



Facultad de **Medicina**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Experiencia con Niraparib en primera línea
de cáncer de ovario**

**Experience with Niraparib in first-Line
ovarian cancer**

Autor/a: Paula María Aguado Noya

Director/es: Dra. Ana de Juan Ferré
Dr. Carlos López López

Santander, junio de 2024

ÍNDICE

	Acrónimos	3
I.	Resumen	4
II.	Introducción	5
	a. Epidemiología y factores de riesgo	5
	b. Diagnóstico.....	6
	i. Clínico.....	6
	ii. Radiológico.....	7
	iii. Histológico	7
	iv. Molecular.....	8
	c. Estadificación.....	9
	d. Pronóstico	9
	e. Tratamiento en primera línea	10
	i. Antes de la llegada de IPARP.....	10
	ii. Tras la llegada de IPARP.....	11
III.	Justificación.....	15
IV.	Objetivos.....	16
V.	Pacientes y metodología.....	17
	a. Diseño del estudio.....	17
	b. Criterios de inclusión	17
	c. Criterios de exclusión	17
	d. Variables seleccionadas.....	17
	e. Consideraciones técnicas	18
	f. Consideraciones prácticas y estadísticas.....	20
	g. Compromisos	21
VI.	Resultados.....	22
VII.	Discusión.....	31
VIII.	Conclusiones.....	37
IX.	Anexos.....	38
X.	Bibliografía.....	41
XI.	Agradecimientos.....	44

ACRÓNIMOS

- **ACO:** Anticonceptivos orales
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **AUC:** Area Under the Curve (Área bajo la curva)
- **CO:** Cáncer de ovario
- **CRS:** Chemotherapy Response Score (Puntuación de respuesta a la quimioterapia)
- **FIGO:** International Federation of Gynecology and Obstetrics (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia)
- **GIS:** Genomic Instability Status (Estado de inestabilidad genómica)
- **HR:** Hazard ratio
- **HRD:** Homologous Recombination Deficiency (Deficiencia de recombinación homóloga)
- **HRP:** Homologous Recombination Proficiency (Recombinación homóloga competente o funcionante)
- **HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- **ICP:** Índice de Carcinomatosis Peritoneal
- **IMC:** Índice de Masa Corporal
- **IOTA:** International Ovarian Tumor Analysis Group (Grupo Internacional de Análisis del Cáncer de Ovario)
- **IPARP:** Inhibidores de PARP
- **ITT:** Intención de tratar
- **KELIM:** CA-125 Elimination rate constant K (Constante K de la tasa de Eliminación de CA-125)
- **LOH:** Loss of heterozygosity (Pérdida de heterocigosidad)
- **LST:** Large-scale State Transitions (Transiciones de estado a gran escala)
- **NHEJ:** Non-homologous DNA end joining (Unión de extremos no homólogos)
- **PARP:** Poli-ADP ribosa polimerasa
- **PET:** Positron Emission Tomography (Tomografía de emisión de positrones)
- **QT:** Quimioterapia
- **QTNA:** Quimioterapia neoadyuvante
- **RE:** Receptores estrogénicos
- **RM:** Resonancia Magnética
- **ROMA:** Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (Algoritmo de riesgo de malignidad ovárica)
- **SBRT:** Stereotactic Body Radiation Therapy (Radioterapia corporal estereotáctica)
- **SG:** Supervivencia global
- **SLE:** Supervivencia libre de enfermedad
- **SLP:** Supervivencia libre de progresión
- **STIC:** Serous tubal intraepithelial carcinoma (Carcinoma intraepitelial tubárico seroso)
- **TAI:** Telomeric allelic imbalance (Desequilibrio telomérico-alélico)
- **TC:** Tomografía computarizada
- **THS:** Terapia hormonal sustitutiva
- **VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor (Factor de crecimiento endotelial vascular)
- **WT:** Wild type

I. RESUMEN

En el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario, los ensayos clínicos de fase III PRIMA y PRIME han demostrado un incremento de la supervivencia libre de progresión (SLP) con niraparib independientemente del estudio molecular. Se realiza un estudio retrospectivo de 52 pacientes tratadas con niraparib en primera línea desde octubre de 2017 hasta enero de 2024 en el HUMV. Las características basales de nuestras pacientes y de los tumores son similares a las descritas en los estudios pivotaes, a excepción del porcentaje de tumores HRD (BRCAwt) que es mucho menor en nuestra serie. La tolerabilidad de las pacientes tratadas con niraparib es mejor que la descrita salvo la astenia que es más frecuente en nuestra serie. Las toxicidades grado 3 o superior son excepcionales, posiblemente por el ajuste de la dosis individualizada. La mediana de SLP es de 9,1 meses (similar a otros estudios). La mediana de supervivencia global (SG) no se ha alcanzado. Destaca la menor SG en la población HRD (BRCAwt) (43,8% a los 24 meses) y la SG llamativamente alta en población HRP (87,5% a los 24 meses). Esta última pudiera explicarse por un porcentaje de tumores con HRD desconocido y el tratamiento con SBRT en progresiones oligometastásicas.

Palabras clave: inhibidores de PARP, cáncer de ovario, niraparib, déficit de recombinación homóloga (HRD), recombinación homóloga competente (HRP).

ABSTRACT

In the first-line treatment of ovarian cancer, the phase III PRIMA and PRIME clinical trials demonstrated an increase in progression-free survival (PFS) with niraparib regardless of molecular testing. We performed a retrospective review of the 52 patients treated with niraparib as first-line treatment in HUMV from October 2017 to January 2024. The baseline characteristics of our patients and their tumours are similar to those described in the pivotal studies, except for the percentage of HRD tumours (BRCAwt), which is much lower in our series. The tolerability of patients treated with niraparib is better than described, with the exception of fatigue, which is more common in our series. Grade 3 or higher toxicities are exceptional, possibly due to individualised dose adjustment. The median PFS is 9,1 months (similar to other studies). Median overall survival (OS) was not reached. Of note is the lower OS in the HRD (BRCAwt) population (43,8% at 24 months) and the strikingly high OS in the HRP population (87,5% at 24 months). The latter could be explained by a percentage of tumours with unknown HRD and treatment with SBRT in oligometastatic progressions.

Key words: PARP inhibitors, ovarian cancer, niraparib, homologous recombination deficiency (HRD), homologous recombination proficiency (HRP).

II. INTRODUCCIÓN.

El cáncer de ovario (CO) es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en los países desarrollados y la quinta causa de muerte global en mujeres. Casi tres cuartas partes de las pacientes debutan en etapas avanzadas (III-IV) debido a que en las etapas iniciales los síntomas son muy inespecíficos lo que retrasa su diagnóstico (1–3).

A) EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Según los últimos datos epidemiológicos recogidos en 2020, se diagnosticaron 314.000 nuevos casos en todo el mundo y se produjeron 207.000 muertes (4). Con estos datos, se sitúa como la cuarta neoplasia en el mundo, tanto en incidencia como en mortalidad en mujeres (1). Dentro de los cánceres ginecológicos se sitúa como el segundo más letal (2) y el primero en países desarrollados (3,5,6), ya que sus tasas de incidencia son mayores (4). En España, es el tercer cáncer ginecológico más frecuente, por detrás del cáncer de mama y de endometrio (7).

En las últimas décadas, la incidencia ha disminuido progresivamente, en parte gracias al uso de anticonceptivos orales (ACO) que reducen el riesgo de CO y también a la menor utilización de terapia hormonal sustitutiva (THS), que constituye un factor de riesgo. Sin embargo, las tasas de mortalidad no han variado apenas, debido al mal pronóstico que se asocia a este cáncer por su diagnóstico tardío en la mayoría de las ocasiones (3,4).

Se han descrito algunos factores de riesgo que podrían explicar las diferencias epidemiológicas entre los países desarrollados, donde es mucho más frecuente, y los países en vías de desarrollo. Estos factores pueden ser tanto hereditarios como adquiridos (4).

Dentro de los factores de riesgo hereditarios, encontramos las mutaciones en línea germinal en los genes BRCA1 y BRCA2 que se encuentran hasta en el 18% de las pacientes (2). En conjunto se asocian a un incremento del riesgo de CO entre el 16% y el 65%, sobre todo para el carcinoma seroso de alto grado (5). Mutaciones germinales en BRCA1 incrementan un 60% el riesgo de desarrollar la enfermedad, mientras que en comparación, aquellas con mutaciones en BRCA2 solo aumentan el riesgo hasta un 27%. Por tanto, ante pacientes con mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2 es importante ofrecer asesoramiento genético a sus familiares de primer grado, y si procede recomendar cirugías reductoras de riesgo si ya han cumplido su deseo genésico (2,8).

Se ha visto también que mujeres con mutaciones en los genes que afectan a la reparación de errores de emparejamiento del ácido desoxirribonucleico (ADN), es decir, aquellas relacionadas con el síndrome de Lynch, aumentan hasta un 12% las posibilidades de padecer CO (5).

En cuanto a los factores de riesgo adquiridos, la mayoría están relacionados con factores hormonales y reproductores, tales como la nuliparidad, infertilidad, o el THS (2–5). También se ha encontrado asociación con la obesidad (2).

La edad se considera también un factor de riesgo ya que es infrecuente encontrar mujeres afectadas con CO por debajo de los 30 años. De hecho, el riesgo aumenta con la edad, encontrando el pico de incidencia a partir de los 50 años, concretamente entre los 50 y 70 años (3).

Además, se describe una asociación entre la endometriosis y el CO, concretamente para los subtipos endometrioide y de células claras, pero su patogénesis aún no está clara y se mantiene sólo como hipótesis (2,3).

Por el contrario, el uso de ACO (2,4,5) durante al menos 5 años reduce entre un 30 y un 50% el riesgo de padecer CO hasta 15 años después de su uso (4). Otros factores que han demostrado otorgar cierto efecto protector son la multiparidad, la menopausia precoz, la ligadura de trompas y la lactancia materna (2–5).

B) DIAGNÓSTICO

i) Diagnóstico clínico

La mayoría de las mujeres con CO son diagnosticadas en etapas avanzadas (III/IV) debido a que no existe un cribado efectivo para el CO y los signos y síntomas en las etapas iniciales son muy inespecíficos (2,5).

Algunos de los síntomas de debut son dolor abdominal o pélvico, estreñimiento, diarrea, poliuria, sangrado vaginal, distensión abdominal o astenia. En etapas avanzadas no es infrecuente que la paciente refiera náuseas, anorexia, dispepsia y saciedad precoz, y al examen físico se objetive ascitis, masas abdominales, o incluso derrame pleural (5).

Cuando se sospecha un CO, se recomienda la realización de una historia clínica detallada, examen físico, pruebas de imagen y analítica que incluya marcadores tumorales como el CA-125. Aunque si bien es cierto que, este marcador, se eleva hasta en el 85% de las pacientes con CO avanzado, no es lo suficientemente sensible ni específico. Así, en etapas iniciales no suele estar elevado y su elevación no siempre traduce la presencia de cáncer de ovario ni incluso es patognomónico de malignidad, de hecho se eleva en patologías benignas como la endometriosis y la serositis, entre otros. Por estas razones, no se ha podido instaurar como método de cribado (3,5,8).

Otro marcador tumoral explorado en esta neoplasia es la proteína del epidídimo humano (HE4). Aunque se describe como más específica a la hora de detectar malignidad, especialmente en cánceres de ovario serosos y endometrioides, de nuevo no es concluyente para el diagnóstico. En el Algoritmo del Riesgo de Malignidad Ovárica (ROMA), se incluye HE4 junto al CA-125, ya que permite una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz del CO (1,8,9). En cualquiera de los casos, el diagnóstico se sigue apoyando en las pruebas de

imagen y en el estudio anatómico-patológico, ya que es la única forma de diferenciar lesiones benignas de malignas (5).

ii) Diagnóstico radiológico

Actualmente, tampoco se dispone de ninguna prueba diagnóstica con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de una masa sospechosa anexial. La ecografía transvaginal y abdominal se considera la primera prueba complementaria para evaluar una masa ovárica. Se utilizan índices predictores y distintos sistemas de puntuación para determinar la benignidad o malignidad de la misma, siendo uno de los modelos más utilizados el del International Ovarian Tumor Analysis Group (IOTA) (**Anexo 1**) (8).

Otras pruebas de imagen como la tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis ayudará a completar el estudio de extensión para una correcta estadificación y planificación del tratamiento (1,5). Ni la resonancia magnética (RM) ni la tomografía de emisión de positrones (PET) asociado a TC (PET-TC) están incluidas en la estadificación preoperatoria rutinaria aunque podrían mejorar la precisión en el diagnóstico en etapas avanzadas en casos seleccionados (1).

iii) Diagnóstico histológico

Para un correcto enfoque terapéutico, es esencial un diagnóstico histológico, en ocasiones gracias a una biopsia transperitoneal de alguno de los implantes peritoneales o del omento y en otras gracias a una cirugía laparoscópica diagnóstica y de estadificación según lo que recomienda la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (1,5).

