Cancer* 2012;107:785-792. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864456>.

717. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 2019;380:822-832. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30811909>.

718. du Bois A, Reuss A, Harter P, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol* 2010;28:1733-1739. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194855>.

719. Kim HS, Ju W, Jee BC, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:520-528. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686371>.

720. Zhou J, Shan G, Chen Y. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:718-726. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272175>.

721. Aletti GD, Powless C, Bakkum-Gamez J, et al. Pattern of retroperitoneal dissemination of primary peritoneum cancer: basis for rational use of lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2009;114:32-36.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361840>.

722. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007;106:69-74. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397910>.

723. Gourley C, Walker JL, Mackay HJ. Update on intraperitoneal chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:143-151. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249695>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

724. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394300>.
725. Cheng A, Li M, Kanis MJ, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;144:215-222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27889016>.
726. Feigenberg T, Covens A, Ghorab Z, et al. Is routine appendectomy at the time of primary surgery for mucinous ovarian neoplasms beneficial? *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1205-1209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835504>.
727. Lin JE, Seo S, Kushner DM, Rose SL. The role of appendectomy for mucinous ovarian neoplasms. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:46 e41-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117124>.
728. Winter WE, 3rd, Kucera PR, Rodgers W, et al. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002;100:671-676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383532>.
729. Jung HJ, Park JY, Kim DY, et al. Low value of staging in detecting extraovarian occult metastasis in mucinous borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1780-1783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32928923>.
730. Qian XQ, Hua XP, Wu JH, et al. Clinical Predictors of Recurrence and Prognostic Value of Lymph Node Involvement in the Serous Borderline Ovarian Tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:279-284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194193>.
731. Lou T, Yuan F, Feng Y, et al. The safety of fertility and ipsilateral ovary procedures for borderline ovarian tumors. *Oncotarget* 2017;8:115718-115729. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29383195>.
732. Chen X, Fang C, Zhu T, et al. Identification of factors that impact recurrence in patients with borderline ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2017;10:23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376898>.
733. Ureyen I, Karalok A, Tasçi T, et al. The Factors Predicting Recurrence in Patients With Serous Borderline Ovarian Tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:66-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26512785>.
734. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, et al. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Cancer* 2004;100:1145-1151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15022280>.
735. Bourdel N, Huchon C, Abdel WC, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;101966. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33144266>.
736. Trillsch F, Mahner S, Vettorazzi E, et al. Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): a subanalysis of the AGO ROBOT study. *Br J Cancer* 2015;112:660-666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25562434>.
737. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 2013;49:1905-1914. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490647>.
738. Querleu D, Papageorgiou T, Lambaudie E, et al. Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours: results of 30 cases initially presumed as stage IA borderline ovarian tumours. *BJOG* 2003;110:201-204. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12618166>.
739. Camatte S, Morice P, Thoury A, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer* 2004;40:1842-1849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15288285>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

740. Kristensen GS, Schleidermann D, Mogensen O, Jochumsen KM. The value of random biopsies, omentectomy, and hysterectomy in operations for borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:874-879. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844221>.

741. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, et al. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1999;85:905-911. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091769>.

742. Gungorduk K, Asicioglu O, Braicu EI, et al. The Impact of Surgical Staging on the Prognosis of Mucinous Borderline Tumors of the Ovaries: A Multicenter Study. *Anticancer Res* 2017;37:5609-5616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28982877>.

743. Bendifallah S, Nikpayam M, Ballester M, et al. New Pointers for Surgical Staging of Borderline Ovarian Tumors. *Ann Surg Oncol* 2016;23:443-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26442919>.

744. Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S, National Israel Ovarian Cancer G. The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2012;125:372-375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366596>.

745. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021-1027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2181310>.

746. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588360>.

747. Hogberg T, Glimelius B, Nygren P, Care SB-gSCoTAiH. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol* 2001;40:340-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441940>.

748. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995;6:887-893. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624291>.

749. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529343>.

750. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:113-125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529344>.

751. Trope C, Kaern J, Hogberg T, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000;11:281-288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811493>.

752. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-2505. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345884>.

753. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-2428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31851799>.

754. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

2019;381:2391-2402. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562799>.

755. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2403-2415. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562800>.

756. Fehr MK, Welter J, Sell W, et al. Sensor-controlled scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia in female cancer patients. *Curr Oncol* 2016;23:e576-e582. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28050147>.

757. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:396-405. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582486>.

758. Clamp AR, James EC, McNeish IA, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:2084-2095. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31791688>.

759. Blagden SP, Cook AD, Poole C, et al. Weekly platinum-based chemotherapy versus 3-weekly platinum-based chemotherapy for newly diagnosed ovarian cancer (ICON8): quality-of-life results of a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21:969-977. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32615110>.

760. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767092>.

761. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1020-1026. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948349>.

762. Harano K, Terauchi F, Katsumata N, et al. Quality-of-life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line treatment for stage II-IV ovarian cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016). *Ann Oncol* 2014;25:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356636>.

763. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;374:738-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933849>.

764. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3628-3635. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844495>.

765. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-1691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15547181>.

766. Neijt JP, Engelholm SA, Witteveen PO, et al. Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> over 3 hours) with cisplatin or carboplatin in previously untreated ovarian cancer: an interim analysis. *Semin Oncol* 1997;24:S15-36-S15-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9346220>.

767. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3084-3092. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963636>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

768. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860964>.

769. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1320-1329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12953086>.

770. Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, et al. Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel. *J Clin Oncol* 2006;24:579-586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446330>.

771. Hilpert F, du Bois A, Greimel ER, et al. Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged >or=70 years with advanced ovarian cancer--a study by the AGO OVÄR Germany. *Ann Oncol* 2007;18:282-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082513>.

772. Li L, Zhuang Q, Cao Z, et al. Paclitaxel plus nedaplatin vs. paclitaxel plus carboplatin in women with epithelial ovarian cancer: a multi-center, randomized, open-label, phase III trial. *Oncol Lett* 2018;15:3646-3652. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467885>.

773. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:505-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241653>.

774. Aravantinos G, Fountzilas G, Kosmidis P, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Ann Oncol*

2005;16:1116-1122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928071>.

775. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006;24:1127-1135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505432>.

776. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Cancer Intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1036-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882940>.

777. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27:1419-1425. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224846>.

778. Olawaiye AB, Java JJ, Krivak TC, et al. Does adjuvant chemotherapy dose modification have an impact on the outcome of patients diagnosed with advanced stage ovarian cancer? An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2018;151:18-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30135020>.

779. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer* 2010;46:2905-2912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673626>.

780. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4162-4169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733132>.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

781. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1547-1556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20937992>.

782. Lindemann K, Christensen RD, Vergote I, et al. First-line treatment of advanced ovarian cancer with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC versus TC)--a gynecologic cancer intergroup study of the NSGO, EORTC GCG and NCIC CTG. *Ann Oncol* 2012;23:2613-2619. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539562>.

783. Wadler S, Yeap B, Vogl S, Carbone P. Randomized trial of initial therapy with melphalan versus cisplatin-based combination chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma: initial and long term results--Eastern Cooperative Oncology Group Study E2878. *Cancer* 1996;77:733-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8616766>.

784. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:106-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623700>.

785. Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:706-717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569443>.

786. Hannigan EV, Green S, Alberts DS, et al. Results of a Southwest Oncology Group phase III trial of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *Oncology* 1993;50 Suppl 2:2-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8233297>.

787. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a

randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992;10:718-726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569444>.

788. Taylor AE, Wiltshaw E, Gore ME, et al. Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin versus carboplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2066-2070. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931475>.

