



Terapias biológicas en el cáncer de ovario epitelial

María Isabel Enríquez-Aceves¹, Dan Green-Renner² y Flavia Morales-Vásquez³

¹ISSSTE León, León, Gto.; ²Hospital Médica Sur; ³Instituto Nacional de Cancerología, SS. Ciudad de México. México

Introducción

El cáncer de ovario es el tumor ginecológico que ocasiona una mayor mortalidad, debido a que en el 70% de los casos la enfermedad se diagnostica en una fase avanzada. Aunque se considera un tumor quimiosensible, la mayoría de las pacientes con enfermedad avanzada tratadas con cirugía y quimioterapia sufrirá una recaída. En estas condiciones el tratamiento suele consistir en una quimioterapia que incluya platino, aunque en ciertos casos pueden contemplarse otras opciones.

Las terapias biológicas en el cáncer de ovario han tenido un desarrollo destacado. Los agentes antiangiogénicos y los inhibidores de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) han demostrado tener un papel en el tratamiento de esta enfermedad.

Las terapias antiangiogénicas como bevacizumab, nintedanib y trebananib se han probado en primera línea. Otras terapias como pazopanib y cediranib se han evaluado como tratamiento de mantenimiento. Igualmente, bevacizumab tiene un papel en la enfermedad recurrente platino sensible y refractaria.

El olaparib, un inhibidor de PARP, ha demostrado un beneficio en pacientes con cáncer de ovario recurrente platino sensible, y actualmente se encuentran en desarrollo múltiples estudios con otros inhibidores de PARP, como niraparib, rucaparib y veliparib.

Terapia antiangiogénica

La angiogénesis juega un papel fundamental en la patogénesis del cáncer de ovario epitelial, siendo necesaria para proliferación e invasión tumoral que resulta del desequilibrio entre los factores proangiogénicos y antiangiogénicos, con el predominio de la proangiogénesis. Una de las vías más importantes e implicadas es la interacción del *vascular endothelial growthfactor* (VEGF) y sus receptores (*vascular endothelial growthfactor receptor* [VEGFR]-1, 2 y 3). Actualmente se han desarrollado algunos fármacos antiangiogénicos que

han demostrado su beneficio clínico en el manejo del cáncer de ovario epitelial.

Bevacizumab

Bevacizumab ha sido la primera terapia antiangiogénica usada en la clínica del cáncer de ovario, siendo evaluado en combinación con quimioterapia en mujeres con cáncer de ovario en varios escenarios.

En el estudio GOG-218¹ (bevacizumab como tratamiento de primera línea en enfermedad avanzada) se aleatorizaron 1,873 pacientes con cáncer de ovario, tumor primario de superficie peritoneal o cáncer de tuba uterina, sin tratamiento previo; en etapa clínica III con resección incompleta o etapa IV, previamente tratadas con cirugía citorreductora de ovario. El objetivo primario de este estudio fue valorar la supervivencia libre de progresión (SLP). Se incluyeron tres brazos:

- Grupo de tratamiento estándar. El primer grupo fue tratado con carboplatino (área bajo la curva [AUC] 6) y paclitaxel (175 mg/m²), seguido por placebo.
- Grupo con bevacizumab inicial. carboplatino (CPB) + bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días, del ciclo 2 al 6, seguido por placebo los ciclos 7-22.
- Grupo con bevacizumab extendido. CPB + bevacizumab, seguido por bevacizumab hasta por 22 ciclos.

Se obtuvo mejoría en la SLP a favor del grupo III (14.1 vs. 10.3 meses; riesgo relativo [RR]: 0.717; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.625-0.824; $p < 0.001$) con base en criterios Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) y CA 125. Cuando se valoraron solamente criterios RECIST, se reportó mejoría en la SLP a favor del grupo con bevacizumab concurrente, seguido de bevacizumab como terapia única (12 vs. 18 meses; *odds ratio*: 0.64; IC 0.551-0.756; $p < 0.0001$). No se demostró beneficio en la SG.

En el estudio ICON 7² se aleatorizaron 1,528 pacientes con etapa temprana de alto riesgo, 21% en etapa

clínica IIA o IIIB y 70% en etapa clínica IIIC o IV, en dos grupos:

- Grupo I (tratamiento estándar/quimioterapia): carboplatino (AUC 5 o 6) y paclitaxel (175 mg/m² de superficie corporal) cada 21 días por seis ciclos.
- Grupo II (grupo de bevacizumab): quimioterapia estándar por 5-6 ciclos más bevacizumab 7.5 mg/kg de peso cada tres semanas por 12 ciclos o hasta progresión.