Los tumores de ovario se pueden clasificar en epiteliales y no epiteliales. Los no epiteliales representan únicamente el 5% de los tumores e incluyen los originados de células germinales y estromales. Por otro lado, la mayoría de las neoplasias de ovario son tumores epiteliales, suponiendo hasta el 95% de los casos. Entre ellos se distinguen 5 subtipos histológicos: seroso de alto grado, seroso de bajo grado, de células claras, endometroide y mucinoso. Cada uno se caracteriza por tener distintos patrones de presentación, pronóstico, alteraciones moleculares y respuesta a las diferentes terapias (2). En la **tabla I**, se resumen las principales características de cada subtipo histológico (4).

El subtipo histológico más frecuente es el carcinoma seroso de alto grado suponiendo hasta el 70% de los CO de origen epitelial. Los tumores suelen ser sólidos o solido-quísticos asociando frecuentemente necrosis. A nivel microscópico se caracteriza sobre todo por presentar atipias citonucleares marcadas y un gran número de mitosis. En el estudio inmunohistoquímico se encuentra expresión del marcador PAX8, WT1 y, aunque de forma inconstante, también de los receptores de estrógenos (RE). Se caracterizan por tener mutación en p53, lo que provoca una inestabilidad cromosómica, además la tinción para p16 suele ser intensa y difusa (10). Aproximadamente la mitad de los tumores serosos de alto grado tienen alteraciones en el sistema de recombinación homóloga, entre ellas hasta un 15-20% son mutaciones

germinales o somáticas en BRCA1 o BRCA2. Las pacientes con mutaciones germinales en BRCA1 o BRCA2, habitualmente son valoradas en unidades de consejo heredo-familiar y se valoran seguimientos más estrechos que en la población general o se proponen cirugías profilácticas reductoras de riesgo, tal y como ya se ha mencionado. Al estudiar las piezas quirúrgicas se descubren lesiones precursoras como el carcinoma intraepitelial tubárico seroso (STIC) en el extremo distal de las trompas de Falopio que se caracterizan por expresión intensa nuclear de p53 (mutación p53). Es por ello, por lo que se cree que el posible origen tumoral de los CO sea el propio epitelio de las trompas de Falopio (2,3,10).

Tipo histológico	Características principales
Epitelial	
Seroso de alto grado (70%)	90% de los tumores serosos Peor pronóstico Mortalidad a 10 años del 70%
Seroso de bajo grado (5%)	10% de los tumores serosos Diagnóstico a edad más joven Mejor pronóstico que los serosos de alto grado
Endometriode (10%)	Posible origen: endometriosis Buen pronóstico
De células claras (10%)	10% de los tumores epiteliales Diagnóstico en etapas iniciales Si diagnóstico tardío, mal pronóstico
Mucinoso (<5%)	Subtipo epitelial menos común Asociado a metástasis en el tracto gastrointestinal
No epitelial	
De células germinales	Raro, 3% de todas las neoplasias de ovario Frecuentemente diagnosticado en mujeres jóvenes Tipo histológico y tratamiento similar a los tumores de células germinales testiculares en hombres
De células estromales	Tipo histológico menos común de todos, < 2% Raramente maligno Diagnóstico precoz normalmente Fumar puede disminuir su riesgo

Tabla I: Tipos histológicos de CO (tabla adaptada de Cabasag et al, Int J Cancer 2022 (4))

iv) Diagnóstico molecular

Como ya se ha mencionado, hasta el 50% de los carcinomas serosos de alto grado tiene deficiencia en los sistemas reparativos del daño de doble cadena del ADN. En la práctica clínica es necesario conocer si existe esta inestabilidad genómica o déficit de recombinación homóloga (HRD) ya que su presencia es un factor pronóstico y un predictor de respuesta a los diferentes tratamientos en CO (6). Hoy en día, existen varias plataformas comercializadas disponibles como Myriad MyChoice®, FoundationOne® u otras como Sophia® que nos informan de la presencia o no de inestabilidad genómica, es decir, permiten evaluar el efecto producido por mutaciones en genes que se encargan de la reparación del ADN. Así, FoundationOne® determina el score HRD midiendo el porcentaje de pérdida de heterocigosidad (LOH) mientras que el test Myriad MyChoice se basa

en la evaluación tanto de la pérdida de heterocigosidad (LOH), desequilibrio telomérico-alélico (TAI) y transiciones de estado a gran escala (LST) (11).

Uno de los genes más relevantes es BRCA (BRCA1 y BRCA2) y su secuenciación en línea germinal (11%-15%) y en línea somática (7%) es imprescindible, ya que los tumores con esta mutación son especialmente sensibles a la quimioterapia (QT) basada en platino y también a los inhibidores de poli ADP-ribosa polimerasa (IPARP) (2,5,6). Además, tienen implicaciones pronósticas y repercusión heredo-familiar, como ya se ha mencionado (8).

C) ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación recomendado actualmente es el de la FIGO 2014 (**Anexo 2**) (1,5). Además de las pruebas complementarias mencionadas es necesaria la estadificación quirúrgica en la gran mayoría de ocasiones, bien por laparoscopia o por laparotomía (8).

En tumores resecables, la cirugía no solo es esencial para el tratamiento sino que es imprescindible para realizar una correcta estadificación. Así, además de una laparotomía media que incluya inspección y palpación de toda la cavidad abdominal, se realiza lavado peritoneal con examen citológico, biopsias de todas las lesiones visibles, salpingo-ooforectomía bilateral, histerectomía, omentectomía, apendicectomía (en subtipo mucinoso) y linfadenectomía sistemática pélvica y para-aórtica. Un estudio reciente ha demostrado que la realización de linfadenectomía radical no es necesaria si los ganglios linfáticos son clínica y radiológicamente negativos, ya que esto puede aumentar la morbimortalidad postoperatoria (1,2,5).

Esta cirugía de estadificación permite identificar un 20-30% de enfermedad oculta en forma de implantes microscópicos con traducción pronóstica, de ahí la importancia de contar con equipos quirúrgicos expertos que en tumores resecables consigan una cirugía reglada sin residuo tumoral (8).

En caso de tumores con dudas de resecabilidad, la laparoscopia de estadificación permite establecer si hay criterios de irreseabilidad y por lo tanto, si es necesario comenzar con quimioterapia neoadyuvante (8).

D) PRONÓSTICO

Comparativamente con otros tumores sólidos, como por ejemplo el cáncer de mama cuya supervivencia global (SG) a los 5 años es del 85%, el CO tiene peor SG, 30% a los 5 años, aunque en los últimos años gracias al conocimiento de las alteraciones moleculares y la incorporación de los IPARP, este pronóstico está mejorando. Esta peor supervivencia está ligada a un diagnóstico más tardío de la enfermedad, ya que la localización abdominal y la sintomatología insidiosa no permiten su diagnóstico precoz y en casi el 75% se diagnostican en etapas III y IV (3). Se estima que en torno a un 23% de mujeres diagnosticadas con CO sufren una recaída en los primeros 6 meses tras finalizar el tratamiento y hasta un 75% lo hará en los primeros 3 años (6,11,12).

El subtipo histológico también es un factor pronóstico importante. El tipo seroso de alto grado tiene peor pronóstico si se compara con el de bajo grado, ya que en el 85% debuta en etapas avanzadas y presenta una tasa de mortalidad a los 10 años del 70%. Además, el carcinoma seroso de bajo grado suele diagnosticarse a edades más tempranas al igual que el endometroide, por lo que ambos tienen un mejor pronóstico (3,10).

Las alteraciones moleculares como las mutaciones germinales y somáticas en BRCA1 y BRCA2 tienen mejor pronóstico en términos de SG que las pacientes sin mutación en BRCA1/2 (13). Además el HRD predice mejor pronóstico vinculado a una mejor respuesta a QT y a los IPARP (10).

La cirugía de máximo esfuerzo sin residuo tumoral es uno de los principales factores pronósticos. En 2009, se realiza un estudio retrospectivo que pretende analizar el impacto del residuo tumoral postoperatorio tanto en SG y supervivencia libre de enfermedad (SLE). En este estudio se observa que la mediana de supervivencia en el grupo sin residuo tumoral alcanza los 99,1 meses, mientras que en los grupos con residuo tumoral entre 1 mm y 1 cm o residuo tumoral mayor de 1 cm es de 36,2 y 29,6 meses respectivamente (14).

Si la cirugía de entrada no es factible por irresecabilidad o inoperabilidad la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es recomendable. La quimiosensibilidad es también un factor pronóstico. Se puede evaluar atendiendo a la mejoría sintomática de las pacientes y a la respuesta radiológica con los criterios RECIST 1.1. Más recientemente, se ha incorporado un parámetro que mide la tasa de eliminación del marcador tumoral CA-125, que se denomina KELIM (CA-125 elimination rate constant K) que se correlaciona con quimiosensibilidad y SG (15). La respuesta completa patológica o CRS (Chemotherapy Response Score) de 3 también es un factor pronóstico respecto a la persistencia tumoral tras quimioterapia neoadyuvante (CRS 1 o CRS 2) (16).

E) TRATAMIENTO EN PRIMERA LÍNEA

i) Antes de la llegada de IPARP

El tratamiento estándar para estadios avanzados (estadios III-IV) se basa en cirugía de máximo esfuerzo y QT con carboplatino y paclitaxel (2,6).

Como ya se ha mencionado, la cirugía de máximo esfuerzo se debe realizar en centros que tengan equipos quirúrgicos expertos ya que el número de casos tratados por centro/año (>20 casos por centro/año), por especialista en ginecología oncológica (>10 casos operador/año) (8) y la tasa de cirugías sin residuo tumoral se han relacionado con mejores supervivencias (1,2,5). En cuanto al momento de la cirugía, se considera que el *gold standard* es hacer una cirugía primaria seguida de tratamiento sistémico con QT. Sin embargo, en pacientes con enfermedad irresecable o en los que la cirugía primaria no es una opción por inoperabilidad de la paciente, se puede realizar una cirugía de intervalo tras 3-4 ciclos de QTNA y completar la QT tras la intervención (1,2,5).

El régimen estándar de QT para el CO consiste en 6 ciclos de paclitaxel (AUC (área bajo la curva) 5-6) y carboplatino (175 mg/m²) cada 3 semanas (1,5). En lo referente a terapias dirigidas, bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). La adición de este antiangiogénico a la QT aumenta la SLE sin aumentar la SG. Sí se alcanzan diferencias en SG en el subgrupo de alto riesgo (pacientes con estadio III y residuo tumoral macroscópico mayor a 1 cm y estadio IV) (1,5,6). Se considera esta opción en pacientes con criterios de alto riesgo y sin contraindicación al antiangiogénico (hipertensión mal controlada, obstrucción intestinal, riesgo de fístula o sangrado...) (17).

ii) Tras la llegada de IPARP

La incorporación de los IPARP como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a platino en primera línea ha cambiado la historia natural del CO, especialmente en aquellos que presentan mutaciones en BRCA1/2 o HRD (5).

Las enzimas PARP (PARP-1, PARP-2 y PARP-3) juegan un papel esencial en la reparación de roturas de cadena sencilla del ADN. La inhibición de dichas enzimas lleva por tanto a una acumulación de roturas de cadena simple, colapsando así las horquillas de replicación y produciendo también una acumulación de roturas de doble cadena que normalmente se reparan mediante las enzimas homólogas de recombinación (2,6,11,12). Si este sistema es deficiente (como ocurre en un alto porcentaje de los CO que tienen mutaciones en BRCA1 y BRCA2), las células no son capaces de reparar de forma fiel los errores de ADN ya que utilizan la vía de reparación de unión de extremos no homólogos (NHEJ) (2,6,11). Por esta razón, los tumores de ovario con HRD (entre los que se incluyen las mutaciones en BRCA1 o BRCA2) son muy sensibles a los IPARP ya que la acumulación de ADN no reparado lleva a la muerte celular. Es lo que se conoce como "letalidad sintética o catástrofe genómica (2). Además, la propia unión de los IPARP a PARP-1 y PARP-2 en el lugar del error de ADN produce el llamado efecto "trapping", por el que también se bloquea la horquilla de replicación y de esta forma el sistema de recombinación homóloga no puede reparar el daño (18). La **figura 1** muestra el mecanismo de acción de los IPARP.