789. Meerpohl HG, Sauerbrei W, Kuhnle H, et al. Randomized study comparing carboplatin/cyclophosphamide and cisplatin/cyclophosphamide as first-line treatment in patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer and small volume disease. German Ovarian Cancer Study Group (GOCA). *Gynecol Oncol* 1997;66:75-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9234925>.

790. Skarlos DV, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Paclitaxel with carboplatin versus paclitaxel with carboplatin alternating with cisplatin as first-line chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer: preliminary results of a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Semin Oncol* 1997;24:S15-57-S15-61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9346224>.

791. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494563>.

792. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793106>.

793. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13 Suppl 2:144-148. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14656271>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

794. Skarlos DV, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Carboplatin alone compared with its combination with epirubicin and cyclophosphamide in untreated advanced epithelial ovarian cancer: a Hellenic co-operative oncology group study. *Eur J Cancer* 1996;32A:421-428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8814685>.
795. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet* 1998;352:1571-1576. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843101>.
796. Wils J, van Geuns H, Stoot J, et al. Cyclophosphamide, epirubicin and cisplatin (CEP) versus epirubicin plus cisplatin (EP) in stage Ic-IV ovarian cancer: a randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group of the Comprehensive Cancer Center Limburg. *Anticancer Drugs* 1999;10:257-261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10327029>.
797. Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol* 2007;25:4187-4193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698804>.
798. Hershman DL, Till C, Wright JD, et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2016;34:3014-3022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325863>.
799. Spriggs DR, Brady MF, Vaccarello L, et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin plus a 24- or 96-hour infusion of paclitaxel in epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25:4466-4471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906207>.
800. Banerjee S, Rustin G, Paul J, et al. A multicenter, randomized trial of flat dosing versus intrapatient dose escalation of single-agent carboplatin as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: an SGCTG (SCOTROC 4) and ANZGOG study on behalf of GCIG. *Ann Oncol* 2013;24:679-687. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041585>.
801. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432-439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860852>.
802. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:301-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945740>.
803. Selle F, Colombo N, Korach J, et al. Safety and Efficacy of Extended Bevacizumab Therapy in Elderly (>/=70 Years) Versus Younger Patients Treated for Newly Diagnosed Ovarian Cancer in the International ROSiA Study. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:729-737. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498983>.
804. Fairfield KM, Murray K, Lucas FL, et al. Completion of adjuvant chemotherapy and use of health services for older women with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3921-3926. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911719>.
805. Falandry C, Savoye AM, Stefani L, et al. EWOC-1: A randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC): A GCIG-ENGOT-GINECO study. *J Clin Oncol* 2019;37:5508-5508. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.5508](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5508).
806. Freyer G, Geay JF, Touzet S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol*



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

2005;16:1795-1800. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093275>.

807. Tredan O, Geay JF, Touzet S, et al. Carboplatin/cyclophosphamide or carboplatin/paclitaxel in elderly patients with advanced ovarian cancer? Analysis of two consecutive trials from the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. Ann Oncol 2007;18:256-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082510>.

808. Falandry C, Weber B, Savoye AM, et al. Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. Ann Oncol 2013;24:2808-2813. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061628>.

809. Tinquaut F, Freyer G, Chauvin F, et al. Prognostic factors for overall survival in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with chemotherapy: Results of a pooled analysis of three GINECO phase II trials. Gynecol Oncol 2016;143:22-26. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27045777>.

810. von Gruenigen VE, Huang HQ, Beumer JH, et al. Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer - An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2017;144:459-467. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089376>.

811. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011;29:3457-3465. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810685>.

812. Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA, et al. Efficacy and Safety of First-line Single-Agent Carboplatin vs Carboplatin Plus Paclitaxel for Vulnerable Older Adult Women With Ovarian Cancer: A GINECO/GCIG Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2021;7:853-861. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33885718>.

813. Pignata S, Breda E, Scambia G, et al. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study. Crit Rev Oncol Hematol 2008;66:229-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243011>.

814. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1992;45:284-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1612505>.

815. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol 1997;8:327-333. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209661>.

816. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2014;32:1941-1967. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733808>.

817. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011;365:2473-2483. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724>.

818. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011;365:2484-2496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725>.

819. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2015;16:928-936. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115797>.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

820. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol* 2015;139:17-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216729>.
821. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2317-2328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31216226>.
822. Burger RA, Enserro D, Tewari KS, et al. Final overall survival (OS) analysis of an international randomized trial evaluating bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced ovarian cancer: A NRG oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study (abstract). *J Clin Oncol* 2018;36:abstr 5517. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.5517](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5517).
823. Gonzalez Martin A, Oza AM, Embleton AC, et al. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2019;152:53-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30449719>.
824. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, et al. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 2018;24:777-783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191972>.
825. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2014;32:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637999>.
826. Duska LR, Java JJ, Cohn DE, Burger RA. Risk factors for readmission in patients with ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma who are receiving front-line chemotherapy on a clinical trial (GOG 218): an NRG oncology/gynecologic oncology group study (ADS-1236). *Gynecol Oncol* 2015;139:221-227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26335594>.
827. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;128:573-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219660>.
828. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:236-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333117>.
829. Thomas M, Thatcher N, Goldschmidt J, et al. Totality of evidence in the development of ABP 215, an approved bevacizumab biosimilar. *Immunotherapy* 2019;11:1337-1351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31556762>.
830. Amgen Inc. Prescribing information: bevacizumab-awwb injection, for intravenous use. 2017. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761028s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761028s0001bl.pdf). Accessed Oct 2020.
831. Amgen Inc. Prescribing information: bevacizumab-awwb injection, for intravenous use. 2019. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761028s0041bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761028s0041bl.pdf). Accessed Oct 2020.
832. Seo N, Polozova A, Zhang M, et al. Analytical and functional similarity of Amgen biosimilar ABP 215 to bevacizumab. *MAbs* 2018;10:678-691. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29553864>.
833. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

Randomized, Double-blind, Phase III Study. Clin Cancer Res 2019;25:2088-2095. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30617139>.

834. Markus R, Chow V, Pan Z, Hanes V. Correction to: A phase I, randomized, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy adult men. Cancer Chemother Pharmacol 2018;81:419. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159475>.

835. Hanes V, Chow V, Pan Z, Markus R. A randomized, single-blind, single-dose study to assess the pharmacokinetic equivalence of the biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy Japanese male subjects. Cancer Chemother Pharmacol 2018;82:899-905. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30269275>.

836. Markus R, Chow V, Pan Z, Hanes V. A phase I, randomized, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy adult men. Cancer Chemother Pharmacol 2017;80:755-763. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28864922>.

837. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Correction: Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. Clin Cancer Res 2019;25:3193. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31092617>.

838. Born TL, Huynh Q, Mathur A, et al. 489P - Functional Similarity Assessment Results Comparing Bevacizumab to Biosimilar Candidate Abp 215. Annals of Oncology 2014;25:iv163. Available at:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419519093>.

839. Melosky B, Reardon DA, Nixon AB, et al. Bevacizumab biosimilars: scientific justification for extrapolation of indications. Future Oncol 2018;14:2507-2520. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29690784>.

840. Pfizer Inc. Prescribing information: bevacizumab-bvzr injection, for intravenous use. 2019. Available at:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761099s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761099s0001bl.pdf). Accessed Oct 2020.

841. Knight B, Rassam D, Liao S, Ewesuedo R. A phase I pharmacokinetics study comparing PF-06439535 (a potential biosimilar) with bevacizumab in healthy male volunteers. Cancer Chemother Pharmacol 2016;77:839-846. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26984210>.