Se demostró un incremento en la SLP de 19 versus 17.3 meses en el grupo general (RR: 0.81; IC del 95%: 0.70-0.94; p = 0.004). En pacientes de alto riesgo la SLP fue de 15.9 versus 10.5 meses a favor del tratamiento con bevacizumab (RR: 0.68; IC del 95%: 0.55-0.85; p < 0.001). Los resultados finales de la supervivencia global (SG) mostraron un incremento significativo en las pacientes de alto riesgo tratadas con bevacizumab (pacientes con citorreducciones y residuales > 1 cm o International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) IV) de 39.7 versus 30.3 meses (RR: 0.78; p = 0.03).

Recomendación

Bevacizumab (7.5 o 15 mg/kg) en combinación con quimioterapia, seguido de bevacizumab de mantenimiento, es útil en el cáncer de ovario con enfermedad residual macroscópica después de cirugía estándar, principalmente en aquellos casos con etapa clínica III y residual > 1 cm o en etapa clínica IV. Evidencia 1A.

Bevacizumab en cáncer de ovario recurrente platino sensible

OCEANS³ es un estudio en fase III, aleatorizado, en pacientes con cáncer de ovario recurrente platino sensible (> 6 meses), que comparó el esquema de quimioterapia de carboplatino (AUC 4) más gemcitabina (1,000 mg/m² día 1 y 8) cada 21 días con bevacizumab (15 mg/kg) versus placebo. La SLP fue de 12.4 versus 8.4 meses (RR: 0.484; IC del 95%: 0.388-0.605; p < 0.0001), con una tasa de respuesta global (RG) de 78.5 versus 57.4% a favor del brazo experimental. No se identificó beneficio en la SG.

RECOMENDACIÓN

En el cáncer de ovario recurrente sensible a platino (> 6 meses), bevacizumab en combinación con quimioterapia ha incrementado de forma significativa la SLP. Evidencia 1A.

Bevacizumab en cáncer de ovario recurrente refractario a platino

En el estudio en fase III y aleatorizado AURELIA⁴ con pacientes con cáncer de ovario recurrente en población platino refractaria (< 6 meses), se evaluó bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas o 15 mg/kg cada tres semanas) en combinación con: doxorubicina liposomal, topotecan o paclitaxel semanal versus la quimioterapia elegida sin bevacizumab. La SLP fue de 6.7 versus 3.4 meses (RR: 0.48; IC del 95%: 0.38-0.60; p < 0.001), con una tasa de respuestas del 30.9 versus 12.6% (p = 0.0001) a favor del tratamiento con bevacizumab. No existió beneficio en la SG.

RECOMENDACIÓN

En pacientes con cáncer de ovario recurrente platino resistente (< 6 meses), bevacizumab en combinación con quimioterapia incrementa significativamente la SLP. Evidencia 1A.

Otros agentes

Pazopanib

En el estudio en fase III AGO-OVAR16⁵ se incluyeron pacientes con cáncer de ovario epitelial, tuba uterina o carcinoma de superficie peritoneal etapa clínica II-IV que no hubieran progresado tras ser tratados con cirugía y quimioterapia de primera línea basada en platino y taxanos. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir tratamiento de mantenimiento con pazopanib 800 mg versus placebo. El objetivo primario fue determinar el beneficio en la SLP, encontrándose un incremento de la SLP de 17.9 versus 12.3 meses (RR: 0.77; IC del 95%: 0.64-0.91; p = 0.0021) a favor del tratamiento con pazopanib. No se demostró beneficio en la OS.

Actualmente se está en espera de más resultados. Evidencia 2A.

Nintedanib

El estudio en fase III AGO-OVAR12⁶ evaluó a pacientes con cáncer de ovario FIGO IIB-IV tratadas con citorreducción y quimioterapia con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²), con y sin nintedanib (200 mg). La SLP (objetivo primario) fue de 17.3 versus 16.6 meses (RR: 0.84; IC del 95%: 0.72-0.98; p = 0.0239), estadísticamente superior en el grupo que recibió nintedanib. Evidencia 2A.

Tabla 1. Características de los estudios con terapia blanco

	1.ª línea	Mantenimiento 1.ª línea	Enfermedad recurrente, sensible a platino > 6 meses	Enfermedad recurrente, refractaria a platino < 6 meses	Mantenimiento después de recurrencia
Bevacizumab	X	X	X	X	
Pazopanib		X			
Nintedanib	X	X			
Trebananib				X (< 12 m)	
Olaparib			X		X
Cediranib					X

Trebananib

Trebananib es una proteína de fusión (*peptibody*) con efecto antiangiogénico que actúa inhibiendo al receptor de angiopoyetina 1 y 2. La angiopoyetina promueve la vascularización en el cáncer de ovario a través de vías distintas a la interacción VEGF-VEGFR.