Inicialmente, varios ensayos clínicos fase II y III mostraron que el mantenimiento bien con olaparib, con niraparib o con rucaparib (estudio 19 (19), SOLO2 (20), NOVA (21) y ARIEL3 (22), respectivamente) mostraron una ventaja en SLP en pacientes con CO, recaída a más de 6 meses desde la última dosis de platino y tras respuesta al mismo.

En 2018 se realiza el primer ensayo clínico fase III que demuestra el beneficio de un IPARP en el tratamiento en primera línea de CO. El ensayo SOLO1, es un estudio fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se incluían mujeres con CO avanzado con mutaciones en BRCA que habían respondido a QT basada en platino (12). El objetivo primario del estudio fue la SLE alcanzándose diferencias estadísticamente significativas con una mediana de 49,9 meses en el brazo con olaparib y de 13,8 meses en el brazo con placebo (6,11). A los 3 años se objetivó una reducción del riesgo de progresión del 70%

(6,12). A los 5 años, el 48% de las pacientes que habían recibido olaparib no había progresado la enfermedad, frente solo el 21% de las que recibieron placebo (6). A raíz de este estudio, se aprueba olaparib como tratamiento de mantenimiento en primera línea en mujeres con mutaciones en BRCA y CO avanzado con respuesta a platino (12).

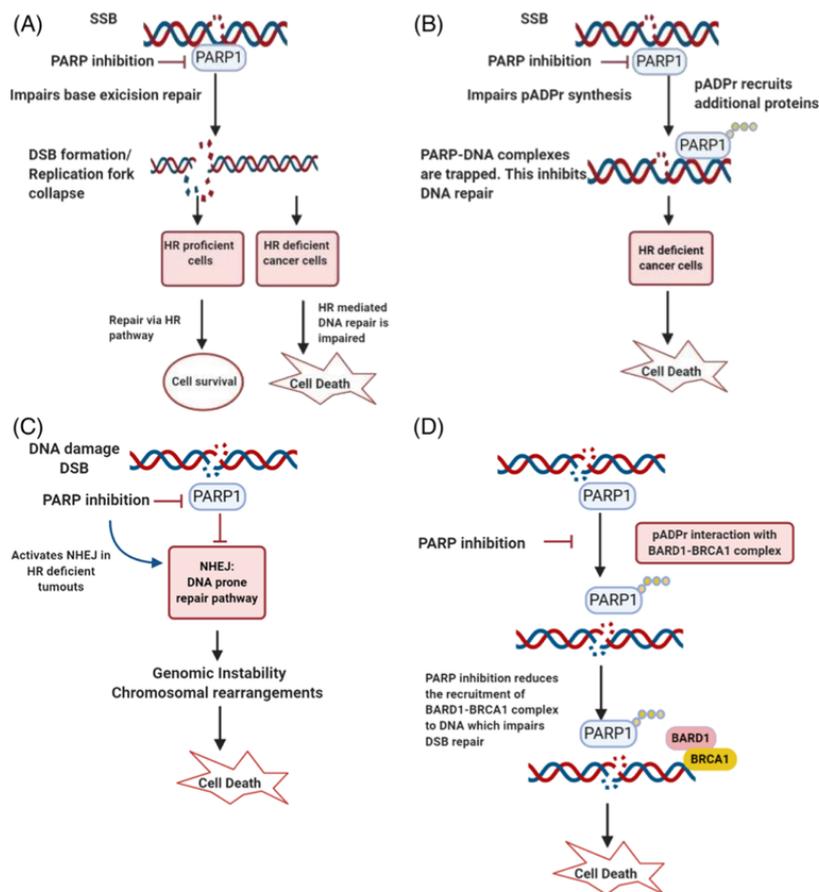


Figura 1: Mecanismo de acción de los inhibidores de PARP. A: reparación por escisión de bases defectuosa. B, efecto trapping por PARP. C, reparación de NHEJ. D, reclutamiento BRCA1 defectuosa. DSB: rotura de doble cadena; HR, recombinación homóloga; pADPr, poli ADP-ribosa; SSB, rotura de cadena sencilla. (11)

El estudio PRIMA, es un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evalúa la eficacia de niraparib de mantenimiento independientemente del estado de BRCA (11,23). Las pacientes incluidas en este estudio presentaban características de especial mal pronóstico (casi 2/3 de las pacientes habían recibido QTNA y un 36% eran etapas IV) (6). Globalmente, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) era mayor en las pacientes tratadas con niraparib con diferencias estadísticamente significativas. En el subgrupo HRD (incluyendo mBRCA), se obtenía el mayor beneficio (mediana de 21.9 meses con niraparib frente 10.4 en el grupo del placebo), pero el beneficio se mantenía, aunque de menor magnitud en el subgrupo de pacientes con tumores HRP (mediana de 8.1 meses con niraparib frente 5,4 meses con placebo). Por lo tanto, niraparib se aprueba en CO como tratamiento de mantenimiento tras respuesta a platino independientemente del estado molecular (6,11,23). En la actualización de estos resultados publicada en 2023, con una mediana de tiempo de seguimiento de 41,6 meses, se observa una SLP

de 13,8 meses en la población general, 31,5 meses en las pacientes con mutación en BRCA, 24,5 meses en los tumores HRD (incluyendo mBRCA), 19,4 meses en las pacientes HRD (BRCA wild type) y 8,4 meses en el grupo HRP (24).

Posteriormente, se publicó otro estudio con niraparib pero en población asiática (estudio PRIME) con diferentes criterios de inclusión: permitían pacientes que no tenían residuo tumoral tras la cirugía de entrada a diferencia del estudio PRIMA. De nuevo, se objetivó un beneficio en el brazo experimental con niraparib en la población global, y este beneficio también se mantenía en todos los subgrupos (mBRCA, HRD y HRP). Además, se demostró que empezar con una dosis individualizada de niraparib basada en el peso de la paciente y el recuento de plaquetas conllevaba una mejor seguridad y tolerabilidad (25).

El estudio PAOLA-1 estudió la posibilidad de combinar un IPARP (en este caso, olaparib) con bevacizumab en primera línea. La combinación de olaparib y bevacizumab, demostró un aumento en la SLE (22,1 meses con olaparib y bevacizumab frente a 16,6 meses con bevacizumab). Este beneficio se confirmó en población con mutación en BRCA1 y 2 y en HRD donde se obtuvo el mayor beneficio (37,2 meses con olaparib y bevacizumab frente 17,7 meses en el brazo control) (6,11,26). Se aprobó su uso como mantenimiento en primera línea para tumores HRD (6,26).

Por último, el estudio VELIA evaluó la eficacia de veliparib en combinación de QT y un posterior mantenimiento con veliparib frente a la QT con placebo y mantenimiento con placebo o QT con placebo y mantenimiento con veliparib. Demostró un aumento en la SLE en los 3 grupos estudiados (BRCA mutados, HRD y la población con intención de tratar (ITT)), obteniendo los mejores resultados en las pacientes con tumores con mutación BRCA1 y 2. No tiene aprobación por la agencia europea (6,11).

Por tanto, todos estos estudios han permitido la incorporación de los IPARP no solo en las mujeres con mutaciones en BRCA (SOLO-1, PAOLA-1, PRIMA) sino que también en pacientes con tumores HRD (PRIMA, PAOLA-1) e incluso en aquellas con HRP (PRIMA) (11).

En la **tabla II** se resumen las principales características de los ensayos clínicos de referencia.

Por lo tanto, en pacientes con tumores epiteliales de ovario etapas III o IV, que han respondido a platino, se recomiendan los IPARP independientemente del estado mutacional. Sabiendo que las pacientes o tumores con mBRCA son las que más se benefician y los tumores HRP son en los que la magnitud del beneficio es menor (6).

En cada paciente se debe individualizar el tratamiento teniendo en cuenta los perfiles de seguridad y toxicidad de cada fármaco para seleccionar cuál es la mejor opción en cada una de nuestras pacientes. Los efectos secundarios más comunes son astenia, gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) y toxicidades hematológicas como anemia, neutropenia y trombocitopenia, siendo

más frecuente con niraparib que con otros IPARP (6,23). Existe también un riesgo de un 1-2% de desarrollar un síndrome mielodisplásico. Un estudio analiza las preferencias de las pacientes en relación a la balanza eficacia y toxicidad de los IPARP: aceptarían 3-4 meses de beneficio en SLE a cambio de tener efectos secundarios mínimos e incluso aceptarían un riesgo del 5% de síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda si a cambio se incrementaba 4,8 meses la SLE (6).

Estudio	Fase	Población de estudio	Brazos de tratamiento	Resultados: SLE (meses)
Moore et al. (2018) (SOLO1)	III	CO avanzado con mutación en BRCA y respuesta a platino	Mantenimiento con Olaparib 300 mg dos veces al día vs placebo	NR vs 13.8; HR 0.3, 95% CI 0.23-0.4; p < 0.001 Análisis 5 años post hoc: 56.0 vs 13.8; HR 0.33, 95% CI 0.25-0.43
González Martín et al. (2019,2023) (PRIMA)	III	CO avanzado, independientemente de estado de BRCA, con respuesta platino	Niraparib 300 mg una vez al día vs placebo	HRD: 24,5 vs 11,2: HR 0.52, 95% CI 0.40-0.68; p < 0.001 ITTP: 13.8 vs 8.2: HR 0.66, 95% CI 0.56-0.79; p < 0.001 HRP: 8.4 vs 5.4: HR 0.65 95% CI 0.49-0.87; p=0.02
Coleman et al. (2019) (VELIA)	III	CO avanzado independientemente de estado de BRCA, con respuesta a platino	Veliparib 400 mg dos veces al día durante QT y mantenimiento, veliparib 400 mg dos veces al día solo durante QT	Veliparib durante todo el tratamiento vs durante QT BRCA1/2 mutadas: 34.7 vs 22 meses (HR 0.44; 95% CI 0.28-0.68; p< 0.001) HRD positivo: 31.9 vs 20.5 meses (HR 0.57, 95% CI 0.43-0.76; p<0.001) ITTP: 23.5 vs 17.3 meses (HR 0.68, 95% CI 0.56-0.83; p<0.001) HRD negativo: 15 vs 11.5 meses (HR 0.81, 95% CI 0.60-1.09)
Ray-Coquard et al. (2019) (PAOLA-1)	III	CO avanzado, independientemente de estado de BRCA con respuesta a platino y que haya recibido al menos 2 ciclos de bevacizumab	Olaparib 300 mg dos veces al día de mantenimiento + bevacizumab vs placebo + bevacizumab	ITTP: 22.1 vs 16.6 meses; HR 0.59, 95% CI 0.49-0.72; p<0.001 HRD positivo: 37.2 vs 17.7 meses; HR 0.33, 95% CI (0.25-0.45); p < 0.001 HRD negativo: 16.6 vs 16.2 meses; HR 1.00 95% CI (0.75-1.35); p < 0.001

Abreviaciones: CI, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; HRD, déficit recombinación homóloga; ITTP, población con intención de tratar; SLE, supervivencia libre de enfermedad.

Tabla II: resultados publicados de los estudios principales de IPARP en el tratamiento de primera línea para pacientes con CO (tabla adaptada de Foo et al. *Genes Chromosomes Cancer*, 2021)(11).

III. JUSTIFICACIÓN

El pronóstico de las mujeres diagnosticadas de CO sigue siendo desfavorable, no sólo porque la gran mayoría debutan en etapas avanzadas (etapas III/IV), sino también porque a pesar de una cirugía desmasificadora de máximo esfuerzo y QT basada en platino, con o sin bevacizumab, un 75% de las pacientes recaen.

La incorporación de los inhibidores de PARP al tratamiento de la primera línea de CO en mujeres que han respondido a QT basada en platino ha demostrado un aumento en SLP y en SG. En concreto, con niraparib, se ha comunicado un beneficio independientemente del estado molecular.

Se decide revisar aquellas pacientes con CO avanzado diagnosticadas en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) y tratadas con niraparib de mantenimiento en primera línea. Se describirán los resultados de eficacia en términos de SLE y SG y las toxicidades y se compararán con los ensayos pivotaes con niraparib.

IV. OBJETIVOS

- Objetivos primarios

- Describir las características de las pacientes y de los tumores tratados con niraparib en primera línea de CO con estadios III y IV de la FIGO en el HUMV entre los años 2017 y 2024.
- Analizar la supervivencia de la serie y la tolerabilidad al tratamiento y compararla con la descrita en los estudios randomizados publicados.

- Objetivos secundarios

- Describir la supervivencia atendiendo al déficit del sistema de recombinación homóloga (HRD).
- Evaluar si la supervivencia varía según la respuesta serológica medida por el KELIM score.

V. METODOLOGÍA

A) DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realiza un estudio observacional retrospectivo en pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario en estadios III y IV tratadas con niraparib en primera línea en el HUMV desde el 1 de octubre de 2017 hasta el 31 de enero de 2024.

B) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se seleccionan las pacientes a partir de un listado facilitado por el Servicio de Farmacia Hospitalaria. Todas las pacientes cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Mujeres mayores de 18 años.
- Confirmación histológica de carcinoma epitelial de ovario, carcinoma peritoneal primario o carcinoma de trompa de Falopio de alto grado.
- Etapa III o IV de la FIGO.
- Respuesta parcial o completa a QT basada en platino.
- Tratamiento con niraparib en primera línea.

C) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tratamiento con niraparib de mantenimiento en contexto de recaída.
- Tratamiento con otro IPARP como olaparib
- Estabilidad o progresión a QT basada en platino
- CO con histología no epitelial o epitelial mucinosa

D) VARIABLES ANALIZADAS

- Relacionadas con paciente:
 - Fecha de nacimiento
 - Edad al diagnóstico
 - Peso
 - Talla
 - Índice de masa corporal (IMC)
 - Antecedentes familiares
 - Antecedentes personales
 - Comorbilidades
 - Antecedentes ginecológicos: edad menarquia, edad menopausia, paridad, lactancia, ACO, THS
 - ECOG al inicio
- Relacionadas con tumor:
 - Síntoma al debut
 - Fecha de diagnóstico histológico
 - Origen del tumor (trompa, ovario o peritoneal primario)
 - Tipo histológico
 - Etapa de la FIGO

- Marcadores tumorales: CA 125, CA19.9
 - Mutación BRCA (sí o no, germinal o somática)
 - Estado HRD (test Myriad o test Sophia; GIS (genomic instability status))
 - Inmunohistoquímica: Ki 67, p53, receptores estrogénicos
 - Invasión vascular linfática
- Relacionadas con el tratamiento:
 - QTNA (sí o no)
 - Fecha de cirugía
 - Tipo de cirugía (entrada o intervalo)
 - Índice de carcinomatosis peritoneal (ICP)
 - Residuo tumoral tras cirugía
 - Fecha de inicio y fin de QT
 - Tipo de QT
 - Número de ciclos
 - Respuesta a QT: KELIM, CRS
 - Bevacizumab (sí o no)
 - Fecha de inicio y fin de niraparib
 - Dosis de niraparib
 - Toxicidades hematológicas (anemia, plaquetopenia y neutropenia)
 - Toxicidades no hematológicas (astenia, náuseas, vómitos, estreñimiento, cefalea...)
 - Reducción dosis / interrupción / discontinuación
 - Progresión (sí o no)
 - Fecha de progresión
 - Tratamiento tras progresión
 - Fecha de nuevo tratamiento
 - Estado actual: vivo con enfermedad, vivo sin enfermedad, muerte con enfermedad, muerte sin enfermedad, perdido
 - Fecha de exitus
 - Causa de exitus

E) CONSIDERACIONES TÉCNICAS

- **Consideraciones en el diagnóstico radiológico, patológico y molecular**

El diagnóstico radiológico basal (y la reevaluación si procede) se realiza con TC corporal y con RM abdomino-pélvica. La TC se realiza con un escáner multidetector de 64 canales (Philips Ingenuity) con una colimación del detector de 2,5 mm, un grosor de sección de 3 mm y un intervalo de reconstrucción de sección de 2 mm. Se inyecta 120 ml de material de contraste no iónico por vía intravenosa a una velocidad de 3 ml/s. Las imágenes se realizan en fase venosa a los 60 segundos después de la inyección. Las imágenes tanto axiales como multiplanares son revisadas en una estación de trabajo.

El estudio de RM abdomino pélvica se realiza con un equipo de 1,5 Tesla (Philips Ingenia), se utilizan secuencias convencionales en T1 y T2, así como secuencias de difusión y T1 gradiente con contraste paramagnético, que incluyen saturación grasa. El contraste paramagnético utilizado es el gadoterato de meglumina. La preparación previa consiste en la ingesta de 1-1,5 litros de agua para distender

las asas intestinales, y la introducción de buscapina como antiperistáltico.

El diagnóstico patológico se basa en los criterios morfológicos y técnicas de inmunohistoquímicas recomendadas por las guías (27) y a criterio del patólogo: p53, WT1, napsina, Ki67, receptor de estrógeno (RE) y de progesterona (RP), entre otros.

La secuenciación de BRCA1 y 2 inicialmente somática (y en su defecto germinal) se solicita en todos los tumores ováricos de alto grado, independientemente de los antecedentes familiares, por sus implicaciones pronósticas, terapéuticas y heredo-familiares.

De la misma forma se solicita la plataforma para conocer HRD en todas las pacientes con tumores ováricos candidatas a tratamiento sistémico. En nuestro centro, inicialmente hubo pacientes que recibieron niraparib sin conocer HRD ya que no estaba disponible. Posteriormente, se han solicitado la plataforma de Myriad MyChoice® y secuencialmente Sophia®. Atendiendo al valor obtenido se clasificaba como HRD (score positivo) o HRP (score negativo). Las pacientes se derivan a la Unidad heredo-familiar si se detecta una mutación somática en BRCA1 o BRCA2, si HRD o si antecedentes familiares oncológicos.

• Evaluación de respuesta

El parámetro KELIM se determina a partir de 3 valores de CA-125 durante los 100 primeros días de QT y se calcula su tasa de eliminación con una fórmula matemática disponible en la web <https://www.biomarker-kinetics.org/CA-125>. Si la puntuación alcanzada es superior a uno (KELIM >1) se relaciona con una mayor quimiosensibilidad y mejor SG (15).

La respuesta radiológica se evalúa atendiendo a criterios RECIST 1.1 según se describe por Eisenhauer et al (28).

El CRS evaluado en el omento, describe la respuesta patológica tras QTNA tal y como se describe en la **tabla III**. Un CRS de 3 o respuesta completa o casi completa patológica tiene repercusión favorable en SG en contraposición al CRS 1 ó 2 (16).

CRS	Interpretación
CRS 1	Sin respuesta o mínima respuesta
CRS 2	Respuesta intermedia
CRS 3	Completa o casi completa Depósitos tumorales escasos distribuidos irregularmente en medio de cambios regresivos de quimioterapia extensos

Tabla III: Respuesta patológica según Bohm et al. (16)

• Consideraciones del tratamiento quirúrgico y sistémico

La **cirugía de entrada** es aquella que se realiza justo tras el diagnóstico de la enfermedad. La **cirugía de intervalo** es la que se practica tras 3-4 ciclos de QTNA. Se considera **cirugía óptima** cuando el cirujano tras la intervención evalúa toda la cavidad abdominal y retroperitoneal y no queda residuo tumoral (citorreducción completa). Aquellas pacientes en las que tras la cirugía, bien de

entrada o bien de intervalo, queda residuo tumoral independientemente de la cuantía, se considera **cirugía subóptima**.

Las decisiones terapéuticas se consensuan en la sesión multidisciplinar constituida por todos los especialistas implicados en el diagnóstico o tratamiento. Se valoran los antecedentes personales de la paciente (operabilidad), los aspectos relacionados con el tumor (localización, extensión...). Si hay dudas de resecabilidad se realiza laparoscopia. Cuando la probabilidad de citorreducción completa de entrada es baja, se indica QTNA. Tras ella, de nuevo se reevalúa a la paciente con técnicas de imagen (TC y/o RM) con o sin laparoscopia y se decide si es candidata a cirugía de intervalo o si se considera definitivamente irresecable. Los criterios de irresecabilidad son la invasión del eje mesentérico, infiltración difusa de la raíz del mesenterio de intestino delgado, enfermedad visceral extraabdominal (salvo bazo, adenopatías inguinales o enfermedad oligometástasica tratable con radioterapia esteroatáxica...), múltiples metástasis hepáticas y carcinomatosis masiva de la serosa intestinal.

Las pacientes reciben QT con carboplatino (AUC de 5 o 6 mg/mL.min) y paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas. Se permitía monoterapia con carboplatino si la paciente no era candidata a biterapia y en ocasiones esquemas con dosis densas con paclitaxel semanal, manteniendo el carboplatino cada 3 semanas. La adición de bevacizumab se consideraba atendiendo a criterios clínicos de (etapas IV y en etapas III con residuo tumoral) en pacientes sin contraindicación, a dosis de 15 mg/kg, y nunca de forma concomitante con niraparib.

Por lo tanto, se establecen 3 grupos de pacientes: las candidatas a cirugía de entrada seguida de quimioterapia adyuvante, las pacientes irresecables de entrada que tras QTNA responden y son candidatas a cirugía de intervalo y posterior QT (con o sin bevacizumab) y las pacientes cuyos tumores son irresecables por falta de respuesta o que son inoperables por comorbilidades.

Los tumores que responden a la quimioterapia basada en platino (por criterios clínicos, serológicos, radiológicos y en ocasiones patológicos) se consideran candidatas a niraparib. La dosis de inicio es de 300 mg al día y la duración del tratamiento es de 3 años. Si la paciente pesa menos de 77 kg y/o hay plaquetopenia de menos de 150.000/microlitro, la dosis recomendada es de 200 mg al día. De esta forma el riesgo de trombocitopenia g3 disminuye de forma significativa (29). Los ajustes de dosis se han realizado según lo recomendado por la ficha técnica.

F) COMPROMISOS

El protocolo del estudio mencionado previamente ha sido evaluado por el comité de ética de investigación clínica del IDIVAL (código 2024.028) (**Anexo III**). La información obtenida se ha almacenado en una base de datos en programa SPSS y está debidamente anonimizada. No incluye en ningún caso información que permita conocer la identidad de las pacientes incluidas en el estudio. Se trata de un estudio no intervencionista cuyo objetivo planteado es puramente descriptivo y observacional. No supone ningún riesgo en la integridad clínica de los pacientes y tampoco supone cambio alguno en la asistencia médica puesto que son pacientes que ya han sido tratadas. Siguiendo la Ley de Protección de

Datos Personales y garantía de los derechos digitales (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Personales y garantía de los derechos digitales); no se va a solicitar el consentimiento de las pacientes ni de sus familiares para la consulta de las historias clínicas.

G) CONSIDERACIONES PRÁCTICAS Y ESTADÍSTICAS

Los datos recogidos para el estudio son obtenidos mediante el acceso a las historias clínicas de las pacientes a través del portal Altamira, acceso previamente autorizado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Cantabria. La identidad de las enfermas permanecerá anónima en todo momento. Se genera una ficha informatizada utilizando el paquete estadístico SPSS (versión 25.0).

La SLP se define como el intervalo de tiempo desde el diagnóstico histológico hasta la fecha de primera progresión, muerte o último seguimiento. La SG se define como el intervalo de tiempo desde el diagnóstico histológico y la muerte o último seguimiento. Las tasas de supervivencia se calculan utilizando el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre las curvas de supervivencia con la prueba del log Rank.

VI. RESULTADOS

El listado inicial proporcionado por el Servicio de Farmacia Hospitalaria consta de un total de 109 pacientes que han recibido niraparib en el HUMV hasta el 31 de enero de 2024. De estas, se excluyen 30 pacientes por haber recibido niraparib en contexto de recaída. Otras 27 pacientes aparecían duplicadas en el listado. Por tanto, el análisis final se realiza sobre las 52 pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

• Características generales de las pacientes y de los tumores

La edad media de las pacientes es de 67,12 años (rango 42-83). Las comorbilidades más comunes son dislipemia (n=26, 50%), hipertensión arterial (n=23, 44,2%) y diabetes mellitus (n=8, 15,4%). Además, quince de ellas tienen sobrepeso (28,8%) y once obesidad (21,1%).

La edad media de la menarquia en nuestras pacientes es 12,91 años (rango 9-16) y la de la menopausia 49,53 años (rango 39-56). Un 19,2% son nulíparas (n=10), mientras que entre las mujeres que han tenido algún hijo, once (21,2%) han dado lactancia materna. Doce pacientes (23,1%) han tomado ACO en algún momento de su vida. Por otro lado, cuatro de ellas (7,7%) han recibido THS.

En cuanto a antecedentes personales de otras neoplasias, dos mujeres (3,8%) habían padecido cáncer de endometrio previo, una paciente (1,9%) había tenido un cáncer de mama y otra (1,9%) un cáncer gástrico. Además, a una de ellas (1,9%) se le diagnosticó un tumor del estroma gastrointestinal concomitante en la cirugía reductora del CO. Entre los antecedentes familiares oncológicos destacan la presencia de algún familiar con cáncer de mama (n=17, 32,7%), colon (n=11, 21,2%), gástrico (n=6, 11,5%) y endometrio (n=5, 9,6%).

