



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Departament de Medicina

Programa de doctorat en Medicina

**FACTORS PRONÒSTICS INICIALS I TARDANS EN ELS TUMORS EPITELIALS  
NO BENIGNES DE L'OVARI: DES DEL DIAGNÒSTIC FINS A LES  
COMPLICACIONS**

Tesi doctoral de **Margarita Romeo Marín**

**Directors:**

Rafael Rosell Costa

Carme Balañá Quintero

**Tutor:**

Josep Maria Ribera Santasusana

Barcelona 2017

Els doctors **Rafael Rosell Costa** i **Carme Balañá Quintero**, directors de la present tesi titulada:

**Factors pronòstics inicials i tardans en els tumors epitelials no benignes de l'ovari: des del diagnòstic fins a les complicacions.**

certifiquen que ha estat realitzada per **Margarita Romeo Marín** i és apta per a esser defensada davant d'un tribunal per a optar al grau de Doctora.

I per això, consten les signatures dels tres en aquesta portada.

Margarita Romeo Marín

(Doctorand)

Rafael Rosell i Costa

(Director)

Carme Balañá Quintero

(Directora)

Barcelona, 20 de maig de 2017

## **Agraïments**

Voldria transmetre el meu profund agraïment als directors de tesi, el Dr Rosell i la Dra Balañá, i al tutor, el Dr Ribera, per haver compartit amb mi la seva experiència i per la seva disponibilitat i generositat.

Als coautors dels articles publicats que componen la tesi, per la seva contribució en la recerca presentada.

A les pacients i famílies que he tractat i tracto, per la seva valentia, paciència i tot allò que ensenyen, moltes de les quals han estat la font d'informació recollida en aquesta tesi.

Als meus companys de feina de diferents departaments, per fer més fàcil el dia a dia, i alguns haver contribuït en aquesta tesi, especialment la Dra Maika Gómez, el Dr Antoni Tarrats, el Dr Sergio Martínez i el Dr José Luís Ramírez per la seva revisió i consells.

Als meus pares i avis, i especialment al meu marit, per la seva paciència, ajuda i suport continuats sense els quals res no hagués estat possible. També al meu fill, per tot el que em dóna en el dia a dia.

# ÍNDEX

---

ÍNDEX.....	1
ABREVIATURES.....	3
INTRODUCCIÓ .....	4
1.- Definicions i generalitats.....	4
2.- Anatomia patològica.....	7
2.1.- Generalitats.....	7
2.2.- Tumors borderline.....	7
2.3.- Carcinomes invasors.....	9
3.- Carcinogènesi.....	11
4.- Aspectes moleculars del carcinoma serós papil·lar d'alt grau (CSPAG) amb impacte terapèutic.....	13
4.1.- Generalitats.....	13
4.2.- La recombinació homòloga (RH).....	15
5.- Procés diagnòstic.....	21
5.1.- Síntomes i detecció.....	21
5.2.- Exàmens complementaris bàsics.....	22
5.3.- Estadificació.....	23
5.4.- Diagnòstic anatomopatològic.....	24
6.- Cirurgia.....	25
6.1.- Cirurgia d'estadificació.....	25
6.2.- Valor terapèutic de la cirurgia.....	27
6.3.- Cirurgia primària vs cirurgia d'interval.....	28
6.4.- Particularitats de la cirurgia en els tumors borderline.....	30
7.- Tractament sistèmic de primera línia.....	31
7.1.- Objectius i indicacions principals.....	31
7.2.- Esquema principal de la quimioteràpia en primera línia.....	32
7.3.- Millores d'eficàcia associades a variants de l'esquema clàssic.....	33
8.- Complicacions.....	35

8.1.- Recaigudes. ....	35
8.2.- L'oclusió intestinal maligna (OIM).....	39
9.- Estudi de factors pronòstics/predictius. ....	41
9.1.- Factors demogràfics i clínics basals.....	42
9.2.- Factors quirúrgics inicials. ....	44
9.3.- Factors histopatològics i moleculars inicials. ....	45
9.4.- Factors pronòstics en les OIM.....	47
JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS.....	48
1.-Factors pronòstics quirúrgics inicials: tumors borderline.....	48
2.- Factors pronòstics / predictius moleculars inicials: CSPAG. ....	49
3.- Factors pronòstics clínics en les OIM. ....	50
COMPENDI DE PUBLICACIONS ACCEPTADES PER A LA TESI .....	51
RESULTATS I DISCUSSIÓ GLOBALS.....	52
1.-Factors pronòstics quirúrgics inicials: tumors borderline.....	52
2.- Factors pronòstics / predictius moleculars inicials: CSPAG. ....	56
3.- Factors pronòstics clínics en les OIM. ....	59
4.- Aplicabilitat global dels resultats. ....	62
CONCLUSIONS .....	63
REFERÈNCIES .....	64

# ABREVIATURES

---

WHO	<i>World Health Organization</i>
CSPAG	carcinoma serós papil·lar d'alt grau
SG	supervivència global
AGO	Grup Alemany d'Oncologia Ginecològica
BRCA1	gen " <i>Breast cancer 1</i> "
BRCA2	gen " <i>Breast cancer 2</i> "
STIC	<i>serous tubal intraepithelial carcinoma</i>
SEE-FIM	<i>Sectioning and Extensively Examining of the Fimbriated end</i>
TGCA-Ov	Atles del Genoma del Càncer d'ovari avançat
RH	recombinació homòloga
DSBs	<i>double strand breaks</i>
RHD	recombinació homòloga deficient
SLP	supervivència lliure de progressió
PARP	<i>polyADP-ribose</i>
IP	intraperitoneal
IV	intravenós
vs	versus
HR	<i>hazard ratio</i>
LOH	pèrdua d'heterozigositat
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynecologie Oncologique</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Cancer Treatment</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
OIM	oclusió intestinal maligna
PS	<i>performance status</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

# INTRODUCCIÓ

## 1.- Definicions i generalitats.

Aquesta tesi fa referència als tumors epitelials no benignes de l'ovari, trompes de Fal·lopi i peritoneals. Això inclou els carcinomes invasors (càncer) i els tumors borderline. Per motius pragmàtics només es mencionarà la localització "ovari". El motiu de la seva agrupació sota la localització ovàrica són les vigents teories de la carcinogènesi dels diferents subtipus, tal com s'explicarà en l'apartat corresponent.

En global, el 90% dels tumors no benignes de l'ovari són epitelials<sup>1-3</sup>. A continuació (**Taula 1**) se'n detalla la *World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of Female Reproductive Organs* de l'any 2014 (darrera edició)<sup>4</sup>:

**Taula 1: Tumors no benignes epitelials de l'ovari / trompes / peritoneu.** Adaptat de Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs* (IARC Publications; 2014).<sup>4</sup>

OVARI	TROMPES	PERITONEU
<b>SEROSOS</b> Serós borderline Serós borderline -variant micropapil·lar Serós de baix grau <u>Serós d'alt grau (CSPAG)</u>	<b>SEROSOS</b> Serós borderline Serós borderline -variant micropapil·lar Serós de baix grau <u>Serós d'alt grau (CSPAG)</u>	<b>SEROSOS</b> Serós borderline Serós borderline -variant micropapil·lar Serós de baix grau <u>Serós d'alt grau (CSPAG)</u>
<b>MUCINOSOS</b> Mucinós borderline Carcinoma mucinós	<i>Molt rars: Mucinós, Endometrioide, Cèl·lules clares, Brenner, Indiferenciat</i>	<i>Molt rars: Mucinós, Endometrioide, Cèl·lules clares, Brenner, Indiferenciat</i>
<b>ENDOMETRIOIDE</b> Endometrioide borderline Carcinoma endometrioide		
<b>CÈL·LULES CLARES</b> Cèl·lules clares borderline Carcinoma de cèl·lules clares		
<b>TUMORS DE BRENNER</b> Brenner borderline Tumor de Brenner maligne		
<b>SEROMUCINOSOS</b> Seromucinós borderline Carcinoma seromucinós		
<b>CARCINOMA INDIFERENCIAT</b> <b>CARCINOSARCOMA</b>		

\* Subratllats els més freqüents



Si bé, la definició del terme "càncer" és clara, la terminologia de "tumors borderline" ha estat més conflictiva. El càncer es caracteritza per la proliferació de cèl·lules anòmales, que poden envair teixits circumdants o bé disseminar-se a distància sense control. Els tumors benignes es componen de cèl·lules normals que conserven els mecanismes de reparació del DNA i el d'apoptosi, permetent una proliferació controlada, sense invasió ni disseminació. A l'any 1961, la *Fédération Internationale de Gynecologie Oncologique* (FIGO) va proposar una nova categoria per a referir-se a tumors amb característiques morfològiques i comportament intermedi entre els cistadenomes benignes i els carcinomes, denominada "cistadenomes amb activitat proliferativa epitelial i anormalitats nuclears sense creixement invasiu destructor (de baix potencial de malignitat)". A l'any 1973, la WHO va proposar el terme "tumors de malignitat borderline", que va donar lloc al posterior terme "tumors borderline". Més endavant, es va encunyar el terme "tumors proliferatius atípics", que avui dia es considera equivalent. Els tumors borderline tenen capacitat de malignització i comparteixen algunes consideracions diagnòstiques i terapèutiques amb les formes invasores, com s'exposarà al llarg de la Introducció.

El global d'aquests tumors representa la primera causa de mort per càncer ginecològic als Estats Units i Europa. A Catalunya, en el període 2003-2007, afectà a 465 dones anualment, representant el 3.4% anual dels nous diagnòstics de càncer en la dona i el sisè càncer més incident en les dones. El mateix informe afirma que aquests tumors causaren més de 250 morts anuals al nostre país, amb una prevalença escassament superior a 1400 casos anuals<sup>5</sup>. El subtipus més freqüent, el carcinoma serós papil·lar d'alt grau (CSPAG), és el responsable de l'alta mortalitat.

En els països occidentals, només aproximadament el 50% de pacients amb CSPAG es curaran: la supervivència global (SG) a 5 anys dels estadis precoços està per sobre del 80%, però en estadis avançats, aquesta és del 40-45%<sup>6</sup>. Cal tenir en compte que la incidència d'aquest càncer incrementa amb l'edat, essent la mediana d'edat de presentació a la sisena dècada de la vida, i més del 70% de casos ho fan amb malaltia avançada<sup>7,8</sup>. No hi ha cap estratègia de cribratge implementable en la població general donat que cap ha demostrat reduir-ne la mortalitat<sup>9-17</sup>. Diversos estudis epidemiològics han identificat la nul·liparitat o edat de primer fill > 35 anys com a clars factors de risc. En canvi, l'ús d'anticonceptius orals i l'alletament matern en són factors protectors<sup>1,18,19</sup>. Un risc familiar o hereditari es relaciona amb aproximadament el 15% de tots els casos de CSPAG, els quals són majoritàriament mediat per mutacions germinals patogèniques en els gens "*Breast cancer 1*" i "*Breast cancer 2*" (*BRCA1* i *BRCA2*), tot i que altres alteracions en la via de la recombinació homòloga o gens relacionats

amb la síndrome de Lynch són els causants d'una petita part dels casos de càncer d'ovari familiar<sup>20,21,22</sup>. Les dones sanes portadores de mutacions patogèniques a *BRCA1* o *BRCA2* són una població que sí es beneficia d'una mesura de prevenció primària altament efectiva per a reduir la incidència i mortalitat per càncer d'ovari, que és la salpingo-ooforectomia bilateral a partir dels 35-40 anys<sup>23</sup>. Altres subtipus de càncers diferents del CSPAG també es poden associar a mutacions germinals patogèniques en els gens *BRCA*, però en una proporció menor<sup>22</sup>.

Els tumors borderline, caracteritzats per la manca d'invasió estromal, són molt més infreqüents (representen el 15% de tots els tumors epitelial ovàrics). L'edat típica de presentació és més jove, en la quarta dècada de la vida, i normalment estan confinats a l'ovari (el 85%), mostrant una SG a 5 anys superior al 95%<sup>24,25</sup>. No obstant, poden degenerar en càncers invasius i presentar implants peritoneals, fets que comprometen la supervivència de les pacients. La nul·liparitat també incrementa el risc de patir un tumor borderline, així com els tractaments d'estimulació ovàrica per a la fertilització in vitro<sup>26</sup>. La dificultat de diagnòstic histopatològic i la seva infreqüència fan que la literatura disponible es basi en sèries retrospectives i les dades en quant a factors pronòstics siguin limitades i amb important variabilitat.

Avui dia, els diferents subtipus histològics epitelials mencionats es consideren patologies diferenciades les unes de les altres, amb perfils moleculars, pronòstics i resposta a tractaments sistèmics diferencials. Els esforços investigadors s'han centrat majoritàriament en el subtipus més freqüent, el CSPAG, del qual es va publicar a l'any 2011 l'atles del seu genoma<sup>27</sup>. Tanmateix, s'arriba a un diagnòstic anatomopatològic a partir d'uns símptomes, signes i procés diagnòstic comuns que es detallaran en els apartats corresponents. La cirurgia n'és la pedra angular del tractament en tots els casos i la disseminació transcelòmica cap a les seroses peritoneals, característica d'aquestes patologies, determina la necessitat d'una revisió exhaustiva de les superfícies pelvianes i abdominals<sup>28</sup>. L'oclusió intestinal maligna pot ser-ne una complicació.

En aquesta Introducció, s'exposaran els conceptes bàsics relatius als tumors epitelials no benignes d'ovari, així com la seva evolució històrica, donat que la recerca efectuada inclou pacients diagnosticades fa més de dues dècades. S'exposaran tant aspectes comuns als diferents subtipus, així com també aspectes diferencials, especialment moleculars. En definitiva, aquests conceptes bàsics serviran com a marc contextual de la recerca proposada.

## 2.- Anatomia patològica.

### 2.1.- Generalitats.

A dia d'avui, l'anatomia patològica continua essent l'estratègia de referència (*gold-standard*) per a la classificació dels tumors de l'ovari. En termes generals, la classificació depèn de la morfologia al microscopi de les cèl·lules que componen el tumor. Així, la *WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs* de l'any 2014 (darrera edició) descriu les següents histologies, que es poden presentar en forma de veritables carcinomes invasors (càncers) o de tumors borderline<sup>4</sup>:

- "serosos (o serosos papil·lars)": caracteritzats per cèl·lules que s'assemblen a les de les trompes, incloent les ciliades; sovint formen papil·les.
- "de cèl·lules clares": caracteritzats per cèl·lules amb citoplasma clar o eosinòfil, en forma de tatxes.
- "endometrioides": caracteritzats per cèl·lules que s'assemblen a les de l'endometri.
- "mucinosos": caracteritzats per cèl·lules que contenen mucina intracitoplasmàtica (*gastrointestinal-like*).
- "Brenner": caracteritzats per cèl·lules que s'assemblen a les de l'epiteli urotelial i molt rarament amb diferenciació escatosa. En classificacions prèvies, s'anomenaven "transicionals". Rarament es presenten en formes invasores.
- "seromucinosos": formats principalment per cèl·lules seroses i mucinoses endocervicals. Cal destacar que en classificacions prèvies de la *WHO*, aquest subtipus s'inclouïa en els mucinosos, diferenciant els *gastrointestinal-like* o els *endocervical-like*.

### 2.2.- Tumors borderline.

Els tumors borderline presenten proliferació cel·lular i atípia citològica intermèdia entre lesions benignes i els carcinomes, sense mostrar invasió estromal ni patró infiltratiu al microscopi. En la població occidental, hi predominen el subtipus serós (50%) i mucinós (45%) (5% altres: endometrioides, cèl·lules clares i Brenner)<sup>29</sup>. El diagnòstic histopatològic és difícil, ja que cal fer un mostreig exhaustiu per a identificar possibles àrees de carcinoma invasor. En el cas dels tumors ovàrics mucinosos la dificultat és major perquè solen ser masses molt grans

multiloculades que poden contenir diferents patrons histològics des de la benignitat, àrees borderline, àrees de carcinoma intraepitelial i també de malignitat franca. Es calcula que, en global, fins a un 15% de tots els casos poden estar mal diagnosticats i el prestigiós Grup Alemany d'Oncologia Ginecològica (AGO) recomana la revisió per un patòleg de referència<sup>30</sup>.

Els tumors borderline serosos tenen característiques diferencials als mucinosos, podent ésser bilaterals (30% de casos), presentar implants peritoneals (10-30% de casos, normalment petits <2cm), i tenen risc de malignització franca normalment en forma de carcinomes serosos de baix grau (5%). La variant micropapil·lar dels tumors borderline serosos (5-10% dels mateixos), descrita al 1996, encara té major probabilitat de bilateralitat, afectació de la superfície ovàrica, implants extraovàrics (30%) i malignització (50%)<sup>4</sup>. Els implants peritoneals dels tumors borderline poden ser epitelials o desmoplàtics. Si bé en el passat, els implants epitelials es dividien en no-invasors (85%) o invasors del teixit adjacent (15%)<sup>29</sup>, la recent classificació actual de la *WHO* recomana considerar els darrers com a veritables carcinomes serosos de baix grau (acceptant dins el diagnòstic de tumors borderline la microinfiltració fins a 5 mm)<sup>4</sup>. No obstant, determinar la presència d'invasió en alguns implants pot resultar ambigu i l'expertesa del patòleg és clau.

Per contra, si bé la literatura històrica descriu la possibilitat de recidives invasores derivades de tumors borderline mucinosos, actualment es considera dubtosa la capacitat de recidiva maligna d'aquestes neoplàsies, sempre i quan hagin estat ben mostrejades, ja que no hi ha casos ben documentats que ho demostrin; actualment, la troballa d'àrees infiltrants en una massa mucinosa ja dóna el diagnòstic de carcinoma mucinós invasor<sup>4</sup>. Cal esmentar també les variants de tumor borderline mucinós amb àrees de carcinoma intraepitelial i tumor borderline mucinós amb àrees de microinvasió, ambdues categories diagnòstiques intermèdies entre el tumor borderline mucinós típic i el carcinoma mucinós. Si bé la definició de la primera variant és confusa, la segona accepta la microinfiltració fins a 5 mm<sup>30</sup>.

Pel que fa el perfil molecular, l'alteració genètica més freqüent són mutacions somàtiques en *KRAS* i *BRAF*, presents en el 50% dels casos de tumors borderline serosos i 30-75% dels mucinosos. Aquestes mutacions es troben també en les parts del cistadenoma adjacents al teixit borderline, suggerint que ocorren de forma prèvia a la transformació borderline<sup>31</sup>. El baix nivell d'alteracions en el nombre de còpies de DNA tradueix una certa estabilitat genòmica<sup>32</sup>.

### **2.3.- Carcinomes invasors.**

Pel que fa els càncers, a la següent taula (**Taula 2**) s'exposen els tipus més habituals, segons la *WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs* de l'any 2014 (darrera edició)<sup>4</sup>. No s'exposen els subtipus rars: l'indiferenciat i el carcinosarcoma (altament agressius), el tumor de Brenner maligne i el seromucinos.

Si bé els assajos clínics històrics han inclòs totes les histologies descrites, actualment és palesa la necessitat de dissenyar estudis que puguin respondre a preguntes específiques per a cada subtipus.

**Taula 2: Subtipus histològics invasors més freqüents**

	Serós papil·lar alt grau (CSPAG)	Serós papil·lar baix grau	Cèl·lules clares	Endometrioide	Mucinós
Definició	Carcinoma compost de cèl·lules seroses en patró sòlid, papil·lar i glandular, amb atípia nuclear d'alt grau	Carcinoma de cèl·lules seroses amb atípia citològica de baix grau	Carcinoma caracteritzat per cèl·lules en forma de tatxes clares, amb citoplasma eosinofílic, formant patrons tubuloquístics, papil·lars i sòlids	Carcinoma semblant al carcinoma endometrioide uterí	Carcinoma compost per cèl·lules de tipus gastrointestinals que contenen mucina intracitoplasmàtica
Característiques patològiques i immuno-histoquímiques principals	Normalment bilaterals, amb nòduls a les superfícies ovàriques. p53 aberrant (negativa o bé patró difús nuclear) WT1 expressió nuclear +	Normalment bilaterals. Absència de necrosi. Cossos de psamoma i papil·les molt més abundants p53 normal. WT1 expressió nuclear +	Es consideren tots d'alt grau (no hi ha un sistema de gradació validat)	Expressió de Receptors Estrogènics i Receptors de Progesterona 85 i 70% respectivament. Baix/Alt* grau (grau nuclear)	Àrees benignes, borderline i invasives (heterogenes). Diagnòstic diferencial: Krukenberg
Freqüència	60-80%	3-4%	15-20%	10-15%	3-4%
Característiques clíniques	Mediana edat presentació: 63 anys. Estadis avançats. Ràpid creixement. Inicialment altament sensible al platí.	Mediana edat presentació: 53 anys. Estadis avançats.	Mediana edat presentació: 55 anys. Estadis I. Grans masses unilaterals sòlido-quístiques o sòlides. El més associat a hipercalcèmia tumoral i síndrome trombòtic venós.	Mediana edat presentació: 58 anys. Estadis I. 15-20% coexistència amb carcinoma endometrioide uterí.	Mediana edat presentació: 45 anys. Estadis I. Grans masses unilaterals sòlido-quístiques.
Perfil molecular característic	TP53 mutació aberrant. Alta inestabilitat cromosòmica. BRCA1 o 2 inactivats 20-25%.	Estabilitat cromosòmica. Mutacions activadores a KRAS i BRAF 55%.	Mutació inactivadora d'ARID1A 46-57%. Activació de la via de PI3K (mutació activadora de PI3KCA 40% o mutació inactivadora de PTEN 8.3%). Metilació genòmica aberrant difusa (expressió disminuïda de ERα i augmentada de HNF1).	Mutació activadora de CTNNB1 16-38%. Activació de la via de PI3K (mutació activadora de PI3KCA 20% o mutació inactivadora de PTEN 14-21%). Mutació inactivadora d'ARID1A 30%. Inestabilitat de microsatèl·lits 13-20%.	Mutacions activadores a KRAS 65% (present en àrees benignes, borderline i invasores). Amplificació de Her2, 15-20% (excloent amb anterior). TP53 mutat 50%.
Pronòstic (supervivència)	Estadis precoços: a 5 anys, > 80%. Estadis avançats: a 5 anys, <50%.	Estadis I: excel·lent. Estadis avançats: a 10 anys, 85-50%.	Estadis precoços: excel·lent. Estadis avançats: pitjor que el CSPAG.	Estadis I: a 5 anys, 80%. Estadis avançats: a 5 anys, <25%. Millor en els de baix grau.	Estadis I: excel·lent. Estadis avançats: pitjor que el CSPAG.

\* Alt grau endometrioide: es calcula que en sèries antigues, molts d'aquests eren veritables serosos d'alt grau amb diferenciació glandular (difícil diferenciació al microscopi).

### 3.- Carcinogènesi.

La carcinogènesi d'aquests tumors és complexa i no completament coneguda. És important recordar que l'origen embriològic dels ovaris i les trompes no són comuns: mentre que els primers deriven de la cresta genital de l'embrió (plena de cèl·lules epitelials i germinals), les trompes deriven del conducte paramesonèfric o mülleria (que també dona lloc a l'úter i cervix)<sup>33</sup>. Seguidament s'exposarà com l'origen dels anomenats "tumors no benignes de l'ovari" és sovint una cèl·lula extraovàrica d'origen mülleria que acaba migrant i assentant a l'ovari, el microambient del qual es caracteritza per una gran vascularització estromal. Els tumors borderline solen derivar de cistadenomes benignes degenerats, no tenen associació amb les mutacions germinals dels gens *BRCA*, i poden alhora ser precursors immediats d'algunes formes de carcinomes invasors, probablement en forma d'una seqüència adenoma-carcinoma similar al càncer de colon<sup>4</sup>. En canvi, els tumors més agressius solen emergir *de novo*. Això es recull en el model dualístic per a la carcinogènesi del càncer d'ovari, desenvolupat per RJ Kurman i IM Shih a l'any 2004<sup>34</sup>, que diferencia els carcinomes invasors en Tipus I i II respectivament, a partir de dades histopatològiques, moleculars i genètiques. Aquest model ha estat recentment revisat, actualitzat i publicat a l'any 2016<sup>35</sup> i s'exposa a continuació (**Taula 3**):

**Taula 3: Model de carcinogènesi proposat per Kurman & Shih per als càncers d'ovari.** Adaptat de Kurman, R. J. & Shih, I.-M. *The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis*. *Am. J. Pathol.* 186, 733–747 (2016).<sup>35</sup>

	Tipus I	Tipus II
Presentació	Normalment estadis I en forma de grans masses unilaterals i quístiques (confinats a l'ovari).	Normalment es presenten en estadis avançats amb predomini de malaltia extraovàrica.
Comportament biològic	Baix grau citològic (excepte C Cel. Clares). Creixement lent i indolent.	Alt grau citològic. Alt índex proliferatiu.
Característiques moleculars	Estabilitat genètica relativa. Mutacions freqüents somàtiques en gens "gatell": <i>PIK3CA/PTEN/KRAS/BRAF/MAP/ERK/ARID1A</i> .	Alta inestabilitat genètica. <i>TP53</i> mutat en el 99%. Alteracions en la via de la recombinació homòloga o bé amplificació de <i>CCNE1</i> .
Precursors possibles	Solen derivar de tumors borderline d'igual histologia, amb qui comparteixen moltes de les alteracions moleculars descrites i sovint coexisteixen.	Formació <i>de novo</i> a partir del Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC) d'origen tubàric, 70-85% (vs teoria de canvi ambiental); Precursor ovàric (15-30%): quists d'inclusió cortical.
Pronòstic	Si estadis I, pronòstic excel·lent. Si estadis avançats, avanç lent i indolent, amb poca resposta a la quimioteràpia. Causants del 10% de les morts per càncer d'ovari.	Agressius. Ràpid creixement, alta quimiosensibilitat inicial. Causants del 90% de morts per càncer d'ovari.
Subtipus histològics inclosos	Serós papil·lar de baix grau, endometriode, cèl·lules clares, mucinosos, seromucinosos, Brenner	Serós papil·lar d'alt grau (CSPAG), carcinosarcoma, indiferenciat

Dins del Tipus I, s'han inclòs els tumors derivats de o associats a l'endometriosi. Aquests són els endometrioides (particularment els de baix grau) i els de cèl·lules clares (aquest darrer, tot i ser considerat d'alt grau, comparteix la resta de característiques associades als Tipus I). Aquests tumors coexisteixen amb endometriosi en un 30% i 40% dels casos respectivament<sup>4</sup>. A l'any 2010 es publicà la troballa d'una mutació en el gen *ARID1A* comuna en el 30% i 46% dels tumors testats endometrioides i de cèl·lules clares respectivament, així com en àrees d'endometriosi atípica contigües al tumor (i no en àrees distants)<sup>36</sup>. Els tumors associats a l'endometriosi poden coexistir entre ells, amb les seves formes borderline i evidentment amb l'endometriosi<sup>4</sup>. Els mateixos autors del model dualístic proposen que els carcinomes seromucinosos també podrien derivar de l'endometriosi. En conclusió, la teoria més acceptada sosté que les cèl·lules endometrials que han viatjat retrògradament i assentat a l'ovari, hi creixen de forma ectòpica donant lloc a l'endometriomes i de vegades a tumors borderline i a les formes invasores esmentades<sup>35</sup>.