842. Socinski MA, Von Pawel J, Kasahara K, et al. A comparative clinical study of PF-06439535, a candidate bevacizumab biosimilar, and reference bevacizumab, in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology 2018;36:109-109. Available at:  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.109](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.109).

843. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, et al. PF-06439535 (a Bevacizumab Biosimilar) Compared with Reference Bevacizumab (Avastin((R))), Both Plus Paclitaxel and Carboplatin, as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. BioDrugs 2019;33:555-570. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31338773>.

844. Li CSW, Sweeney K, Cronenberger C. Population pharmacokinetic modeling of PF-06439535 (a bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab (Avastin((R))) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2020;85:487-499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31768697>.

845. Peraza MA, Rule KE, Shiue MHI, et al. Nonclinical assessments of the potential biosimilar PF-06439535 and bevacizumab. Regul Toxicol Pharmacol 2018;95:236-243. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29574193>.

846. Advani S, Biswas G, Sinha S, et al. A Prospective, Randomized, Multiple-Dose, Multi-Center, Comparative Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Immunogenicity of a biosimilar Bevacizumab (Test product, Hetero) and Reference Medicinal Product (Bevacizumab, Roche) in Patients



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

of Metastatic Colorectal Cancer. J Assoc Physicians India 2018;66:55-59.  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31331137>.

847. Arvinte T, Palais C, Poirier E, et al. Part 2: Physicochemical characterization of bevacizumab in 2mg/mL antibody solutions as used in human i.v. administration: Comparison of originator with a biosimilar candidate. J Pharm Biomed Anal 2019;176:112802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31446298>.

848. Arvinte T, Palais C, Poirier E, et al. Part 1: Physicochemical characterization of bevacizumab in undiluted 25mg/mL drug product solutions: Comparison of originator with a biosimilar candidate. J Pharm Biomed Anal 2019;175:112742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31344647>.

849. Cho SH, Han S, Ghim JL, et al. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Pharmacokinetics of CT-P16, a Candidate Bevacizumab Biosimilar, with its Reference Product in Healthy Adult Males. BioDrugs 2019;33:173-181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30850957>.

850. Liu YN, Huang J, Guo C, et al. A randomized, double-blind, single-dose study to evaluate the biosimilarity of QL1101 with bevacizumab in healthy male subjects. Cancer Chemother Pharmacol 2020;85:555-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31907645>.

851. Park D, Kim J, Yun J, Park SJ. Evaluation of the Physico-Chemical and Biological Stability of SB8 (Aybintio), a Proposed Biosimilar to Bevacizumab, Under Ambient and In-Use Conditions. Adv Ther 2020;37:4308-4324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32816233>.

852. Reck M, Luft A, Bondarenko I, et al. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study to compare the efficacy, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity between SB8 (proposed bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab in patients with metastatic or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2020;146:12-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32502923>.

853. Rezvani H, Mortazavizadeh SM, Allahyari A, et al. Efficacy and Safety of Proposed Bevacizumab Biosimilar BE1040V in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Phase III, Randomized, Double-blind, Noninferiority Clinical Trial. Clin Ther 2020;42:848-859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32334845>.

854. Romera A, Peredpaya S, Shparyk Y, et al. Bevacizumab biosimilar BEVZ92 versus reference bevacizumab in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:845-855. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30262136>.

855. Singh I, Patel R, Patel A, Jose V. A randomized, double-blind, parallel-group, singledose, pharmacokinetic bioequivalence study of INTP24 and bevacizumab in healthy adult men. Cancer Chemother Pharmacol 2020;86:193-202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32627073>.

856. Wang J, Qi L, Liu L, et al. A Phase I, Randomized, Single-Dose Study Evaluating the Biosimilarity of TAB008 to Bevacizumab in Healthy Volunteers. Front Pharmacol 2019;10:905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31474863>.

857. Wu X, Wynne C, Xu C, et al. A Global Phase I Clinical Study Comparing the Safety and Pharmacokinetics of Proposed Biosimilar BAT1706 and Bevacizumab (Avastin((R))) in Healthy Male Subjects. BioDrugs 2019;33:335-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31016568>.

858. Yang Y, Wu B, Huang L, et al. Biosimilar candidate IBI305 plus paclitaxel/carboplatin for the treatment of non-squamous non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res 2019;8:989-999. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32010577>.

859. Yu C, Zhang F, Xu G, et al. Analytical Similarity of a Proposed Biosimilar BVZ-BC to Bevacizumab. Anal Chem 2020;92:3161-3170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31983199>.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

860. Zhang H, Zhu X, Wei H, et al. A phase I, randomized, double-blinded, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of the biosimilar IBI305 and bevacizumab in healthy male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2019;57:167-174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30663977>.
861. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;54:338-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8088611>.
862. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000;76:157-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637064>.
863. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8960474>.
864. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-1007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181662>.
865. Shi T, Jiang R, Yu J, et al. Addition of intraperitoneal cisplatin and etoposide to first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: a randomised, phase 2 trial. *Br J Cancer* 2018;119:12-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29899395>.
866. Shi T, Jiang R, Pu H, 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* 2019;121:425-428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31383985>.
867. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;100:27-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368440>.
868. Landrum LM, Java J, Mathews CA, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;130:12-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578540>.
869. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33:1460-1466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800756>.
870. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, 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* 2019;37:1380-1390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31002578>.
871. Fujiwara K, Sakuragi N, Suzuki S, et al. First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2003;90:637-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678738>.
872. Oliver KE, Brady WE, Birrer M, et al. An evaluation of progression free survival and overall survival of ovarian cancer patients with clear cell carcinoma versus serous carcinoma treated with platinum therapy: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group experience. *Gynecol Oncol* 2017;147:243-249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28807367>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

873. Seidman JD, Vang R, Ronnett BM, et al. Distribution and case-fatality ratios by cell-type for ovarian carcinomas: a 22-year series of 562 patients with uniform current histological classification. *Gynecol Oncol* 2015;136:336-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528497>.

874. Barlin JN, Dao F, Bou Zgheib N, et al. Progression-free and overall survival of a modified outpatient regimen of primary intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:621-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446622>.

875. Landrum LM, Hyde J, Jr., Mannel RS, et al. Phase II trial of intraperitoneal cisplatin combined with intravenous paclitaxel in patients with ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122:527-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664657>.

876. Zeimet AG, Reimer D, Radl AC, et al. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009;29:2803-2808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596965>.

877. Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789133>.

878. Gadducci A, Cosio S, Zizioli V, et al. Patterns of recurrence and clinical outcome of patients with stage IIIC to stage IV epithelial ovarian cancer in complete response after primary debulking surgery plus chemotherapy or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: an Italian Multicenter Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:28-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870700>.

879. Leary A, Cowan R, Chi D, et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: the debate continues. *Am Soc*

*Clin Oncol Educ Book* 2016;35:153-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249696>.

880. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, Karlan BY. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol* 2011;29:4073-4075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931018>.

881. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIC to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4076-4078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931032>.

882. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-2497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590951>.

883. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7845426>.

884. Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:135-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289825>.

885. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, et al. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:959-965. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994038>.

886. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1657-1664. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33028623>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

887. Tajik P, van de Vrie R, Zafarmand MH, et al. The FIGO Stage IVA Versus IVB of Ovarian Cancer: Prognostic Value and Predictive Value for Neoadjuvant Chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:453-458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29324537>.
888. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433-443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154587>.
889. Vergote I, Coens C, Nankivell M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol* 2018;19:1680-1687. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413383>.
890. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012;124:10-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917306>.
891. Sorensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Dan Med Bull* 2011;58:A4331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22047929>.
892. Tiersten AD, Liu PY, Smith HO, et al. Phase II evaluation of neoadjuvant chemotherapy and debulking followed by intraperitoneal chemotherapy in women with stage III and IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: Southwest Oncology Group Study S0009. *Gynecol Oncol* 2009;112:444-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138791>.
893. Polcher M, Mahner S, Ortmann O, et al. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian cancer--a prospective multicenter phase II trial (PRIMOVAR). *Oncol Rep* 2009;22:605-613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639211>.
894. Daniele G, Lorusso D, Scambia G, et al. Feasibility and outcome of interval debulking surgery (IDS) after carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB): A subgroup analysis of the MITO-16A-MaNGO OV2A phase 4 trial. *Gynecol Oncol* 2017;144:256-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993479>.
895. Garcia YG, Juan AD, Mendiola C, et al. Phase II randomized trial of neoadjuvant (NA) chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (Bev) in advanced epithelial ovarian cancer (EOC) (GEICO 1205/NOVA TRIAL) [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35:Abstract 5508. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.5508](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5508).
896. Rouzier R, Gouy S, Selle F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHONY trial. *Eur J Cancer* 2017;70:133-142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914243>.
897. Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2018;29:431-438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29186319>.
898. Garcia Garcia Y, de Juan Ferre A, Mendiola C, et al. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:1050-1056. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31263024>.
899. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-1251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7722560>.
900. Suidan RS, Leitao MM, Jr., Zivanovic O, et al. Predictive value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on perioperative complications and survival in patients undergoing primary debulking surgery for



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:246-251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26037900>.

901. Dion L, Mimoun C, Nyangoh Timoh K, et al. Ovarian Cancer in the Elderly: Time to Move towards a More Logical Approach to Improve Prognosis-A Study from the FRANCOGYN Group. *J Clin Med* 2020;9:1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32375360>.

902. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>.

903. Laure de D. L'indice de co-morbidité de Charlson. *Annales de Gérontologie* 2009;2:159-160. Available at: [https://www.jle.com/en/revues/age/e-docs/lindice\\_de\\_co\\_morbidite\\_de\\_charlson\\_283047/article.phtml](https://www.jle.com/en/revues/age/e-docs/lindice_de_co_morbidite_de_charlson_283047/article.phtml).

904. Hurwitz EE, Simon M, Vinta SR, et al. Adding Examples to the ASA-Physical Status Classification Improves Correct Assignment to Patients. *Anesthesiology* 2017;126:614-622. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212203>.

905. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anesthesia* 2019;74:373-379. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30648259>.

906. ASA House of Delegates/Executive Committee. ASA Physical Status Classification System: American Society of Anesthesiologists; 2019. Available at: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>.

907. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006;35:526-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757522>.

908. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program © 2007 - 2020. All Rights Reserved. ACS NSQIP Surgical Risk Calculator. 2020. Available at: <https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/PatientInfo.jsp>. Accessed Oct 22, 2020.

909. Patankar S, Burke WM, Hou JY, et al. Risk stratification and outcomes of women undergoing surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:62-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25976399>.

910. Lawson EH, Hall BL, Louie R, et al. Association between occurrence of a postoperative complication and readmission: implications for quality improvement and cost savings. *Ann Surg* 2013;258:10-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579579>.

911. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998;34:148-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624250>.

912. Panteix G, Beaujard A, Garbit F, et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. *Anticancer Res* 2002;22:1329-1336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12168946>.

913. Ohno S, Siddik ZH, Kido Y, et al. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34:302-306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8033297>.

914. Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F, et al. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study. *J BUON* 2011;16:74-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21674853>.



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

915. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-1575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25391263>.
916. Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, et al. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. 2017;35:5520-5520. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.5520](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5520).
917. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:230-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29342393>.
918. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007;31:1813-1820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17629740>.
919. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18473354>.
920. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2011;122:221-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543112>.
921. Lim MC, Kang S, Choi J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: interim analysis of a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:993-1000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19169758>.
922. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011;122:215-220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665254>.
923. Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:778-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572845>.
924. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S, et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2352-2359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20039210>.
925. Tentes AA, Kakolyris S, Kyziridis D, Karamveri C. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Oncol* 2012;2012:358341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481924>.
926. Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1109-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870278>.
927. Coccolini F, Campanati L, Catena F, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J Gynecol Oncol* 2015;26:54-61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376916>.
928. Gouy S, Ferron G, Glehen O, et al. Results of a multicenter phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal cisplatin after neoadjuvant chemotherapy and complete cytoreductive surgery and followed by maintenance bevacizumab in initially unresectable ovarian cancer.



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

Gynecol Oncol 2016;142:237-242. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27246305>.

929. Manzanedo I, Pereira F, Perez-Viejo E, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with primary or secondary cytoreductive surgery in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. Minerva Ginecol 2017;69:119-127. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27415829>.

930. Paris I, Cianci S, Vizzielli G, et al. Upfront HIPEC and bevacizumab-containing adjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. Int J Hyperthermia 2018;35:370-374. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30300042>.

931. Lee YJ, Lee JY, Cho MS, et al. Incorporation of paclitaxel-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced-stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: a protocol-based pilot study. J Gynecol Oncol 2019;30:e3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30479087>.

932. Fagotti A, Paris I, Grimalizi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. Gynecol Oncol 2009;113:335-340. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345401>.

933. Massari R, Barone M, Basilico R, et al. Peritonectomy and hyperthermic chemotherapy in patients with advanced or recurrent epithelial ovarian cancer: a single center cohort study. Minerva Chir 2014;69:17-26. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24675243>.

934. Montori G, Cocolini F, Fugazzola P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian and gastrointestinal peritoneal carcinomatosis: results from a 7-year experience. J Gastrointest Oncol 2018;9:241-253. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29755762>.

935. Ba M, Long H, Zhang X, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Chemotherapy and Cytoreductive Surgery for Controlling Malignant

Ascites From Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer 2016;26:1571-1579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30814200>.

936. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. AJR Am J Roentgenol 2010;195:281-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651182>.

937. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

938. Suh DH, Lee KH, Kim K, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014. J Gynecol Oncol 2015;26:156-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872896>.

939. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol 2011;12:852-861. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862407>.

940. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010;376:245-251. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609468>.

941. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. J Clin Oncol 2010;28:2512-2519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406929>.

942. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012;366:1382-1392. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452356>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

943. Elit L, Hirte H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options. *Onco Targets Ther* 2013;6:107-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459506>.

944. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-1284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28754483>.

945. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018;119:1075-1085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353045>.

946. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, et al. Efficacy of maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with a BRCA mutation: subgroup analysis findings from the SOLO1 trial. *J Clin Oncol* 2020;JCO2000799. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32749942>.

947. Lorusso D, Lotz J-P, Harter P, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): Efficacy by BRCA1 or BRCA2 mutation in the phase III PAOLA-1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:6039-6039. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.6039](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6039).

948. Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2012;107:1776-1782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047548>.

949. Birkbak NJ, Wang ZC, Kim JY, et al. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents.

Cancer Discov 2012;2:366-375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576213>.

950. Popova T, Manie E, Rieunier G, et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer Res* 2012;72:5454-5462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933060>.

951. Timms KM, Abkevich V, Hughes E, et al. Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 2014;16:475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25475740>.

952. Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs. *Biomark Res* 2015;3:9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26015868>.

953. Telli ML, Timms KM, Reid J, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:3764-3773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957554>.

954. TESARO, Inc. Prescribing information: niraparib capsules, for oral use. 2020. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/208447s015s017lbledt.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208447s015s017lbledt.pdf). Accessed April 2020.

