



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOTECNOLOGÍA, MEDICINA
Y CIENCIAS BIOSANITARIAS**

TESIS DOCTORAL

**MOLECULAR SELECTION OF TARGETED THERAPY IN THE TREATMENT
OF EARLY RECURRENT OVARIAN CARCINOMA:
PERTUZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF
PLATINUM-RESISTANT OVARIAN CANCER**

**AUTOR
ANTONIO GONZÁLEZ MARTÍN**

**DIRECTOR
LUIS CHIVA DE AGUSTÍN**

2018, Pozuelo de Alarcón (Madrid)



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOTECNOLOGÍA, MEDICINA
Y CIENCIAS BIOSANITARIAS**

TESIS DOCTORAL

**SELECCIÓN MOLECULAR DE TERAPIA DIRIGIDA EN EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE OVARIO CON RECAÍDA PRECOZ:
PERTUZUMAB ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE OVARIO PLATINO-RESISTENTE**

**AUTOR
ANTONIO GONZÁLEZ MARTÍN**

**DIRECTOR
LUIS CHIVA DE AGUSTÍN**

2018, Pozuelo de Alarcón (Madrid)

AGRADECIMIENTOS

**A Dios,
por su Misericordia**

**A Mariola
A mis hijos, Marina, Javier y Eduardo**

A Luis y a Iñaki

INDICE

	Página
1. RESUMEN	6
2. SUMMARY	9
3. INTRODUCCION	12
3.1 Visión general del manejo inicial del cáncer de ovario	13
3.2 Visión general del tratamiento de la paciente con recaída de cáncer de ovario	16
3.2.1 Factores a considerar en el tratamiento de la paciente con recaída	17
3.2.2 Tratamiento sistémico de pacientes con recaída de cáncer epitelial de ovario	20
3.3 Manejo terapéutico de las pacientes con recaída platino-resistente (intervalo libre de tratamiento con platino -tTIp-inferior a 6 meses).	21
3.3.1 ¿Merece la pena administrar un tratamiento de quimioterapia en estas pacientes?	21
3.3.2 Tratamiento de quimioterapia en pacientes con TFIp inferior a 6 meses	22
3.3.3 Terapia anti-angiogénica	26
3.3.4 Abordaje integral de la paciente con recaída de cáncer de ovario platino-resistente (TFIp < 6 meses)	27
3.4 Relevancia de la familia de receptores HER (human epidermal growth factor receptor) en cáncer de ovario	28
3.4.1 La familia de receptores HER (Human Epidermal Growth Factor Receptor)	28
3.4.2 La familia de receptores HER en cáncer de ovario	29
3.5 Bases para la terapia anti HER3 en cáncer de ovario	31
3.5.1 HER3 como diana terapéutica	31
3.5.2 Pertuzumab	32
3.5.3 Pertuzumab en cáncer de ovario	33

	Página
4. OBJETIVOS	36
4.1 PENELOPE PARTE -1	38
4.2 PENELOPE PARTE -2	39
5. ARTICULOS PUBLICADOS	41
6. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN	43
6.1 Resultados de la parte-1 del ensayo PENELOPE / AGO OVAR 2.20 / ENGOT.OV.14	44
6.1.1. Exposición al tratamiento	46
6.1.2 Seguridad	47
6.1.3 Eficacia	48
6.2 Discusión de la parte-1 del ensayo PENELOPE / AGO OVAR 2.20 / ENGOT OV.14	50
6.3 Resultados de la parte-2 del ensayo PENELOPE / AGO OVAR 2.20 / ENGOT OV.14	52
6.3.1 Población de pacientes	52
6.3.2 Eficacia	56
6.3.3 Seguridad	61
6.3.4 Biomarcadores	63
6.3.5 Calidad de vida	64
6.4 Discusión de la parte-2 del ensayo PENELOPE / AGO OVAR 2.20 / ENGOT OV.14	67
6.4.1 ¿Porqué resultó PENELOPE un estudio negativo?	67
6.4.2 ¿Es realmente HER3 mRNA un biomarcador adecuado?	68
7. CONCLUSIONES	75
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
9. ANEXO	94

1. RESUMEN

1. RESUMEN

La familia de receptores de membrana HER tiene un papel relevante en la progresión del carcinoma de ovario mediante la activación de las vías de señalización intracelular de MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) y PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*) desencadenadas por la heterodimerización de los receptores, especialmente HER2-HER3, inducida por factores de crecimiento como heregulina. Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa impidiendo la dimerización del receptor HER2, lo que bloquea el efecto proliferativo inducido por la heterodimerización de HER2-HER3, especialmente en líneas celulares de cáncer de ovario platino-resistentes.