El estudio TRINOVA-3⁷ se encuentra en desarrollo. En él se incluyeron pacientes con cáncer de ovario, tuba uterina y tumores primarios de superficie peritoneal en etapa clínica III y IV en primera línea de tratamiento, comparando el esquema de quimioterapia estándar CP más placebo versus trebananib. Los resultados se esperan obtener en 2020. El análisis interino del estudio reportó una tendencia, no significativa, a incrementar la SG (19 vs. 17.3 meses; RR: 0.86; p = 0.19).

Olaparib

Olaparib es un inhibidor de tercera generación de la enzima PARP que actúa a través de la unión al sitio activo del ADN que previene la disociación de PARP del ADN y, como consecuencia, bloquea su reparación.

El beneficio de olaparib se demostró en el Estudio 19, por Ledermann, et al., un ensayo en fase II y aleatorizado que incluyó a 265 pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado recurrente platino sensible, que comparaba el tratamiento de mantenimiento con olaparib 400 mg dos veces al día frente a placebo, tras lograr una respuesta a una quimioterapia con platino en pacientes con recaída platino sensible de un cáncer de ovario. Los resultados del estudio, observados en el total de la población, mostraron un incremento de la SLP a favor de olaparib (*hazard ratio* [HR]: 0.35 [IC del 95%: 0.25-0.49; p < 0.001], mediana de 8.4 vs. 4.8 meses). Un análisis posterior realizado en las pacientes que tenían una mutación (germinal o somática) de

BRCA mostró que en esta población el aumento de la SLP de olaparib frente a placebo era más significativa y clínicamente mucho más relevante (HR: 0.18 [IC del 95%: 0.1-0.31]; p < 0.0001, mediana de 11.2 vs. 4.3 meses). En este estudio no se observó impacto estadísticamente significativo en la SG, aunque habrá que esperar un seguimiento más prolongado para su adecuada evaluación.

El fármaco fue bien tolerado, teniendo como principales efectos secundarios: náuseas (68 vs. 35%), fatiga (49 vs. 38%), vómito (32 vs. 14%) y anemia (17 vs. 5%), con una baja incidencia de eventos adversos grado III-IV⁸.

Otro ensayo en fase II de Oza, et al., el Estudio 41, también fue realizado en recaída platino sensible, aleatorizándose a olaparib desde el inicio de la quimioterapia con mantenimiento hasta progresión, comparado con sólo quimioterapia. Olaparib mostró un aumento significativo de la SLP (HR: 0.51 [IC del 95%: 0.34-0.77]; p = 0.0012), con medianas de 12.2 versus 9.6 meses, con un beneficio más relevante en las pacientes con mutación en *BRCA* (HR: 0.21 [IC del 95%: 0.08-0.55]; p = 0.0015).⁹

Otro estudio recientemente publicado (Estudio 42, en fase II, de un solo brazo en el que se administraba olaparib a pacientes con diversos tumores asociados a mutación en *BRCA*) mostró una tasa de respuestas del 31% y una tasa de estabilización mayor de ocho semanas del 40% en la cohorte de pacientes con cáncer de ovario platino resistente politratadas. La mediana de duración de las respuestas fue superior a siete meses. Sin embargo, en el Estudio 12 (en fase II, aleatorizado, entre dos dosis de olaparib y doxorubicina liposomal pegilada en recaída platino resistente y mutación de *BRCA*) no se habían observado diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario, la SLP.

Los resultados del estudio en fase III, SOLO-2, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con

placebo, pendientes por publicar, confirman la eficacia, beneficio en la SLP y seguridad a largo plazo de olaparib como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado en recaída platino sensible (incluyendo cáncer de trompa de Falopio, cáncer peritoneal primario y cáncer endometrioide de alto grado) y con mutación *BRCA1* o *BRCA2*. Estos datos validan los resultados del Estudio 19 en población *BRCAm* (Tabla 1).

Bibliografía

1. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484-96.
2. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2473-83.
3. 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 platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2012;28:3323-9.
4. Lauraine EP, Hilpert F, Weber B, Reuss A, PovedaA, Kristensen G, et al. AURELIA: a randomized phase III trial evaluating BEV (bevacizumab) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT) resistant, recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol.* 2012;32(13):1302-8.
5. Du Bois A, Floquet A, Kim J, Rau J, del Campo JM, Friedlander M, et al. Incorporation of Pazopanib in Maintenance Therapy of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(30):3374-82.
6. Du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, et al. AGO-OVAR 12: A randomized placebo-controlled GCIG/ENGOT-INTERGROUP phase III trial of standard frontline chemotherapy +/- nintedanib for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(8) [abstract].
7. Monk BJ, Poveda A, Vergote I, Raspagliesi F, Fujiwara K, Bae DS, et al. Anti-angiopietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014;15(8):799-808.
8. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-92.
9. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):87-97.