955. AstraZeneca. Prescribing information: olaparib tablets, for oral use 2020. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/208558s014s014bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014s014bl.pdf). Accessed May 2020.

956. Genentech, Inc. Prescribing information: bevacizumab injection, for intravenous use. 2020. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125085s334s334bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s334s334bl.pdf). Accessed Oct 14, 2020.



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

957. Clovis Oncology, Inc. Prescribing information: rucaparib tablets, for oral use. 2020. Available at:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/209115s008lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209115s008lbl.pdf). Accessed Oct 2020.

958. Friedlander M, Rau J, Lee CK, et al. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters-patient-centered end points in trials of maintenance therapy. Ann Oncol 2018;29:737-743. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29267856>.

959. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. J Clin Oncol 2003;21:2460-2465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829663>.

960. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. Gynecol Oncol 2009;114:195-198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447479>.

961. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. J Clin Oncol 2009;27:4642-4648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704064>.

962. Copeland LJ, Brady MF, Burger RA, et al. A phase III trial of maintenance therapy in women with advanced ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer after a complete clinical response to first-line therapy: An NRG oncology study (abstract). Gynecologic Oncology 2017;145:219. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.504>.

963. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. J Clin Oncol 2014;32:3374-3382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225436>.

964. Vergote I, du Bois A, Floquet A, et al. Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2019;155:186-191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31519320>.

965. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Prescribing information: pazopanib tablets, for oral use 2017. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/022465s024s025lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022465s024s025lbl.pdf). Accessed July 9, 2018.

966. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1259-1266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910036>.

967. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepo review and clinical recommendations. Curr Oncol 2014;21:e630-641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25089112>.

968. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy 2010;65:1357-1366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716314>.

969. Romano A, Torres MJ, Castells M, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2011;127:S67-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354502>.

970. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502492>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

971. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol* 2002;84:378-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11855873>.
972. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006;47:373-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546624>.
973. Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. *Int J Emerg Med* 2009;2:3-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390910>.
974. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141-1145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561172>.
975. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522249>.
976. Gabizon AA. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest* 2001;19:424-436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405181>.
977. Navo M, Kunthur A, Badell ML, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;103:608-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797060>.
978. Jerzak KJ, Deghan Manshadi S, Ng P, et al. Prevention of carboplatin-induced hypersensitivity reactions in women with ovarian cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24:83-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856924>.
979. Tai YH, Tai YJ, Hsu HC, et al. Risk Factors of Hypersensitivity to Carboplatin in Patients with Gynecologic Malignancies. *Front Pharmacol* 2017;8:800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29163180>.
980. Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:177-191, vi. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493497>.
981. Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673050>.
982. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:S444-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472995>.
983. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 1: Executive Summary: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:S315-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472989>.
984. Simons FE, Ardusso LR, Bilo MB, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:389-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22744267>.
985. Simons FE, Ardusso LR, Bilo MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4:13-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268454>.
986. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:3126-3129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408510>.



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

987. Bruchim I, Goldberg A, Fishman A, Confino-Cohen R. Carboplatin hypersensitivity: evaluation and successful desensitization protocol. *Immunotherapy* 2014;6:905-912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313569>.

988. Gomez R, Harter P, Luck HJ, et al. Carboplatin hypersensitivity: does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1284-1287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823066>.

989. Patil SU, Long AA, Ling M, et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:443-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099941>.

990. Mach CM, Lapp EA, Weddle KJ, et al. Adjunct Histamine Blockers as Premedications to Prevent Carboplatin Hypersensitivity Reactions. *Pharmacotherapy* 2016;36:482-487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990212>.

991. Koul A, Forsland EL, Bjurberg M. Prophylactic 3-hour graduated infusion schedule minimizes risk of carboplatin hypersensitivity reactions - A prospective study. *Gynecol Oncol* 2018;148:363-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29208369>.

992. Yanaranop M, Chaithongwongwatthana S. Intravenous versus oral dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer: A double-blind randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12:289-299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27098551>.

993. Pasternak AL, Link NA, Richardson CM, Rose PG. Effect of Prophylactic Extended-Infusion Carboplatin on Incidence of Hypersensitivity Reactions in Patients with Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Carcinomas. *Pharmacotherapy* 2016;36:723-730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196693>.

994. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054201>.

995. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol* 2004;95:370-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491759>.

996. Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin-hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:25-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14564516>.

997. Banerji A, Lax T, Guyer A, et al. Management of hypersensitivity reactions to Carboplatin and Paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:428-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017531>.

998. Li Q, Cohn D, Waller A, et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. *Gynecol Oncol* 2014;135:90-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25110329>.

999. Takase N, Matsumoto K, Onoe T, et al. 4-step 4-h carboplatin desensitization protocol for patients with gynecological malignancies showing platinum hypersensitivity: a retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2015;20:566-573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030546>.

1000. LaVigne K, Hyman DM, Zhou QC, et al. A Randomized Trial of Prophylactic Extended Carboplatin Infusion to Reduce Hypersensitivity Reactions in Recurrent Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:1176-1182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29757876>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

1001. Kendirlian R, Gümüşburun R, Cerci P, et al. Rapid Drug Desensitization with Chemotherapeutics (Platins, Taxanes, and Others): A Single-Center Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;179:114-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30893688>.
1002. Vetter MH, Khan A, Backes FJ, et al. Outpatient desensitization of patients with moderate (high-risk) to severe platinum hypersensitivity reactions. *Gynecol Oncol* 2019;152:316-321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30503265>.
1003. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:497-504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895621>.
1004. Parisi A, Palluzzi E, Cortellini A, et al. First-line carboplatin/nab-paclitaxel in advanced ovarian cancer patients, after hypersensitivity reaction to solvent-based taxanes: a single-institution experience. *Clin Transl Oncol* 2020;22:158-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31041717>.
1005. Maurer K, Michener C, Mahdi H, Rose PG. Universal tolerance of nab-paclitaxel for gynecologic malignancies in patients with prior taxane hypersensitivity reactions. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541630>.
1006. Narui C, Tanabe H, Shapiro JS, et al. Readministration of Platinum Agents in Recurrent Ovarian Cancer Patients Who Developed Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. *In Vivo* 2019;33:2045-2050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31662536>.
1007. O'Cearbháill R, Zhou Q, Iasonos A, et al. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during carboplatin retreatment. *Gynecol Oncol* 2010;116:326-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944454>.
1008. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, et al. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994;74:2979-2983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7525039>.
1009. Tinger A, Waldron T, Peluso N, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1256-1263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728685>.
1010. Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:265-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358401>.
1011. Yan J, Milosevic M, Fyles A, et al. A hypofractionated radiotherapy regimen (0-7-21) for advanced gynaecological cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:476-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482082>.
1012. Teckie S, Makker V, Tabar V, et al. Radiation therapy for epithelial ovarian cancer brain metastases: clinical outcomes and predictors of survival. *Radiat Oncol* 2013;8:36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414446>.
1013. Huffman LB, Hartenbach EM, Carter J, et al. Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: A comprehensive review and clinical guide. *Gynecol Oncol* 2016;140:359-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26556768>.
1014. Brand AH, Do V, Stenlake A. Can an educational intervention improve compliance with vaginal dilator use in patients treated with radiation for a gynecological malignancy? *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:897-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552831>.
1015. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009;112:462-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150121>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

1016. Risum S, Hogdall C, Markova E, et al. Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:600-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509556>.

1017. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466-478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21752752>.

1018. Bhosale P, Peungjesada S, Wei W, et al. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:936-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683399>.

1019. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155-1163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888993>.