El ECOG al inicio era de 0 en veintidós pacientes (42,3%), ECOG de 1 en veinticinco pacientes (48,1%) y ECOG de 2 en cinco de ellas (9,6%). Todas las pacientes debutaron en etapas avanzadas, treinta y tres en estadio III de la FIGO (63,5%) y diecinueve en estadio IV (36,5%). Entre ellas, la más frecuente es la etapa IIIC (n=27, 51,9%), seguido de la etapa IVB (n=15, 28,8%). Los síntomas más frecuentes al debut son distensión abdominal y dolor (n=15, 28,8%). Cabe señalar que cinco pacientes (9,6%), se encontraban asintomáticas y su diagnóstico fue motivado por un hallazgo incidental en pruebas de imagen o cirugías ginecológicas por otros motivos.

En la **tabla IV** se resumen las principales características de las pacientes.

Cuarenta y ocho pacientes (92,3%) tienen tumor con histología serosa de alto grado, dos (3,8%) con histología endometriode y otros dos (3,8%) con histologías de otros tipos. El 84,6 % (n=44) presentan su origen en ovario.

Los niveles del marcador tumoral CA125 al diagnóstico se encuentran por encima del límite superior de la normalidad (>35 U/ml) en cincuenta pacientes (96,15%), siendo la mediana 446,5 U/ml (rango 11-7444 U/ml). En cambio, los niveles del CA19.9 se encuentran por encima del límite superior de la normalidad (> 37 U/ml) en ocho pacientes (15,4%), siendo la mediana 10 U/ml (rango 1-460 U/ml). En dos pacientes no se pudo recoger ese dato, ya que no tenían cifras de dicho marcador al diagnóstico.

	Global (n=52)
Edad media (rango) – años	67,12 (42-83)
Comorbilidades- n (%)	
- Dislipemia	26 (50%)
- Hipertensión arterial	23 (44,2%)
- Diabetes mellitus	8 (15,4%)
- IMC 25-29,9 (sobrepeso)	15 (28,8%)
- IMC >30 (obesidad)	11 (21,1%)
- Ninguna	7 (13,5%)
Antecedentes personales de cáncer – n (%)	
- Mama	1 (1,9%)
- Endometrio	2 (3,8%)
- Gástrico	1 (1,9%)
- Otros	4 (7,7%)
- No	44 (84,6%)
Antecedentes familiares de cáncer – n (%)	
- Mama	17 (32,7%)
- Ovario	1 (1,9%)
- Colon	11 (21,2%)
- Endometrio	5 (9,6%)
- Gástrico	11 (11,5%)
- Otros	11 (21,2%)
- No	14 (26,9%)
ECOG al inicio – n (%)	
- 0	22 (42,3%)
- 1	25 (48,1%)
- 2	5 (9,6%)

Tabla IV: Características globales de las pacientes

Seis pacientes (11,6%) presentan mutaciones en BRCA, siendo tres (5,8%) en BRCA1 y tres (5,8%) en BRCA2, de las cuales dos (3,8%) eran en línea somática y una (1,9%) en línea germinal, para ambas mutaciones.

En cuanto al HRD, en catorce pacientes (26,9%) el resultado es negativo (es decir sistema reparativo funcionando o HRP) y en catorce (26,9%) el score es positivo (HRD). En veinticuatro pacientes (46,2%) no se puede valorar por muestra insuficiente para realizar la prueba, resultados no concluyentes o test no realizado.

En lo referente a la inmunohistoquímica, el marcador de proliferación celular Ki67 se encuentra en el rango 10-80%, siendo la mediana 60%, aunque en once pacientes (21,2%) no se puede recoger este dato. Los RE son positivos en cuarenta pacientes (76,9%), negativos en tres (5,8%) y no se puede recoger en nueve pacientes (17,3%). Quince pacientes (28,8%) presentan invasión linfovascular. Este dato no consta en trece pacientes (25%).

En la **tabla V** se recogen las principales características de los tumores.

	Global (n=52)
Etapa – n (%):	
- III	33 (63,5%)
• IIIA	3 (5,8%)
• IIIB	3 (5,8%)
• IIIC	27 (51,9%)
- IV	19 (36,5%)
• IVA	4 (7,7%)
• IVB	15 (28,8%)
Histología – n (%)	
- Seroso de alto grado	48 (92,3%)
- Endometrioides	2 (3,8%)
- Otros	2 (3,8%)
Origen – n (%)	
- Ovario	44 (84,6%)
- Trompa de falopio	6 (11,5%)
- Peritoneo	2 (3,8%)
Niveles de CA125 – mediana (rango)	446,5 (11-7444)
Estado de BRCA – n (%)	
- Mutado	6 (11,5%)
• BRCA1	3 (5,8%)
• BRCA2	3 (5,8%)
- No mutado	43 (82,7%)
- No realizado	3 (5,8%)
Estado HRD – n(%)	
- Negativo	14 (26,9%)
- Positivo	14 (26,9%)
- Muestra insuficiente	4 (7,7%)
- No concluyente	3 (5,8%)
- No realizado	17 (32,7%)

Tabla V: Características de los tumores.

- Características del tratamiento

De las cincuenta y dos pacientes elegibles, veintinueve pacientes (55,8%) reciben QTNA previa a la cirugía. En cuanto a la cirugía, se realiza cirugía primaria en seis mujeres (11,5%) y de intervalo en veintiocho (53,8%). Se consideran irresecables un total de 18 pacientes (34,6%): en diez pacientes (19,2%) la enfermedad se consideró irresecable por laparoscopia, mientras que en ocho (15,4%) por técnicas radiológicas. Entre aquellas mujeres en las que se realiza cirugía, no queda residuo tumoral en treinta y dos (61,5%) de ellas.

En cuanto al esquema de QT planteado, cuarenta y ocho pacientes (92,3%) reciben carboplatino y paclitaxel. Veintinueve pacientes (55,8%) reciben 6 ciclos, veintidós (42,3%) reciben más de 6 ciclos y una (1,9%) menos de 6 ciclos. Únicamente cuatro de las pacientes incluidas (7,7%) reciben bevacizumab previo a la administración de niraparib.

En cuanto a la respuesta radiológica a la QT, cinco pacientes presentan respuesta completa (9,6%) y treinta y siete respuesta parcial (71,2%). El parámetro KELIM es menor de 1 (es decir, no quimiosensible) en diez pacientes (19,2%), mayor de 1 (quimiosensible) en catorce pacientes (26,9%) y desconocido en veintiocho pacientes (53,8%). De las pacientes que reciben QTNA y posteriormente se realiza cirugía de intervalo, doce (42,9%) presentan

respuesta completa (CRS 3).

En la **tabla VI** se resumen las principales características del tratamiento.

	Global (n=52)
QTNA – n (%)	
- Sí	29 (55,8%)
- No	23 (44,2%)
Tipo de cirugía – n (%)	
- Primaria	6 (11,5%)
- De intervalo	28 (53,8%)
- Irresecabilidad	18 (34,6%)
Sin residuo tumoral – n (%)	
- Sí	32 (61,5%)
- No	2 (3,8%)
Tipo de QT – n (%)	
- Carboplatino-paclitaxel	48 (92,3%)
- Otros	4 (7,7%)
Nº de ciclos de QT – n (%)	
- Menos de 6 ciclos	1 (1,9%)
- 6 ciclos	29 (55,8%)
- Más de 6 ciclos	22 (42,3%)
Bevacizumab previo – n (%)	
- Sí	4 (7,7%)
- No	48 (92,3%)
Respuesta radiológica a QT – n (%)	
- Respuesta completa	5 (9,6%)
- Respuesta parcial	37 (71,2%)
- Enfermedad estable	3 (5,8%)
- Respuesta mixta	1 (1,9%)
- No aplica	6 (11,5%)
KELIM – n (%)	
- <1 (no quimiosensible)	10 (19,2%)
- >1 (quimiosensible)	14 (26,9%)
- Desconocido	28 (53,8%)
CRS – n (%)	
- CRS 1	7 (25%)
- CRS 2	7 (25%)
- CRS 3	12 (42,9%)
- Desconocido	2 (7,1%)

Tabla VI: Características del tratamiento y evaluación de la respuesta

- Toxicidad

De las 52 pacientes incluidas en el estudio, treinta y dos (61,5%) presentaron toxicidades tanto hematológicas como no hematológicas. Seis (11,5%) pacientes tuvieron únicamente toxicidad hematológica, mientras que 10 (19,2%) sólo toxicidad extrahematológica. Cuatro pacientes (7,7%) no manifestaron toxicidad de ningún tipo. Dentro de las toxicidades hematológicas, 31 pacientes (59,6%) presentaron anemia, en 30 mujeres (57,7%) se evidenció trombocitopenia y neutropenia en 13 mujeres (25%) (**Tabla VII**).

	Global (n=52)
Anemia – n (%)	
- Grado 1	18 (34,6%)
- Grado 2	11 (21,2 %)
- Grado 3	2 (3,8%)
- Grado 4	0
Trombocitopenia – n (%)	
- Grado 1	12 (23,1%)
- Grado 2	2 (3,8%)
- Grado 3	5 (9,6%)
- Grado 4	1 (1,9%)
Neutropenia – n (%)	
- Grado 1	4 (7,7%)
- Grado 2	6 (11,5%)
- Grado 3	3 (5,8%)
- Grado 4	0

Tabla VII: Toxicidad hematológica

Las toxicidades no hematológicas ordenadas de mayor a menor frecuencia son: astenia (n=32, 61,5%), estreñimiento (n=16, 30,8%), náuseas (n=14, 26,9%), vómitos (n=10, 19,2%), insomnio (n=8, 15,4%) y cefalea (n=6, 11,5%) (**tabla VIII**).

	Global (n=52)
Astenia – n (%)	
- Grado 1	23 (44,2%)
- Grado 2	7 (13,5%)
- Grado 3	2 (3,8%)
Estreñimiento – n (%)	
- Grado 1	15 (28,8%)
- Grado 2	1 (1,9%)
Náuseas – n (%)	
- Grado 1	12 (23,1%)
- Grado 2	2 (3,8%)
Vómitos – n (%)	
- Grado 1	9 (17,3%)
- Grado 2	1 (1,9%)
Insomnio – n (%)	8 (15,4%)
Cefalea – n (%)	6 (11,5%)

Tabla VIII: Toxicidad no hematológica

La dosis inicial de niraparib fue de 200 mg al día en cincuenta pacientes (96,2%), mientras que dos mujeres (3,8%) recibieron dosis inicial de 100 mg al día. Diecisiete mujeres (32,7%) requirieron reducir la dosis en algún momento del tratamiento, 25 pacientes (48,1%) interrumpieron el tratamiento temporalmente y 1 paciente (1,9%) tuvo que discontinuar de forma definitiva el tratamiento con niraparib por toxicidad (**Tabla IX**).

	Global (n=52)
Reducción de dosis – nº (%)	17 (32,7%)
Interrupción de dosis – nº (%)	25 (48,1%)
Discontinuación de tratamiento – nº (%)	1 (1,9 %)

Tabla IX: Modificaciones de dosis y discontinuación por efectos adversos o recaídas

- **Eficacia:**

La mediana del tiempo de seguimiento desde el inicio del tratamiento hasta la fecha elegida como corte para el análisis es de 23,6 meses (3-67). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) es de 9,1 meses (IC 95%: 0-18,8) (**figura 2**). Veintiséis pacientes presentan progresión (50%).

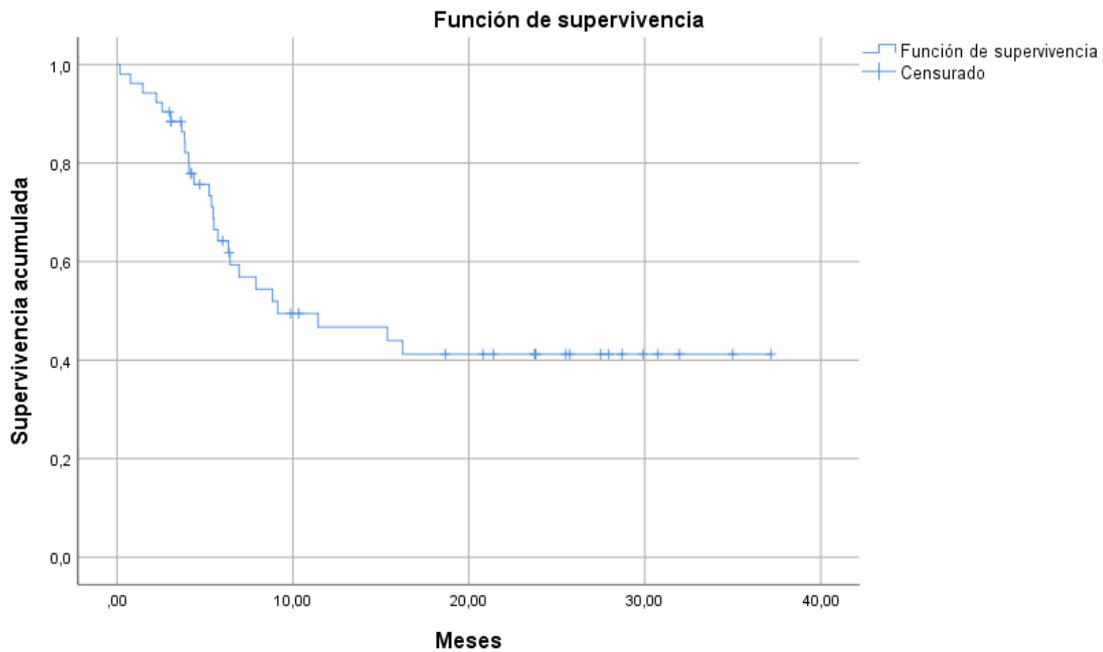


Figura 2: Supervivencia libre de progresión

La mediana de SG no se ha alcanzado (**figura 3**). Quince pacientes (28,8%) fallecen durante el seguimiento.