L'origen dels carcinomes mucinosos és menys conegut i els mateixos autors proposen possibles vies de carcinogènesi no dependents de teixit mülleria: derivats de l'epiteli mucinos dels teratomes, o bé dels tumors de Brenner, que alhora podrien derivar dels níus d'epiteli transicional prop de la unió tubo-peritoneal<sup>35</sup>. Es postula que el precursor immediat també seria borderline.

En el cas dels CSPAG, la teoria més acceptada actualment situa una lesió premaligna anomenada *serous tubal intraepithelial carcinoma* (STIC) en l'endosàlpinx de les trompes de Fal·lopi, sovint a les fímbries. Aquesta lesió presenta característiques citològiques idèntiques al CSPAG, alt índex de proliferació i algunes característiques genètiques comunes (*TP53* mutat i inestabilitat cromosòmica). Algunes de les seves cèl·lules, tot i no haver adquirit encara la capacitat d'invasió, podrien desprendre's i viatjar retrògradament fins a la superfície ovàrica i/o caure en el peritoneu pelvià per l'orifici abdominal de les trompes, o bé l'STIC pot tornar-se invasor en les mateixes trompes. Així doncs, aquest seria l'origen del càncer d'ovari, el carcinoma peritoneal primari o el càncer de trompes, tots tres en forma de CSPAG. Per tant, la majoria dels "càncers d'ovari" serien en realitat d'origen tubàric, i de fet s'han descrit STICs en el 70-85% de CSPAG ovàrics i carcinomes peritoneals primaris. Els STICs són microscòpics i requereixen d'un protocol de processament de les fímbries molt exhaustiu (*Sectioning and Extensively Examining of the Fimbriated end*, SEE-FIM) per a poder ser identificats. Una hipòtesi alternativa de la carcinogènesi dels CSPAG és la possibilitat d'un canvi ambiental en el mesoteli ovàric, peritoneal i tubal, produint lesions multifocals i donant lloc a estadis avançats. Per altra banda, el 15-30% dels CSPAG presenten quists d'inclusió corticals ovàrics sense STICs;



aquests quists es formen per l'atrapament del mesoteli de la superfície ovàrica o tubal durant l'ovulació i es consideren la localització de potencials lesions precursors<sup>4,35</sup>. En qualsevol cas, sovint l'origen primari d'aquesta neoplàsia (ovari, peritoneal o tubal) queda emmascarat pel gran volum de malaltia inicial. En conclusió, nombrosos estudis suggereixen que el carcinoma serós de baix i alt grau tenen orígens diferents i no pas que el darrer sigui el resultat d'una desdiferenciació del primer.

L'origen dels serosos de baix grau no és clar. Alguns autors en defensen un origen tubàric diferent de l'STIC<sup>35</sup> i d'altres defensen el seu origen en l'epiteli de superfície ovàrica<sup>37</sup>. En ambdós casos, el seu precursor immediat seria un tumor borderline serós, el qual es transforma en la seva variant micropapil·lar i després en la forma invasora, a mode de degeneració per passos<sup>37</sup>. La troballa d'alteracions moleculars comunes entre aquestes entitats (i.e. mutació de *KRAS* i *BRAF*) recolzen aquesta teoria. Les carcinogènesis diferenciades del CSPAG i dels carcinomes serosos de baix grau reforcen els criteris actuals de la *WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs* de l'any 2014 (darrera edició) per a la diferenciació anatomopatològica d'aquestes dues entitats: si bé anteriorment existia una gradació (grau 1,2,3) dels carcinomes invasors serosos basada en el grau d'atípia nuclear, actualment la diferenciació es basa també en la tinció immunohistoquímica de p53. Així doncs, els antics grau 1 corresponen als de baix grau, els antics grau 3 als d'alt grau, i els antics grau 2 es reclassifiquen en funció de la tinció de p53: si és aberrant, es considerarà d'alt grau, i si és normal, de baix grau<sup>30</sup>.

## **4.- Aspectes moleculars del carcinoma serós papil·lar d'alt grau (CSPAG) amb impacte terapèutic.**

### **4.1.- Generalitats.**

A l'any 2011 es varen publicar les dades de l'Atlas del Genoma del Càncer d'ovari avançat (TGCA-Ov), basat en l'anàlisi mutacional (a partir de la seqüenciació massiva d'exomes de DNA), del nombre de còpies de DNA, l'anàlisi de dades d'expressió (mRNA i microRNA) i dades de metilació, provinents de 489 pacients amb CSPAG en estadis II-IV operades i tractades amb platí+taxà, de les quals el 31% resultaren ser platí-resistents<sup>27</sup>.

Aquest estudi va revelar una baixa càrrega de mutacions per tumor (mitjana ~ 61), de les quals algunes eren relativament constants: mutació inactivadora del gen *TP53* (99%), *BRCA1* i *BRCA2* (20%, la majoria de les quals germinals), i també, en *RB1*, *NF1*, *FAT3*, *CSMD3*, *GABRA6* i *CDK12* (la suma de tots ells en un 2-6% de les mostres). A més, es varen trobar molt escasses mutacions en gens "gatell" (*drivers*) com *BRAF*, *PIK3CA*, *KRAS* o *NRAS*. L'anàlisi de signatures de mutacions publicat per Alexandrov *et al* a l'any 2013 va mostrar que les dues signatures dominants més freqüents en càncer d'ovari eren la relacionada amb l'edat i les alteracions en *BRCA1/2*<sup>38</sup>.

Per altra banda, l'anàlisi del nombre d'al·lels (o "còpies de DNA") del TGCA-Ov mostrà alta inestabilitat genòmica, probablement secundària a deficiències en la recombinació homòloga i la inactivació de *TP53*. A més, les alteracions recurrents del nombre d'al·lels van afectar 22 gens que són potencials dianes terapèutiques com *MECOM*, *MAPK1*, *CCNE1*, *KRAS*, *PTEN*, *RB1*, *NF1* i *RAD51b*<sup>27</sup>. No obstant, la caracterització de tot el genoma del CSPAG, publicat per Patch *et al* a l'any 2015, va permetre identificar disrupcions de gens fins el moment no conegudes, elevant la taxa d'inactivacions de *NF1* i *RB1* a 20% i 17.5%, així com també de *PTEN* i *RAD51*<sup>39</sup>.

L'anàlisi combinada de 3 plataformes d'expressió del TGCA-Ov va permetre identificar 4 *clusters*, altament concordants amb els publicats per Tothill *et al* a l'any 2008, relacionats amb la SG i validats en mostres independents: el subtipus immunoreactiu, el diferenciat, el proliferatiu, i el mesenquimal (aquest darrer relacionat amb l'angiogènesi)<sup>27,40,41</sup>. No obstant, una re-anàlisi recent incloent més mostres proposà un model simplificat de 3 subtipus, ja que sembla que diverses mostres es podrien classificar tant com immunoreactives com diferenciades, ocasionant un solapament entre aquests dos subtipus inicials<sup>42</sup>.

L'estudi de la metilació del TGCA-Ov va revelar hipermetilació dels promotors de *AMT*, *CCL21*, *SPARCL1* en la majoria de tumors, així com de *BRCA1* en l'11.5% dels tumors (de forma excloent amb les mutacions del mateix gen).

Les conclusions de l'anàlisi integrada del TGCA- Ov varen mostrar una desregulació de la via del *FOXM1* (inactivada en el 87% dels casos, probablement per la inactivació de *TP53*), de la via de *RB1* (67%), de la via de la recombinació homòloga (RH) (deficient en prop del 50% dels casos) i de la via de *PI3K/CA* (45%)<sup>27</sup>. En conclusió, el CSPAG està principalment mediat per mutacions inactivadores de *TP53* (99%) i una alta inestabilitat genòmica, en part causada fins en un ~50% dels casos per deficiències en la recombinació homòloga.

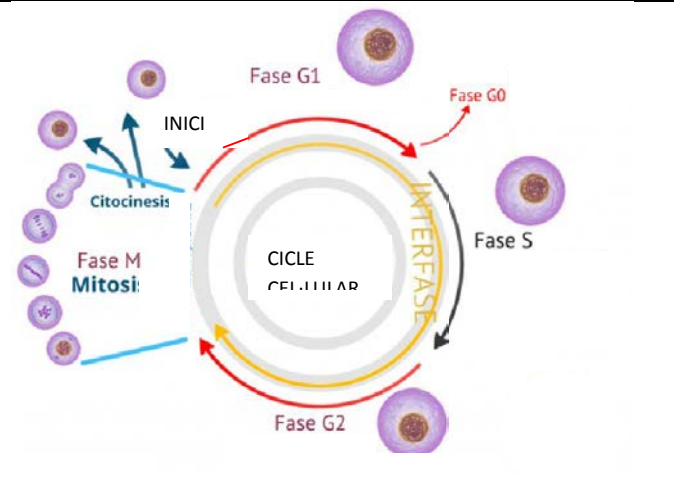
## 4.2.- La recombinació homòloga (RH).

La recombinació homòloga és defectuosa fins en el 50% dels CSPAG. En aquest apartat es revisarà aquest mecanisme i la seva dependència del gen *BRCA1*, a partir de dues revisions històriques publicades a la revista *Nature*, a l'any 2004 i 2010 respectivament<sup>43,44</sup>. La RH és el principal mecanisme de reparació de les lesions de doble cadena del DNA (*double strand breaks*, DSBs, incloent les causades per alguns quimioteràpics com els platins). La RH actua durant les fases S i G2 del cicle cel·lular, moments en què les cromàtides estan alliberades i es pot construir una còpia homòloga de la cromàtide germana no danyada. Gràcies a aquesta còpia, podem dir que la RH es tracta d'una via de reparació del DNA poc donada a errors i d'alta fidelitat. El gen *BRCA1* i, en menor mesura, *BRCA2* hi juguen un paper clau, actuant com a gens supressors tumorals. Una lesió de la doble cadena del DNA pot provocar l'apoptosi cel·lular si no es repara a temps, però *BRCA1* en particular coordina la resposta als DSBs exercint diferents funcions que aconsegueixen com a fi últim mantenir la integritat del genoma i la supervivència cel·lular. La proteïna *BRCA1* aconsegueix realitzar les diferents funcions gràcies a la seva interacció amb altres proteïnes en forma de macrocomplexes proteics. Estructuralment, *BRCA1* es tracta d'una proteïna complexa amb dos dominis específics d'unió a d'altres proteïnes: el domini RING, que possibilita la unió per ubiquitinació, i el domini BRCT, per a la unió amb proteïnes fosforilades. De fet, *BRCA1* precisa de la seva unió amb la proteïna *BARD1* (a través del domini RING), amb qui forma un heterodímer estable, per a desenvolupar plenament la seva activitat ubiquitin-ligasa i regular el cicle cel·lular mitjançant la inhibició de la transcripció de RNA. S'han identificat fins a 4 macrocomplexs proteics que contenen aquest heterodímer, fruit de la unió de *BRCA1* amb *ABRAXAS*, *CtIP* o *BACH1* a través del domini BRCT, i també fruit de la seva interacció amb el complex *PALB2- BRCA2-RAD51*. En el següent algoritme es resumeixen fets clau per a entendre les funcions de *BRCA1* (**Algoritme 1**):

**Algoritme 1: Funcions de BRCA1.** Informació extreta de les referències 44 i 45. Dibuixos obtinguts a partir del buscador de Google i posteriorment adaptats.

La localització de BRCA1 en els *DNA damaged-induced foci* es produeix de dues formes, una depenent de l'acció d'ABRAXAS-RAP80 i l'altra depenent de la histona  $\gamma$ H2AX (via canònica), la qual també recluta altres proteïnes de la maquinària de reparació. Junt amb ABRAXAS-RAP80 -BRCC36-BRCC45-MERIT40, forma el macrocomplex BRCA1A, que permet establir BRCA1 en els *foci*. A partir d'aquí, BRCA1 exercirà diferents funcions, reclutant diferents proteïnes addicionals (FIG 1).

El macrocomplex BRCA1A també intervé en el punt de control G2-M, inhibint transitòriament la Mitosi per a evitar la segregació de cromosomes aberrants.



Junt amb BACH1-TOPBP1, forma el complex BRCA1B, que inhibeix transitòriament la síntesi de DNA per a permetre la reparació de les lesions de la doble cadena sense col·lapsar les forquilles de replicació: aquesta regulació s'anomena punt de control de la replicació i inclou el punt de control G1-S i un punt de control intraS.

Junt amb CtIP-complex MRN, forma el complex BRCA1C, a través del qual té lloc l'anomenada *end resection*, necessària per a la separació de la doble cadena de DNA i permetre l'acoblament de RAD51 (FIG 2).

BRCA1 permet l'acoblament de RAD51 a les cadenes de DNA separades en els *DNA damaged-induced foci*, tant mitjançant la seva interacció amb PALB2- BRCA2 (complex BRCC), com possiblement de forma directa. RAD51, clau en la reparació del DNA, és la recombinasa que s'uneix a les cadenes de DNA i catalitza la invasió de la cromàtide contrària no danyada, formant el *loop* característic de la RH (FIG 3).

FIG 1: les formes roges, verdes i blaves simbolitzen la histona  $\gamma$ H2AX, ABRAXAS i RAP80, sobre les que posteriorment s'hi unirà BRCA1.

FIG 2: End resection

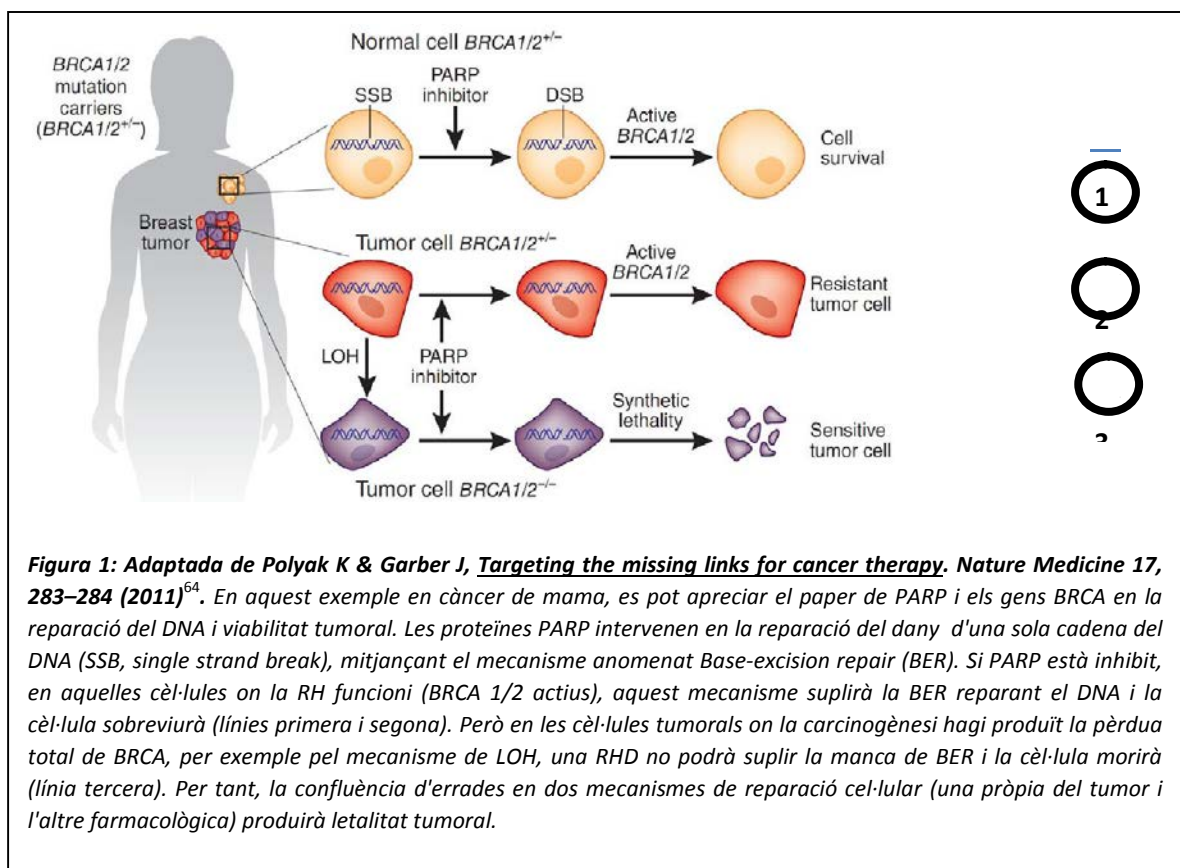
FIG 3: Reparació del dany de la doble cadena, en particular acció de RAD51.

La deficiència de BRCA1/2 s'associa amb una RH deficient (RHD) i amb la carcinogènesi del càncer de mama i d'ovari. L'estudi d'aquests gens es va vincular originalment a la síndrome hereditària del càncer de mama i d'ovari. De fet, mutacions germinals de *BRCA1/2* que trunquen les respectives proteïnes són presents en el 50% dels càncers d'ovari hereditaris (que, al seu torn, representen entorn el 15% de tots els CSPAG). A més, una petita proporció dels CSPAG esporàdics també tenen mutacions somàtiques truncants (<7%)<sup>27</sup>. No obstant això, la inactivació de *BRCA1* en els CSPAG esporàdics es deu principalment a la hipermetilació del promotor, que passa en un ~ 10-15% d'aquests casos, i no ocorre amb *BRCA2*<sup>27,45,46</sup>. En qualsevol cas, els defectes en un al·lel del gen *BRCA1* o 2 s'associen generalment amb la pèrdua d'heterozigotisme (pèrdua de l'al·lel normal, LOH), donant lloc a la inactivació total de *BRCA1* o 2; aquesta situació provoca una expressió molt baixa o indetectable del gen<sup>47</sup>.

Està acceptat que els CSPAG de pacients amb mutacions germinals en els gens *BRCA* presenten algunes característiques clíniques comuns, englobades sota el terme "fenotip *BRCAness* (o absència de *BRCA* funcional)". Nombrosos estudis retrospectius descriuen més freqüència de metàstasis visceralis al debut, però millor supervivència i millors taxes de resposta a la quimioteràpia basada en platí, ajustades per estadi<sup>48</sup>. A l'any 2012, Bolton *et al* varen publicar un *pooled analysis* de 1213 pacients provinents de 36 estudis diferents on es va identificar una supervivència a 5 anys de 36%, 44% i 52% per a pacients no mutades, amb mutació germinal a *BRCA1* i mutació germinal a *BRCA2* respectivament, mostrant una supervivència major estadísticament significativa tant per a les pacients amb mutació de *BRCA1* respecte les no mutades (HR 0.78, 95%CI 0.68-0.89) com per les pacients amb mutació de *BRCA2* respecte les no mutades (HR 0.61, 95%CI 0.50-0.76)<sup>49</sup>. Si bé el millor pronòstic d'aquests tumors es relaciona amb una major sensibilitat als platins, no es pot excloure una història natural diferent potser relacionada amb la major infiltració limfocitària que presenten aquests tumors<sup>48</sup>. Dos estudis retrospectius indiquen que les pacients amb mutació de *BRCA1/2* serien més sensibles també a l'adriamicina liposomal pegilada<sup>50,51</sup>. En canvi, un estudi retrospectiu amb 256 casos de CSPAG en recaiguda va mostrar que el benefici clínic de la combinació platí + taxà no diferia entre els pacients amb o sense mutació dels gens *BRCA*, mentre sí era major en termes de supervivència lliure de progressió (SLP) amb la combinació platí + adriamicina liposomal en les pacients mutades respecte les no mutades<sup>52</sup>. De fet, dades preclíniques indiquen que la inactivació de *BRCA1* confereix sensibilitat al platí<sup>53,54</sup>, però resistència a taxans<sup>55,56</sup>, el que suggereix que l'expressió de *BRCA1* pot modular diferencialment la resposta a la quimioteràpia<sup>57,58</sup>. Aquestes troballes són consistents amb altres estudis clínics que

estudiaven els nivells d'expressió de *BRCA1* (mRNA) en càncer de pulmó no microcític, càncer de bufeta i càncer gàstric<sup>59-61</sup>.

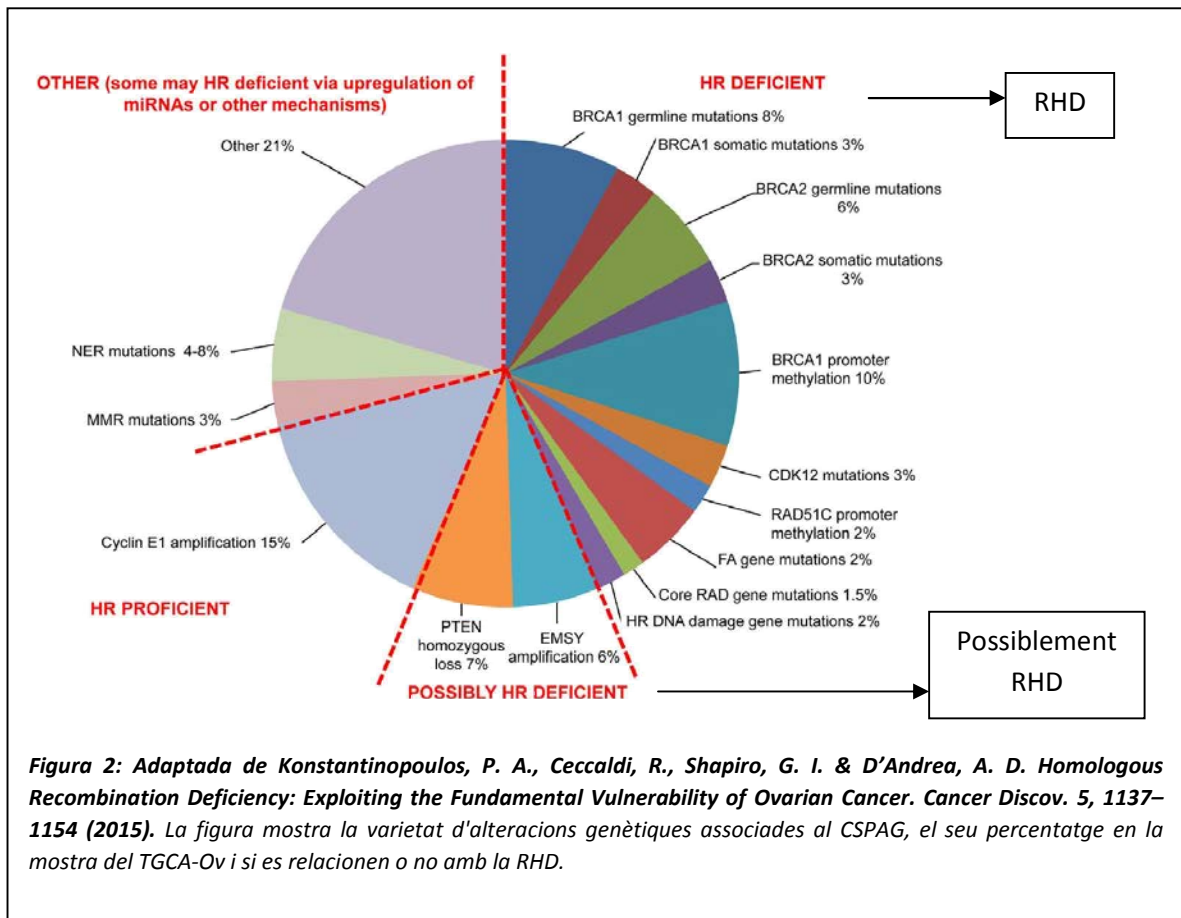
A més, les pacients amb CSPAG i mutacions en *BRCA1/2* són altament sensibles als inhibidors de PARP. Els PARPs (*polyADP-riboses*, PARP1, PARP2, PARP3) són enzims que transfereixen grups d'ADP-ribosa del dinucleòtid NAD<sup>+</sup> a certs polipèptids, és a dir que ribosilen a aquests darrers per a modificar la seva funció. Els PARPs intervenen en diferents vies de la reparació del DNA, ribosilant proteïnes de la cromatina. En particular, quan es produeix un *DSB*, l'activitat catalítica del PARP1 incrementa fins a 500 vegades. Els inhibidors dels PARPs competeixen amb NAD<sup>+</sup> per a unir-se a PARP (inhibició de la capacitat catalítica) i alhora provoquen l'atrapament de molècules de PARP (*PARP trapping*) en els llocs de dany del DNA, fet que suposa una interrupció (*stop*) per a les forquilles de replicació<sup>62</sup>. Els PARP també intervenen en processos cel·lulars de regulació de la transcripció, mitosi i apoptosi, de forma parcialment desconeguda. Els inhibidors de PARP han estat desenvolupats sota la hipòtesi de la letalitat sintètica produïda en inhibir PARP en cèl·lules amb RHD (**Figura 1**)<sup>63</sup>. El primer fàrmac d'aquesta classe comercialitzat és l'olaparib.