El estudio TOC3258g incluyó pacientes con cáncer de ovario en situación de recaída platino-resistente que fueron tratadas con gemcitabina en monoterapia asociada a pertuzumab o a placebo. Aunque no se observaron diferencias de eficacia en el global de las pacientes, un análisis exploratorio de biomarcadores mostraba que las pacientes con niveles bajos de HER mRNA tenían un especial peor pronóstico y obtenían un claro beneficio de la asociación de pertuzumab. Estudios preclínicos posteriores demostraron que la activación de las vías PI3K y MAPK, desencadenada por la heterodimerización de HER2-HER3 inducida por heregulina, producía un descenso en la expresión de HER3 mRNA que podía ser revertido por pertuzumab en líneas celulares de cáncer de ovario platino-resistentes.

Con el objetivo de validar la eficacia de pertuzumab, guiada por el biomarcador bajos niveles de HER3 mRNA en un estudio prospectivo fase III, se diseñó el estudio **PENELOPE (AGO-OVAR 2.20/ENGOT-0v14/GEICO)** que fue uno de los primeros estudios en cáncer de ovario platino-resistentes que basó la elección de pacientes en un biomarcador molecular.

La parte-1 del estudio PENELOPE fue un ensayo clínico no aleatorizado, cuyo objetivo principal fue valorar la seguridad y la tolerabilidad de la combinación de pertuzumab con topotecan (cohorte 1) o con paclitaxel (cohorte 2), en pacientes con cáncer de ovario platino-refractario o platino-resistente (intervalo libre de platino [TFI_p] < 6 meses), y bajos niveles de expresión de HER3 mRNA determinados por RT-PCR.

La principal conclusión de la parte-1 del ensayo PENELOPE fue que ambos regímenes de tratamiento, tanto pertuzumab-topotecan como pertuzumab-paclitaxel,

resultaron factibles y dentro del perfil de tolerabilidad esperable con el agente de quimioterapia acompañante de pertuzumab.

PENELOPE parte-2 fue un ensayo multicéntrico internacional aleatorizado prospectivo doble ciego y controlado con placebo, que investigó la asociación de pertuzumab (dosis de carga de 840 mg seguido de 420 mg cada 3 semanas) a un agente no platino en monoterapia elegido por el investigador (paclitaxel semanal, topotecan o gemcitabina) en pacientes con cáncer de ovario platino-resistentes seleccionadas por bajos niveles de expresión de HER3 mRNA y ≤ 2 líneas previas.

Aunque se observó una tendencia a mejor SLP (supervivencia libre de progresión) con la asociación de pertuzumab, especialmente con gemcitabina y paclitaxel, esta no alcanzó significación estadística (HR estratificado 0,74; 95% CI, 0.50-1.11; two-sided log-rank test, P=.14). La mediana de SLP fue de 4,3 meses con pertuzumab y quimioterapia, frente a 2,6 meses con placebo y quimioterapia.

Los resultados de los objetivos secundarios tampoco mostraron beneficio al añadir pertuzumab a quimioterapia en esta población de pacientes platino-resistentes, ni en términos de supervivencia global (HR estratificado 0.90 [95% CI, 0.61-1.32], p=0.60), ni en las tasas de respuesta global o de beneficio clínico. La combinación de pertuzumab y quimioterapia no impactó en la calidad de vida de las pacientes, salvo por un incremento de puntuación en la escala de diarrea consistente con el perfil de seguridad conocido de pertuzumab.

El ensayo PENELOPE no confirmó los prometedores datos que indicaban el beneficio de pertuzumab en pacientes con cáncer de ovario platino-resistente y baja expresión de HER3 mRNA como biomarcador, pero sí ha confirmado que estas pacientes presentan un pronóstico especialmente desfavorable.

El estudio PENELOPE demuestra que los biomarcadores predictivos de respuesta a fármacos obtenidos de análisis exploratorios y retrospectivos, deben ser validados en ensayos prospectivos y adecuadamente diseñados.

2. SUMMARY

2. SUMMARY

HER receptors family members have a significant role in the progression of ovarian cancer through the activation of intracellular signalling (MAPK and PI3K) induced by the heterodimerization, specially HER2-HER3, leaded by growth factors like heregulina. Pertuzumab is a humanized monoclonal antibody that blocks the dimerization of HER2 receptor, blocking the proliferative effect of HER2-Her3 dimerization in cell lines of platinum-resistant ovarian cancer (PROC).

The phase II randomized trial TOC3258g included patients with platinum-resistant ovarian cancer that were treated with gemcitabine and assigned to pertuzumab or placebo. Although there were no differences in efficacy, an exploratory analysis showed that patients with low level of expression of HER3 mRNA had an especial worse prognosis but obtained a clear benefit from pertuzumab. Preclinical studies showed that the activation of PI3K/MAPK pathways induced by HER2-HER3 heterodimerization leads to down-regulation of HER3 mRNA that could be reversed by pertuzumab in PROC cell lines.