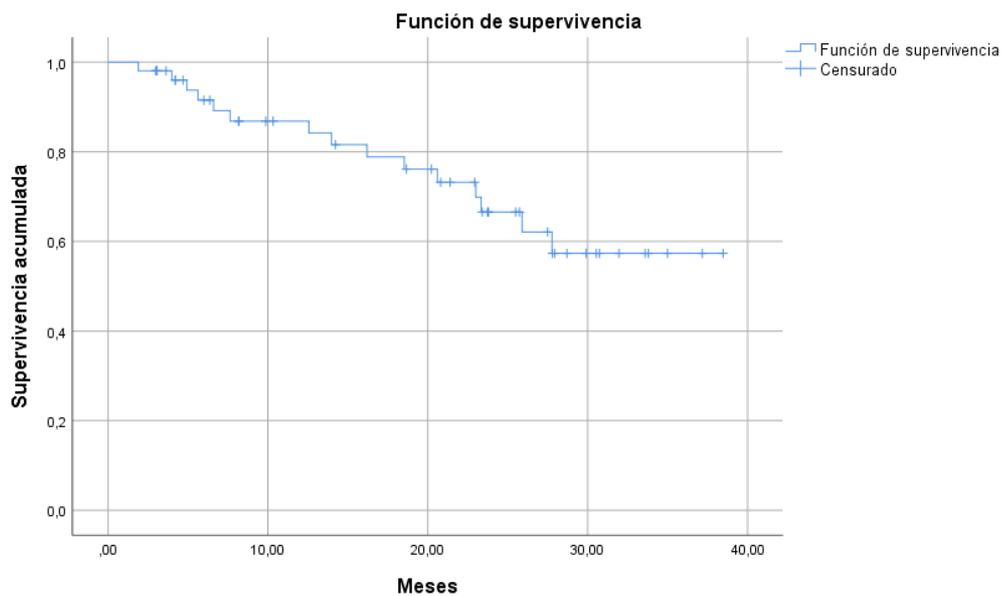


Figura 3: Supervivencia global

La figura 4 muestra el análisis de la SLP según el estado de HRD: la mediana en las pacientes con tumores HRP es de 7,9 meses (IC95% 5,17-10,63), mientras que en los tumores HRD no se alcanza la mediana (**figura 4**), sin obtenerse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,336$).

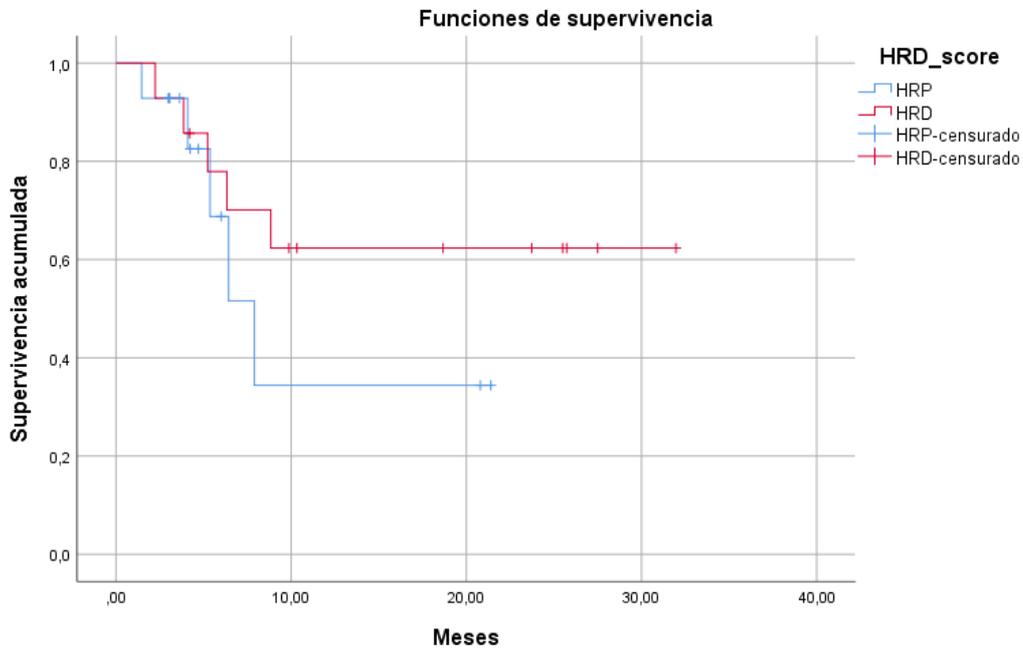


Figura 4: Supervivencia libre de progresión según estado de HRD

Si se analizan las pacientes con mutación en BRCA, las HRD (BRCAwt) y HRP se obtiene la curva de la **figura 5**. No se alcanzan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,570$)

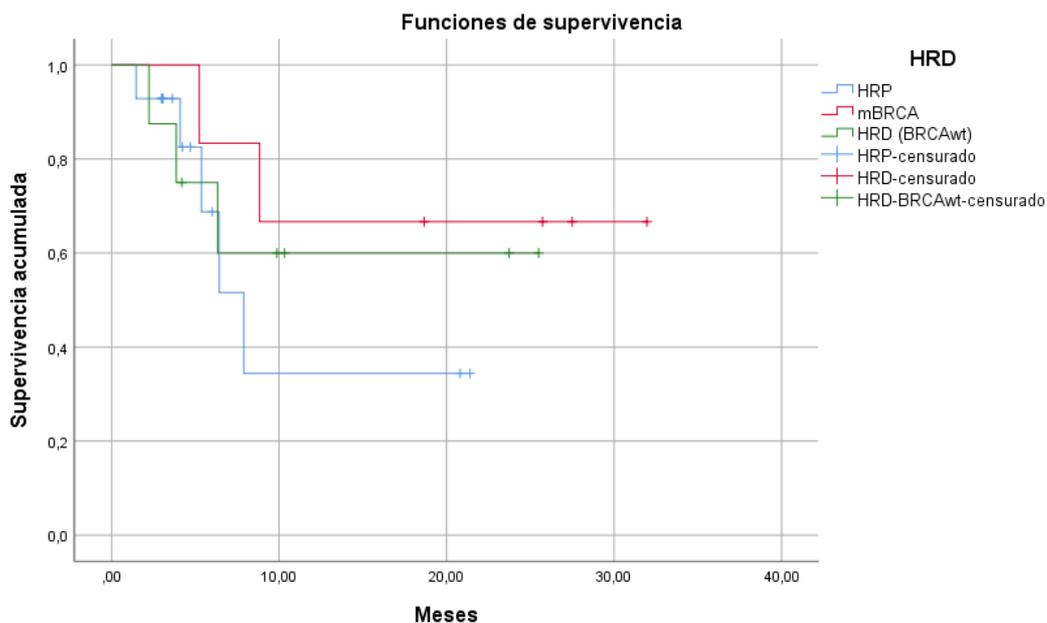


Figura 5: Supervivencia libre de progresión según estado de HRD.

Respecto a la SG, en el grupo HRP no se alcanza la mediana, y en el grupo HRD la mediana es de 27,76 meses (IC 95% 20,79-34,75) (**figura 6**), sin alcanzarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,579$).

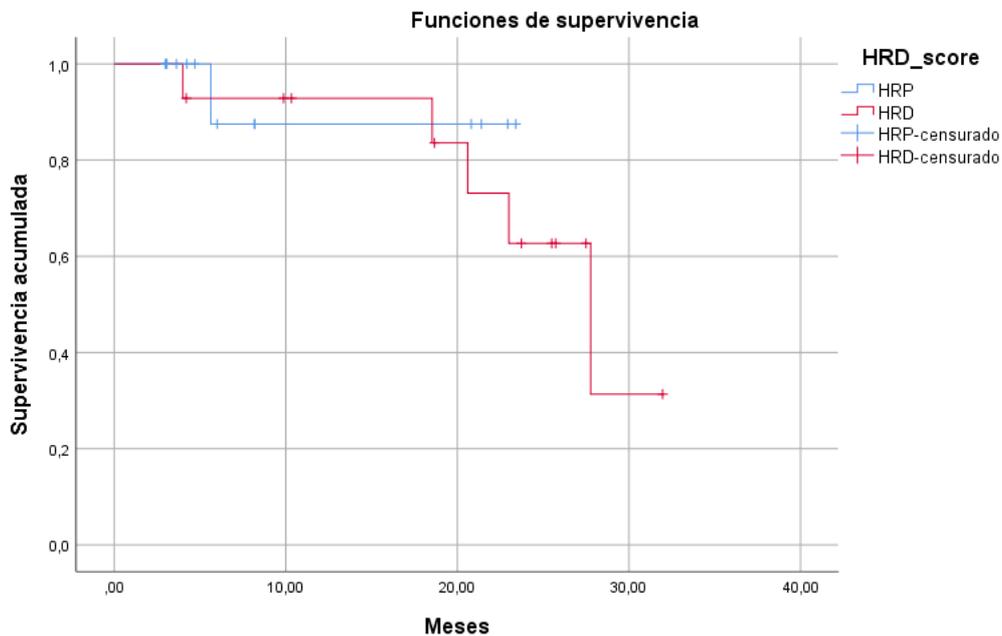


Figura 6: Supervivencia global según estado de HRD.

Si analizamos la SG según mutación en BRCA, HRD (BRCAwt) y las HRP se observa que en las pacientes HRD (BRCAwt) la mediana de SG es de 23 meses (IC 95% 18,13-27,87) mientras en que las pacientes con mutación en BRCA la mediana es de 27,77 meses (IC95% 14,55-40,98) (**figura 7**). No se alcanzan diferencias significativas ($p=0,421$)

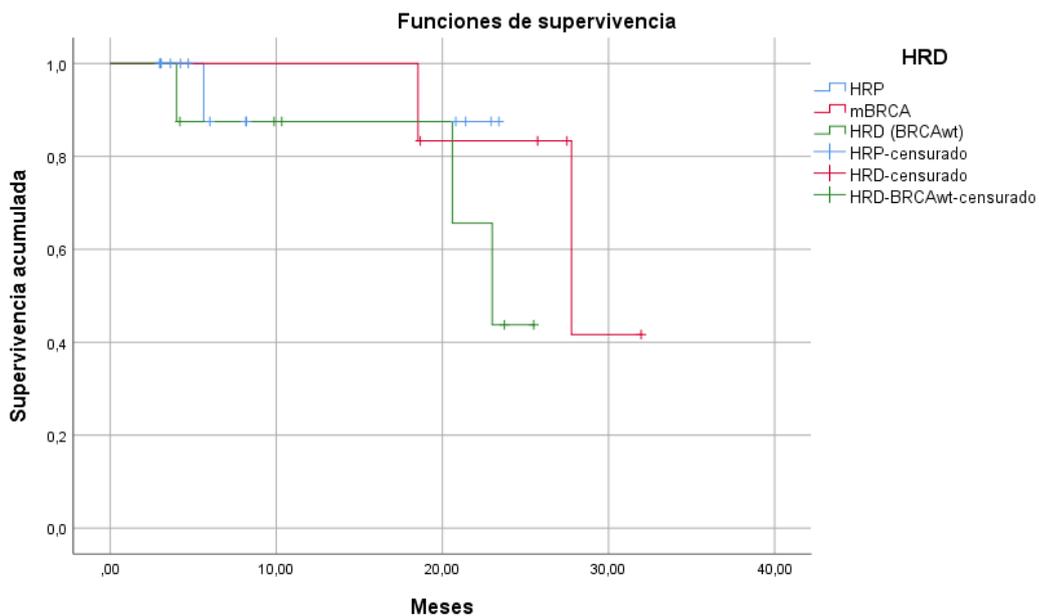


Figura 7: Supervivencia global según estado de HRD.