**Figura 1:** Adaptada de Polyak K & Garber J, *Targeting the missing links for cancer therapy*. *Nature Medicine* 17, 283–284 (2011)<sup>64</sup>. En aquest exemple en càncer de mama, es pot apreciar el paper de PARP i els gens BRCA en la reparació del DNA i viabilitat tumoral. Les proteïnes PARP intervenen en la reparació del dany d'una sola cadena del DNA (SSB, single strand break), mitjançant el mecanisme anomenat Base-excision repair (BER). Si PARP està inhibida, en aquelles cèl·lules on la RH funcioni (BRCA 1/2 actius), aquest mecanisme suplirà la BER reparant el DNA i la cèl·lula sobreviurà (línia primera i segona). Però en les cèl·lules tumorals on la carcinogènesi hagi produït la pèrdua total de BRCA, per exemple pel mecanisme de LOH, una RHD no podrà suplir la manca de BER i la cèl·lula morirà (línia tercera). Per tant, la confluència d'errades en dos mecanismes de reparació cel·lular (una pròpia del tumor i l'altre farmacològica) produirà letalitat tumoral.

El fenotip "BRCAness" descrit s'ha atribuït a la RHD i es pensa que podria ser extrapolable a pacients amb altres defectes en la via de la RH diferents a les mutacions germinals dels gens *BRCA*. Alguns assajos clínics que pretenen seleccionar població altament sensible a platí han estipulat com a criteri d'inclusió pacients amb tercera recaiguda platí-sensible i que hagin respost a dues línies prèvies de platí. Hi ha evidència que recolza un pronòstic similar entre les mutacions germinals i somàtiques dels gens *BRCA*, així com en altres gens de la via de la RH<sup>65,66</sup>, però existeix literatura discordant pel que fa l'impacte de la metilació del promotor de *BRCA1*. Curiosament, Quinn *et al* varen publicar a l'any 2007 que els nivells baixos / intermedis d'expressió de *BRCA1* varen predir una major supervivència en un estudi de mostres de teixit fresc congelat de 70 pacients amb càncer d'ovari esporàdic tractat amb quimioteràpia basada en platí (en combinació amb un taxà en el 34,6% dels pacients); també va descriure que entre aquelles amb nivells d'expressió de *BRCA1* alts, la SG era major en els que havien rebut també paclitaxel<sup>67</sup>. No obstant això, l'estudi del TCGA-Ov (on el 94% de les pacients estudiades havien rebut una combinació de platí amb taxans) aporta dades a favor d'un pronòstic diferencial entre mutacions de *BRCA1/2* (millor que el de pacients amb *BRCA* natiu o *wild type*,  $p = 3.08 \times 10^{-4}$ , *log-rank test*) i la metilació de *BRCA1* (similar als tumors *BRCA wild type*,  $p = 0.69$ , *log-rank test*)<sup>27</sup>. L'expressió de *BRCA1* avaluada per immunohistoquímica fou estudiada en els 393 pacients inclosos en l'assaig clínic fase III GOG-172, que comparà el règim clàssic de quimioteràpia intraperitoneal (IP) (paclitaxel IV dia 1, cisplatí IP dia 2 i paclitaxel IP dia 8) vs l'estàndard intravenós (IV) de carboplatí + paclitaxel trisetmanal, en primera línia després de la cirurgia. En aquest estudi, una baixa expressió ( $\leq 10\%$  de tinció) de *BRCA1* es va associar amb una supervivència significativament més llarga en les pacients tractades per via IP, mentre que es va observar la tendència oposada en els pacients del grup IV. Els autors atribuïren aquests resultats a la superioritat del platí IP i el seu major efecte en pacients amb expressió aberrant de *BRCA1*, mentre que l'efecte dels taxans IV seria més gran en els pacients amb expressió normal<sup>68</sup>. No obstant això, la immunohistoquímica no és un mètode estandarditzat per avaluar l'expressió de *BRCA1*, a causa de la insuficient sensibilitat dels anticossos monoclonals contra l'extrem N-terminal i la dificultat en la interpretació de resultats<sup>68</sup>. Fins avui, però, l'impacte pronòstic de l'expressió de *BRCA1* en els CSPAG sense mutació en *BRCA 1/2* segueix sent poc clar, el que suggereix un impacte diferent al de les mutacions de *BRCA1/2*.

Part de la recerca en aquest camp està centrada en caracteritzar altres alteracions genètiques causants de RHD i que potencialment es puguin associar amb el "fenotip BRCAness". Com ja s'ha dit, el TCGA-Ov descriu RHD en aproximadament el 50% dels CSPAG<sup>27</sup>. La **Figura 2** detalla aquesta situació:



Kang *et al* varen desenvolupar una puntuació (*score*) basat en l'expressió de 23 gens relacionats amb els mecanismes de reparació del DNA, usant dades de 511 pacients estudiades al TCGA-Ov; aquests 23 gens es van seleccionar en base a una revisió de la literatura prèvia i al coneixement de les vies de reparació del DNA dels autors; el grup de pacients amb alta puntuació (alta expressió) va mostrar una supervivència a 5 anys incrementada (40% vs 17% en el grup amb puntuació baixa); aquest *score* va mostrar millor capacitat pronòstica que els factors clínics en les corbes ROC (AUC 0.65 vs 0.52), i es va correlacionar amb les taxes de resposta i SLP després de la primera línia amb platí<sup>69</sup>. Una altra estratègia és detectar marcadors de l'abigarrat paisatge genòmic del càncer d'ovari fruit del resultat de la incapacitat de les cèl·lules del CSPAG per reparar amb fidelitat les DSB. Els mètodes desenvolupats amb aquest finalitat han utilitzat tècniques de microarrays i de *next-generation sequencing (NGS)* i pretenen quantificar fets com el desequilibri telomèric al·lèlic, la LOH, les transicions de gran escala, així com el nombre total de mutacions codificants, els quals són mesures que resumeixen la càrrega total d'anormalitats genòmiques derivades de defectes en la reparació del DNA<sup>70</sup>. L'ús d'alguna d'aquestes escales de forma individual o combinades ha donat lloc al desenvolupament de diferents tests moleculars amb l'objectiu de determinar l'estat de la RH



(deficient o competent), practicables en teixit parafinat. El desenvolupament d'aquests tests s'ha fet en paral·lel al de diferents inhibidors del PARP, niraparib (estudi NOVA) i rucaparib (estudi ARIEL2). Ara bé, al marge dels resultats d'eficàcia d'aquests fàrmacs, els resultats d'aquests estudis no han evidenciat que els tests desenvolupats (amb les dades de tall usades) hagin estat capaços de discriminar la població que se'n pugui beneficiar de forma eficient i/o amb resultats clínicament significatius<sup>65,71,72</sup>.

## 5.- Procés diagnòstic.

### 5.1.- Síntomes i detecció.

La simptomatologia associada als tumors epitelials no benignes de l'ovari depèn altament de l'extensió del tumor. Habitualment els símptomes apareixen en fases avançades (70% de casos diagnosticats en estadis III i IV), quan la disseminació transcelòmica del tumor a la pelvis i peritoneu abdominal ha derivat en carcinomatosi peritoneal<sup>73</sup>. Aquesta provoca molèsties, augment del perímetre abdominal per distensió o ascites, símptomes gastrointestinals i urinaris, i fins i tot casos d'oclusió intestinal maligna amb desnutrició. Les cèl·lules poden traspasar també a l'espai pleural i provocar implants sòlids o vessament pleural. Sovint, l'estat general de la pacient es veu importantment afectat. La disseminació limfàtica i hematògena, pròpies dels càncers invasors, poden donar lloc a metàstasis ganglionars i en altres òrgans a distància, més freqüentment el fetge.

Per contra, els estadis I o II, solen ésser detectats com a troballa en una exploració ginecològica, en forma de masses annexials unilaterals amb component quístic, llur grau de sospita de malignitat es valora en primera instància mitjançant ecografia vaginal amb *doppler*. Les troballes es poden estandarditzar segons els criteris ecogràfics de risc malignitat IOTA. Aquests criteris aplicats per ecografistes experts permeten classificar de forma fiable el 75% de masses ovàriques entre benignes i malignes, però un 25% roman de difícil caracterització i requeriran una segona prova d'imatge, habitualment una RM<sup>74,75</sup>. Es recomana també sol·licitar els marcadors tumorals CA125 i HE4 i jugar-los en un algoritme matemàtic. El més usat és l'algoritme ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*), el qual ofereix un valor predictiu positiu de malignitat del 91% en dones >50 anys i del 47% en dones entre 40 i 50 anys<sup>76,77</sup>. En el cas dels tumors borderline, ni l'aspecte ecogràfic ni la informació del *doppler*

permeten una clara distinció amb tumoracions benignes, i a més, els marcadors tendeixen a ser normals o presentar discretes elevacions (CA125 <200). La distinció amb cistadenomes és difícil, si bé els tumors borderline solen tenir més papil·les o més loculacions, segons si són serosos o mucinosos respectivament.

## 5.2.- Exàmens complementaris bàsics.

L'antigen CA125 és una glicoproteïna transmembrana de l'epiteli cel·lular (format per cèl·lules mesotelials peritoneals, pleurals i pericàrdiques) i l'epiteli mülleriana (en l'endocèrvix, endometri i endosàlpinx). La seva elevació és més habitual en estadis avançats dels carcinomes invasors (en el 90% d'aquests casos) però manca en el 50% d'estadis precoços, i per altra banda no és patognomònic (també pot estar elevat en altres tumors i malalties benignes)<sup>78</sup>. El CA125 ajuda al diagnòstic, monitoratge de respostes al tractament i detecció de recurrències. Hi ha criteris establerts en relació a la progressió o resposta del tumor en base als canvis del CA125<sup>79</sup>. Els tumors mucinosos solen presentar elevació del CA19.9 i/o CEA, enlloc del CA125. L'HE4 és la glicoproteïna 4 de l'epidídim humà, que s'expressa també el tracte genital femení, epiteli respiratori, túbuls renals distals i mucosa colònica, així com en carcinomes ovàrics però no en l'ovari normal<sup>80</sup>. L'HE4 té una sensibilitat similar al CA125 però major especificitat, tot i que també pot estar elevat en la insuficiència renal i de forma més subtil en carcinomes endometrials, mamaris, pulmonars i gastrointestinals<sup>81,82</sup>. El seu ús més extès és en l'algoritme ROMA.

Davant d'una sospita de tumor epitelial no benigne de l'ovari, és recomanat realitzar una TC abdomino-pelviana i una prova d'imatge toràcica amb la finalitat de conèixer la relació de la massa ovàrica amb les estructures veïnes i la possible existència de malaltia a distància<sup>28</sup>. En casos de presentació en forma de malaltia avançada, de vegades és la primera prova d'imatge realitzada per a estudi dels símptomes inespecífics que presenta la pacient. En casos avançats, sovint invasius, es pot veure ascites, vessament pleural, implants de carcinomatosi i ganglis patològics pelvians o retroperitoneals. La TC pot evidenciar alguns signes de malaltia irrecable (veure apartat de Cirurgia).

### 5.3.- Estadificació.

A continuació es detalla la classificació per estadis dels tumors epitelials no benignes de l'ovari segons la classificació de la FIGO (darrera versió de l'any 2014), basada en les troballes anatomopatològiques, i que presenta una correlació pronòstica<sup>83</sup> (**Taula 4**):

**Taula 4: Estadis FIGO del càncer d'ovari, trompes de Fal·lopi o carcinoma peritoneal primari.**  
 Adaptat de Prat, J. & FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 124, 1–5 (2014).<sup>83</sup>

<p><b>Estadi I de FIGO: el càncer es troba limitat als ovaris o trompes de Fal·lopi.</b></p> <p>IA: el càncer es troba limitat a només un ovari o trompa de Fal·lopi, sense afectar la superfície</p> <p>IB: el càncer afecta ambdós ovaris o trompes de Fal·lopi, sense afectar la superfície</p> <p>IC: el càncer es troba limitat 1 o els 2 ovaris o trompes de Fal·lopi amb alguna de les següents característiques:</p> <p style="padding-left: 20px;">IC1: càpsula trencada durant la cirurgia</p> <p style="padding-left: 20px;">IC2: càpsula trencada abans de la cirurgia o bé malaltia a la superfície</p> <p style="padding-left: 20px;">IC3: es troben cèl·lules canceroses en l'ascites o rentats peritoneals</p>
<p><b>Estadi II de FIGO: el càncer es troba a l'ovari(s) o trompa(es) de Fal·lopi i s'ha disseminat a la pelvis o és un carcinoma peritoneal primari.</b></p> <p>IIA: el càncer s'ha disseminat a l'úter i/o les trompes de Fal·lopi o ovaris</p> <p>IIB: el càncer s'ha disseminat a altres teixits de la pelvis</p>
<p><b>Estadi III de FIGO: el càncer es troba a l'ovari(s) o trompa(es) de Fal·lopi o bé és un peritoneal primari, amb malaltia anatomopatològicament confirmada al peritoneu extrapelvià i/o cap als ganglis limfàtics regionals.</b></p> <p>IIIA: el càncer s'ha disseminat cap als ganglis limfàtics darrere de l'abdomen exclusivament</p> <p style="padding-left: 20px;">IIIA1 lesió de major diàmetre ≤ 10 mm</p> <p style="padding-left: 20px;">IIIA2 lesió de major diàmetre &gt; 10 mm</p> <p>IIIB: el càncer s'ha disseminat al peritoneu abdominal i mesura menys de 2 centímetres (cm), amb/sense malaltia ganglionar</p> <p>IIIC: el càncer s'ha disseminat al peritoneu abdominal i mesura més de 2 centímetres (cm), amb/sense malaltia ganglionar</p>
<p><b>Estadi IV de FIGO: el càncer s'ha disseminat cap a altres òrgans.</b></p> <p>IVA: citologia pleural + per a malignitat</p> <p>IVB: metàstasis viscerals parenquimatoses (ex: hepàtiques) i/o ganglionars fora la pelvis i abdomen (ex: ganglis inguinals o toràcics)</p>

Les principals diferències respecte l'original de l'any 1988 (Río de Janeiro) és la subclassificació dels estadis IC, IIIA i IV (abans inexistents) i l'eliminació de l'antic estadi IIC (casos de malaltia macroscòpica limitada a la pelvis, però amb malaltia a la superfície ovàrica o tubal o bé càpsula trencada o bé amb citologia de líquid abdominal positiva per a carcinoma; actualment considerats IIA o IIB)<sup>84,85</sup>.

Si bé és cert que la presència de vessament pleural amb citologia positiva per a carcinoma o bé la troballa radiològica de metàstasis hepàtiques ja conclouen un estadi IV, cal remarcar que la classificació de l'extensió pelviana i abdominal de la malaltia es basa en les troballes patològiques obtingudes durant una exploració quirúrgica. És a dir, que el diagnòstic dels estadis inicials només és possible després de l'exclusió de metàstasis abdominals i/o retroperitoneals mitjançant una exploració quirúrgica extensa i rigorosa. La metodologia d'aquesta revisió quirúrgica s'exposa en l'apartat de Cirurgia. No obstant, el mètode òptim per a valorar l'estat pleural és controvertit, i alguns autors proposen una valoració preoperatòria mitjançant una videotoracoscòpia en els casos avançats, argumentant una baixa sensibilitat de les proves radiològiques per a detectar malaltia pleural sòlida irreseccable<sup>86</sup>.

La classificació dels estadis és independent del subtipus histològic, si bé és cert que la distribució per estadis varia en funció de la histologia, com s'ha apuntat a l'apartat dedicat a Anatomia Patològica. La següent taula (**Taula 5**) mostra la distribució histològica dels carcinomes invasors en estadis inicials i avançats<sup>37</sup>. Ja s'ha comentat que els tumors borderline solen presentar-se en un 70-85% de casos en estadis inicials (90% els mucinosos).

**Taula 5: Distribució de subtipus histològics invasius per estadis.** Adaptat de McCluggage, W. G. *Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. Pathology* 43, 420–32 (2011).

	Serosos	Cèl·lules clares	Endometrioides	Mucinosos
Estadis I/II	36%	26%	27%	8%
Estadis III/IV	88%	5%	3%	1%

#### 5.4.- Diagnòstic anatomopatològic.

El diagnòstic anatomopatològic es basa en una biòpsia, ja sigui d'un implant (obtinguda de forma radioguiada o per laparoscòpia) o bé del tumor ovàric (extret per extirpació quirúrgica). En el cas de masses annexials sospitoses potencialment limitades als ovaris és preferible no

fer-ne una punció o biòpsia per a evitar trencar-ne la càpsula, ja que augmentaria l'estadi i facilitaria la disseminació per la cavitat peritoneal. Per contra, està indicat realitzar la salpingo-ooforectomia seguint un protocol quirúrgic amb criteri oncològic<sup>87</sup>, detallat en la següent taula (**Taula 6**):

**Taula 6: Procediment quirúrgic amb criteri oncològic davant una massa annexial sospitosa.**

Taula adaptada de Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. (Publicaciones SEGO, 2014).<sup>87</sup>

Extirpació del tumor evitant la ruptura intraperitoneal de la càpsula tumoral

Inspecció de tota la cavitat peritoneal

Biòpsia de zones sospitoses i resecció si és possible

Rentat peritoneal o aspiració de líquid ascític existent

Idealment, la biòpsia s'obté de forma prèvia a qualsevol tractament sistèmic. Ara bé, en carcinomes invasors avançats això no sempre és possible abans d'un deteriorament important de la pacient. Sovint l'ascites és l'única mostra disponible i en aquest cas el diagnòstic serà només citològic ("carcinoma", "adenocarcinoma"). En aquests casos s'accepta el diagnòstic de "càncer d'ovari" en presència de massa/es ovàrica/ques i una ratio CA125/CEA superior a 25. En aquestes condicions, es pot excloure amb relativa seguretat un càncer extraovàric i iniciar el tractament amb quimioteràpia neoadjuvant si s'escau<sup>88</sup>. En cas de dubte, es pot completar l'estudi amb proves digestives endoscòpiques i mamografia<sup>88</sup>.

## 6.- Cirurgia.

Actualment, la cirurgia és la modalitat de tractament radical primordial en tots els casos i és el principal mitjà d'estadificació, sovint en un mateix acte quirúrgic. Com ja s'ha comentat, també de vegades és l'única forma d'obtenir biòpsia.

### 6.1.- Cirurgia d'estadificació.

Un cop tenim un diagnòstic de tumor epitelial no benigne, ja sigui invasor o borderline, l'estadificació quirúrgica és l'única forma d'obtenir informació fiable sobre l'existència, extensió i reseabilitat de la malaltia peritoneal. Per a una correcta valoració de totes les

superfícies peritoneals a fi i efecte d'extirpar tota la malaltia macroscòpica, cal seguir els passos d'una cirurgia reglada i estandarditzada definida per la FIGO<sup>89</sup>. L'estadificació reglada seguint aquests passos permet detectar malaltia oculta fins en un 30% de presumptes estadis I<sup>90,91</sup> i per això, en casos de reseccions de masses annexials llur examen anatomopatològic final revela malignitat, és obligatori valorar (i sovint realitzar) una segona cirurgia d'estadificació. El procediment oncològic és:

- Inspecció acurada de tota la cavitat abdominal i palpació de totes les superfícies peritoneals.
- Rentat peritoneal per a l'avaluació citològica.
- Histerectomia abdominal total.
- Salpingo- ooforectomia bilateral.
- Omentectomia.
- Biòpsia i resecció de qualsevol lesió sospitosa de metastasi tumoral o adherència.
- Biòpsies aleatoritzades del peritoneu vesical, fons de sac de Douglas, ambdós espais parietocòlics i de la fossa ovàrica del costat afecte en cas que no semblin afectats macroscòpicament.
- Avaluació i, en cas que no semblin afectades macroscòpicament, biòpsia d'ambdues superfícies diafragmàtiques (> 2 mostres).
- Limfadenectomia pelviana i para-aòrtica fins a les venes renals (no necessària en el cas de tumors borderline).
- Apendicectomia (si hi ha sospita o confirmació d'histologia mucinosa o histologia desconeguda).

Tot i que el mètode d'elecció per a realitzar l'estadificació es basa en una incisió àmplia vertical des de pubis fins a xifoides<sup>89</sup>, la laparoscòpia ofereix la possibilitat de prendre biòpsia i estadificar i ofereix una elevada sensibilitat per a detectar malaltia irreseccable, amb mínima morbiditat i aparentment sense comprometre supervivència<sup>92,93,94,95,96,97</sup>. La implantació de la laparoscòpia amb aquesta finalitat ha estat desigual en el temps arreu del nostre territori.

Cal matisar el valor de l'apendicectomia. Està clàssicament indicada en els tumors mucinosos primaris de l'ovari perquè aquests són molt més infreqüents que les metastasis ovàriques d'un tumor mucinós del tracte gastrointestinal ocult, per exemple en l'apèndix. De fet, és recomanable un estudi endoscòpic del tracte gastrointestinal en aquests casos. Ara bé, una metanàlisi recent amb més de 900 casos de càncers i tumors borderline mucinosos va

concloure que no hi ha suficient evidència per a realitzar una apendicectomia rutinària si l'acurada inspecció macroscòpica durant la intervenció no detecta malaltia<sup>98</sup>.

## 6.2.- Valor terapèutic de la cirurgia.

Tot i la manca d'estudis aleatoritzats, Griffiths va descriure a l'any 1975 la primera evidència del benefici de la citoreducció primària en el càncer d'ovari<sup>99</sup>. Des de fa dècades està descrit que com major és la quantitat de malaltia residual després de la cirurgia, pitjor és el pronòstic dels carcinomes invasors. Al llarg dels anys, s'han aplicat diferents classificacions de la malaltia residual, totes relacionades amb SG diferencials. Aquestes classificacions estan basades en el diàmetre de l'implant residual major. Estudis històrics apunten que quan l'implant residual major té un diàmetre superior a 1 cm, no existeix benefici de la cirurgia en termes de supervivència. Ara bé, en els darrers anys, també s'ha descrit un salt quantitatiu de supervivència en les pacients sense malaltia residual macroscòpica (cirurgia completa), que són quasi virtualment les úniques amb opcions de curació. En conclusió, la classificació de la malaltia residual en la cirurgia ha variat al llarg dels anys i s'aplica tant als càncers com als tumors borderline (**Taula 7**):

**Taula 7: Evolució de la classificació de la malaltia residual en la citoreducció**

Citorreducció	1975 <sup>100</sup>	2001 <sup>101</sup>	2009 <sup>102</sup>
Sense evidència macroscòpica de tumor residual	Òptima	Òptima	Completa (R0)
Lesió residual de major tamany 0.1-0.9 mm			Òptima (R1)
Lesió residual de major tamany $\geq$ 1cm		Subòptima	Subòptima (R2)
Lesió residual de major tamany < 2cm			
Lesió residual de major tamany $\geq$ 2cm	Subòptima		

El full quirúrgic ha d'indicar de forma clara l'extensió inicial de malaltia i la valoració de malaltia residual (nombre d'implants residuals, localització i diàmetre del major). Cal puntualitzar que en els casos de persistència de malaltia miliar, és a dir petits implants múltiples i molt dispersos, el pronòstic és clarament pitjor que en la resta de casos on queden focus localitzats i comptats de malaltia residual <1 cm.

És important matisar el valor de la limfadenectomia pelviana i retroperitoneal; si bé forma part dels procediments d'estadificació, el seu valor terapèutic no és clar: no s'ha pogut demostrar un benefici en termes de SG de la limfadenectomia sistemàtica en els estadis primerencs, ni tampoc el de la limfadenectomia sistemàtica vs el de la resecció exclusivament dels ganglis macroscòpicament afectes en els casos de càncer avançat (ambdós assajos aleatoritzats)<sup>103,104</sup>. A més, com s'explicarà més endavant, tampoc sembla tenir valor terapèutic en els tumors borderline.

Aconseguir una resecció completa de tota la malaltia macroscòpicament visible requereix, en els estadis avançats, un esforç quirúrgic extra en forma de l'anomenada "cirurgia citoreductora de màxim esforç" o "cirurgia ultraradical" que elimini tots els implants de carcinomatosi. En aquests casos, sovint cal realitzar maniobres com reseccions intestinals, esplenectomia, cistectomia parcial, hepatectomia parcial, gastrectomia parcial, colecistectomia o pancreatectomia distal. Com és obvi, l'augment del nombre d'actes quirúrgics i la seva complexitat impliquen major morbimortalitat quirúrgica, que alhora compromet el tractament de quimioteràpia posterior en el cas dels carcinomes invasors.

La taxa de citoreduccions òptimes en estadis IIIC-IV varia entre institucions i equips quirúrgics. L'estàndard de qualitat per a un equip quirúrgic que operi càncer d'ovari és una taxa de citoreducció òptima superior al 65% en pacients operables amb estadis III<sup>105</sup>. Existeix evidència abundant que l'expertesa i pràctica del cirurgià impacta en la SG d'aquests pacients, i només ginecòlegs-oncòlegs haurien d'operar aquestes pacients (i no ginecòlegs generals o cirurgians digestius)<sup>106-108</sup>.