1020. Rustin G, van der Burg M, Griffin C, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet* 2011;377:380-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277438>.

1021. Miller RE, Rustin GJ. How to follow-up patients with epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:498-502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498597>.

1022. Markman M, Petersen J, Belland A, Burg K. CA-125 monitoring in ovarian cancer: patient survey responses to the results of the MRC/EORTC CA-125 Surveillance Trial. *Oncology* 2010;78:1-2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215782>.

1023. Morris RT, Monk BJ. Ovarian cancer: relevant therapy, not timing, is paramount. *Lancet* 2010;376:1120-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888975>.

1024. Bast RC, Jr. CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer: a reasonably accurate biomarker for a difficult disease. *Cancer* 2010;116:2850-2853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564390>.

1025. Lindemann K, Kristensen G, Mirza MR, et al. Poor concordance between CA-125 and RECIST at the time of disease progression in patients with platinum-resistant ovarian cancer: analysis of the AURELIA trial. *Ann Oncol* 2016;27:1505-1510. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27407100>.

1026. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, Creasman WT. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. *Cancer* 1991;68:269-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2070324>.

1027. Van Der Velden J, Gitsch G, Wain GV, et al. Tamoxifen in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:301-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578494>.

1028. Markman M, Webster K, Zanotti K, et al. Use of tamoxifen in asymptomatic patients with recurrent small-volume ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:390-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099951>.

1029. Griffiths RW, Zee YK, Evans S, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:58-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178570>.

1030. Rodriguez-Freixinos V, Mackay HJ, Karakasis K, Oza AM. Current and emerging treatment options in the management of advanced ovarian cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1063-1076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918413>.

1031. An MW, Han Y, Meyers JP, et al. Clinical utility of metrics based on tumor measurements in phase II trials to predict overall survival outcomes in



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

phase III trials by using resampling methods. *J Clin Oncol* 2015;33:4048-4057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503199>.

1032. Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16325893>.

1033. Sharma R, Graham J, Mitchell H, et al. Extended weekly dose-dense paclitaxel/carboplatin is feasible and active in heavily pre-treated platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2009;100:707-712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223898>.

1034. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999708>.

1035. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007;14:195-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938703>.

1036. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. 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;361:2099-2106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826431>.

1037. Raja FA, Counsell N, Colombo N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 2013;24:3028-3034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190964>.

1038. Courtney A, Nemcek AA, Jr., Rosenberg S, et al. Prospective evaluation of the PleurX catheter when used to treat recurrent ascites associated with malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:1723-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951041>.

1039. Iyengar TD, Herzog TJ. Management of symptomatic ascites in recurrent ovarian cancer patients using an intra-abdominal semi-permanent catheter. *Am J Hosp Palliat Care* 2002;19:35-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12171424>.

1040. Brooks RA, Herzog TJ. Long-term semi-permanent catheter use for the palliation of malignant ascites. *Gynecol Oncol* 2006;101:360-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499957>.

1041. White J, Carolan-Rees G. PleurX peritoneal catheter drainage system for vacuum-assisted drainage of treatment-resistant, recurrent malignant ascites: a NICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10:299-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22779402>.

1042. Roeland E, von Gunten CF. Current concepts in malignant bowel obstruction management. *Curr Oncol Rep* 2009;11:298-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508835>.

1043. Baron TH. Interventional palliative strategies for malignant bowel obstruction. *Curr Oncol Rep* 2009;11:293-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508834>.

1044. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer* 2007;109:685-691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17219441>.

1045. Harter P, Heitz F, Mahner S, et al. Surgical intervention in relapsed ovarian cancer is beneficial: pro. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 10:x33-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265400>.

1046. Schorge JO, Wingo SN, Bhore R, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108:123-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892337>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

1047. Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncol* 2010;21:75-80. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20613895>.

1048. Eisenkop SM, Friedman RL, Sripot NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000;88:144-153. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618617>.

1049. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005;92:1026-1032. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770211>.

1050. Chi DS, McCaughtry K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:1933-1939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572412>.

1051. Matsuo K, Eno ML, Im DD, et al. Clinical relevance of extent of extreme drug resistance in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010;116:61-65. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840886>.

1052. Karam AK, Chiang JW, Fung E, et al. Extreme drug resistance assay results do not influence survival in women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:246-252. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500821>.

1053. Burstein HJ, Mangu PB, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays. *J Clin Oncol* 2011;29:3328-3330. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788567>.

1054. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 Suppl 1:18-22. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839954>.

1055. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-4707. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966687>.

1056. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006910. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835762>.

1057. Wagner U, Marth C, Largillier R, 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;107:588-591. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836511>.

1058. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323-3329. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498395>.

1059. Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17069876>.

1060. Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2007;105:358-364. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258800>.

1061. Gladieff L, Ferrero A, De Rauglaudre G, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:1185-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976386>.



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

1062. Gibson JM, Alzghari S, Ahn C, et al. The role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncologist* 2013;18:1022-1031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881990>.
1063. Staropoli N, Ciliberto D, Botta C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the management of ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Cancer Biol Ther* 2014;15:707-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658024>.
1064. Mahner S, Meier W, du Bois A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Eur J Cancer* 2015;51:352-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534295>.
1065. Benigno BB, Burrell MO, Daugherty P, Hernandez P. A phase II nonrandomized study of nab-paclitaxel plus carboplatin in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian or primary peritoneal cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 5011. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15\\_suppl.5011](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.5011).
1066. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:561-568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882986>.
1067. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385103>.
1068. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281662>.
1069. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602086>.
1070. Markman M. Pegylated liposomal doxorubicin: appraisal of its current role in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Manag Res* 2011;3:219-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792330>.
1071. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469322>.
1072. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586591>.
1073. Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:2686-2691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332726>.
1074. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115872>.
1075. Herzog TJ, Sill MW, Walker JL, et al. A phase II study of two topotecan regimens evaluated in recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study (GOG 146Q). *Gynecol Oncol* 2011;120:454-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168198>.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

1076. Friedlander ML, Stockler M, O'Connell R, et al. Symptom burden and outcomes of patients with platinum resistant/refractory recurrent ovarian cancer: a reality check: results of stage 1 of the gynecologic cancer intergroup symptom benefit study. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:857-864. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844219>.

1077. Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, et al. The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100:412-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298422>.

1078. Bolis G, D'Incalci M, Gramellini F, Mangioni C. Adriamycin in ovarian cancer patients resistant to cyclophosphamide. *Eur J Cancer* 1978;14:1401-1402. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/738344>.

1079. de Palo GM, de Lena M, Di Re F, et al. Melphalan versus adriamycin in the treatment of advanced carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:899-902. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1103333>.

1080. Dieras V, Bougnoux P, Petit T, et al. Multicentre phase II study of oxaliplatin as a single-agent in cisplatin/carboplatin +/- taxane-pretreated ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13:258-266. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886003>.

1081. Hubbard SM, Barkes P, Young RC. Adriamycin therapy for advanced ovarian carcinoma recurrent after chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1375-1377. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/688281>.

1082. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1426-1431. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224848>.

1083. Rothenberg ML, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase II trial of vinorelbine for relapsed ovarian cancer: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;95:506-512. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581954>.

1084. Bajetta E, Di Leo A, Biganzoli L, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1996;14:2546-2551. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823334>.

1085. Alberts DS, Jiang C, Liu PY, et al. Long-term follow-up of a phase II trial of oral altretamine for consolidation of clinical complete remission in women with stage III epithelial ovarian cancer in the Southwest Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:224-228. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086720>.

1086. Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992;10:243-248. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732425>.