Al analizar la respuesta serológica a la QT (medida por KELIM), se observa que aquellas con KELIM <1 (desfavorable), alcanzan una mediana de SLP de 8,83 meses (IC95% 6,5-11,6) mientras que las pacientes con KELIM >1 (favorable o quimiosensible) la mediana de SLP es de 6,43 meses (IC95% 6,2-6,67) (**figura 8**), no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,883$). Tampoco se alcanzan diferencias significativas en SG.

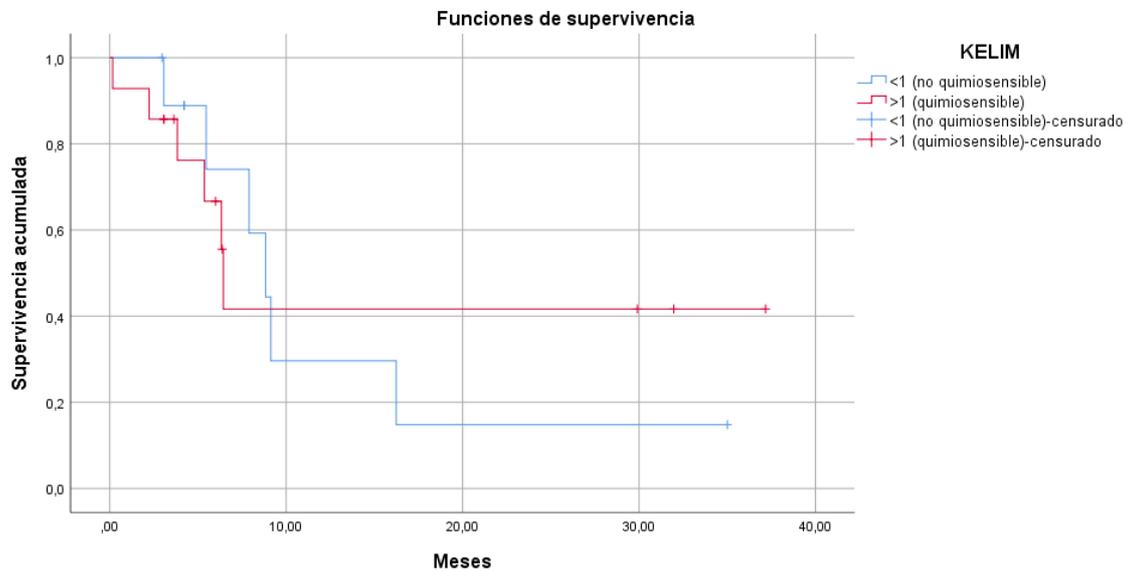


Figura 8: Supervivencia libre de progresión según KELIM

VII. DISCUSIÓN

El estudio PRIMA (23) es el principal estudio publicado que aborda la indicación de niraparib como tratamiento de mantenimiento en primera línea en tumores epiteliales de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario con histología de alto grado, bien serosos o endometrioides con respuesta a platino. En este estudio no estaban representadas las pacientes diagnosticadas de CO con cirugía de entrada sin residuo tumoral. En cambio, en el estudio asiático PRIME (25), con diseño parecido, sí permitían la inclusión de pacientes con cirugía primaria y sin residuo tumoral. Los resultados de nuestra serie de pacientes se pondrán en contexto con estos dos estudios fase III que son los más relevantes con niraparib de mantenimiento en primera línea de CO.

- Características de las pacientes y de los tumores

En la **tabla X** se puede observar que las características de las pacientes y de los tumores de nuestra serie son comparables a las de los estudios pivotaes, a excepción de la edad, que es ligeramente superior en nuestra serie.

El ECOG al diagnóstico en el estudio PRIMA es de 0 en el 69,2% de las pacientes mientras que tanto en nuestra serie como en el estudio PRIME este parámetro es del 40%. Además, en nuestra serie de pacientes, hay cinco mujeres que partían de un ECOG 2, lo que traduce una peor situación basal de las pacientes tratadas en HUMV.

La población incluida en el estudio PRIMA son pacientes con muy alto riesgo de recaída (36% de estadios IV y residuo tumoral en todas las cirugías primarias) en comparación con el estudio PRIME o con nuestra serie.

En cuanto al estado de BRCA, se puede observar que en nuestra revisión sólo un 11% de las pacientes tienen mutación en BRCA1 y BRCA2, frente a aproximadamente el 30% de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en los estudios PRIMA y PRIME. Esta menor representación de pacientes con mutación en BRCA se puede explicar a que la mayoría de pacientes en HUMV han sido tratadas con olaparib, ya que su aprobación fue previa al niraparib en base al estudio SOLO-1 (12). En cambio, el porcentaje de tumores de tumores HRP son similares a los descritos en los estudios PRIMA y PRIME. Sin embargo, el porcentaje de tumores HRD en nuestra serie es llamativamente inferior, posiblemente porque en un número de considerable de tumores (46,2%) no se solicitó la determinación ya que en los primeros años no estaba disponible, y cuando se pudo solicitar hay un porcentaje de determinación con muestra insuficiente o con resultado no concluyente. Estos dos aspectos podrían condicionar los resultados en eficacia que analizarán más adelante.

	PRIMA N=487	PRIME N=255	HUMV N=52
Edad media (rango), años	62 (32-85)	53 (32-77)	67 (42-83)
ECOG al inicio – n (%)			
- 0	337(69,2%)	98 (38,4%)	22 (42,3%)
- 1	150 (30,8%)	157 (61,6%)	25 (48,1%)
- 2	0	0	5 (9,6%)
Etapa FIGO – n (%)			
- III	318 (65,3%)	182 (71,4%)	33 (63,5%)
• IIIA	7 (1,4%)	8 (3,1%)	3 (5,8%)
• IIIB	16 (3,3%)	14 (5,5%)	3 (5,8%)
• IIIC	285 (58,5%)	154 (60,4%)	27 (51,9%)
• No especificado	10 (2,1%)	6 (2,4%)	0
- IV	169 (34,7%)	73 (28,6%)	19 (36,5%)
Origen – n (%)			
- Ovario	388 (79,7%)	229 (89,8%)	44 (84,6%)
- Trompa de falopio	65 (13,3%)	19 (7,5%)	6 (11,5%)
- Peritoneo	34 (7%)	7 (2,7%)	2 (3,8%)
Histología – n (%)			
- Seroso de alto grado	465 (95,5%)	253 (99,2%)	48 (92,3%)
- Endometriode	11 (2,3%)	2 (0,8%)	2 (3,8%)
- Otros	11 (2,3%)	0	2 (3,8%)
QTNA – n (%)			
- Sí	322 (66,1%)	121 (47,5%)	29 (55,8%)
- No	165 (33,9%)	134 (52,5%)	23 (44,2%)
Nº ciclos de QT – nº (%)			
- Menos de 6 ciclos	0		1 (1,9%)
- 6 ciclos	333 (68,4%)		29 (55,8%)
- Más de 6 ciclos	124 (25,5%)	*	22 (42,3%)
- Desconocido	30 (6,2%)		0
Estado de BRCA – n (%)			
- Mutado	152 (31,2%)	85 (33,3%)	6 (11,5%)
- No mutado	264 (54,2%)	170 (66,7%)	43 (82,7%)
- No realizado	71 (14,6%)	0	3 (5,8%)
Estado HRD – nº (%)			
- Negativo	169 (34,7%)	60 (23,5%)	14 (26,9%)
- Positivo	247 (50,7%)	170 (66,7%)	14 (26,9%)
- No valorable	71 (14,6%)	25 (9,8%)	24 (46,2%)

Tabla X: Características de las pacientes y tumores en comparación con los principales estudios.

- **Tratamiento**

En nuestro centro, existe un alto porcentaje de mujeres (34,6%) que fueron consideradas irresecables bien por criterios radiológicos o bien por laparoscopia. Si bien es cierto que en las pacientes que van a cirugía la probabilidad de que esta cirugía sea sin residuo es muy alta (de las 34 pacientes intervenidas no queda enfermedad residual en el 94,1%). En cambio en los estudios referenciados la gran mayoría de pacientes fueron intervenidas (bien cirugía de entrada o de intervalo) pero, sin embargo, en el estudio PRIMA en todas las pacientes intervenidas de entrada quedaba residuo tumoral. Esta selección estricta a nivel quirúrgico en nuestro centro también pudiera condicionar los resultados obtenidos, tal y como se detallará más adelante.

En el análisis retrospectivo del estudio NOVA (estudio RADAR), se observa que las pacientes que reciben 300 mg al día de niraparib, tienen más riesgo de trombocitopenia grado 3-4 si pesan menos de 77 kg o tienen una plaquetopenia inferior a 150.000/ μ l. Por esta razón, se decide una ajuste de dosis a 200 mg/día

en las pacientes que cumplen estos criterios para disminuir la toxicidad, manteniendo la misma actividad (30). Dicho análisis se publica una vez empezado el estudio PRIMA por lo que solo un 35% de sus pacientes se pudo beneficiar de este ajuste, mientras que en el estudio PRIME todas las mujeres comenzaron con una dosis individualizada de inicio (25). En nuestra serie, de las 52 pacientes analizadas, 50 (96,2%) reciben el tratamiento con una dosis individualizada según estudio RADAR de 200 mg/día y dos (3,8%) comienzan a 100 mg/día por comorbilidades previas.

- **Toxicidades**

En la **tabla XI**, se comparan las principales toxicidades secundarias al niraparib objetivadas en nuestro centro frente a las descritas en los estudios fase III.

	PRIMA N = 484	PRIME N=255	HUMV N=52
Cualquier efecto adverso – n (%)	479 (99%)	253 (99,2%)	48 (92,3%)
Efecto adverso grado ≥ 3 – n (%)	353 (72,9%)	139 (54,5%)	8 (15,4%)
Efectos adversos hematológicos			
• Anemia – n (%)			
○ Cualquier grado	315 (65,1%)	146 (57,3%)	31 (59,6%)
○ Grado ≥ 3	153 (31,6%)	46 (18%)	2 (3,8%)
• Trombocitopenia – n (%)			
○ Cualquier grado	325 (67,1%)	133 (52,2%)	30 (57,7%)
○ Grado ≥ 3	192 (39,7%)	36 (14,1%)	6 (11,5%)
• Neutropenia – n (%)			
○ Cualquier grado	209 (43,2%)	167 (65,5%)	13 (25%)
○ Grado ≥ 3	103 (21,3%)	44 (17,3%)	3 (5,8%)
Efectos adversos no hematológicos:			
• Astenia – n (%)			
○ Cualquier grado	177 (36,6%)	71 (27,8%)	32 (61,5%)
○ Grado ≥ 3	11 (2,3%)	2 (0,8%)	2 (3,8%)
• Estreñimiento – n (%)			
○ Cualquier grado	202 (41,7%)	54 (21,2%)	16 (30,8%)
○ Grado ≥ 3	2 (0,4%)	0	0
• Naúseas – n (%)			
○ Cualquier grado	282 (58,3%)	114 (44,7%)	14 (26,9%)
○ Grado ≥ 3	6 (1,2%)	1 (0,4%)	0
• Vómitos – n (%)			
○ Cualquier grado	118 (24,4%)	52 (20,4%)	10 (19,2%)
○ Grado ≥ 3	4 (0,8%)	5 (2%)	0
• Insomnio – n (%)			
○ Cualquier grado	124 (25,6%)	80 (31,4%)	8 (15,4%)
○ Grado ≥ 3	5 (1%)	0	0
• Cefalea – n (%)			
○ Cualquier grado	133 (27,5%)	41 (16,1%)	6 (11,5%)
○ Grado ≥ 3	2 (0,4%)	0	0
Reducción de dosis – n (%)	347 (71,7%)	103 (40,4%)	17 (32,7%)
Interrupción de dosis – n (%)	389 (80,4%)	160 (62,7%)	25 (48,1%)
Discontinuación de tratamiento – n (%)	67 (13,8%)	17 (6,7%)	1 (1,9%)

Tabla XI: Comparación de la toxicidad del niraparib en nuestra muestra con los principales estudios de referencia.

En nuestro hospital se observa un menor porcentaje de efectos adversos, concretamente las toxicidades grado 3 o superiores. Y esta mejor tolerabilidad se confirma en todos los efectos adversos, a excepción de la astenia. Estos resultados pueden explicarse debido a que prácticamente todas las pacientes de la serie han recibido dosis individualizada de niraparib, mejorando la seguridad y tolerabilidad de las pacientes. También se observa que en nuestro análisis hay un menor porcentaje tanto de reducciones como de interrupciones de dosis respecto a los estudios pivotaes. Esta observación posiblemente también se derive de la dosis individualizada que motiva menos toxicidades y por lo tanto, menos retrasos y ajustes de dosis. En cuanto a las discontinuaciones definitivas del tratamiento, en nuestra serie solo una paciente tuvo que abandonar el tratamiento por toxicidad (trombocitopenia), aunque hay que destacar que esta paciente tenía ya una plaquetopenia basal secundaria a la quimioterapia recibida.