### **6.3.- Cirurgia primària vs cirurgia d'interval.**

És important, doncs, intentar preveure si la resecció òptima serà possible, per a evitar la morbimortalitat d'una cirurgia major que no pugui oferir opcions de curació o llarga supervivència. Els criteris principals d'irreseccabilitat (visibles a l'exploració quirúrgica i de vegades ja en la radiològica) són: gran afectació de l'arrel del mesenteri que comprometi l'artèria mesentèrica superior i/o provoqui retracció de les nanses de budell prim, conglomerats adenopàtics voluminosos en tronc celíac o rere la *porta hepatis*, metàstasis viscerals extenses a fetge i/o pulmó i gran afectació de la serosa intestinal o gàstrica que obligaria a una extensa resecció intestinal (risc de síndrome de l'intestí curt) o gastrectomia



total<sup>109</sup>. Cal recordar, però, que el grau d'expertesa del cirurgià és clau a l'hora de determinar si una pacient té malaltia resecable o no. La presència de factors que prediguin una malaltia residual  $\geq 1$  cm obliga a valorar estratègies alternatives. Davant un recent diagnòstic de carcinoma invasor d'alt grau en situació d'irresecabilitat o inoperabilitat (pacient amb mal estat general i/o patologia associada severa), caldria plantejar fer una cirurgia d'interval després de 3-4 cicles de quimioteràpia neoadjuvant. En casos d'histologies borderline (sense indicació de quimioteràpia) o poc responedores a la quimioteràpia (carcinomes Tipus I), el lliandar d'irresecabilitat es sol "esgotar" al màxim. Si la cirurgia de citoreducció de màxim esforç és el primer tractament realitzat, parlarem de cirurgia primària; si es realitza després de quimioteràpia neoadjuvant, parlarem de cirurgia d'interval.

No obstant, en pacients operables afectes d'un carcinoma invasor avançat però potencialment resecable, l'estratègia de quimioteràpia neoadjuvant seguida de cirurgia d'interval és un tema de controvèrsia. Un estudi aleatoritzat realitzat per la *European Organization for Research and Cancer Treatment* (EORTC) i publicat a l'any 2010 va mostrar que en pacients amb estadis IIIC-IV, l'estratègia de quimioteràpia neoadjuvant en forma de 3 cicles, seguida de cirurgia d'interval i posteriorment 3 cicles més de quimioteràpia, no era inferior a l'estratègia de cirurgia primària seguida de quimioteràpia i en canvi oferia menor morbimortalitat postoperatòria. Cal remarcar que en aquest estudi, les pacients amb masses inicials inferiors a 5 cm van obtenir major SG amb la cirurgia primària (HR 0.64; 95%CI 0.45-0.93). S'han formulat diverses crítiques a aquest estudi: la baixa taxa de citoreducció òptima global, els pobres resultats de SG, i el fet que l'augment del percentatge de cirurgies òptimes associat a la neoadjuvència (82% vs 42%) no suposés un augment en SG<sup>88</sup>. Dos estudis més aleatoritzats han estat publicats posteriorment, de disseny i resultats similars<sup>110,111</sup>. Recentment s'han publicat dos estudis observacionals multicèntrics americans, el primer amb dades de 1538 pacients tractades amb neoadjuvència en centres del *National Cancer Institution* entre 2003 i 2012<sup>112</sup>, i l'altre amb dades de 2935 pacients tractades amb neoadjuvència entre 2003 i 2011 i registrades a la *National Cancer Database*<sup>113</sup>, ambdós amb controls aparellats. Ambdós estudis van trobar que la neoadjuvència s'associava a una menor SG (mediana entorn els 32 mesos;  $\Delta$  5-10 mesos en el grups de cirurgia primària), tot i que no es poden excloure dos potencials confusors importants: el *performance status* i el volum de malaltia inicial. Cal dir que el percentatge de neoadjuvència varia entre institucions i requereix d'un consens en el si d'equips multidisciplinars.

#### 6.4.- Particularitats de la cirurgia en els tumors borderline.

Hi ha alguns aspectes rellevants a destacar en l'enfocament quirúrgic dels tumors borderline. D'entrada i com es descriurà més endavant, no són tributaris de quimioteràpia, per tant no es fa cap plantejament de neoadjuvència en els rars casos d'estadis avançats amb escasses probabilitats de resecció òptima. En aquesta situació cal sospitar la presència d'àrees de carcinoma infiltrant en el magma de la carcinomatosi, fet que canviaria el diagnòstic d'acord amb la nova classificació patològica de la *WHO*.

Per altra banda, una de les qüestions més controvertides en els tumors borderline és el valor terapèutic de la pròpia estadificació peritoneal (cirurgia reglada). Si bé s'usa la mateixa classificació d'estadis de la FIGO ja exposada, la realitat és que només el 50% de les pacients es sotmet a una cirurgia reglada<sup>114</sup>, ja que en moltes ocasions el diagnòstic anatomopatològic de borderline és realitzat en diferit a l'extirpació d'una massa ovàrica presumptament benigna. Una estadificació completa o re-estadificació pot detectar malaltia extraovàrica, provocant el sobre-estadificació en un 10-47% dels casos<sup>91</sup>, i fins i tot pot desemmascarar formes invasores: en resum, pot contribuir a disminuir la taxa de recidives, que són entorn el 9% i 1% en pacients sense i amb estadificació completa, respectivament, segons dades de sèries retrospectives<sup>115,116</sup>. No obstant, l'estadificació completa o re-estadificació no semblen afectar la SG dels tumors borderline<sup>116,117,118</sup>. Una revisió retrospectiva de 70 pacients d'una única institució re-estadificats va descriure una taxa de sobre-estadificació del 16.2% en tumors borderline serosos vs 4% en mucinosos, sense identificar diferències en SG entre els pacients amb sobre-estadificació i els que no (seguiment mitjà de la sèrie de 60 mesos des de la re-estadificació); els autors conclouen que la re-estadificació no semblava tenir cap impacte en el pronòstic d'aquests tumors, especialment els mucinosos i els estadis majors a l'<sup>91</sup>. Pel que fa el valor de la laparoscòpia en els tumors borderline, si bé estudis retrospectius antics han descrit menors taxes d'estadificació completa i majors taxes de ruptura quística amb aquesta tècnica<sup>119</sup>, relacionant-la amb major risc de recidiva<sup>120</sup>, avui dia es considera una tècnica segura per a l'abordatge dels estadis inicials que permet una estadificació completa en mans expertes<sup>121,122,123,124</sup>. Si s'ha realitzat una exploració minuciosa per laparoscòpia, el paper de les biòpsies múltiples és controvertit, així com el de l'histerectomia<sup>125</sup>. L'omentectomia es sol practicar sistemàticament (si es coneix el diagnòstic de borderline en una primera cirurgia, per exemple en biòpsies intraoperatòries) perquè és fàcil inadvertir petits implants i és un lloc habitual de recidiva<sup>24</sup>. La majoria d'autors recomana la resecció de ganglis sospitosos però no

la limfadenectomia sistemàtica, tot i que no existeix cap estudi aleatoritzat que recolzi aquesta recomanació; si bé és cert que fins un 27% de pacients amb tumors borderline serosos poden tenir afectació de ganglis pelvians i paraòrtics (majoritàriament en forma de *clusters* microscòpics)<sup>126</sup>, aquesta troballa no afectà la SG ni la taxa de recidives en una sèrie del *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)* del *National Cancer Institute* de 1496 pacients amb limfadenectomia (entre els quals, 93 casos amb afectació ganglionar)<sup>127</sup>; no obstant, l'afectació ganglionar es relaciona clarament amb l'afectació macroscòpica de l'oment<sup>127</sup>, suggerint que la via d'extensió als ganglis és peritoneal i no a través dels vasos limfàtics tumorals<sup>126</sup>; existeixen dades discordants en quant a la relació entre l'afectació ganglionar i implants invasius<sup>127,128</sup>.

Finalment, donada l'edat mitjana de les pacients amb tumors borderline, és important valorar opcions quirúrgiques de preservació de fertilitat, les quals poden estar indicades en un percentatge alt de pacients<sup>24</sup>. Aquesta cirurgia consisteix en la preservació de com a mínim l'úter i un ovari, però no exclou la realització de la resta de procediments d'estadificació<sup>24</sup>. Les opcions més segures són una salpingo-ooforectomia unilateral en casos de tumors borderline estadis IA o IC o bé una quistectomia en estadis IB (per la seva bilateralitat). La cirurgia conservadora s'associa a una no despreciable taxa de recidives en el teixit ovàric romanent; no obstant, les recidives són quasi sempre borderline i altre cop reseccables sense afectar així la mortalitat<sup>129-133</sup>. El percentatge de recidives és entorn el 5-15% en el cas de salpingo-ooforectomies unilaterals i 30-50% en el cas de quistectomies bilaterals. No hi ha estudis sobre l'extirpació de l'úter i el teixit ovàric romanent quan la pacient ha completat el seu desig genèsic<sup>119,129,132-134</sup>.

## **7.- Tractament sistèmic de primera línia.**

### **7.1.- Objectius i indicacions principals.**

La quimioteràpia és el tractament sistèmic principal en el tractament del càncer d'ovari, en els quals hi té un paper sinèrgic amb la cirurgia per a la curació. El càncer d'ovari es considera una malaltia altament sensible als platins (cisplatí o carboplatí), aconseguint taxes de resposta en primera línia del 80% i essent els fàrmacs més eficaços<sup>135</sup>. El més adequat, però, és restringir aquesta propietat al CSPAG. Els platins produeixen unions covalents anòmales entre les dues

cadena de DNA, que sol requerir de la RH i altres mecanismes cel·lulars per a la seva reparació; les anomalies dels CSPAG en els mecanismes de reparació del DNA, en particular la RHD, explicarien aquesta quimiosensibilitat<sup>48</sup>. Donat que, històricament, els assajos clínics amb quimioteràpia han englobat també altres histologies minoritàries, l'esquema de quimioteràpia estàndard és comú, si bé la seva quimiosensibilitat és clarament menor<sup>28,136,137</sup>. En els estadis avançats, la quimioteràpia retarda les recaigudes i impacta clarament en la SG. En els estadis precoços dels carcinomes invasors, només les pacients amb determinats factors de risc se'n poden beneficiar: IA-IB dels carcinomes d'alt grau, estadis IC-II<sup>28</sup>. Cal tenir en compte que el baix nombre de pacients en estadis inicials, el seu millor pronòstic i la major variabilitat d'histologies limiten l'obtenció d'evidència del benefici de la quimioteràpia en estudis aleatoritzats.

Els tumors borderline no són tributaris a quimioteràpia, donada la manca d'evidència de benefici i la plausibilitat biològica d'escassa resposta. Una revisió publicada a l'any 1993 de 4 assajos aleatoritzats amb dones afectes de tumors borderline estadis I i II (n=253) no va trobar diferències en SG entre el grup que havia rebut quimioteràpia i el que no<sup>138</sup>. Un altre estudi aleatoritzat publicat a l'any 1991 amb 32 pacients afectes de tumors borderline estadis III tampoc va trobar avantatges amb la quimioteràpia adjuvant<sup>139</sup>. Una metanàlisi de la Cochrane publicada a l'any 2010 va concloure que no hi havia prou evidència per a l'ús de la quimioteràpia en els tumors borderline<sup>140</sup>. Per altra banda, si bé en el passat la decisió d'administrar quimioteràpia adjuvant o de primera línia en els tumors borderline amb implants invasius era un tema de controvèrsia, l'actual classificació patològica de la *WHO* (que considera aquests casos reals carcinomes invasors) reforça la decisió d'administrar tractament sistèmic a aquestes pacients<sup>140</sup>.

## **7.2.- Esquema principal de la quimioteràpia en primera línia.**

Diversos estudis aleatoritzats i metanàlisis, a més d'una llarga experiència clínica des de finals dels anys 90, han proveït evidència tipus 1A per a l'esquema de carboplatí AUC 5-6 + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> x 6 cicles administrats de forma adjuvant a la cirurgia primària en els carcinomes invasors<sup>28</sup>.

### 7.3.- Millores d'eficàcia associades a variants de l'esquema clàssic.

Nous avanços i modificacions d'aquest esquema han aconseguit millores quantitatives en els resultats d'eficàcia, i tot seguit repassarem els considerats estàndard en el nostre medi.

**L'administració intraperitoneal (IP)** de la quimioteràpia és una estratègia que ha demostrat augmentar la SG respecte esquemes endovenosos (IV) de platí + paclitaxel. Tot i el seu nom, l'esquema validat fins el moment combina l'administració IV i IP de paclitaxel i IP de cisplatí en cada cicle de quimioteràpia, permetent administrar major intensitat de dosi i aconseguir majors concentracions intrabdominals. Diversos assajos aleatoritzats en pacients amb estadis III i reseccions òptimes van demostrar que aquesta estratègia adjuvant ofereix un augment de SG clínicament (i estadísticament) molt significatiu: el fase III d'Armstrong *et al* publicat l'any 2006 va mostrar una mediana de SG de 66 mesos en el braç experimental vs 50 en les pacients tractades exclusivament de forma IV. No obstant, la quimioteràpia IP s'absorbeix en gran quantitat a la circulació, i aquest esquema es va associar a major toxicitat sistèmica que la branca exclusivament IV, de tal forma que el 50% de pacients no van poder rebre els 6 cicles de forma IP<sup>141</sup>. A més, situacions com un interval llarg entre la cirurgia i l'inici de tractament sistèmic, els ilis paralítics postoperatoris o bé reseccions intestinals múltiples, s'associen amb gran quantitat d'adherències abdominals i més complicacions per a l'administració IP, pel que en són contraindicacions relatives. Per tant, la quimioteràpia IP roman per a pacients altament seleccionades amb reseccions òptimes, joves, sense comorbiditats ni complicacions postquirúrgiques. La realitat és que el seu grau d'implantació és molt baix en termes generals tant a Europa com als Estats Units. Estratègies investigacionals són: la substitució de cisplatí per carboplatí (millor perfil de toxicitat), el seu paper en la malaltia residual no òptima i la seva administració post cirurgies d'interval<sup>142</sup>.

**El bevacizumab**, un anticòs monoclonal amb acció antiangiogènica, és l'únic fàrmac aprovat per a manteniment de la primera línia de quimioteràpia. Està aprovat en estadis III i IV en combinació amb la quimioteràpia estàndard i posteriorment com a monoteràpia de manteniment fins a progressió o mala tolerància, màxim 15 mesos. Les dades provenen de dos assajos aleatoritzats, el GOG218<sup>143</sup> i l'ICON7<sup>144</sup>. Els criteris d'inclusió, el disseny, la dosi i la durada del bevacizumab eren diferents, però ambdós assajos indiquen un benefici en SLP amb l'addició de l'anticòs a la quimioteràpia convencional (aproximadament de 4 mesos en el GOG218 i de 2 mesos en el ICON7), sense benefici en SG. Tot i així, en un subanàlisi de l'ICON7, sí destacava un benefici en SG estadísticament significatiu per al grup d'alt risc (FIGO IIIC no

operats o amb cirurgia subòptima i estadis FIGO IV): la SG mediana augmentà de 28.8 mesos a 36.6 mesos afegint bevacizumab (n=502, HR 0.64, 95%CI 0.48-0.85; p=0.002)<sup>145</sup>. Els resultats d'aquests dos estudis han donat peu a certa variabilitat en la pràctica clínica, en quant a la dosi, duració del manteniment i població candidata. Hi ha també manca de coneixement sobre quin és l'escenari d'ús més recomanable (en primera línia, recaigudes o retractament, veure apartat 8.1.2), quin és el seu paper en combinació amb altres estratègies, o bé l'absència de marcadors predictius validats de resposta al bevacizumab. Cal recordar que el bevacizumab produeix hipertensió grau  $\geq 2$  (23%) i s'associa a un risc de sagnats (2.4%) i perforació intestinal (2.6%), essent el risc major en pacients que presentin algun antecedent de dehiscències de sutura o fistules.

En els darrers anys s'han explorat les **dosis denses**, un esquema que consisteix en augmentar la intensitat de dosi del paclitaxel mitjançant un esquema setmanal (80 mg/m<sup>2</sup>), mantenint el carboplatí sense variacions. L'administració setmanal del paclitaxel té cert efecte antiangiogènic a més de citotòxic. Aquest esquema demostrà superioritat en termes de SG a l'esquema trisetmanal en un estudi aleatoritzat japonès (JGOG3016) amb 637 pacients amb estadis II-IV intervinguts (100 vs 62 mesos, HR=0.79, p=0.032). No obstant, pel fet que el 36% va rebre menys de 6 cicles (vs 21% en el braç control)<sup>146</sup> i pels dubtes que generen les diferències en farmacogenètica entre la població japonesa i caucàsica, aquest esquema no ha estat adoptat de forma generalitzada als països occidentals. Dades provinents de nous estudis suggereixen que el benefici de les dosis denses podria ser equivalent al de l'addició de bevacizumab<sup>147</sup>. La comunitat científica està a l'espera dels resultats d'estudis que ajudaran a comprendre quins poden ser els beneficis d'aquest esquema.

En conclusió, aquestes estratègies han suposat una millora per algunes pacients però encara ens manca informació en quant a solapament d'indicacions i combinació de diferents estratègies. Assajos clínics actualment en marxa previsiblement oferiran la resposta a aquestes preguntes. En resum, sembla que l'esquema clàssic de carboplatí amb paclitaxel trisetmanal és un esquema superat però encara àmpliament utilitzat en moltes situacions<sup>142</sup>.

## 8.- Complicacions.

### 8.1.- Recaigudes.

#### 8.1.1.- Tumors borderline.

La supervivència dels tumors borderline és excel·lent, superior al 95% als 5 anys i entorn el 90% als 10 anys<sup>148</sup>. La causa és que la majoria de casos no recidiven, i si ho fan, un nou rescat quirúrgic sol ser possible i curatiu, de tal manera que l'impacte de la recidiva en la SG del conjunt de pacients diagnosticades amb tumors borderline és molt baix. En la literatura històrica, entre el 5% i 30% de les pacients pateixen una recaiguda, segons el seguiment de les sèries<sup>120</sup>. És important remarcar que les recaigudes poden ser molt tardanes (fins a 20 anys després), explicades pel curs indolent d'aquests tumors<sup>149,150</sup>. La majoria de recidives són locoregionals i borderline en el teixit ovàric romanent quan prèviament s'havia efectuat una cirurgia inicial conservadora de fertilitat<sup>151</sup>. Tanmateix, les recaigudes també poden ser invasores, normalment peritoneals, degut a les quals algunes pacients acaben morint<sup>24</sup>.

Les recidives invasores poden representar el 20 - 50% del total de les recidives, segons les sèries<sup>120</sup>. Aquesta situació és més freqüent en els tumors borderline serosos, que poden degenerar a un carcinoma serós de baix grau<sup>118,152</sup>, si bé en rares ocasions poden degenerar a carcinomes serosos d'alt grau també<sup>153,154</sup>. Per contra, en sèries retrospectives històriques s'han descrit unes taxes de recidiva invasora mucinosa ~13%<sup>155,156</sup> i es creu que són donades a components malignes inadvertits a la peça inicial.

Els factors associats en diverses sèries amb un major risc de recaiguda són: l'estadi (tant la bilateralitat<sup>120</sup>, com la ruptura del quist<sup>157</sup> i de forma consistent els estadis avançats<sup>151,152,158</sup>), la cirurgia conservadora de fertilitat i la histologia serosa<sup>120</sup>. Entre ells, només els estadis avançats (II-IV, és a dir, aquells amb implants extraovàrics), i especialment aquells amb implants invasors, afecten negativament la SG<sup>159</sup>. Ara bé, cal recordar que actualment la presència d'implants invasors en el moment del diagnòstic ja determina el diagnòstic de carcinoma invasor<sup>4</sup>. L'impacte d'aquests i altres factors es comentarà detalladament en el darrer apartat de la introducció de la tesi.

### 8.1.2.- Carcinomes invasors.

El càncer d'ovari presenta una elevada taxa de respostes completes en finalitzar el tractament estàndard inicial, però malgrat això la majoria de pacients presentaran una recidiva<sup>7,19</sup>. Els objectius terapèutics en les pacients que presenten un càncer d'ovari recurrent poden variar des del control de símptomes fins a un augment en SG o la SLP, però per definició es tracta d'una situació incurable. L' interval lliure de tractament amb platí (ILTp, anteriorment anomenat "interval lliure de platí", ILP) després de finalitzar un primer tractament amb platí és un factor pronòstic clau en les recaigudes<sup>160</sup>. Tres estudis observacionals retrospectius en la dècada dels 90 van reportar un increment en les taxes de resposta a la quimioteràpia (inclòs el retractament amb platí) a mesura que augmentava l'ILP, el qual mostrà una relació positiva amb la SG. Això va permetre classificar a les pacients en platí-sensibles i platí-resistents en funció d'un ILP major o menor a 6 mesos, respectivament<sup>161,162,163</sup>. Al seu torn, les recaigudes platí-sensibles amb ILP 6-12 mesos es denominen parcialment sensibles a platí<sup>164</sup>. Ja que el carboplatí és l'agent en monoteràpia que major taxa de respostes ofereix, l'opció estàndard és el retractament en les pacients amb recaiguda platí sensible. La probabilitat d'obtenir respostes objectives amb el retractament amb carboplatí en monoteràpia és entorn el 30% i 60% en pacients amb ILP entre 6-12 mesos i 12-18 mesos respectivament<sup>162,165</sup>. Malgrat que l'ILP continua sent el factor més clar i usat en la pràctica clínica per decidir si és adequat retractar una pacient amb platí, hi ha altres factors a tenir en compte, com són: (a) la presentació de reaccions al·lèrgiques en línies prèvies, (b) la variabilitat en la sensibilitat al platí entre diferents histologies tumorals, (c) l'alta taxa de respostes al platí de les pacients amb mutació germinal en el *BRCA1* o *BRCA2*, fins i tot després de diversos retractaments, (d) la quantitat de malaltia residual en la intervenció (major quantitat s'associa a menor ILP), o (e) la influència que l'interval de seguiment pot tenir en la determinació de l'ILP. Per tot això, sembla racional un plantejament més obert, individualitzant la decisió sobre el retractament<sup>160</sup>. A dia d'avui, encara és l'ILP el factor determinant en tots els estudis publicats fins el moment.

El paper de la cirurgia de rescat s'està avaluant en tres assaigs prospectius aleatoritzats: l'uropeu DESKTOP III, l'americà GOG 213 (que incorpora bevacizumab al tractament quimioteràpic) i el Dutch Soccer Trial 13<sup>166</sup>. Les dades disponibles fins el moment, basades en sèries retrospectives, restringeixen la seva utilitat a pacients amb ILP > 6 mesos en els quals sigui factible una citoreducció completa<sup>167,168</sup>.



El tractament estàndard de les recidives platí-sensibles es basa en dobles amb carboplatí: carboplatí + paclitaxel, carboplatí + gemcitabina, carboplatí + adriamicina liposomal pegilada (PLD). Les tres combinacions han demostrat superioritat al carboplatí en monoteràpia pel que fa SLP, encara que només el primer compta amb dades de superioritat en termes de SG<sup>169-171</sup>. El benefici dels dobles en SG sobre la monoteràpia també es va observar en una metanàlisi amb dades individuals de 4 estudis aleatoritzats<sup>172</sup>. A més, la combinació de carboplatí+PLD ha demostrat ser no inferior a la de carboplatí + paclitaxel en termes de SLP, però va ser millor tolerada<sup>173</sup>. El panell d'experts de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) consideren categoria 1 d'evidència les combinacions de carboplatí + PLD i carboplatí + paclitaxel<sup>28</sup>. A les guies de l'*European Society of Medical Oncology* (ESMO), i en global, per escollir entre aquestes tres combinacions, es recomana la consideració dels tractaments rebuts, les toxicitats acumulades, el perfil tòxic de cada un dels esquemes, les comorbiditats de la pacient i la comoditat d'administració<sup>174</sup>. A més, el bevacizumab té la indicació de l'*European Medicines Agency* (EMA) en combinació amb carboplatí + gemcitabina per al tractament de pacients amb recaiguda platí-sensible després de primera línia, que no hagin rebut bevacizumab o altres fàrmacs dirigits contra VEGF o VEGFR prèviament<sup>175</sup>. En la següent taula es resumeixen les opcions estàndard de tractament sistèmic per a les recaigudes platí-sensibles (**Taula 8**):

**Taula 8: Opcions estàndard de tractament sistèmic per a les recaigudes platí-sensibles.** Taula adaptada de Teruel I & Romeo M, *Càncer epitelial de ovario: recaída platino-sensible*. Revisión en cáncer, vol 30 (6), p280-288 (2017).

Estudi	Esquemes	SLP (mesos)	SLP HR (p)	SG (mesos)	SG HR (p)	Toxicitat destacable
ICON 4- OVAR 2.2 <sup>170</sup> (n=802)	Carboplatí AUC 5-6, cada 21 dies Carboplatí AUC 5-6/paclitaxel 175, cada 21 dies	9 12	0.76 (p<0.001)	24 29	0.82 (p=0.02)	Alopècia, neuropatia, artràlgies
AGO OVAR 2.5 <sup>171</sup> (n=356)	Carboplatí AUC 5, cada 21 dies Carboplatí AUC 4 /gemcitabina 1000 dia 1 i 8 , cada 21 dies	5.8 8.6	0.72 (p=0.003)	17.3 18	0.96 (p=0.73)	Toxicitat hematològica
CALYPSO <sup>173,176</sup> (n=976)	Carboplatí AUC 5 /paclitaxel 175, cada 21 dies Carboplatí AUC 5 /PLD 30, cada 28 dies	9.4 11.3	0.82 (p=0.005)	33 30.7	0.99 (p=0.87)	EPP, trombocitopenia, mucositis
OCEANS <sup>175,177</sup> (n=484)	Carboplatí AUC 4 /gemcitabina 1000 dia 1 i 8 , cada 21 dies Carboplatí AUC 4 /gemcitabina 1000 dia 1 i 8 / bevacizumab 15 mg/kg, cada 21 dies x 6, i després bevacizumab manteniment 15 mg/kg/21 dies	8.4 12.4	0.484 (p<0.0001)	35.2 33.3	Dades immadures	Hipertensió, proteïnúria, events tromboembòlics

També l'esquema de trabectedina + PLD, comparat en un fase III contra monoteràpia amb PLD, té la indicació de l'EMA per al tractament de recidives platí-sensibles<sup>178,179</sup> i és d'especial interès en pacients amb al·lèrgies a carboplatí que en contraindiquen el retractament; el seu major benefici se centra en el subgrup de pacients amb recaigudes parcialment sensibles al platí (ILP 6-12 mesos)<sup>180</sup>.