1087. Ferrandina G, Ludovisi M, De Vincenzo R, et al. Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2007;18:1348-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470449>.

1088. Wolf JK, Bodurka DC, Verschraegen C, et al. A phase II trial of oral capecitabine in patients with platinum-and taxane--refractory ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102:468-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16516276>.

1089. Yokoyama Y, Mizunuma H. Recurrent epithelial ovarian cancer and hormone therapy. *World J Clin Cases* 2013;1:187-190. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24303498>.

1090. Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. *Gynecol Oncol* 1996;62:4-6. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690289>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

1091. Rao GG, Miller DS. Hormonal therapy in epithelial ovarian cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2006;6:43-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375643>.

1092. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkaras J, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. Oncology 2004;66:112-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138362>.

1093. Bowman A, Gabra H, Langdon SP, et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. Clin Cancer Res 2002;8:2233-2239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114425>.

1094. del Carmen MG, Fuller AF, Matulonis U, et al. Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic mullerian cancer. Gynecol Oncol 2003;91:596-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675683>.

1095. Ramirez PT, Schmeler KM, Milam MR, et al. Efficacy of letrozole in the treatment of recurrent platinum- and taxane-resistant high-grade cancer of the ovary or peritoneum. Gynecol Oncol 2008;110:56-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457865>.

1096. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2015;33:4015-4022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351349>.

1097. Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2010;119:32-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584542>.

1098. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007;25:5165-5171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024863>.

1099. Emile G, Chauvenet L, Tigaud JM, et al. A clinical experience of single agent bevacizumab in relapsing ovarian cancer. Gynecol Oncol 2013;129:459-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474345>.

1100. Bidus MA, Webb JC, Seidman JD, et al. Sustained response to bevacizumab in refractory well-differentiated ovarian neoplasms. Gynecol Oncol 2006;102:5-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697451>.

1101. Wright JD, Hagemann A, Rader JS, et al. Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. Cancer 2006;107:83-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16736514>.

1102. Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. Gynecol Oncol 2007;107:118-123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658587>.

1103. Hall M, Gourley C, McNeish I, et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence. Br J Cancer 2013;108:250-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385789>.

1104. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014;32:1302-1308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637997>.

1105. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012;30:2039-2045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529265>.

1106. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating



# National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines, versión 2.2023

### Cáncer de ovario

bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1309-1316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687829>.

1107. Aghajanian C, Goff B, Nyctum LR, et al. 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;139:10-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271155>.

1108. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:779-791. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28438473>.

1109. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685>.

1110. Butler T, Maravent S, Boisselle J, et al. A review of 2014 cancer drug approvals, with a look at 2015 and beyond. *P T* 2015;40:191-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798040>.

1111. Deeks ED. Olaparib: first global approval. *Drugs* 2015;75:231-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616434>.

1112. Kim G, Ison G, McKee AE, et al. FDA approval summary: olaparib monotherapy in patients with deleterious germline BRCA-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2015;21:4257-4261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187614>.

1113. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4095-4106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264872>.

1114. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75-87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908594>.

1115. Balasubramaniam S, Beaver JA, Horton S, et al. FDA Approval Summary: Rucaparib for the treatment of patients with deleterious BRCA mutation-associated advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751443>.

1116. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717299>.

1117. Scott LJ. Niraparib: first global approval. *Drugs* 2017;77:1029-1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28474297>.

1118. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 2012;17:1515-1533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024155>.

1119. Ayhan A, Celik H, Taskiran C, et al. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:223-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807228>.

1120. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1015-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181664>.

1121. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-2931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651642>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

1122. Lai CH, Chang TC, Hsueh S, et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol* 2005;96:784-791.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721426>.

1123. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S20-25.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341576>.

1124. Magazzino F, Katsaros D, Ottiano A, et al. Surgical and medical treatment of clear cell ovarian cancer: results from the multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) 9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1063-1070.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21633300>.

1125. Nakonechny QB, Gilks CB. Ovarian Cancer in Hereditary Cancer Susceptibility Syndromes. *Surg Pathol Clin* 2016;9:189-199.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27241103>.

1126. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer* 2013;12:273-277.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765559>.

1127. Chui MH, Ryan P, Radigan J, et al. The histomorphology of Lynch syndrome-associated ovarian carcinomas: toward a subtype-specific screening strategy. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1173-1181.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025451>.

1128. Prendergast EN, Holzapfel M, Mueller JJ, et al. Three versus six cycles of adjuvant platinum-based chemotherapy in early stage clear cell ovarian carcinoma - A multi-institutional cohort. *Gynecol Oncol* 2017;144:274-278.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979319>.

1129. Massad LS, Gao F, Hagemann I, Powell M. Clinical outcomes among women with mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81:411-415.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583769>.

1130. Sato S, Itamochi H, Kigawa J, et al. Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: a potential treatment strategy. *Cancer Sci* 2009;100:546-551.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154404>.

1131. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol* 2018;80:11-27.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29944973>.

1132. Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2012;118:3087-3094.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072418>.

1133. Jones S, Wang TL, Kurman RJ, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. *J Pathol* 2012;226:413-420.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22102435>.

1134. Wong KK, Tsang YT, Deavers MT, et al. BRAF mutation is rare in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinomas. *Am J Pathol* 2010;177:1611-1617.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802181>.

1135. Cheasley D, Nigam A, Zethoven M, et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J Pathol* 2021;253:41-54.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32901952>.

1136. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609-615.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720365>.

1137. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521:489-494.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26017449>.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

1138. Gershenson DM, Sun CC, Westin SN, et al. The genomic landscape of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma and its impact on clinical outcomes. *Gynecol Oncol* 2022;165:560-567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35606067>.
1139. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2006;108:361-368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880307>.
1140. Cobb LP, Sun CC, Iyer R, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of low-grade serous carcinoma of the ovary and peritoneum: Further evidence of relative chemoresistance. *Gynecol Oncol* 2020;158:653-658. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32709538>.
1141. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol* 2017;35:1103-1111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28221866>.
1142. Fader AN, Bergstrom J, Jernigan A, et al. Primary cytoreductive surgery and adjuvant hormonal monotherapy in women with advanced low-grade serous ovarian carcinoma: Reducing overtreatment without compromising survival? *Gynecol Oncol* 2017;147:85-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28768570>.
1143. NRG-GY019: A Randomized Phase III, Two-Arm Trial of Paclitaxel/Carboplatin/Maintenance Letrozole Versus Letrozole Monotherapy in Patients with Stage II-IV, Primary Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary or Peritoneum. Available at: <https://www.nrgoncology.org/Clinical-Trials/Protocol/nrg-gy019>. Accessed May 25, 2022.
1144. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2012;125:661-666. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406638>.
1145. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol* 2009;114:48-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361839>.
1146. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet* 2022;399:541-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35123694>.
1147. Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. *J Clin Oncol* 2020;38:3753-3762. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32822286>.
1148. FDA grants accelerated approval to dabrafenib in combination with trametinib for unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-dabrafenib-combination-trametinib-unresectable-or-metastatic-solid>. Accessed July 1, 2022.
1149. Prescribing information: dabrafenib capsules, for oral use. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/202806s022lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/202806s022lbl.pdf). Accessed July 1, 2022.
1150. Prescribing information: trametinib tablets, for oral use. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/204114s024lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204114s024lbl.pdf). Accessed July 1, 2022.
1151. Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38:3895-3904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32758030>.
1152. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1414-1421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795985>.

1153. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8:715-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690272>.

1154. Gershenson DM, Frazier AL. Conundrums in the management of malignant ovarian germ cell tumors: Toward lessening acute morbidity and late effects of treatment. *Gynecol Oncol* 2016;143:428-432. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569583>.