- **Eficacia**

La mediana de SLP de la población por ITT es de 9,1 meses, la del estudio PRIMA 13,8 meses y la del estudio PRIME alcanza los 24,8 meses. Estas diferencias pudieran justificarse fundamentalmente en la proporción de pacientes o tumores con mutación de BRCA1/2 incluida en cada uno de los estudios. Este subgrupo de especial buen pronóstico y respuesta a IPARP mejora las medianas de SLP de toda la población, y este subgrupo está muy poco representado en nuestra serie.

Si analizamos la población HRD, en el estudio PRIMA la mediana de SLP es 24,5 meses, en cambio tanto en el estudio PRIME como en nuestra serie no se ha alcanzado la mediana, en parte debido a un menor seguimiento. Nuestros datos confirman el especial buen pronóstico de los tumores que tienen inestabilidad genómica medido por las plataformas Myriad MyChoice® y Sophia®. Idénticos resultados se obtienen cuando se analizan el subgrupo de pacientes con mutación en BRCA1/2, y el subgrupo HRD (BRCAwt).

En la población HRP, la mediana de SLP es 8,4 meses en el estudio PRIMA y de 7,9 meses en nuestra serie. Claramente, este subgrupo, es el que peor respuesta a IPARP tiene y nuestros resultados van en la línea con lo evidenciado en los estudios pivotaes.

La **tabla XII** muestra los resultados de SG a los 24 meses de los 3 estudios. La mediana de SG no se ha alcanzado. Los resultados son similares a lo descrito, aunque merece la pena destacar la menor SG en la población HRD (BRCAwt) (43,8%) y la SG llamativamente alta en población HRP (87,5% a los 24 meses), respecto a lo comunicado en el estudio PRIMA. Desconocemos el por qué de la peor supervivencia del subgrupo HRD (BRCAwt), aunque el bajo de número de pacientes tratada impide sacar conclusiones.

Por otra parte, se confirma el especial buen pronóstico de la población con mutación en BRCA1/2 y llamativamente en el subgrupo HRP. Este hecho, puede justificarse por dos motivos: uno ya se ha mencionado y es que en un porcentaje no despreciable de pacientes el estado de HRD era desconocido (porque la

plataforma no estaba disponible, por muestra insuficiente o no concluyente) y posiblemente la población HRP esté “enriquecida” por población HRD. Por otra parte, cinco pacientes (9,62%) tratadas en HUMV tuvieron una progresión oligometastásica (definida como 5 o menos lesiones metastásicas con el resto de la enfermedad controlada). Estas pacientes se trataron con radioterapia corporal estereotáctica, o SBRT por sus siglas en inglés controlando la progresión por clones resistentes y pudieron proseguir con niraparib. Esto explicaría una peor mediana de SLP y una mejor SG del subgrupos HRP. Hasta hace poco, la radioterapia en el CO se había relegado a un papel paliativo. Sin embargo, en los últimos años se está empezando a valorar para estos contextos de progresión oligometastásica como parte de la estrategia multidisciplinar del tratamiento de este tipo de neoplasia. La SBRT se basa en aplicar altas dosis de irradiación sobre volúmenes pequeños de tejido con intención ablativa; proporcionando un mayor control local y siendo, en general, bien tolerada por los pacientes. En un estudio retrospectivo sobre la eficacia y la seguridad de esta técnica en CO, se observó 65,2% de respuestas completas de las lesiones irradiadas, 23,8% de respuestas parciales y un beneficio clínico del 96,4% (31).

En la **tabla XII** se compara los datos obtenidos en el análisis de supervivencia de nuestra muestra comparado con los estudios principales.

	PRIMA N = 487	PRIME N=255	HUMV N=52
Población analizada	Estadios III y IV con alto riesgo de progresión sin cirugías de entrada sin residuo tumoral independientemente de estado HRD	Estadios III y IV independientemente de residuo tumoral postquirúrgico y estado HRD	Estadios III y IV independientemente de residuo tumoral postquirúrgico y estado HRD
Mediana de tiempo de seguimiento, meses	41,6	27,5	23,6
Mediana de SLE, meses			
- Población ITT	13,8	24,8	9,1
- HRD (global)	24,5	No alcanzada	No alcanzada
- BRCAmut	31,5	*	No alcanzada
- HRD (BRCAwt)	19,4	16,6	No alcanzada
- HRP	8,4	*	7,9
Probabilidad de SG a los 24 meses (%)			
- Población ITT	84%	87,3%	76,1%
- HRD (global)	91%	89,3%	62,7%
- BRCAmut	*	*	83,3%
- HRD (BRCAwt)	*	*	43,8%
- HRP	81%	*	87,5%

Tabla XII: Análisis de supervivencia en comparación con los principales estudios.

En relación con la cinética de eliminación del marcador tumoral CA 125 medido por KELIM y su posible impacto en supervivencia, no se han podido sacar conclusiones, ya que su determinación no se ha podido realizar en todas las pacientes (exige 3 determinaciones del marcador en 100 días) y el número de pacientes de nuestra serie es limitado.

VIII. CONCLUSIONES

- A. Las características basales de las pacientes son similares a las descritas en los estudios PRIMA y PRIME, en cambio el porcentaje de tumores con mutaciones en BRCA1/2 y HRD (BRCAwt) es menor a lo descrito en los ensayos randomizados.
- B. La tolerabilidad de las pacientes tratadas con niraparib en HUMV es mejor que la descrita en los dos estudios randomizados, salvo la astenia que es más frecuente en nuestra serie. Las toxicidades grado 3 o superior son excepcionales, posiblemente por el ajuste de la dosis individualizada.
- C. La mediana de supervivencia de libre de progresión es de 9,1 meses (similar a otros estudios). La mediana de supervivencia global no se ha alcanzado. Destaca la menor SG en la población HRD (BRCAwt) (43,8% a los 24 meses) y la SG llamativamente alta en población HRP (87,5% a los 24 meses). Esta última pudiera explicarse por un porcentaje de tumores con HRD desconocido y el tratamiento con SBRT en progresiones oligometastásicas.
- D. En relación con la cinética de eliminación del marcador tumoral CA 125 medido por KELIM y su posible impacto en supervivencia, no se han podido sacar conclusiones, ya que su determinación no se ha podido realizar en todas las pacientes y el número de pacientes de nuestra serie es limitado.

IX. ANEXOS

Anexo I: Criterios ecográficos de IOTA (8)

Se valoran 5 criterios ecográficos de benignidad (B) y 5 de malignidad	
M1	Tumor sólido contornos irregulares
M2	Ascitis
M3	≥ 4 proyecciones papilares
M4	Tumor multilocular >10 cm con áreas sólidas
M5	Vascularización abundante
B1	Lesión unilocular
B2	Componente sólido <7 mm
B3	Sombra acústica
B4	Tumor multilocular >10 cm sin áreas sólidas
B5	Vascularización ausente
Maligno	≥ 1 criterio malignidad, no criterios benignidad
Benigno	≥ 1 criterio benignidad, no criterios malignidad
No clasificable	Ningún criterio de B o M o criterios de ambos grupos

Anexo II: Clasificación FIGO de estadificación de CO, trompa de Falopio y peritoneo y TNM (8)

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

Nx: Status ganglionar no evaluado; N0: Ausencia de metástasis ganglionares; N1: Metástasis ganglionares; Mx: Status metástasis a distancia no evaluado; M0: Ausencia de metástasis a distancia; M1: Metástasis a distancia

Anexo III: Dictamen favorable del CEIM



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, secretaria del **COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: **EXPERIENCIA CON NIRAPARIB EN PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER DE OVARIO**

TIPO DE ESTUDIO: **Proyecto de Investigación (Código interno: 2024.028)**

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se puede realizar el proyecto sin necesidad de obtener un consentimiento informado individualizado.

Este CEIm, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal **Paula Aguado Noya**

Como queda reflejado en el Acta: **2/2024 de 26/01/2024**

Lo que firmo en Santander,

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretaria del CEIm

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021;23(5):961-8.
2. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(4):280-304.
3. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian cancer: An integrated review. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(2):151-6.
4. Cabasag CJ, Fagan PJ, Ferlay J, Vignat J, Laversanne M, Liu L, et al. Ovarian cancer today and tomorrow: A global assessment by world region and Human Development Index using GLOBOCAN 2020. *Int J Cancer*. 2022;151(9):1535-41.
5. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(10):833-48.
6. Smith M, Pothuri B. Appropriate selection of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(6):887-903.
7. Las cifras del cáncer en España 2024 [Internet]. REDECAN. 2024 [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: [https:// www.redecan.org](https://www.redecan.org)
8. Domingo Del Pozo S, Leal VL, Coronado Martín PJ, García ÁT, Moreno GM, Luis J, et al. Cáncer de ovario 2022. *Prog Obstet Ginecol* 2022;65:90-131.
9. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 2019;12(1).
10. Just P-A. Clasificación histopatológica de los tumores ováricos. *EMC - Ginecol-Obstet*. 2023;59(2):1-17.
11. Foo T, George A, Banerjee S. PARP inhibitors in ovarian cancer: An overview of the practice-changing trials. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021;60(5):385-97.
12. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-505.
13. Recomendaciones estudio BRCA1/2 en cáncer de ovario: documento de consenso GEICO-SEOM [Internet]. SEOM. 2016 [citado 20 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.seom.org/publicaciones/consensos/180-Socios%20-%20Formaci%C3%B3n%20y%20Recursos/Consensos/105554-recomendaciones-estudio-brca12-en-cancer-de-ovario-documento-de-consenso-geico-seom>
14. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.

15. Piedimonte S, Kim R, Bernardini MQ, Atenafu EG, Clark M, Lheureux S, et al. Validation of the KELIM score as a predictor of response to neoadjuvant treatment in patients with advanced high grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2022;167(3):417-22.
16. Böhm S, Faruqi A, Said I, Lockley M, Brockbank E, Jeyarajah A, et al. Chemotherapy response score: Development and validation of a system to quantify histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(22):2457-63.
17. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-83.
18. Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2016;60:49-58.
19. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852-61.
20. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274-84.
21. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154-64.
22. Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):710-22.
23. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-402.
24. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2023;189(112908):112908.
25. Li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, et al. Treatment with niraparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(9):1230.
26. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol*. 2023;34(8):681-92.

27. Oaknin A, Guarch R, Barretina P, Hardisson D, González-Martín A, Matías-Guiu X, et al. Recommendations for biomarker testing in epithelial ovarian cancer: a National Consensus Statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(3):274-85.
28. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
29. Mirza MR, González-Martín A, Graybill WS, O'Malley DM, Gaba L, Stephanie Yap OW, et al. Prospective evaluation of the tolerability and efficacy of niraparib dosing based on baseline body weight and platelet count: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Cancer*. 2023;129(12):1846-55.
30. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, Ghatage P, Mahner S, Redondo A, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1784-92.
31. Macchia G, Lazzari R, Colombo N, Laliscia C, Capelli G, D'Agostino GR, et al. A large, multicenter, retrospective study on efficacy and safety of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in oligometastatic ovarian cancer (MITO RT1 study): A collaboration of MITO, AIRO GYN, and MaNGO groups. *Oncologist*. 2020;25(2):e311-20

XI. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a la Dra. Ana de Juan Ferré, directora de este trabajo y al Dr. Carlos López López, co-director, por haberme guiado y ayudado en este proceso. En especial a Ana, por las reuniones casi semanales, por todas las facilidades, por estar pendiente a mis mensajes sin importar día de la semana y hora y por las constantes palabras de ánimo.

Agradecer también a la Dra. Ana García Bolado del servicio de Radiodiagnóstico por colaborar en la parte de metodología respecto a las pruebas de imagen, y a la Dra. Paula Gutiérrez Mendez, Médico Interno Residente del servicio de Oncología Médica, por ayudarme con el cálculo de KELIM y la recogida de datos del CRS.

A mis padres, por todo el sacrificio y esfuerzo para que pudiese estudiar lo que quería y donde quería. A mis hermanos, por haberme inculcado la pasión por el mundo sanitario y ser los máximos responsables de haberme adentrado en él.

A mis amigas y a Alonso, por haber sido la mejor red de apoyo en estos 6 años y haber hecho de Santander hogar a pesar de estar a 400 kilómetros del mío.