D'altra banda, en l'escenari de teràpies de manteniment, i després de publicar els resultats de l'assaig clínic fase II anomenat Study 19 (aleatoritzat contra placebo)<sup>181-183</sup>, l'olaparib va aconseguir l'aprovació de l'EMA en el subgrup de pacients amb mutació germinal o somàtica en *BRCA1* o *BRCA2*, com a tractament de manteniment després de resposta a una quimioteràpia basada en platí per a la recidiva ( $\geq 2$  línies prèvies). Aquest tractament va demostrar, en un estudi de subgrups planificat i retrospectiu amb població mutada, un important augment en la SLP de 4.3 a 11.2 mesos (HR= 0.18, p=0.0001)<sup>182</sup>. Hi ha també altres inhibidors del PARP en fases avançades del seu desenvolupament, com el rucaparib i el niraparib, tant en l'escenari de tractament a la progressió com en el de manteniment<sup>65,71</sup>. L'olaparib i el rucaparib tenen la indicació de la *Food and Drug Administration* (FDA) en el tractament de recaigudes després de diverses línies quimioteràpiques prèvies en pacients portadores de mutació en els gens *BRCA*. El niraparib ha obtingut prometedors resultats com a tractament de manteniment després de resposta a platins en l'estudi fase III NOVA; ara bé, aquests resultats evidencien que també el subgrup de pacients amb RH competent segons el test usat (*My Choice HRD<sup>TM</sup>*, de *Myriad Genetics*) es beneficiarien de rebre el fàrmac, el qual sembla tenir un impacte menor però clínicament significatiu en aquestes pacients<sup>65</sup>. Aquest fet posa en qüestió la capacitat de discriminació del test així com també l'especificitat dels inhibidors del PARP de dirigir-se només contra la RHD i no d'altres mecanismes cel·lulars on també intervenen les proteïnes PARP.

En les recaigudes platí-resistents, o dit d'una altra manera, quan la probabilitat de resposta al platí és molt petita, el pronòstic s'enfosqueix i l'objectiu realista de nous tractaments és la pal·liació. Les opcions són monoteràpia de topotecan o bé paclitaxel setmanal o gemcitabina o PLD, amb unes taxes de resposta entorn el 10-25%, SLP de 3-4 mesos i SG de 9 a 12 mesos<sup>28,174</sup>. La seva combinació amb bevacizumab (excepte la gemcitabina) està aprovada per l'EMA per al tractament de pacients que hagin rebut un màxim de dos règims de quimioteràpia previs i no hagin rebut bevacizumab o altres antiangiogènics contra VEGF o VEGFR amb anterioritat.

Aquesta opció millora la taxa de respostes (27.3 vs 11.8%), la SLP (6.7 vs 3.4 mesos, HR 0.48, p=0.001) i el control dels símptomes abdominals<sup>184-186</sup>.

## **8.2.- L'oclusió intestinal maligna (OIM).**

Com ja s'ha mencionat anteriorment, una complicació pròpia de la malaltia peritoneal és l'OIM. L'OIM és una complicació freqüent i molt greu dels carcinomes d'ovari i ocasionalment dels tumors borderline. Aquesta es pot presentar ja sigui al debut de la malaltia (estadis avançats) o en les recidives peritoneals, i en qualsevol d'aquests dos moments pot ser un esdeveniment final. En l'OIM, una obstrucció parcial o total de l'intestí prim o gruíxut disminueix el pas del contingut intestinal de forma severa, impedit la correcta absorció de nutrients i, si no es resol, condueix a un deteriorament general i finalment a la mort de la pacient. Aquest procés, que és caracteritzat per restrenyiment, emesi, anorèxia, i dolor abdominal (continu i/o còlic), pot durar de dies a diverses setmanes, donant lloc a una situació molt angoixant per a la pacient, la família, i l'equip mèdic.

Un comitè per al desenvolupament de la recerca clínica en el camp de la pal·liació va proposar un intent de definició d'OIM a l'any 2007, que inclou les següents premisses: (1) evidència clínica d'una obstrucció intestinal (a través de la història i l'examen físic i / o radiològic), (2) obstrucció intestinal més enllà del lligament de Treitz, i (3) càncer primari intrabdominal incurable o càncer primari no intraabdominal amb malaltia intraperitoneal<sup>187</sup>. No obstant això, altres factors de risc com els opiacis o altres drogues poden desencadenar un episodi d'OIM en pacients amb carcinomatosi peritoneal<sup>188</sup>.

El paper de la cirurgia per a resoldre una OIM és controvertit<sup>189,190</sup>. Una situació de final de vida o interrupcions del trànsit intestinal a múltiples nivells de l'intestí (per la pròpia carcinomatosi) impossibiliten aquesta opció i també la col·locació de pròtesis de dilatació (*stents*). La cirurgia pal·liativa derivativa és poc habitual en el nostre medi, al contrari que la quimioteràpia amb intenció desobstructiva. No obstant, les opcions de tractament oncoespecífic canviaran en funció del moment evolutiu de la malaltia: des de l'alta quimiosensibilitat inicial d'alguns subtipus, fins a la quimioresistència en etapes posteriors o pròpies d'altres subtipus i dels tumors borderline. Per tant, és important saber quin és el benefici esperable de la quimioteràpia en cada moment de l'evolució de la malaltia, com també identificar si estem

davant d'una situació de terminalitat per a fer un correcte balanç risc/benefici de la quimioteràpia.

Independentment de la possibilitat de tractament quirúrgic, el tractament mèdic de la OIM té per objectiu pal·liar els símptomes i facilitar la recuperació del trànsit intestinal trencant el cercle viciós d'hipertensió intraluminal, edema de la paret intestinal i inflamació local (produïda per prostaglandines i pèptids secretagogs)<sup>188,191</sup>. D'acord amb l'àmplia experiència dels pal·liativistes i malgrat la manca d'estudis aleatoritzats, el tractament mèdic considerat estàndard inclou: (1) antisecretors per reduir els fluids intraluminals; (2) esteroides per a disminuir la inflamació al voltant de l'intestí; (3) fàrmacs amb efecte antiemètic que actuen preferentment sobre el sistema nerviós central (com l'haloperidol); i (4) agents analgèsics, generalment opiàcids, malgrat els seus efectes sobre la fibra llisa i el estrenyiment que produeixen<sup>187</sup>. L'octreotide és un potent anàleg de la somatostatina que ha estat àmpliament adoptat com a antisecretor principal enfront de l'escopolamina o hioscina, clàssiques drogues anticolinèrgiques<sup>192</sup>. Una dilatada experiència clínica i tres assajos aleatoritzats recolzen la seva superioritat en termes de reducció de les secrecions gastrointestinals, nombre d'episodis diaris de vòmits i la intensitat de les nàusees<sup>193,194-197</sup>. No obstant, el mecanisme d'acció dels anticolinèrgics, inhibint els receptors muscarínics tant de les cèl·lules de la mucosa intestinal com del múscul llis, provoca també un efecte antiespasmòdic que els ha convertit en referents per al tractament del dolor de tipus còlic<sup>198</sup>. Aquest mecanisme d'acció alternatiu podria proporcionar beneficis addicionals a l'octreotide, en termes de percentatge de resolució i eficàcia en la pal·liació. No obstant això, es disposa d'escasses dades sobre la seva combinació.

La pal·liació aconseguida amb el tractament mèdic s'hauria de basar en una clara milloria de l'emesi, nàusees, dolor abdominal, fatiga i altres símptomes. No obstant, no es disposa de cap eina específica per aquesta avaluació i l'heterogeneïtat en la literatura és la norma. S'han usat mesures tant variades com la del sistema CTCAE, l'escala de Likert o el Sistema Inventari MD Anderson, i per tant el tractament estadístic de les dades també varia entre diferents sèries<sup>191,195,199,200</sup>.

El tractament mèdic intensiu instaurat de forma precoç pot desobstruir el trànsit intestinal en un 30-40% de pacients no candidats a cirurgia i considerant diferents orígens tumorals. No obstant, hi ha una manca de factors pronòstics clars de desobstrucció<sup>188</sup>. En una sèrie de 100 pacients de l'Institut Català d'Oncologia es van identificar alguns factors potencialment associats amb una OIM consolidada: el deteriorament cognitiu, la caquèxia, la dispnea en

repòs, tumors abdominals palpables, insuficiència hepàtica, i la deshidratació<sup>201</sup>, però manca més recerca al respecte. Aquest desconeixement perjudica el procés d'informació pronòstica a les pacients i els seus familiars, i també suscita dilemes ètics respecte l'ús de mesures agressives com ara la nutrició parenteral total (NPT) o la pròpia quimioteràpia amb intenció desobstructiva, que poden esdevenir mesures desproporcionades o fútils.

## 9.- Estudi de factors pronòstics/predictius.

Identificar factors pronòstics/predictius ens ajuda a subclassificar les pacients en grups homogenis i contribueix al desenvolupament d'abordatges terapèutics més específics per a cada situació. Per tant, la seva identificació impacta de forma directa en el disseny d'assajos clínics.

Si bé cal diferenciar els factors pronòstics dels predictius, de vegades això no és tasca fàcil. Els factors pronòstics són aquelles característiques de la pacient o de la història natural de la malaltia que poden ajudar a calcular l'evolució de la mateixa, com l'edat, histologia, estadi o malaltia residual després de la cirurgia. Per contra, els factors predictius prediuen la resposta a tractaments en concret; el valor de la mutació germinal de *BRCA1* és un exemple de factor predictiu de resposta a inhibidors del PARP. Ara bé, de vegades no és fàcil diferenciar-los, com per exemple el paper de les mutacions germinals dels gens *BRCA* i la seva relació amb la sensibilitat al platí: com que el tractament de primera línia de pacients amb CSPAG sempre inclou platí, formalment és difícil decidir si estem davant un factor pronòstic o un factor predictiu o ambdós.

Els carcinomes invasors presenten una SG a 5 anys inferior al 50%<sup>8</sup>, mentre que la dels tumors borderline és del 96%<sup>148</sup>. Mentre que la majoria de pacients amb carcinomes invasors recauran, en els tumors borderline la taxa de recaigudes (pelvianes o abdominals) varia entre el 10 i 30% segons les sèries, la majoria de les quals amb histologia també borderline (o sigui, no-invasiva)<sup>8,24,151</sup>. Tot seguit es resumeixen els principals factores pronòstics/predictius específics en la presentació d'aquests tumors d'ús habitual en la pràctica clínica.

## 9.1.- Factors demogràfics i clínics basals.

- **edat de presentació:** sembla que en global, el pronòstic de la malaltia és millor en les dones joves, degut fonamentalment a que presenten amb major freqüència tumors en estadis inicials, de grau histològic baix i menor quantitat de tumor residual després de la cirurgia inicial. En el cas dels carcinomes invasors, la supervivència mitjana és com a mínim dos anys superior en les pacients menors de 65 anys respecte a les pacients més grans, probablement, relacionat amb un infratractament de les pacients ancianes, tant quirúrgic com mèdic<sup>202</sup>. En aquest sentit, la recentment publicada 5<sup>a</sup> Conferència Consens Internacional sobre el Càncer d'Ovari va recomanar el desenvolupament d'assajos clínics específics per a la població anciana en primera línia. En el cas dels tumors borderline, l'edat també s'ha relacionat amb un pitjor pronòstic (SLP) en dues sèries, tot i que es podria tractar de casos amb component invasor no diagnosticat<sup>203,204</sup>; en canvi, en sèries publicades més recentment, s'ha descrit l'efecte invers: l'increment d'edat al diagnòstic podria ésser un factor inversament correlacionat amb el risc de recidiva (o sigui que a major edat de presentació, menys risc de recidiva)<sup>120,122,205</sup>.

- **performance status (PS) al diagnòstic:** un estat general molt deteriorat (PS 3-4, és a dir, pacients enllitades >50% del temps), situació no infreqüent al diagnòstic en els carcinomes invasors, afecta negativament el pronòstic de les pacients, en gran part perquè limita el tractament tant quirúrgic com mèdic. També les pacients amb PS 1-2 (simptomàtiques, però capaces de l'autocura i fins i tot de fer tasques lleugeres) semblen tenir pitjor pronòstic que les pacients amb PS 0 (assimptomàtiques)<sup>206</sup>.

- **CA125 al diagnòstic:** no hi ha dades concloents sobre un potencial valor pronòstic del CA125 inicial en el càncer d'ovari: si bé en general reflexa el volum de malaltia, les anàlisis multivariades no confirmen que es tracti d'un factor pronòstic independent. Té major valor pronòstic el seu valor postquirúrgic i la seva normalització després de la primera línia de quimioteràpia, especialment si el valor és menor a 10 U/ml<sup>207,208</sup>. També la velocitat de caiguda del seu valor es relaciona amb la SG<sup>209</sup>. Si bé aquests fets no fan canviar els estàndards de tractament, avui dia la normalització d'aquest valor després de la primera línia de quimioteràpia sol ser un criteri d'inclusió en estudis de teràpies de manteniment.

Pocs estudis han abordat la relació entre l'elevació basal del CA125 i el pronòstic dels tumors borderline. En la sèrie de Shih *et al*, l'elevació del CA125 basal s'associà a menor percentatge de pacients lliures de recidiva a 3 anys (86.9% vs 96.7%,  $p \sim 0.003$ ), i resultà ser un factor

estadísticament significatiu per a la SG en l'anàlisi univariada<sup>203</sup>. Un estudi retrospectiu del grup cooperatiu australià amb 940 pacients va trobar que l'elevació basal del CA125 resultà un factor estadísticament significatiu en l'anàlisi multivariada per a la SLP i SG a 5 anys (89 vs 95% i 90 vs 95%, respectivament)<sup>210</sup>.

- **l'extensió inicial de la malaltia o estadi**, classificat segons la FIGO: recordem que aquesta classificació és comuna a totes les histologies esmentades. La diferenciació entre estadis primerencs o avançats és el factor pronòstic més determinant, ja que es relaciona amb l'agressivitat de la malaltia i condiona el grau de dificultat de la cirurgia. A continuació es presenta una taula amb la correspondència entre la classificació per estadis i el pronòstic en termes de SG (**Taula 9**). En els tumors borderline, a més a més, la classificació per estadis s'ha relacionat tant amb el risc de recidives en general com amb el risc de recidives invasores<sup>120</sup>.

**Taula 9: Correspondència entre la classificació per estadis i la SG**

Estadi	Histologies invasives - SG relativa a 5 anys amb dades extretes del SEER del <i>National Cancer Institute</i> , basades en pacients diagnosticades entre 2004 i 2010 <sup>211</sup> .	Borderline - SG relativa a 10 anys amb dades extretes del SEER del <i>National Cancer Institute</i> , basades en pacients diagnosticades entre 1988 i 1997 <sup>148</sup> .
I	90%	97%
II	70%	90%
III	39%	88%
IV	17%	69% NOTA: segons l'actual classificació patològica de la WHO, els tumors amb clara invasió d'altres teixits extra-abdominals o viscerals serien invasors i no borderline. Els estadis IV, doncs, pertanyen a la classificació anterior, quan el diagnòstic de borderline el donava l'anàlisi de la massa ovàrica.

Dins dels estadis I, la bilateralitat (Ib) i la ruptura capsular (Ic) també tenen un valor pronòstic, en termes de SG pels càncers invasors, i en termes de SLP pels tumors borderline<sup>157</sup>. La sèrie nacional danesa de tumors borderline (1978-2002), amb revisió patològica centralitzada i un seguiment medià de 15 anys, publicada per Hannibal a l'any 2014, va trobar que la SG de les pacients amb estadis I era similar a la de la població general ( $p=0.3$ ), però era inferior en les dones amb estadis avançats ( $p<0.0001$ )<sup>159</sup>.

## 9.2.- Factors quirúrgics inicials.

- **la quantitat de malaltia residual a la cirurgia i exhaustivitat de la cirurgia:** l'absència de malaltia macroscòpica residual és un factor pronòstic clau per a la curació, en qualsevol histologia. Com ja s'ha comentat, per aconseguir una resecció completa és important haver realitzat una estadificació correcta. En el cas dels carcinomes invasors, la persistència de malaltia residual determina clarament la SG tant en els estadis III com IV (**Taula 10**)<sup>206,212</sup>. A més, aquest fet repercuteix en la duració de la resposta a la quimioteràpia, essent més fàcil que les pacients amb malaltia residual presentin resistència al platí ja que és més fàcil l'aparició de clones resistents.

**Taula 10: Relació entre l'exhaustivitat de la citoreducció i la SG en els pacients amb càncer d'ovari en estadis avançats en els estudis del Gynecologic Oncology Group.** Taula adaptada de Winter, W. E. et al. *Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. *J. Clin. Oncol.* 25, 3621–7 (2007) i Winter, W. E. et al. *Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. *J. Clin. Oncol.* 26, 83–9 (2008).

Malaltia residual		N	SLP mediana (mesos)	p	SG mediana (mesos)	p
Estadis III	R0	437	33.0	<0.001	71.9	<0.001
	R1	791	16.8		42.4	
	R2	667	14.1		35.0	
Estadis IV	R0	29	20.1	0.0007	64.1	0.0008
	R1	78	13.0		28.7	
	1.1-5 cm	164	12.9		30.7	

No obstant, no es pot descartar que els tumors resecables siguin biològicament diferents que els no-resecables. La 5ª Conferència Consens Internacional sobre el Càncer d'Ovari aconsella el disseny d'estudis clínics específics per a les pacients amb persistència de malaltia residual o pacients inoperades.

En el cas dels tumors borderline, en la sèrie publicada per Shih *et al* a l'any 2011 amb 266 casos, es va descriure una SLP a 3 anys del 70% (95%CI 33-83) en pacients amb malaltia residual a la cirurgia inicial, vs 95% en els casos sense malaltia residual (95%CI 90.6-97.4) (p<0.001), essent també un factor estadísticament significatiu per a la SG en l'anàlisi univariada<sup>203</sup>. No obstant, la sèrie nacional danesa (2005-2013) publicada a l'any 2016 no trobà



que la persistència de malaltia residual fos un factor pronòstic estadísticament significatiu per al risc global de recaiguda, però si per al risc de recaigudes malignes<sup>120</sup>. El risc de deixar malaltia residual en els tumors borderline també és degut a un 50% d'infra-estadificació per omissió d'una segona cirurgia després de l'extirpació d'una massa annexial de la qual l'estudi anatomopatològic final ens informa de borderline<sup>25,117,119,213,214</sup>. Una segona cirurgia d'estadificació reglada podria evidenciar un sobre-estadificació fins en un 30% de casos<sup>91</sup>, tant en forma de malaltia avançada com en forma de malaltia invasiva. Ara bé, el valor de l'exhaustivitat de la cirurgia d'estadificació en els tumors borderline és discutit i no hi ha consens entre els experts. Tal com s'ha detallat en l'apartat de Cirurgia, la majoria de sèries retrospectives suggereixen que una estadificació completa influiria en la SLP però no en la SG.

### 9.3.- Factors histopatològics i moleculars inicials.

- **la histologia:** com ja s'ha comentat, els tumors borderline i els carcinomes Tipus I són de curs més indolent i es solen presentar en estadis més precoços; per contra, els Tipus II són els més agressius i solen presentar-se en etapes més avançades. Existeixen dues excepcions a aquestes premisses: (1) els tumors de cèl·lules clares han estat motiu de discordança entre patòlegs: actualment s'accepta que cal considerar-los d'alt grau, si bé la seva presentació inicial sol ser en forma d'estadis precoços i en aquest cas tenen un bon pronòstic a llarg terme, i (2) els tumors serosos de baix grau presenten una alta supervivència a 5 anys tot i presentar-se en forma d'estadis avançats, donat el seu curs indolent i relativa resposta a la quimioteràpia. Ara bé, la histologia també és un factor predictiu de resposta a la quimioteràpia, essent el CSPAG el paradigma de la quimiosensibilitat; en aquest sentit, els tumors mucinosos i de cèl·lules clares en estadis avançats tenen pitjor pronòstic donada la seva baixa taxa de resposta a la quimioteràpia<sup>206,215</sup>. A dia d'avui, el CSPAG és la histologia més extensament estudiada a nivell molecular, però cap dels perfils gènics o de transcripció descrits amb valor pronòstic s'usa en la pràctica clínica habitual ni en els dissenys de nous assajos clínics. En definitiva, la histologia continua essent el *gold standard* per a la classificació tumoral.

Entre els tumors borderline, sembla que el subtipus serós presenta major risc de recidiva que el mucinós, donat la major possibilitat d'implants extraovàrics i risc de malignització<sup>120</sup>. També es coneix que la variant serosa micropapil·lar té un major risc de recidiva i pitjor pronòstic (SG a 3 anys 75.9% vs 94.3% en els serosos no micropapil·lars,  $p < 0.001$ )<sup>203</sup>; no obstant, no és clar

que la presència del patró micropapil·lar sigui una variable independent i podria ser que el seu pitjor pronòstic s'expliqués per la major freqüència d'implants invasius al diagnòstic<sup>157,216-220</sup>. Tampoc és clara la rellevància de la microinvasió en els tumors borderline (molt més freqüent en els serosos)<sup>221,120</sup>, ni la del carcinoma intraepitelial mucinos<sup>4</sup>. Durant anys, la naturalesa invasiva dels implants extraovàrics ha estat un dels principals factors pronòstics dels borderline: la literatura descriu taxes de recidiva invasora a 5 anys del 35% en aquestes pacients (vs 2% en el cas d'implants no-invasius)<sup>158,222</sup> i la seva associació amb una SLP i SG més curtes<sup>203,151,214,29</sup>. A continuació es transcriu la SG relativa de les dones amb estadis avançats serosos de la sèrie danesa (1978-2002) publicada per Hannibal a l'any 2014<sup>159</sup>, segons la presència d'implants invasius o no (**Taula 11**):

**Taula 11: SG relativa dels tumors borderline serosos en estadis avançats de la sèrie danesa (1978-2002).** Taula adaptada de Hannibal, C. G. et al. *A nationwide study of serous borderlinet ovarian tumors in Denmark 1978-2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population.* *Gynecol. Oncol.* **134**, 267-73 (2014)

	N	SG relativa als 5 anys (95%CI)	SG relativa als 10 anys (95%CI)	SG relativa als 15 anys (95%CI)
Implants no invasius	114	95% (87.9-98.7)	90% (80.7-95.7)	83% (72.1-91.6)
Implants invasius	19	75% (46.6-91.9)	60% (32.7-82.6)	37% (13.6-63.8)

Els resultats de la sèrie de Silva *et al* suggereixen que els tumors borderline serosos amb implants no-invasius tenen recaigudes molt tardanes, mentre que aquells amb implants invasius recidiven de forma ràpida<sup>149</sup>. Ara bé, la recent reclassificació d'aquests casos com a carcinomes serosos de baix grau canvia aquest plantejament<sup>4</sup>.

- la presència de mutacions patogèniques en els gens **BRCA** és l'únic marcador molecular validat per a la pràctica clínica en càncer d'ovari epitelial fins el moment d'escriure aquesta tesi. No tenen relació amb els tumors borderline. Tenim dades sòlides sobre un millor pronòstic de les pacients amb càncer d'ovari portadores d'aquestes mutacions (probablement en part degut a una major sensibilitat al platí)<sup>48</sup> i és l'únic subgrup de pacients per a les quals hi ha comercialitzat un inhibidor del PARP, l'olaparib. És a dir, que la presència d'aquestes mutacions són tant un factor pronòstic com predictiu de resposta a l'olaparib<sup>182</sup> i també a altres inhibidors del PARP encara no comercialitzats<sup>65,71</sup>. Per aquest motiu i tenint en compte

que els experts solen recomanar fer primer l'estudi en línia germinal i si és negatiu en mostra tumoral, avui dia es recomana estudiar la presència de mutacions germinals en els gens *BRCA* en tots els subtipus invasors de càncer d'ovari independentment dels antecedents familiars<sup>223</sup>. El criteri anterior per al seu estudi, previ a les aprovacions de la FDA i EMA de l'olaparib (any 2014), es basava en la presència d'antecedents familiars que fessin sospitar una síndrome familiar de susceptibilitat hereditària al càncer d'ovari. Avui dia, la presència de mutacions patogèniques en els gens *BRCA* és un factor d'estratificació habitual en els assajos clínics. La identificació d'altres defectes en la via de la RH és un important camp de recerca actual orientat a identificar altres pacients amb un potencial perfil "*BRCAness*", tant pel seu millor pronòstic com per la seva resposta als inhibidors del PARP.