1155. Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:315-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15171308>.

1156. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89:391-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918171>.

1157. Vazquez I, Rustin GJ. Current controversies in the management of germ cell ovarian tumours. *Curr Opin Oncol* 2013;25:539-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942298>.

1158. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008;34:427-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378402>.

1159. Tangir J, Zeltermann D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003;101:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576247>.

1160. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of

the ovary. *Br J Cancer* 2011;105:493-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21772335>.

1161. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol* 2010;119:48-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599258>.

1162. Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, et al. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466047>.

1163. Billmire DF, Krailo M, Rodriguez-Galindo C, Frazier AL. Reply to G. Mangili et al and C. Lhomme et al. *J Clin Oncol* 2014;32:2816-2817. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071123>.

1164. Lhomme C, Leary A, Uzan C, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I ovarian germ cell tumors: should indications and treatment modalities be different in young girls and adults? *J Clin Oncol* 2014;32:2815-2816. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071130>.

1165. Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, Pignata S. Surveillance policy for stage IA malignant ovarian germ cell tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 2014;32:2814-2815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071128>.

1166. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;97:489-496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863149>.

1167. Williams S, Blessing JA, Liao SY, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12:701-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512129>.

1168. Kang H, Kim TJ, Kim WY, et al. Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin,



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor. *Gynecol Oncol* 2008;111:106-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18656249>.

1169. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 1997;15:2553-2558. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215824>.

1170. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16:1287-1293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552027>.

1171. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003;97:1869-1875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673712>.

1172. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1844-1852. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164194>.

1173. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. *Lancet* 2001;357:739-745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253966>.

1174. Bamias A, Aravantinos G, Kastriotis I, et al. Report of the long-term efficacy of two cycles of adjuvant bleomycin/etoposide/cisplatin in patients with stage I testicular nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): a risk adapted protocol of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Urol Oncol*

2011;29:189-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362863>.

1175. Dimopoulos MA, Papadimitriou C, Hamilos G, et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2004;95:695-700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581984>.

1176. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004;95:496-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581952>.

1177. Reddy AmmaKKanavar N, Matei D, Abonour R, Einhorn LH. High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:226-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452440>.

1178. Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F. Growing teratoma syndrome of the ovary showing three patterns of metastasis: a case report. *Case Rep Oncol* 2013;6:544-549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24348391>.

1179. Matsushita H, Arai K, Fukase M, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary after fertility-sparing surgery and successful pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:221-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068327>.

1180. Amsalem H, Nadjari M, Prus D, et al. Growing teratoma syndrome vs chemotherapeutic retroconversion: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;92:357-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751185>.

1181. Djordjevic B, Euscher ED, Malpica A. Growing teratoma syndrome of the ovary: review of literature and first report of a carcinoid tumor arising in a growing teratoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1913-1918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043048>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

1182. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046031>.

1183. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-6555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170162>.

1184. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357:340-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652649>.

1185. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-2504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667270>.

1186. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:1859-1863. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919245>.

1187. Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, et al. Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. *Semin Oncol* 1994;21:102-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7992061>.

1188. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, et al. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985;56:243-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2988740>.

1189. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2944-2951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617526>.

1190. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S42-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341579>.

1191. Wolf J, Brown J. Management of stromal tumors of the ovary. ASCO Educational Book 2008:225-228. Available at:

1192. Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009;113:86-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19162310>.

1193. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003;21:2357-2363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805338>.

1194. Park JY, Jin KL, Kim DY, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2012;125:80-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210469>.

1195. Gurumurthy M, Bryant A, Shanbhag S. Effectiveness of different treatment modalities for the management of adult-onset granulosa cell tumours of the ovary (primary and recurrent). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD006912. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753008>.

1196. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;72:131-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10021290>.

1197. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A, et al. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:446-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18494093>.



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

1198. Teoh D, Freedman R, Soliman PT. Nearly 30 years of treatment for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2010;3:14-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20740152>.

1199. Alhilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN. Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:340-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136798>.

1200. Korach J, Perri T, Beiner M, et al. Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:830-833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574768>.

1201. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, et al. Leuprorelin acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 1996;41:393-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8799913>.

1202. Tao X, Sood AK, Deavers MT, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2009;114:431-436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524286>.

1203. Pacaut C, Bourmaud A, Rivoirard R, et al. Uterine and ovary carcinosarcomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol* 2015;38:272-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751320>.

1204. George EM, Herzog TJ, Neugut AI, et al. Carcinosarcoma of the ovary: natural history, patterns of treatment, and outcome. *Gynecol Oncol* 2013;131:42-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838036>.

1205. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;125:271-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155675>.

1206. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:316-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362309>.

1207. Jernigan AM, Fader AN, Nutter B, et al. Ovarian carcinosarcoma: effects of cytoreductive status and platinum-based chemotherapy on survival. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:490508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23781249>.

1208. Chun KC, Kim JJ, Kim DY, et al. Optimal debulking surgery followed by paclitaxel/platinum chemotherapy is very effective in treating ovarian carcinosarcomas: a single center experience. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:208-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968161>.

1209. Brown E, Stewart M, Rye T, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer* 2004;100:2148-2153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15139057>.

1210. Silasi DA, Illuzzi JL, Kelly MG, et al. Carcinosarcoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:22-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17451459>.

1211. Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH, et al. Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed mullerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2002;85:459-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12051874>.

1212. Inthasorn P, Beale P, Dalrymple C, Carter J. Malignant mixed mullerian tumour of the ovary: prognostic factor and response of adjuvant platinum-based chemotherapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:61-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755351>.

1213. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Rodriguez N, et al. Carcinosarcoma of the ovary: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2011;121:477-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420726>.

1214. Leiser AL, Chi DS, Ishill NM, Tew WP. Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane: the memorial Sloan-Kettering Cancer



# NCCN Guidelines, versión 2.2023

## Cáncer de ovario

Center experience. *Gynecol Oncol* 2007;105:657-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395252>.

1215. Loizzi V, Cormio G, Camporeale A, et al. Carcinosarcoma of the ovary: analysis of 13 cases and review of the literature. *Oncology* 2011;80:102-106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677454>.

1216. Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, et al. Carcinosarcoma of the ovary-a case series. *Gynecol Oncol* 2006;100:128-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213011>.

1217. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012;460:237-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322322>.

1218. Barakat RR, Benjamin I, Lewis JL, Jr., et al. Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995;59:390-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8522261>.

1219. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992;47:150-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1468692>.

1220. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2752-2756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595734>.

1221. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1111-1128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218568>.

1222. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007;25:2928-2937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617524>.

1223. Gilks B, Movahedi-Lankarani S, Baker PM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary or Fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: College of American Pathologists; 2016. Available at:

1224. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. Protocol web posting date: June 2017: College of American Pathologists; 2017. Available at:

1225. Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S5-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341581>.

1226. Burger CW, Prinsen HM, Baak JP, et al. The management of borderline epithelial tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:181-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240673>.

1227. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:951-963. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697684>.

1228. Wingo SN, Knowles LM, Carrick KS, et al. Retrospective cohort study of surgical staging for ovarian low malignant potential tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:e20-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647891>.

1229. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990;65:578-585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297647>.



## Cáncer de ovario

1230. Shih KK, Zhou QC, Aghajanian C, et al. Patterns of recurrence and role of adjuvant chemotherapy in stage II-IV serous ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2010;119:270-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719369>.

1231. Sutton GP, Bundy BN, Omura GA, et al. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991;41:230-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1869100>.

1232. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996;78:278-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8674004>.

Actualización  
de discusión  
en progreso