#### **9.4.- Factors pronòstics en les OIM.**

La 5ª Conferència Consens Internacional sobre el Càncer d'Ovari també recomana el desenvolupament de nous estudis per a subgrups de pacients en situacions clíniques específiques greus i amb alta taxa de mortalitat, com l'OIM. L'OIM és una complicació freqüent dels carcinomes d'ovari i ocasionalment dels tumors borderline. La publicació de Temel *et al* afirmant que la introducció precoç de cures pal·liatives en pacients amb càncer de pulmó es relaciona amb major supervivència<sup>224</sup> ha potenciat l'interès per la recerca en el camp de la pal·liació. Ara bé, múltiples factors dificulten la recerca en pal·liació: dilemes ètics de final de vida, heterogeneïtat en la recollida de símptomes (manca d'escales específiques validades), i fins i tot de vegades manca de definicions clares d'aquestes situacions. En el cas concret de l'OIM, desconeixem els factors pronòstics de resolució<sup>188</sup>. Un aspecte rellevant de l'OIM en càncer d'ovari és que pot ser un símptoma de presentació relativament freqüent, a més de ser un símptoma de progressió després del fracàs a diversos tractaments, i en qualsevol d'aquests dos moments pot ser un esdeveniment final. El fet que l'OIM en el càncer d'ovari es pugui presentar en moments tan diferents de l'evolució de la malaltia fa que les opcions de tractament oncoespecífic canviïn en cada moment: des de l'alta quimiosensibilitat inicial d'alguns subtipus, fins a la quimioresistència en etapes posteriors o pròpies d'altres subtipus. Per tant, en una OIM no tributària de cirurgia pal·liativa derivativa (situació habitual) és important saber quin és el benefici esperable de la quimioteràpia, així com també identificar si estem davant d'una situació de terminalitat per a fer un correcte balanç risc/benefici.

# JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS

---

Aquesta tesi pretén aprofundir en alguns factors pronòstics dels tumors no benignes de l'ovari, concretament fent referència a tres aspectes:

- Factors pronòstics quirúrgics inicials: tumors borderline
- Factors pronòstics / predictius moleculars inicials: CSPAG
- Factors pronòstics clínics en les OIM

Com s'ha revisat en la Introducció, si bé el conjunt de tumors epitelials no benignes de l'ovari engloba un grup heterogeni de malalties, totes presenten una evolució clínica, processos diagnòstics i terapèutics comuns, i a més algunes presenten processos de carcinogènesi relacionats entre sí. Un coneixement més profund dels seus factors pronòstics ajudarà al desenvolupament de tractaments més específics i precisos per a cada subgrup. En tots els casos, una cirurgia completa és necessària i indispensable per a la curació, però és també suficient en els tumors borderline i carcinomes invasors de baix grau estadis I. En canvi, en la majoria de carcinomes invasors és també indispensable l'ús de teràpies sistèmiques. La major mortalitat dels CSPAG, el seu caràcter recidivant i capacitat metastatitzant justifiquen l'extensa investigació existent centrada en els aspectes moleculars d'aquesta entitat. Per altra banda, la recerca en cures pal·liatives, poc desenvolupada per raons ja exposades anteriorment, té en els factors pronòstics clínics un camp rellevant encara per explorar. A continuació es detallen cada un dels 3 aspectes estudiats:

## **1.-Factors pronòstics quirúrgics inicials: tumors borderline.**

Com ja s'ha explicat amb anterioritat, una cirurgia reglada seguint els passos de la FIGO amb l'objectiu de reseca tota la malaltia macroscòpica visible és el tractament d'elecció en els tumors de l'ovari, ja que només aquells casos amb cirurgia completa (R0) tenen opcions reals de curació. No obstant, el valor pronòstic de l'estadificació completa en els tumors borderline és controvertit. Existeix manca d'evidència provinent d'estudis aleatoritzats sobre aquesta qüestió i diferents problemàtiques afecten les sèries retrospectives publicades: l'ús de definicions quirúrgiques heterogènies en la literatura, seguiment limitat d'algunes sèries,

manca de revisió patològica central en moltes de les sèries. El primer objectiu de la tesi és estudiar el paper pronòstic de la cirurgia reglada en els tumors borderline usant definicions quirúrgiques estàndard, en una sèrie de pacients d'una sola institució. Aquest estudi derivà en el següent treball:

Incomplete staging surgery as a major predictor of relapse of borderline ovarian tumor. Margarita Romeo, Francesc Pons, Pilar Barretina, Joaquim Radua. World J Surg Oncol. 2013 Jan 23; 11: 13. doi: 10.1186/1477-7819-11-13.

Correction in: Erratum to: Incomplete staging surgery as a major predictor of relapse of borderline ovarian tumor. Romeo M, Pons F, Barretina P, Radua J. World J Surg Oncol. 2016 Aug 25;14(1):226. doi: 10.1186/s12957-016-0976-4. **IMPACT FACTOR (ISI)= 1.286**

## 2.- Factors pronòstics / predictius moleculars inicials: CSPAG.

En el context actual d'estudi de gens relacionats amb la RHD, el segon objectiu és estudiar el valor pronòstic/predictiu dels nivells d'expressió del gen *RAP80* en els CSPAG esporàdics (majoritàriament *BRCA1* competents). El nostre grup té àmplia experiència en l'anàlisi de *RAP80*, la proteïna del qual actua en el macrocomplex *BRCA1A* de la RH.

Per a entendre les alteracions derivades de la deficiència de *RAP80*, és important recordar els fets explicats a l'**Algoritme 1**: després del reclutament de *BRCA1* en els focus de RH d'una manera dependent de *H2AX* (via canònica), *BRCA1* s'estabilitza a través de la seva interacció amb *RAP80* en el complex *ABRAXAS-RAP80 - BRCA1* (complex *BRCA1A*). Aquest complex també controla el punt de control del cicle cel·lular G2-M, inhibint temporalment l'entrada en mitosi per evitar la segregació cromosòmica aberrant. Ara bé, diversos experiments cel·lulars han demostrat que la deficiència de *RAP80* limita l'acumulació de *BRCA1* als *DNA damage-induced foci* però alhora en perllonga la de *CtIP* i *RAD51*, induint una excessiva *end resection* i RH. El resultat global de la deficiència de *RAP80* és una hiperactivació ineficient de la RH que igualment provoca inestabilitat genòmica<sup>225,226</sup>. Estudis preclínic mostren com ratolins deficients en *RAP80* són més proclius a desenvolupar tumors espontanis o radioinduits, assenyalant *RAP80* com un gen supressor de tumors<sup>227,228</sup>. La rellevància clínica de *RAP80* fou evidenciada per la publicació d'una mutació particular de *RAP80* relacionada amb la predisposició genètica a la síndrome de càncer de mama hereditari<sup>229</sup>. A més, en un assaig fase II amb pacients amb càncer de pulmó no cèl·lula petita *EGRF wild-type* tractats amb platins o

taxans, els nivells d'expressió de *RAP80* (mRNA) es van identificar com a possibles modificadors de l'efecte de *BRCA1* en el pronòstic<sup>230</sup>.

El paper de l'expressió de *RAP80* en el pronòstic dels CSPAG no ha estat estudiat. Per tant, el segon objectiu de la tesi és analitzar si el nivell d'expressió de *RAP80* (mRNA) té valor pronòstic / predictiu en pacients amb CSPAG esporàdics tractats postoperatòriament amb quimioteràpia badada en platí com a primera línia. Aquest estudi derivà en el següent treball:

Low *RAP80* mRNA expression correlates with shorter survival in sporadic high-grade serous ovarian carcinoma. **Romeo M**, Karachaliou N, Chaid I, Queralt C, DeAguirre I, Del Carmen Gómez M, Sanchez-Ronco M, Radua J, Ramírez JL, Rosell R. *Int J Biol Markers*. 2017 Mar 2;32(1):e90-e95. doi: 10.5301/jbm.5000223.

**IMPACT FACTOR (ISI)= 1.217**

### 3.- Factors pronòstics clínics en les OIM.

La recerca en el camp de les cures pal·liatives és creixent, especialment en les neoplàsies de l'ovari, on només es curen <50% de les pacients, essent l'OIM una causa de mort habitual. L'OIM és una complicació freqüent i molt greu dels tumors epitelials d'ovari, sovint només tributària de tractament mèdic, amb el qual revertiran entre un 30 i 40% dels casos. Decisions com instaurar una nutrició parenteral o una quimioteràpia amb finalitat desobstructiva (especialment important en càncer d'ovari, donat l'ampli espectre de quimiosensibilitat que pot presentar) són controvertides i poden suposar un excés terapèutic inadequat si les probabilitats de reversió de l'OIM són molt baixes i/o l'estat general de la pacient molt deteriorat. Desconeixem factors pronòstics que ens ajudin a predir la resolució de les OIM no quirúrgiques, fet que complica la presa de decisions de final de vida. El tercer objectiu de la tesi és estudiar factors pronòstics de resolució de les OIM no quirúrgiques. Els casos d'OIM recollits no es limiten només a pacients amb tumors epitelials no benignes de l'ovari, ja que donat el comportament similar dels episodis d'OIM independent del tumor original i la relativa infreqüència dels tumors ovàrics, es va decidir incloure altres orígens tumorals sempre i quan es complís la definició internacional d'OIM. Aquest estudi derivà en el següent treball:

Outcome prognostic factors in inoperable malignant bowel obstruction. **Romeo M**, de Los Llanos Gil M, Cuadra Urteaga JL, Vilà L, Ahlal S, Indacochea A, Pardo N, Radua J, Font A, Tuca A. *Support Care Cancer*. 2016 Nov;24(11):4577-86. doi: 10.1007/s00520-016-3299-7. Epub 2016 Jun 10

**IMPACT FACTOR (ISI)= 2.535**

# COMPENDI DE PUBLICACIONS ACCEPTADES PER A LA TESI

---

<http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-11-13>

<http://dx.doi.org/10.1186/s12957-016-0976-4>

<http://dx.doi.org/10.5301/jbm.5000223>

<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-016-3299-7>

# RESULTATS I DISCUSSIÓ GLOBALS

---

En aquest apartat es presenta un resum dels resultats i la discussió dels articles aprovats per la comissió acadèmica del doctorat en Medicina. En la discussió, es posa en valor les aportacions d'aquestes publicacions, contextualitzant-les en la literatura relacionada i apuntant noves vies de treball en l'estudi dels factors pronòstics dels tumors epitelials no benignes de l'ovari. Finalment, s'apunten idees globals d'aplicabilitat de les aportacions de la tesi.

## 1.-Factors pronòstics quirúrgics inicials: tumors borderline.

L'article publicat per la doctorand l'any 2013 analitza una mostra retrospectiva de 46 pacients amb tumors borderline de l'ovari diagnosticats entre 1992 i 2002 en una sola institució i amb un seguiment de 5.4 anys de mediana. S'analitzà la relació entre diversos potencials factors de risc i el temps a la recidiva mitjançant el test de *log-rank* corregit per múltiples comparacions. Els potencials factors pronòstics analitzats foren: exhaustivitat de l'estadificació (completa vs incompleta), aproximació quirúrgica (laparoscòpia vs laparotomia), limfadenectomia (sí vs no), subtipus histològic (serós vs mucinos), estadificació FIGO i ruptura patològica del quist. Per a definir l'estadificació completa, s'usà la definició d'estadificació quirúrgica de la FIGO (incloent l'apendicectomia en els mucinosos i excloent limfadenectomia), tant si es realitzà en una o dues intervencions. Els casos on es realitzà una cirurgia conservadora de fertilitat (preservació d'un ovari i úter) però incloent la resta de procediments estàndard, es van considerar com a completament estadificats. Del global de la mostra, el 91.3% eren estadi I (només 3 pacients amb implants extraovàrics) i en el 45.7% s'havia practicat un estadificació quirúrgica completa. La distribució histològica fou: 45.7% serosos, 52.2% mucinosos, 2.1% cèl·lules clares. Per tant, la mostra analitzada presenta unes característiques similars a les descrites en altres sèries de la literatura.

Es varen diagnosticar cinc recaigudes (10.9%), totes elles en pacients amb presumptes estadis I (estadificació incompleta): 3 en el teixit ovàric romanent -1 de les quals invasora- i 2 recidives peritoneals invasores. Només una pacient va morir per malaltia als 6.7 anys després del



diagnòstic inicial (per causa de la recidiva invasora que patí). El temps a la recaiguda fou estadísticament significativament menor en les pacients incompletament estadificades (*log-rank*  $p = 0.038$ ), en les operades per laparoscòpia (*log-rank*  $p = 0.024$ ) i en aquelles sense limfadenectomia (*log-rank*  $p = 0.038$ ). Cal notar que aquests 3 factors quirúrgics estaven correlacionats ( $\chi^2 = 5.217 - 15.146$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.001 - 0.030$ ), pel que no es pot descartar quin o quins puguin no estar realment associats a la incidència de recidives. Ara bé, l'estadificació incompleta és probablement el principal factor de risc donat que: a) actualment la limfadenectomia ja no es considera un acte quirúrgic rellevant per al pronòstic, b) la relació entre la laparotomia i l'estadificació completa s'explicaria per les insuficients habilitats laparoscòpiques durant el període 1998-2002, i c) tots les pacients amb recidiva de la nostra sèrie foren incompletament estadificades. No hi va haver diferències en la SG entre les pacients que havien rebut cirurgia d'estadificació completa o incompleta (supervivència mitjana: 9.6 vs 9.5 anys,  $\chi^2 = 0.324$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.569$ ). La presència d'implants i la seva invasió, la positivitats del líquid peritoneal i la ruptura intraoperatòria del quist no es varen poder analitzar per la baixa freqüència d'aquests esdeveniments (3,2,0 respectivament). No es disposava de CA125 basal en les pacients recaigudes i per tant tampoc s'analitzà.

Per tant, els resultats mostren la importància de l'estadificació quirúrgica completa i rigorosa per a evitar recidives també en els tumors borderline de l'ovari. La fortalesa principal de l'estudi és que, a diferència de la majoria de sèries publicades fins el moment en aquesta patologia, s'usa una definició molt clara dels procediments quirúrgics avaluats. Cal recordar que aquesta tesi no pretén abordar la qüestió de completar la cirurgia en un segon temps si inicialment s'ha efectuat una cirurgia preservadora de fertilitat i a més, es considera que la decisió de fer una estadificació completa és independent de la decisió de practicar cirurgies preservadores de fertilitat. Per altra banda, les limitacions més destacables de l'article són: (a) una mostra relativament petita, fet que pot haver limitat la potència per a detectar relacions estadísticament significatives entre factors com l'estadificació FIGO i el temps fins la recidiva, i que no ha permès estudiar potencials factors pronòstics per manca de casos en alguns subgrups; i (b) la naturalesa retrospectiva en quant a l'obtenció d'algunes dades.

L'article ha estat citat en diverses ocasions en el Pubmed<sup>231-233,234</sup>, a destacar l'estudi ROBOT i el de Shim *et al*, els quals se centren també en el valor de l'estadificació completa en els borderline i han estat publicats en revistes d'impacte considerable. El primer, l'estudi ROBOT del grup cooperatiu alemany AGO va revisar retrospectivament 559 casos de tumors borderline serosos tots ells seleccionats després d'una revisió patològica centralitzada,

diagnosticats entre 1998 i 2008. Aquest estudi també definia l'estadificació completa, exigint omentectomia (o alternativament biòpsies omentals), biòpsies peritoneals i citologia del líquid (no incloïa la histerectomia ni la limfadenectomia); els autors especificaven que una cirurgia preservadora de fertilitat no exclouïa una estadificació completa. Amb aquestes consideracions, varen trobar un 70.7% de casos incompletament estadificats en una primera cirurgia, i el 50% després d'una segona cirurgia, trobant un 14.6% de sobre-estadificacions. El principal resultat d'aquest estudi mostrà que la HR de la SLP per cada procediment d'estadificació omès era 1.25 (95%CI=0.66-2.39), i el risc s'incrementava amb la suma de procediments omesos, essent estadísticament significatiu a partir de 2 procediments omesos (HR 1.95, 95%CI 1.06-3.58,  $p=0.031$ ). Ajustant per estadificació FIGO, presència de malaltia residual, i cirurgia preservadora de fertilitat, els resultats eren consistents. A més, l'impacte de l'omissió de l'omentectomia de forma individual resultà també estadísticament significatiu ajustat per les variables mencionades (HR 1.91, 95%CI 1.15-3.19,  $p=0.013$ )<sup>232</sup>. Aquest estudi també és dels pocs en fer una descripció de la localització de les recidives: curiosament, només el 5% dels pacients sense omentectomia van presentar recidiva a l'oment, però 28% en varen presentar al peritoneu (vs el 65% de recidives peritoneals en el grup de pacients en els que sí s'havia fet omentectomia); aquesta observació es podria explicar per un desbalanç d'estadis III entre els grups amb/sense omentectomia (18% vs 2.5%, respectivament). L'article de Shim *et al*, publicat a l'any 2016<sup>234</sup>, és una metanàlisi de 18 estudis seleccionats amb suficient informació i detalls quirúrgics comparant pacients amb estadificació completa i incompleta (1297 i 1473 pacients, respectivament), que inclou el de la doctorand. S'observà una reducció del risc de recurrència entre les pacients completament estadificades (OR=0.64, 95%CI=0.47-0.87,  $p<0.05$ ,  $I^2=25.6$ ), sense impacte en la SG. En l'anàlisi per histologies, aquest efecte s'observà només en els estudis incloent totes les histologies, però no en els dos estudis només amb mucinosos<sup>234</sup>. Diferents estudis publicats amb posterioritat a l'article de la doctorand sobre el valor de l'estadificació completa ofereixen resultats heterogenis<sup>205,235,236,237,238</sup>. Lamentablement, les sèries nacionals daneses del 1978-2002 (1487 pacients) i 2005-2013 (1143 pacients) recentment publicades no aborden aquest tema<sup>157,159</sup>.

Globalment, hi ha una manca de consens internacional sobre la radicalitat necessària en el tractament quirúrgic dels tumors borderline<sup>239</sup> i a falta d'evidències de més pes, les recomanacions actuals de diferents autors i guies de pràctica clínica es podrien resumir de la següent manera<sup>28</sup>:

(1) Quan es procedeixi a la resecció de masses ovàriques, és de gran importància inspeccionar tota la cavitat abdominal seguint els passos descrits a la **Taula 6**<sup>87</sup>.

(2) En els casos que es conegui el diagnòstic de serós borderline en la planificació de la cirurgia (per exemple en una biòpsia intraoperatòria), es pot optar entre:

- estadificar la pacient de forma completa, fet que inclou com a mínim l'omentectomia (o alternativament biòpsies omentals), biòpsies peritoneals i citologia del rentat peritoneal<sup>232</sup>, o bé,

- valorar de forma individual l'estadificació en un segon temps en els casos que es consideri que hi ha un major risc de recidiva<sup>122,205</sup>, com per exemple en els casos amb implants, serosos micropapil·lars o serosos microinvasius. Actualment, no hi ha cap nomograma ja validat que pugui ser d'utilitat per a la selecció de casos.

(3) En el cas dels tumors borderline mucinosos, no hi ha dades que recolzin la necessitat d'una estadificació completa, però és vital un mostreig exhaustiu de la peça per a excloure la possibilitat que es tracti d'un veritable carcinoma<sup>28</sup>.

La qüestió del valor de l'estadificació completa en els tumors borderline serosos difícilment es podrà tancar si no es pot disposar d'un estudi aleatoritzat, cosa poc probable. Les sèries retrospectives, algunes multicèntriques, amb seguiment variable i heterogeneïtat en quant a criteris diagnòstics i procediments quirúrgics dificulten l'extracció de conclusions clares. La revisió patològica central, els canvis en els criteris de la *WHO* al llarg dels anys, les descripcions detallades del què s'entén per estadificació completa, així com la duració del seguiment són aspectes claus a tenir en compte a l'hora de valorar la qualitat de les sèries. Seria desitjable disposar de metanàlisis de sèries seleccionades amb certs criteris de qualitat, així com de sèries prospectives, que permetessin: (1) analitzar el paper de l'estadificació completa i el risc de recidiva peritoneal i omental (excloent les recidives en teixit ovàric romanent), i (2) analitzar el potencial impacte de la cirurgia d'estadificació en diferents subgrups de pacients: els casos micropapil·lars, els microinvasius i aquells amb implants. La decisió d'excloure els casos antigament classificats com a tumors borderline amb implants invasors, considerant la nova classificació de la *WHO*, és controvertida ja que aquest canvi de definició s'ha basat estrictament en criteris anatomopatològics i fins a dia d'avui no hi ha dades que recolzin un benefici clínic derivat del canvi.

## 2.- Factors pronòstics / predictius moleculars inicials: CSPAG.

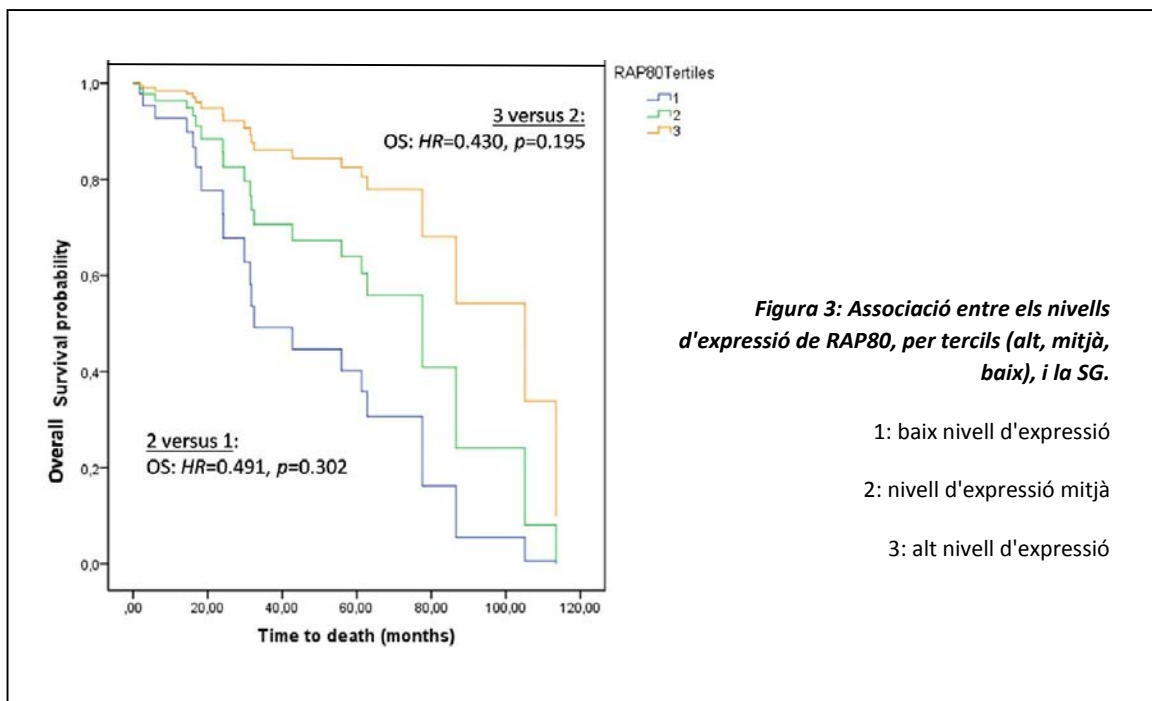
El treball publicat per la doctorand a l'any 2016 analitza mostres parafinades i dades clíniques de 35 pacients amb CSPAG esporàdic tractades postoperatòriament amb platins en una sola institució entre el 2000 i 2009. Les mostres foren preses durant la cirurgia inicial, de forma prèvia a qualsevol tractament sistèmic. S'estudià l'existència d'una associació entre l'expressió de *RAP80* (tractada com a variable contínua) i la supervivència mitjançant regressió de Cox. Es van incloure com a covariables de no interès, per tal de treure el seu potencial efecte confusor, els factors pronòstics clàssics coneguts (estadi primerenc vs avançat, malaltia residual <1 cm vs  $\geq 1$  cm, estadificació completa vs incompleta), que havien mostrat una influència estadísticament significativa en una anàlisi univariada preliminar. A causa de l'estreta relació biològica entre *BRCA1* i *RAP80*, i de la moderada correlació entre ells a la nostra mostra ( $p=0.56$ ), també es va analitzar l'efecte dels nivells d'expressió de *BRCA1* sobre el pronòstic. L'expressió gènica es quantificà mesurant l'RNA aïllat de les mostres seguint el següent procediment: (1) selecció de les cèl·lules tumorals i mitjançant microdissecció làser, (2) aïllament i purificació de cèl·lules tumorals, (3) amplificació de l'RNA mitjançant PCR quantitativa, i (4) càlcul de l'expressió gènica relativa. L'expressió de gens es va poder realitzar correctament en el 71.4% dels casos per al *BRCA1* i el 91.4% dels casos de *RAP80*. De les 35 pacients, el 80% eren estadis avançats, el 57% havien aconseguit una cirurgia òptima (malaltia residual < 1cm), el 45.7% havien estat completament estadificades i el 88.57% havien rebut la combinació de carboplatí + paclitaxel. El seguiment medià de les pacients fou de 61.31 mesos. La SLP mediana fou de 20.20 mesos (95% CI 10.0-30.34) i la SG mediana fou de 62.78 mesos (95% CI 35.62-89.95). La majoria de recaigudes foren platí sensibles ( $n = 22$ , 62.9%).

L'estudi va trobar que nivells baixos d'expressió de *RAP80* (variable continua) s'associaven a supervivències més curtes (SLP: HR=1.449,  $p=0.007$ ; SG: HR=1.331,  $p=0.047$ ). En canvi, els nivells d'expressió de *BRCA1* no tenien associació estadísticament significativa amb el pronòstic, descartant per tant un possible efecte de confusió. Els nivells d'expressió de gens no estaven relacionats amb l'edat o estadificació FIGO o la presència de malaltia residual en la cirurgia. A la següent taula es poden observar els resultats principals (**Taula 12**):

**Taula 12: Associació entre els nivells d'expressió gènics i el pronòstic en la nostra mostra**

Variable	n	SLP				SG			
		HR	95% CI	Wald	p	HR	95% CI	Wald	p
<b>RAP80</b>	32	1.449	1.107-1.901	7.271	0.007	1.331	1.003-1.767	3.936	0.047
<b>BRCA1</b>	25	0.989	0.939-1.042	0.165	0.684	1.034	0.965-1.109	0.904	0.342

Per tal d'examinar millor l'associació entre els nivells d'expressió de *RAP80* i la SLP i la SG, es va repetir l'anàlisi tractant els nivells d'expressió com una variable ordinal segons tercils (alt, mitjà, baix) (**Figura 3**).



En global, els resultats suggereixen que les cèl·lules amb deficiència de *RAP80* són menys responedores a la quimioteràpia estàndard basada en platí, tot i que probablement presentin alteracions en la via de la RH. En l'article s'especula sobre un possible mecanisme que expliqui aquestes troballes: tot i que deficiències de *RAP80* s'han associat amb RH excessiva i ineficient, això no suposaria un important perill per a la supervivència cel·lular ni implicaria per tant hipersensibilitat als platins en cèl·lules amb expressió de *BRCA1*, com és el cas del ~80% dels CSPAG esporàdics (aquells sense hipermetilació del promotor ni mutacions somàtiques de *BRCA1*). Aquesta hipòtesi s'explicaria gràcies a la parcial redundància funcional dels diferents

macrocomplexes de *BRCA1* (veure apartat 4.2. de la Introducció), pel que *BRCA1* podria (almenys temporalment) conservar algunes de les seves funcions, com ara el seu efecte sobre la supervivència cel·lular<sup>43,225,226</sup>. Alhora, la recent troballa que la formació dels macrocomplexes *BRCA1B* i *BRCA1C* és independent de *RAP80* recolza també la hipòtesi dels autors<sup>240</sup>. Per altra banda, la relació entre nivells baixos d'expressió de *RAP80* i una menor supervivència també es veu recolzada per altres dades preclíniques en ratolins on l'absència concomitant de *TP53* i *RAP80* promou una carcinogènesi particularment agressiva, mostrant una interacció sinèrgica entre aquests dos gens, fet rellevant tenint en compte que la pèrdua de *TP53* és una característica fonamental dels CSPAG<sup>241</sup>.

L'article és el primer publicat que explora la relació entre l'expressió de *RAP80* i el pronòstic en càncer d'ovari. Totes les mostres foren revisades per un sol patòleg, minimitzant-ne l'heterogeneïtat en l'obtenció de dades i per tant augmentant la potència estadística. També és igualment destacable el fet que es tracti d'una mostra amb un seguiment mínim extens, i que els resultats siguin consistents entre la SLP, la SG i també entre els diferents subgrups analitzats (dades en l'article). Malgrat això, donada la seva naturalesa retrospectiva i mostra limitada, té un valor generador d'hipòtesis. L'estudi també té altres limitacions a destacar. En primer lloc, cal precisar que durant el període de temps durant el qual les pacients de l'estudi foren diagnosticades (2000-2014), la definició de càncer d'ovari esporàdic s'aplicava a pacients amb *BRCA1/2 wild-type* o a aquelles sense sospita clínica de síndrome hereditari de càncer de mama i ovari amb status de *BRCA* indeterminat. Les mutacions dels gens *BRCA* no es realitzaven rutinàriament de forma generalitzada en pacients amb càncer d'ovari en la majoria de centres catalans ni espanyols. Per tant, no podem descartar que alguna pacient inclosa en l'estudi fos portadora de mutacions patogèniques hereditàries en algun dels gens *BRCA*. No obstant, per la seva baixa freqüència en població seleccionada no és probable que aquest fet alterés els nostres resultats. En segon lloc, l'estudi no va analitzar ni excloure les pacients amb pèrdua d'expressió tumoral de *BRCA1* (<20%). Finalment, l'antiguitat de les mostres biològiques podria suposar una degradació de RNA major que en mostres més recents.

Per a determinar exactament el presumpte valor pronòstic / predictiu al platí dels nivells d'expressió de *RAP80* en els CSPAG (i testar la hipòtesi proposada) caldria disposar d'una mostra més gran de pacients CSPAG *BRCA1-wild type* i sense hipermetilació del promotor. També caldria estudiar la presència d'alteracions en altres gens de la via de la RH (diferents de *RAP80*) que podessin exercir de potencials factors de confusió en el pronòstic. En aquest sentit, la base de dades pública de les mostres incloses en el TGCA-Ov<sup>27</sup> serien d'utilitat.

En noves línies d'investigació, seria desitjable:

- disposar de dades preclíniques de la potencial influència de *RAP80* en la resposta als taxans: si bé disposem de dades sobre l'efecte de les radiacions ionitzats en línies cel·lulars i models murins *Rap80*<sup>-/-</sup>, i assumim que el dany genòmic causat pels platins és similar, els efectes dels taxans (agents antimicrotúbuls) en cèl·lules *Rap80*<sup>-/-</sup> són desconeguts.

- conèixer els mecanismes subjacents que expliquen una baixa expressió de *RAP80* en els CSPAG: hi ha una metilació del gen promotor? O bé una mutació patogènica? O una *down*-regulació de l'expressió secundària a alteracions d'altres gens o proteïnes? En aquest sentit, cal destacar que s'han descrit mutacions hereditàries de *RAP80* com a causa de càncer de mama hereditari, i també en una línia cel·lular de càncer d'ovari humà (TOV 21 G)<sup>242</sup>.

Si futures investigacions recolzessin la hipòtesi de la doctorand, podríem dir que la deficiència de *RAP80* en els pacients amb CSPAG amb expressió de *BRCA1* conservada no es correspon amb el fenotip conegut com a "*BRCAness*" en quant a pronòstic i sensibilitat al platí; en altres paraules, el grup de pacients amb deficiències en la RH podria ser heterogeni en quant al comportament després de tractament amb platí. A dia d'avui, tenim dades provinents de 390 carcinomes epitelials d'ovari de diverses histologies que indiquen que mutacions germinals o somàtiques dels gens *BRCA*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C* i *RAD51D* tenen un impacte similar en SG i resposta al platí<sup>66</sup>, però al mateix temps és dubtós que l'abolició del *BRCA1* per hipermetilació del promotor presenti el mateix fenotip, com ja s'ha comentat amb anterioritat. Un altre tema d'interès seria valorar un potencial benefici derivat d'inhibidors del PARP en els CSPAG amb expressió conservada de *BRCA1* i *RAP80* deficient, ja que tot i que el desenvolupament dels inhibidors del PARP ha anat lligat a la deficiència de la RH, sembla que el benefici d'aquests fàrmacs no és homogeni en el grup de pacients amb RHD<sup>71</sup> i els actuals tests emprats per a discernir entre RHD i RH competent no semblen predictors prou precisos de resposta als inhibidors del PARP<sup>65</sup>.

### 3.- Factors pronòstics clínics en les OIM.

El treball publicat per la doctorand a l'any 2016 recollí de forma prospectiva 42 episodis d'OIM ingressats en un servei d'oncologia mèdica entre 2010 i 2013, seleccionats en base als criteris de la definició internacional d'OIM i tractats seguint un protocol estandarditzat basat en antiemètics, esteroids, octreotide i butilbromur d'escopolamina. Es van planejar dues anàlisis

de factors pronòstics amb regressió logística, el primer amb dades del dia 1 de l'ingrés i el segon amb dades del dia 8, relatives a: gènere (home/dona), edat a l'ingrés (<65 anys/≥65 anys), tumor primari (digestiu/ginecològic/altres), nombre de factors predisponents (0-1/≥2), mecanisme fisiopatològic (funcional/mecànic/mixt), severitat de l'obstrucció (total/parcial), i una combinació de la severitat dels símptomes amb l'índex Karnofsky (veure fórmula a l'article); a més, en l'anàlisi del dia 8, es van incloure els requeriments d'opiacis al llarg de l'ingrés (mai prèviament o retirats durant ingrés/introduïts durant ingrés/mantinguts durant ingrés). El mecanisme fisiopatològic era determinat per l'equip mèdic a l'ingrés segons quin(s) es considerava(en) el desencadenant(s) principal(s) de l'episodi:

- Funcional: Si el desencadenant principal de l'episodi era no-mecànic: deshidratació, recent administració de quimioteràpia amb capacitat neurotòxica o bé causant de mucositis o restrenyiment, ús habitual d'opiacis o loperamida.
- Mecànica: Si el desencadenant principal de l'episodi era mecànic: masses palpables o ascites o progressió de la malaltia.
- Mixt: Si tant causes funcionals o mecàniques contribuïren de forma important a desencadenar l'episodi d'OIM.

Dels 42 episodis, un 88% eren deguts a tumors digestius i ginecològics, entre els quals hi havia 10 casos de tumors epitelials no benignes de l'ovari (dada no publicada). Nou pacients van rebre durant l'ingrés quimioteràpia amb intenció desobstructiva (20%), 2 metilnaltrexona (4.4%) i 8 nutrició parenteral (17.8%). Es va observar una freqüència de desobstrucció del 48,9%, amb una mitjana de dies de 5 des de l'ingrés (2-20). La mitjana de SG dels pacients desobstruïts fou de 11.6 mesos (95%CI = 2.7-20.6), mentre que la dels pacients no desobstruïts fou de 17 dies (95%CI=8-26).

A l'anàlisi univariada dels factors pronòstics avaluats el dia 1, només el mecanisme fisiopatològic resultà estadísticament significatiu ( $p < 0.001$  corregit per comparacions múltiples), essent els casos derivats d'un mecanisme funcional els més proclius a resoldre's (90%), seguit dels mecànics (50%) i finalment mixtos (8%). A l'anàlisi dels factors pronòstics avaluats el dia 8 (només amb els 29 pacients vius no desobstruïts), no es identificà cap factor estadísticament significatiu, si bé una condició clínica dolenta era el factor més associat a la no desobstrucció ( $p=0.058$ ).

El resultat principal, que mostra que un mecanisme fisiopatològic de l'episodi de caire funcional pot ser un factor pronòstic precoç de desobstrucció, és plausible des del punt de



vista clínic i ja fou suggerit per Mercadante a l'any 2004. La segona anàlisi indica que el deteriorament físic progressiu o dificultat en controlar símptomes durant la primera setmana d'ingrés poden ser un signe d'OIM consolidada, fet també plausible clínicament. És interessant destacar que la taxa de desobstrucció fou major els primers dies, però després s'alentí, essent la darrera el dia 20 de l'ingrés, fet que suggereix que la probabilitat de desobstrucció és major en etapes primerenques de l'episodi quan el cercle viciós inflamatori dins i al voltant del tub digestiu encara és reversible. En aquest sentit val la pena afegir que tot i que el paper de la quimioteràpia desobstructiva no va poder ser analitzat pels escassos pacients que la van rebre, aquesta fou efectiva en el 50% dels casos, i que s'administrà molt abans en els pacients que es varen acabar desobstruint que en els que no (6è dia vs 14è de mediana). No obstant, l'atribució d'un mecanisme funcional no permet fer recomanacions en quant a la indicació de la quimioteràpia amb intenció desobstructiva. Una altra observació també important en els pacients que no es van arribar a desocluir és la diferència entre la mediana de SG entre els que havien rebut nutrició parenteral (32 dies, 95%CI =21-43) vs els que no la van rebre (16 dies, 95%CI = 12-20), tot i que el test *log-rank* no va mostrar diferències ( $p=0.223$ ); malgrat que aquesta observació té un alt risc de biaix, el conjunt de dades de l'estudi obliga a ser especialment prudent amb la indicació de la nutrició parenteral especialment a partir de la setmana d'ingrés. Per altra banda, és destacable l'alta taxa de desoclusió aconseguida (48.9%) amb el protocol mèdic basat en doble teràpia antisecretora (octreotide i butilbromur d'escopolamina), suggerint que la combinació de fàrmacs amb diferent mecanisme d'acció pot millorar els resultats.

Com a fortaleces de l'estudi destaquen el fet que és prospectiu i la seva mostra altament homogènia en quant a criteris d'inclusió i tractament seguit, així com un seguiment llarg. A més, el plantejament de la doble anàlisi, en els dies 1 i 8 de l'ingrés, és innovador. Ara bé, la mostra petita limita la robustesa de les conclusions i es tracta, per tant, d'un estudi amb valor exploratori generador d'hipòtesis.

Seguint amb aquesta línia d'investigació, una futura ampliació de mostra conservant el mateix disseny permetria estudiar millor els factors pronòstics en el dia 8 de l'ingrés i el paper de la quimioteràpia amb intenció desobstructiva, així com el paper de la nutrició parenteral. També seria interessant recollir altres variables com l'albúmina, canvis en el pes i paràmetres inflamatoris i estudiar el seu potencial paper pronòstic.

## 4.- Aplicabilitat global dels resultats.

En global, en aquesta tesi s'ha exposat com la complexitat de les decisions terapèutiques en els tumors d'ovari està creixent tant des del punt de vista medicoquirúrgic com molecular. Al primer estudi s'han investigat possibles factors pronòstics quirúrgics en el moment del diagnòstic, i s'ha vist que una estadificació incompleta pot augmentar el risc de recaiguda en tumors borderline. Al segon estudi s'han investigat factors pronòstics moleculars inicials, i s'ha vist que nivells baixos d'expressió del gen *RAP80* poden estar associats a una supervivència més curta dels CSPAG esporàdics tractats amb platí postoperatòriament. Finalment, al tercer estudi s'han investigat factors pronòstics en una de les complicacions més greus i freqüents dels tumors d'ovari, l'oclusió intestinal maligna, i s'ha observat que les obstruccions de tipus funcional poden estar associades a un millor pronòstic.

Donada la importància de factors de diferent classe (quirúrgics, moleculars, clínics...), la doctorand considera que no només és recomanable la concentració de cirurgies en mans de cirurgians amb alta expertesa (com s'ha mencionat en la Introducció de la tesi), sinó també disposar de patòlegs de referència especialitzats en aquests tumors. De fet, la centralització d'aquests tumors en hospitals terciaris de referència està essent considerada a Catalunya i si s'acaba realitzant, caldrà establir des de quin moment es recomana derivar la pacient. A la província de Girona, per exemple, s'intenta derivar tots els casos de recent diagnòstic a l'Hospital Josep Trueta, fins i tot els casos que es presenten amb OIM, per tal de poder valorar la indicació de quimioteràpia i possibilitat d'eventuals cirurgies. L'aprofundiment en l'estudi dels factors pronòstics quirúrgics, moleculars i clínics, serà indispensable per a guiar les decisions clíniques.

## CONCLUSIONS

---

- Dins de les limitacions de l'evidència associades a les sèries retrospectives, el treball publicat per la doctorand a l'any 2013 indica que l'estadificació quirúrgica reglada durant la cirurgia dels tumors borderline podria minimitzar recaigudes, tot i no influir en la SG del global d'aquests tumors. Valorant globalment aquestes dades i estudis d'altres autors amb data de publicació posterior a l'article acceptat en aquesta tesi, la doctorand recomana com a mínim considerar el paper de la cirurgia d'estadificació en certs subgrups de pacients amb més risc de recaiguda (serosos amb implants extraovàrics, serosos sense exploració de la resta de cavitat abdominal, serosos micropapil·lars i microinvasors), valorant cas per cas en el si d'un comitè oncològic.
- El treball troba evidència clínica retrospectiva que nivells d'expressió baixos del gen *RAP80* es podrien correlacionar amb un pitjor pronòstic global del càncer d'ovari serós papil·lar d'alt grau (CSPAG) esporàdic tractat amb platí postoperatòriament. En el treball s'hipotetitza sobre un possible mecanisme cel·lular que explicaria aquesta observació: tot i que deficiències de *RAP80* s'han associat amb una recombinació homòloga excessiva i ineficient, això no suposaria un important perill per a la supervivència cel·lular en cèl·lules amb expressió de *BRCA1*, com és el cas del ~80% dels CSPAG esporàdics, gràcies a la parcial redundància funcional dels diferents macrocomplexes de *BRCA1*. Les hipòtesis generades obren la possibilitat de la heterogeneïtat fenotípica entre els càncers d'ovari amb recombinació homòloga deficient.
- L'estudi prospectiu exploratori de factors pronòstics de resolució de les OIM, complicació greu i freqüent dels tumors de l'ovari, trobà que una predominança dels mecanismes fisiopatològics funcionals en el moment de la instauració (deshidratació, recent administració de quimioteràpia neurotòxica o causant de mucositis, ús habitual d'opiàcis o loperamida) vs mecànics (o mixts, és a dir presència de masses palpables o ascites o progressió de la malaltia) pot fer preveure la resolució de la OIM ja des de l'inici. Aquesta dada pot ajudar en la presa de decisions de final de vida i el procés informatiu a pacients i a familiars però no en la decisió d'administrar quimioteràpia amb intenció desobstructiva.
- Tant la cirurgia, com la biologia molecular i les dades clíniques són una font d'informació valuosa per a millorar en el coneixement dels tumors ovàrics. L'estudi de factors pronòstics efectuat obre noves hipòtesis i vies d'estudi per a subcategoritzar el risc dels pacients i eventualment dirigir decisions terapèutiques.

## REFERÈNCIES

---

1. Jelovac, D. & Armstrong, D. K. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA. Cancer J. Clin.* **61**, 183–203 (2011).
2. Chan, J. K. *et al.* Patterns and Progress in Ovarian Cancer Over 14 Years. *Obstet. Gynecol.* **108**, 521–528 (2006).
3. Prat, J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann. Oncol.* **23**, x111–x117 (2012).
4. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, *et al.* *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.* (IARC Publications; 2014).
5. Salut., G. de C. D. de. *Incidència del càncer a Catalunya 1993-2020.* (2012).
6. RT, P. in *Harrison's Manual of Oncology* (ed. Chabner BA, Lynch TJ, L. D.) 485–496 (McGraw-Hill, 2008).
7. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2016. *CA. Cancer J. Clin.* **66**, 7–30 (2016).
8. Cancer Statistics Review, 1975-2013 - SEER Statistics. (2016). Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/). (Accessed: 5th January 2017)
9. Clarke-Pearson, D. L. Screening for Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **361**, 170–177 (2009).
10. American College 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.* **117**, 742–746 (2011).
11. Smith, R. A. *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.* **65**, 30–54 (2015).
12. Buys, S. S. *et al.* Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality. *JAMA* **305**, 2295 (2011).
13. Hartge, P. Designing Early Detection Programs for Ovarian Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **102**, 3–4 (2010).
14. Moyer, V. A. & U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Ovarian Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Ann. Intern. Med.* **157**, 900 (2012).
15. Gentry-Maharaj, A. & Menon, U. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **26**, 243–256 (2012).
16. Schorge, J. O. *et al.* SGO White Paper on Ovarian Cancer: Etiology, Screening and Surveillance. *Gynecol. Oncol.* **119**, 7–17 (2010).
17. Brown, D. L. *et al.* ACR Appropriateness Criteria© Ovarian Cancer Screening. *Ultrasound Q.* **26**, 219–223 (2010).

18. Holschneider, C. H. & Berek, J. S. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin. Surg. Oncol.* **19**, 3–10
19. Fleming GF, Seidman J, L. E. in *Principles and practice of Gynecologic Oncology* (ed. Barakat RR, Markman M, R. M.) 757–847 (Lippincott Williams & Wilkins, 2013).
20. Daly, M. B. *et al.* Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **8**, 562–94 (2010).
21. Lu, K. H. & Daniels, M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam. Cancer* **12**, 273–277 (2013).
22. Norquist, B. M. *et al.* Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol.* **2**, 482 (2016).
23. Finch, A. *et al.* Salpingo-oophorectomy and the Risk of Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancers in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA* **296**, 185 (2006).
24. Cadron, I. *et al.* Management of borderline ovarian neoplasms. *J. Clin. Oncol.* **25**, 2928–37 (2007).
25. Zanetta, G. *et al.* Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J. Clin. Oncol.* **19**, 2658–64 (2001).
26. van Leeuwen, F. E. *et al.* Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum. Reprod.* **26**, 3456–3465 (2011).
27. Cancer Genome Atlas Research Network, T. C. G. A. R. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* **474**, 609–15 (2011).
28. *NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Ovarian cancer, including Fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer.* (2016).
29. Morice, P. *et al.* Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet. Oncol.* **13**, e103-15 (2012).
30. Meinhold-Heerlein, I. *et al.* The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch. Gynecol. Obstet.* **293**, 695–700 (2016).
31. Ho, C.-L., Kurman, R. J., Dehari, R., Wang, T.-L. & Shih, I.-M. Mutations of BRAF and KRAS Precede the Development of Ovarian Serous Borderline Tumors. *Cancer Res.* **64**, 6915–6918 (2004).
32. Kuo KT, Guan B, Feng Y, Mao TL, Chen X, Jinawath N, Wang Y, Kurman RJ, Shih IeM, W. T. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. *Cancer Res.* **69**, 4036–42 (2009).
33. TW, S. in *Langman Embriología médica* (ed. Panamericana) 294–333 (2001).
34. Shih, I.-M. & Kurman, R. J. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am. J. Pathol.* **164**, 1511–8 (2004).

35. Kurman, R. J. & Shih, I.-M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. *Am. J. Pathol.* **186**, 733–747 (2016).
36. Wiegand, K. C. *et al.* *ARID1A* Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *N. Engl. J. Med.* **363**, 1532–1543 (2010).
37. McCluggage, W. G. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* **43**, 420–32 (2011).
38. Alexandrov, L. B. *et al.* Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* **500**, 415–421 (2013).
39. Patch, A.-M. *et al.* Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* **521**, 489–494 (2015).
40. Tothill, R. W. *et al.* Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin. Cancer Res.* **14**, 5198–208 (2008).
41. Yin, X. *et al.* A VEGF-dependent gene signature enriched in mesenchymal ovarian cancer predicts patient prognosis. *Sci. Rep.* **6**, 31079 (2016).
42. Way, G. P. *et al.* Comprehensive Cross-Population Analysis of High-Grade Serous Ovarian Cancer Supports No More Than Three Subtypes. *G3 (Bethesda)*. **6**, 4097–4103 (2016).
43. Huen, M. S. Y., Sy, S. M. H. & Chen, J. BRCA1 and its toolbox for the maintenance of genome integrity. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **11**, 138–148 (2010).
44. Narod, S. A. & Foulkes, W. D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat. Rev. Cancer* **4**, 665–676 (2004).
45. Esteller, M. *et al.* Promoter hypermethylation and BRCA1 inactivation in sporadic breast and ovarian tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* **92**, 564–9 (2000).
46. Turner, N., Tutt, A. & Ashworth, A. Opinion: Hallmarks of ‘BRCAness’ in sporadic cancers. *Nat. Rev. Cancer* **4**, 814–819 (2004).
47. Weberpals, J. I., Clark-Knowles, K. V. & Vanderhyden, B. C. Sporadic Epithelial Ovarian Cancer: Clinical Relevance of BRCA1 Inhibition in the DNA Damage and Repair Pathway. *J. Clin. Oncol.* **26**, 3259–3267 (2008).
48. Konstantinopoulos, P. A., Ceccaldi, R., Shapiro, G. I. & D’Andrea, A. D. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* **5**, 1137–1154 (2015).
49. Bolton, K. L. *et al.* Association Between BRCA1 and BRCA2 Mutations and Survival in Women With Invasive Epithelial Ovarian Cancer. *JAMA* **307**, 382 (2012).
50. Adams, S. F. *et al.* A high response rate to liposomal doxorubicin is seen among women with BRCA mutations treated for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **123**, 486–491 (2011).
51. Safra, T. *et al.* BRCA Mutation Status and Determinant of Outcome in Women with Recurrent Epithelial Ovarian Cancer Treated with Pegylated Liposomal Doxorubicin. *Mol. Cancer Ther.* **10**, 2000–2007 (2011).

52. Safra, T., Rogowski, O. & Muggia, F. M. The Effect of Germ-Line BRCA Mutations on Response to Chemotherapy and Outcome of Recurrent Ovarian Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **24**, 488–495 (2014).
53. Bhattacharyya, A., Ear, U. S., Koller, B. H., Weichselbaum, R. R. & Bishop, D. K. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J. Biol. Chem.* **275**, 23899–903 (2000).
54. Stefansson, O. A., Villanueva, A., Vidal, A., Martí, L. & Esteller, M. BRCA1 epigenetic inactivation predicts sensitivity to platinum-based chemotherapy in breast and ovarian cancer. *Epigenetics* **7**, 1225–9 (2012).
55. Mullan, P. B. *et al.* BRCA1 and GADD45 mediated G2/M cell cycle arrest in response to antimicrotubule agents. *Oncogene* **20**, 6123–6131 (2001).
56. Chabalier, C. *et al.* BRCA1 downregulation leads to premature inactivation of spindle checkpoint and confers paclitaxel resistance. *Cell Cycle* **5**, 1001–7 (2006).
57. Quinn, J. E. *et al.* BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res.* **63**, 6221–8 (2003).
58. Rottenberg, S. *et al.* Selective induction of chemotherapy resistance of mammary tumors in a conditional mouse model for hereditary breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **104**, 12117–22 (2007).
59. Font, A. *et al.* BRCA1 mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **22**, 139–44 (2011).
60. Boukovinas, I. *et al.* Tumor BRCA1, RRM1 and RRM2 mRNA Expression Levels and Clinical Response to First-Line Gemcitabine plus Docetaxel in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *PLoS One* **3**, e3695 (2008).
61. Taron, M. *et al.* BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer. *Hum. Mol. Genet.* **13**, 2443–2449 (2004).
62. Konecny, G. E. & Kristeleit, R. S. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Br. J. Cancer* **115**, 1157–1173 (2016).
63. Sonnenblick, A., de Azambuja, E., Azim, H. A. & Piccart, M. An update on PARP inhibitors—moving to the adjuvant setting. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **12**, 27–41 (2014).
64. Polyak, K. & Garber, J. Targeting the missing links for cancer therapy. *Nat. Med.* **17**, 283–4 (2011).
65. Mirza, M. R. *et al.* Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**, 2154–2164 (2016).
66. Pennington, K. P. *et al.* Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin. Cancer Res.* **20**, 764–75 (2014).
67. Quinn, J. E. *et al.* BRCA1 mRNA Expression Levels Predict for Overall Survival in Ovarian

- Cancer after Chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* **13**, 7413–7420 (2007).
68. Lesnock, J. L. *et al.* BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. *Br. J. Cancer* **108**, 1231–7 (2013).
  69. Kang, J., D’Andrea, A. D. & Kozono, D. A DNA Repair Pathway-Focused Score for Prediction of Outcomes in Ovarian Cancer Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **104**, 670–681 (2012).
  70. Watkins, J. A., Irshad, S., Grigoriadis, A. & Tutt, A. N. J. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers. *Breast Cancer Res.* **16**, 211 (2014).
  71. Swisher, E. M. *et al.* Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet. Oncol.* 1–13 (2016). doi:10.1016/S1470-2045(16)30559-9
  72. González Martín, A. Progress in PARP inhibitors beyond BRCA mutant recurrent ovarian cancer? *Lancet Oncol.* **18**, 8–9 (2017).
  73. Goff, B. A., Mandel, L., Muntz, H. G. & Melancon, C. H. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* **89**, 2068–75 (2000).
  74. Timmerman, D. *et al.* Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **16**, 500–505 (2000).
  75. Gramellini, D. *et al.* Diagnostic accuracy of IOTA ultrasound morphology in the hands of less experienced sonographers. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **48**, 195–201 (2008).
  76. Moore, R. G. *et al.* Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **203**, 228.e1-228.e6 (2010).
  77. Moore, R. G. *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.* **112**, 40–46 (2009).
  78. Høgdall, E. Cancer antigen 125 and prognosis. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **20**, 4–8 (2008).
  79. Rustin, G. J. S. *et al.* Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int. J. Gynecol. Cancer* **21**, 419–23 (2011).
  80. Galgano, M. T., Hampton, G. M. & Frierson, H. F. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod. Pathol.* **19**, 847–53 (2006).
  81. Montagnana, M. *et al.* The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J. Clin. Lab. Anal.* **23**, 331–335 (2009).
  82. Escudero, J. M. *et al.* Comparison of Serum Human Epididymis Protein 4 with Cancer Antigen 125 as a Tumor Marker in Patients with Malignant and Nonmalignant Diseases. *Clin. Chem.* **57**, 1534–1544 (2011).



83. Prat, J. & FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **124**, 1–5 (2014).
84. HEINTZ, A. *et al.* Carcinoma of the Fallopian Tube. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **95**, S145–S160 (2006).
85. HEINTZ, A. *et al.* Carcinoma of the Ovary. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **95**, S161–S192 (2006).
86. Escayola, C., Ferron, G., Romeo, M., Torrent, J. J. & Querleu, D. The impact of pleural disease on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **138**, (2015).
87. Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. (2014).
88. Vergote, I. *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **363**, 943–953 (2010).
89. Shepherd, J. H. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **96**, 889–92 (1989).
90. Garcia-Soto, A. E., Boren, T., Wingo, S. N., Heffernan, T. & Miller, D. S. Is comprehensive surgical staging needed for thorough evaluation of early-stage ovarian carcinoma? *Am. J. Obstet. Gynecol.* **206**, 242.e1-242.e5 (2012).
91. Zapardiel, I. *et al.* The role of restaging borderline ovarian tumors: single institution experience and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* **119**, 274–7 (2010).
92. Mori, K. M. & Neubauer, N. L. Minimally Invasive Surgery in Gynecologic Oncology. *ISRN Obstet. Gynecol.* **2013**, 1–11 (2013).
93. Liu, C. S., Nagarsheth, N. P. & Nezhat, F. R. Laparoscopy and Ovarian Cancer: A Paradigm Change in the Management of Ovarian Cancer? *J. Minim. Invasive Gynecol.* **16**, 250–262 (2009).
94. Dodge, J. E. *et al.* Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr. Oncol.* **19**, e244-57 (2012).
95. Schorge, J. O., Eisenhauer, E. E. & Chi, D. S. Current Surgical Management of Ovarian Cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **26**, 93–109 (2012).
96. Angioli, R. *et al.* Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **100**, 455–461 (2006).
97. Rutten, M. J. *et al.* Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Oncol.* **35**, 613–621 (2017).
98. Cheng, A. *et al.* Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* **144**, 215–222 (2017).
99. Griffiths, C. T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* **42**, 101–4 (1975).
100. Hoskins, W. J. *et al.* The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian

- carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **170**, 974-9-80 (1994).
101. Chi, D. S. *et al.* Identification of Prognostic Factors in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecol. Oncol.* **82**, 532–537 (2001).
  102. Bookman, M. A. *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.* **27**, 1419–1425 (2009).
  103. Maggioni, A. *et al.* Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br. J. Cancer* **95**, 699–704 (2006).
  104. Panici, P. B. *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.* **97**, 560–6 (2005).
  105. Querleu, D. *et al.* European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. *Int. J. Gynecol. Cancer* **26**, 1354–1363 (2016).
  106. Earle, C. C. *et al.* Effect of Surgeon Specialty on Processes of Care and Outcomes for Ovarian Cancer Patients. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **98**, 172–180 (2006).
  107. Giede, K. C., Kieser, K., Dodge, J. & Rosen, B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol. Oncol.* **99**, 447–461 (2005).
  108. du Bois, A. *et al.* 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GIG OCCC 2004). *Ann. Oncol.* **16**, viii7-viii12 (2005).
  109. Vergote, I. B., Van Nieuwenhuysen, E. & Vanderstichele, A. How to Select Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery in Patients With Stage IIIC or IV Ovarian Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **34**, 3827–3828 (2016).
  110. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, Wakabayashi M, Takehara K, Saito M, Ushijima K, Kobayashi, Hyashi H, Kawana K, Yokota H, Takano M, Takeshima N, Watanabe Y, Yaegashi N, Konishi I, Kamura T, Y. H. J. C. O. G. 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 Gr. *Eur J Cancer* 22–31 doi:10.1016/j.ejca.2016.05.017
  111. Kehoe, S. *et al.* Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* **386**, 249–257 (2015).
  112. Meyer, L. A. *et al.* Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* (2016). doi:10.1200/JCO.2016.68.1239
  113. Rauh-Hain, J. A. *et al.* Overall Survival Following Neoadjuvant Chemotherapy vs Primary Cytoreductive Surgery in Women With Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of the National Cancer Database. *JAMA Oncol.* **3**, 76–82 (2017).
  114. Lin, P. S. *et al.* The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* **85**, 905–11 (1999).

115. Seidman, J. D. & Kurman, R. J. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum. Pathol.* **31**, 539–57 (2000).
116. Camatte, S. *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* **40**, 1842–1849 (2004).
117. Fauvet, R. *et al.* Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Cancer* **100**, 1145–51 (2004).
118. Gershenson, D. M. Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **16**, 513–27 (2002).
119. Fauvet, R., Boccara, J., Dufournet, C., Poncelet, C. & Daraï, E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **16**, 403–10 (2005).
120. Karlsen, N. M. S. *et al.* Relapse and disease specific survival in 1143 Danish women diagnosed with borderline ovarian tumours (BOT). *Gynecol. Oncol.* **142**, 50–53 (2016).
121. Trillsch, F. *et al.* Surgical management and perioperative morbidity of patients with primary borderline ovarian tumor (BOT). *J. Ovarian Res.* **6**, 48 (2013).
122. Azuar, A. S. *et al.* Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours (BLOT): a retrospective study of 142 cases. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **168**, 87–91 (2013).
123. Desfeux, P. *et al.* Impact of surgical approach on the management of macroscopic early ovarian borderline tumors. *Gynecol. Oncol.* **98**, 390–395 (2005).
124. Romagnolo, C., Gadducci, A., Sartori, E., Zola, P. & Maggino, T. Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol. Oncol.* **101**, 255–60 (2006).
125. Menczer, J., Chetrit, A., Sadetzki, S. & National Israel Ovarian Cancer Group. The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors. *Gynecol. Oncol.* **125**, 372–375 (2012).
126. Fadare, O. Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). *Int. J. Gynecol. Cancer* **19**, 103–8 (2009).
127. Lesieur, B. *et al.* Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **204**, 438.e1-438.e7 (2011).
128. McKenney, J. K., Balzer, B. L. & Longacre, T. A. Lymph Node Involvement in Ovarian Serous Tumors of Low Malignant Potential (Borderline Tumors). *Am. J. Surg. Pathol.* **30**, 614–624 (2006).
129. Uzan, C. *et al.* Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann. Oncol.* **21**, 55–60 (2010).
130. Suh-Burgmann, E. Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: a large population-based study. *Gynecol. Oncol.* **103**, 841–7 (2006).
131. Song, T. *et al.* Fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: oncologic safety

- and reproductive outcomes. *Int. J. Gynecol. Cancer* **21**, 640–6 (2011).
132. Rao, G. G. *et al.* Fertility-sparing surgery for ovarian low malignant potential tumors. *Gynecol. Oncol.* **98**, 263–266 (2005).
  133. Park, J.-Y. *et al.* Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol. Oncol.* **113**, 75–82 (2009).
  134. Uzan, C. *et al.* Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **25**, 166–71 (2014).
  135. The ICON Collaborators. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet (London, England)* **352**, 1571–6 (1998).
  136. Glasspool, R. M. & McNeish, I. A. Clear Cell Carcinoma of Ovary and Uterus. *Curr. Oncol. Rep.* **15**, 566–572 (2013).
  137. Romero, I., Sun, C. C., Wong, K. K., Bast, R. C. & Gershenson, D. M. Low-grade serous carcinoma: new concepts and emerging therapies. *Gynecol. Oncol.* **130**, 660–6 (2013).
  138. Tropé, C., Kaern, J., Vergote, I. B., Kristensen, G. & Abeler, V. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol. Oncol.* **51**, 236–43 (1993).
  139. Sutton, G. P. *et al.* Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol. Oncol.* **41**, 230–3 (1991).
  140. Faluyi, O., Mackean, M., Gourley, C., Bryant, A. & Dickinson, H. O. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane database Syst. Rev.* CD007696 (2010). doi:10.1002/14651858.CD007696.pub2
  141. Armstrong, D. K. *et al.* Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **354**, 34–43 (2006).
  142. Karam, A. *et al.* Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **28**, 711–717 (2017).
  143. Burger, R. A. *et al.* Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2473–2483 (2011).
  144. Perren, T. J. *et al.* A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2484–2496 (2011).
  145. Oza, A. M. *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.* **16**, 928–936 (2015).
  146. Katsumata, N. *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.* **14**, 1020–6 (2013).
147. Chan, J. K. *et al.* Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **374**, 738–748 (2016).
  148. Trimble, C. L., Kosary, C. & Trimble, E. L. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol. Oncol.* **86**, 34–37 (2002).
  149. Silva, E. G., Gershenson, D. M., Malpica, A. & Deavers, M. The Recurrence and the Overall Survival Rates of Ovarian Serous Borderline Neoplasms With Noninvasive Implants is Time Dependent. *Am. J. Surg. Pathol.* **30**, 1367–1371 (2006).
  150. Uzan, C. *et al.* How to follow up advanced-stage borderline tumours? Mode of diagnosis of recurrence in a large series stage II-III serous borderline tumours of the ovary. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **22**, 631–5 (2011).
  151. Longacre, T. A., McKenney, J. K., Tazelaar, H. D., Kempson, R. L. & Hendrickson, M. R. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* **29**, 707–23 (2005).
  152. Wu, T.-I. *et al.* Prognostic factors predicting recurrence in borderline ovarian tumors. *Gynecol. Oncol.* **114**, 237–241 (2009).
  153. Dehari, R., Kurman, R. J., Logani, S. & Shih, I.-M. The development of high-grade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma: a morphologic and molecular genetic analysis. *Am. J. Surg. Pathol.* **31**, 1007–12 (2007).
  154. Boyd, C. & McCluggage, W. G. Low-grade ovarian serous neoplasms (low-grade serous carcinoma and serous borderline tumor) associated with high-grade serous carcinoma or undifferentiated carcinoma: report of a series of cases of an unusual phenomenon. *Am. J. Surg. Pathol.* **36**, 368–75 (2012).
  155. Koskas, M. *et al.* Prognostic factors of a large retrospective series of mucinous borderline tumors of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Ann. Surg. Oncol.* **18**, 40–8 (2011).
  156. Khunamornpong, S., Settakorn, J., Sukpan, K., Suprasert, P. & Siriaunkgul, S. Mucinous tumor of low malignant potential (atypical proliferative tumor) of the ovary: a study of 171 cases with the assessment of intraepithelial carcinoma and microinvasion. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **30**, 218–30 (2011).
  157. Hannibal, C. G. *et al.* A nationwide study of ovarian serous borderline tumors in Denmark 1978-2002. Risk of recurrence, and development of ovarian serous carcinoma. *Gynecol. Oncol.* **144**, 174–180 (2017).
  158. Morice, P. *et al.* Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary. *Ann. Oncol.* **14**, 592–598 (2003).
  159. Hannibal, C. G. *et al.* A nationwide study of serous &quot;borderline&quot; ovarian tumors in Denmark 1978-2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecol. Oncol.* **134**, 267–73 (2014).

160. Wilson, M. K. *et al.* 5th Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: Recurrent Disease. *Ann. Oncol.* mdw663 (2016). doi:10.1093/annonc/mdw663
161. Blackledge, G., Lawton, F., Redman, C. & Kelly, K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br. J. Cancer* **59**, 650–3 (1989).
162. Markman, M. *et al.* Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J. Clin. Oncol.* **9**, 389–93 (1991).
163. Gore, M. E., Fryatt, I., Wiltshaw, E. & Dawson, T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol. Oncol.* **36**, 207–11 (1990).
164. Monk, B. J. & Coleman, R. L. Changing the paradigm in the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: from platinum doublets to nonplatinum doublets and adding antiangiogenesis compounds. *Int. J. Gynecol. Cancer* **19 Suppl 2**, S63-7 (2009).
165. Cannistra, S. A. Is there a best choice of second-line agent in the treatment of recurrent, potentially platinum-sensitive ovarian cancer? *J. Clin. Oncol.* **20**, 1158–60 (2002).
166. van de Laar, R. *et al.* External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **137**, 210–5 (2015).
167. Harter, P. *et al.* Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann. Surg. Oncol.* **13**, 1702–10 (2006).
168. Harter, P. *et al.* Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int. J. Gynecol. Cancer* **21**, 289–95 (2011).
169. Alberts DS, Liu PY, Wilczynski SP, Clouser MC, Lopez AM, Michelin DP, *et al.* Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Onc. *Gynecol Oncol.* **108 (1)**, 90–4 (2008).
170. Parmar, M. K. B. *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 (London, England)* **361**, 2099–106 (2003).
171. Pfisterer, J. *et al.* Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J. Clin. Oncol.* **24**, 4699–707 (2006).
172. Raja, F. A. *et al.* Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **24**, 3028–34 (2013).
173. Pujade-Lauraine, 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.* **28**, 3323–9 (2010).
174. Ledermann, J. A. *et al.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **24 Suppl 6**, vi24-32 (2013).
  175. Aghajanian, C. *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.* **30**, 2039–45 (2012).
  176. Wagner, U. *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* **107**, 588–91 (2012).
  177. Aghajanian, C. *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.* **139**, 10–6 (2015).
  178. Monk, B. J. *et al.* Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 3107–3114 (2010).
  179. Monk, B. J. *et al.* Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. *Eur. J. Cancer* **48**, 2361–8 (2012).
  180. Poveda, A. *et al.* Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **22**, 39–48 (2011).
  181. Ledermann, J. *et al.* Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1382–92 (2012).
  182. Ledermann, J. *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.* **15**, 852–61 (2014).
  183. Ledermann, J. A. *et al.* Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet. Oncol.* **17**, 1579–1589 (2016).
  184. Pujade-Lauraine, E. *et al.* Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* **32**, 1302–8 (2014).
  185. Stockler, M. R. *et al.* Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* **32**, 1309–16 (2014).
  186. Poveda, A. M. *et al.* Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *J. Clin. Oncol.* **33**, 3836–3838 (2015).

187. Anthony, T. *et al.* Report of the clinical protocol committee: development of randomized trials for malignant bowel obstruction. *J. Pain Symptom Manage.* **34**, S49-59 (2007).
188. Tuca, A., Guell, E., Martinez-Losada, E. & Codorniu, N. Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: epidemiology, management, and factors influencing spontaneous resolution. *Cancer Manag. Res.* **4**, 159-69 (2012).
189. Feuer, D. D., Broadley, K. E., Shepherd, J. H. & Barton, D. P. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. Feuer, D. D.) CD002764 (John Wiley & Sons, Ltd, 2000). doi:10.1002/14651858.CD002764
190. Paul Olson, T. J., Pinkerton, C., Brasel, K. J. & Schwarze, M. L. Palliative Surgery for Malignant Bowel Obstruction From Carcinomatosis. *JAMA Surg.* **149**, 383 (2014).
191. Mercadante, S., Ferrera, P., Villari, P. & Marrazzo, A. Aggressive pharmacological treatment for reversing malignant bowel obstruction. *J. Pain Symptom Manage.* **28**, 412-6 (2004).
192. Katz, M. D. & Erstad, B. L. Octreotide, a new somatostatin analogue. *Clin. Pharm.* **8**, 255-273 (1989).
193. Mercadante, S., Ripamonti, C., Casuccio, A., Zecca, E. & Groff, L. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support. Care Cancer* **8**, 188-91 (2000).
194. Mercadante, S. & Porzio, G. Octreotide for malignant bowel obstruction: twenty years after. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **83**, 388-92 (2012).
195. Peng, X., Wang, P., Li, S., Zhang, G. & Hu, S. Randomized clinical trial comparing octreotide and scopolamine butylbromide in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. *World J. Surg. Oncol.* **13**, 50 (2015).
196. Ripamonti, C. *et al.* Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. *J. Pain Symptom Manage.* **19**, 23-34 (2000).
197. Mystakidou, K. *et al.* Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res.* **22**, 1187-92
198. De Conno, F., Caraceni, A., Zecca, E., Spoldi, E. & Ventafridda, V. Continuous subcutaneous infusion of hyoscine butylbromide reduces secretions in patients with gastrointestinal obstruction. *J. Pain Symptom Manage.* **6**, 484-6 (1991).
199. Hisanaga, T. *et al.* Multicenter prospective study on efficacy and safety of octreotide for inoperable malignant bowel obstruction. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **40**, 739-45 (2010).
200. Watari, H. *et al.* A prospective study on the efficacy of octreotide in the management of malignant bowel obstruction in gynecologic cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **22**, 692-6 (2012).
201. Tuca, A., Martínez, E., Güell, E. & Gómez Batiste, X. [Malignant bowel obstruction].



- Med. Clin. (Barc)*. **135**, 375–81 (2010).
202. Moore, D. H., Kauderer, J. T., Bell, J., Curtin, J. P. & Van Le, L. An assessment of age and other factors influencing protocol versus alternative treatments for patients with epithelial ovarian cancer referred to member institutions: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* **94**, 368–374 (2004).
  203. Shih, K. K. *et al.* Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. *Gynecol. Oncol.* **120**, 480–484 (2011).
  204. Kaern, J., Tropi?, C. G., Kristensen, G. B., Abeler, V. M. & Pettersen, E. O. DNA ploidy; the most important prognostic factor in patients with borderline tumors of the ovary. *Int. J. Gynecol. Cancer* **3**, 349–358 (1993).
  205. Bendifallah, S. *et al.* Nomogram to predict recurrence in patients with early- and advanced-stage mucinous and serous borderline ovarian tumors. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **211**, 637.e1-637.e6 (2014).
  206. Winter, W. E. *et al.* Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* **25**, 3621–7 (2007).
  207. Crawford, S. M. & Peace, J. Does the nadir CA125 concentration predict a long-term outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary? *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **16**, 47–50 (2005).
  208. Moon, J. H. *et al.* Prognostic value of serum CA-125 in patients with advanced epithelial ovarian cancer followed by complete remission after adjuvant chemotherapy. *Obstet. Gynecol. Sci.* **56**, 29 (2013).
  209. Gadducci, A., Cosio, S., Tana, R. & Genazzani, A. R. Serum and tissue biomarkers as predictive and prognostic variables in epithelial ovarian cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **69**, 12–27 (2009).
  210. Tang, A. *et al.* Prognostic value of elevated preoperative serum CA125 in ovarian tumors of low malignant potential: A multinational collaborative study (ANZGOG0801). *Gynecol. Oncol.* **126**, 36–40 (2012).
  211. Survival Rates for Ovarian Cancer, by Stage. (2017). Available at: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
  212. Winter, W. E. *et al.* Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* **26**, 83–9 (2008).
  213. Menzin, A. W., Gal, D. & Lovecchio, J. L. Contemporary surgical management of borderline ovarian tumors: a survey of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol. Oncol.* **78**, 7–9 (2000).
  214. Gershenson, D. M. *et al.* Serous borderline tumors of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer* **83**, 2157–63 (1998).
  215. Mackay, H. J. *et al.* Prognostic Relevance of Uncommon Ovarian Histology in Women With Stage III/IV Epithelial Ovarian Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **20**, 945–952 (2010).

216. Bristow, R. E. *et al.* Recurrent micropapillary serous ovarian carcinoma. *Cancer* **95**, 791–800 (2002).
217. Deavers, M. T. *et al.* Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced stage cases. *Am. J. Surg. Pathol.* **26**, 1129–41 (2002).
218. Kurman, R. J., Seidman, J. D. & Shih, I.-M. Serous borderline tumours of the ovary. *Histopathology* **47**, 310–315 (2005).
219. Seidman, J. D. *et al.* Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum. Pathol.* **35**, 918–33 (2004).
220. Silverberg, S. G. *et al.* Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum. Pathol.* **35**, 910–7 (2004).
221. Ferrero, A. *et al.* Clinical significance of microinvasion in borderline ovarian tumors and its impact on surgical management. *Int. J. Gynecol. Cancer* **22**, 1158–62 (2012).
222. Tropé, C. G., Kristensen, G. & Makar, A. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin. Surg. Oncol.* **19**, 69–75 (2000).
223. Vergote, I. *et al.* Current perspectives on recommendations for BRCA genetic testing in ovarian cancer patients. *Eur. J. Cancer* **69**, 127–134 (2016).
224. Temel, J. S. *et al.* Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **363**, 733–742 (2010).
225. Hu, Y. *et al.* RAP80-directed tuning of BRCA1 homologous recombination function at ionizing radiation-induced nuclear foci. *Genes Dev.* **25**, 685–700 (2011).
226. Coleman, K. A. & Greenberg, R. A. The BRCA1-RAP80 complex regulates DNA repair mechanism utilization by restricting end resection. *J. Biol. Chem.* **286**, 13669–80 (2011).
227. Wu, J., Liu, C., Chen, J. & Yu, X. RAP80 Protein Is Important for Genomic Stability and Is Required for Stabilizing BRCA1-A Complex at DNA Damage Sites *in Vivo*. *J. Biol. Chem.* **287**, 22919–22926 (2012).
228. Yin, Z. *et al.* RAP80 is critical in maintaining genomic stability and suppressing tumor development. *Cancer Res.* **72**, 5080–90 (2012).
229. Nikkilä, J. *et al.* Familial breast cancer screening reveals an alteration in the RAP80 UIM domain that impairs DNA damage response function. *Oncogene* **28**, 1843–52 (2009).
230. Rosell, R. *et al.* Customized treatment in non-small-cell lung cancer based on EGFR mutations and BRCA1 mRNA expression. *PLoS One* **4**, e5133 (2009).
231. Abascal-Saiz, A., Sotillo-Mallo, L., de Santiago, J. & Zapardiel, I. Management of borderline ovarian tumours: a comprehensive review of the literature. *Ecancermedicalscience* **8**, 403 (2014).
232. Trillsch, F. *et al.* Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): a subanalysis of the AGO ROBOT study. *Br. J. Cancer* **112**, 660–6 (2015).
233. Oh, S. *et al.* Clinicopathological aspects of patients with recurrence of borderline

- ovarian tumors. *Obstet. Gynecol. Sci.* **58**, 98–105 (2015).
234. Shim, S.-H. *et al.* Impact of surgical staging on prognosis in patients with borderline ovarian tumours: A meta-analysis. *Eur. J. Cancer* **54**, 84–95 (2016).
235. Guvenal, T. *et al.* Effect of surgical staging on 539 patients with borderline ovarian tumors: A Turkish Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* **131**, 546–550 (2013).
236. Bendifallah, S. *et al.* New Pointers for Surgical Staging of Borderline Ovarian Tumors. *Ann. Surg. Oncol.* **23**, 443–449 (2016).
237. Gokcu, M. *et al.* Borderline ovarian tumors: clinical characteristics, management, and outcomes - a multicenter study. *J. Ovarian Res.* **9**, 66 (2016).
238. Kristensen, G. S., Schledermann, D., Mogensen, O. & Jochumsen, K. M. The Value of Random Biopsies, Omentectomy, and Hysterectomy in Operations for Borderline Ovarian Tumors. *Int. J. Gynecol. Cancer* **24**, 874–879 (2014).
239. Shazly, S. A. M., Laughlin-Tommaso, S. K., Dowdy, S. C. & Famuyide, A. O. Staging for low malignant potential ovarian tumors: a global perspective. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **215**, 153–168.e2 (2016).
240. Wu, W. *et al.* HP1 regulates the localization of FANCI at sites of DNA double-strand breaks. *Cancer Sci.* **107**, 1406–1415 (2016).
241. Yan, J., Menendez, D., Yang, X.-P., Resnick, M. A. & Jetten, A. M. A Regulatory Loop Composed of RAP80-HDM2-p53 Provides RAP80-enhanced p53 Degradation by HDM2 in Response to DNA Damage. *J. Biol. Chem.* **284**, 19280–19289 (2009).
242. Bian, C., Wu, R., Cho, K. & Yu, X. Loss of BRCA1-A complex function in RAP80 null tumor cells. *PLoS One* **7**, e40406 (2012).