PENELOPE (AGO-OVAR 2.20/ENGOT-0v14/GEICO) trial had a 2-part design and was a pioneer trial in platinum-resistant ovarian cancer that selected patient inclusion according to a specific biomarker

PENELOPE part-1 was a non-randomized run-in phase to assess the safety and tolerability of the combination of pertuzumab plus either topotecan (cohort 1) or paclitaxel (cohort 2), in PROC patients and low levels of HER3 mRNA determined by RT-PCR. The main conclusion of part-1 was that both regimens were feasible and no new safety signals were seen.

PENELOPE part-2 was a multicentre international randomized phase III trial that evaluated the addition of pertuzumab to chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian carcinoma with low tumor HER3 mRNA expression. After investigators' selection of the chemotherapy backbone (single-agent topotecan, weekly paclitaxel, or gemcitabine), patients with ≤ 2 prior lines were randomly assigned to also receive either placebo or pertuzumab (840-mg loading dose followed by 420 mg every 3 weeks).

Overall, 156 patients were randomly assigned. Adding pertuzumab to chemotherapy did not significantly improve independent review committee–assessed PFS for the primary analysis (stratified hazard ratio, 0.74; 95% CI, 0.50 to 1.11; P = .14; median PFS, 4.3 months for pertuzumab plus chemotherapy v 2.6 months for placebo plus chemotherapy). The effect on PFS favouring pertuzumab was more pronounced in the gemcitabine and paclitaxel cohorts. Secondary efficacy endpoints (overall survival, overall response rate and clinical benefit rate) were also consistent with primary endpoint. Pertuzumad did not impact in the quality of life, except for increased diarrhoea symptoms, consistent with the recognised pertuzumab safety profile.

The PENELOPE trial did not confirm the promising data of pertuzumab in patients with PROC and low HER3 mRNA expression as biomarker, but did the poor prognosis of this specific population.

Finally, PENELOPE clearly showed that predictive biomarkers obtained from exploratory and retrospective studies must be validated in prospective and well design clinical trials.

3. INTRODUCCION

3. INTRODUCCION

3.1- VISIÓN GENERAL DEL MANEJO INICIAL DEL CÁNCER DE OVARIO

El cáncer epitelial de ovario representa el 90% de los tumores malignos que ocurren en el ovario y supone un problema de salud importante dado que es la 5ª causa de muerte por cáncer en la mujer, y la 1ª causa de muerte por cáncer ginecológico en nuestro medio (Sant et al. 2015; Coburn et al. 2017)¹⁻².

Esta elevada mortalidad se debe a que la mayoría de pacientes (70- 80%) se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad, hecho que se relaciona con el retraso en el diagnóstico motivado por la falta de especificidad de los síntomas al debut de la enfermedad, y por la ausencia de métodos eficaces de diagnóstico precoz (Jacobs et al. 2016)³. En consonancia, el factor pronóstico más importante en cáncer de ovario es el estadio de acuerdo con la clasificación de FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), que es una estadificación quirúrgica revisada recientemente en 2014 (Mutch and Prat. 2014)⁴.

Hoy día, no podemos considerar el cáncer epitelial de ovario como una única enfermedad.

Basándonos en características morfológicas, inmuno-histoquímicas y moleculares podemos identificar **5 tipos histológicos principales** (Prat. 2012)⁵:

- 1) Carcinoma seroso de alto grado (70-80%)
- 2) Carcinoma endometriode (10%)
- 3) Carcinoma de células claras (10%)
- 4) Carcinoma mucinoso (3%)
- 5) Carcinoma seroso de bajo grado (menos del 5%).

Además de la diferente apariencia morfológica e histológica, los diferentes subtipos tienen un diferente comportamiento clínico y pronóstico.

Los tumores serosos de bajo grado, mucinosos y de células claras suelen presentarse mayoritariamente en estadios iniciales (etapas I y II) mientras que los subtipos endometriode de alto grado y especialmente el seroso de alto grado suelen aparecer en etapas avanzadas (estadios III y IV de FIGO). Con respecto al pronóstico, dentro de las etapas III y IV, que son las que presentan un peor pronóstico en todos los subtipos, las histologías mucinosa o de células claras se asocian a peor supervivencia.

Pero más allá de estas diferencias, entre los distintos subtipos subyacen también diferentes alteraciones moleculares que explican el diferente comportamiento clínico y que además son motivo actual del desarrollo de terapias dirigidas (Bast et al. 2009; Kurman and Shih. 2016)⁶⁻⁷.

Uno de los subtipos que se encuentra mejor caracterizado es el carcinoma seroso de alto grado, que a su vez es el tipo histológico más frecuente y representa el 80% de los tumores avanzados.

El proyecto TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) realizó un análisis genómico masivo en más de 400 tumores serosos de alto grado que ha permitido conocer con detalle las alteraciones moleculares subyacentes en este tipo de tumor (The Cancer Genome Atlas Research Network. 2011)⁸.

Cabe destacar que un 95% de las pacientes presentan una mutación de p53 y que hasta el 50% tienen un déficit en los genes implicados en la recombinación homóloga, que es el sistema de reparación de la rotura de doble cadena de DNA. Este último aspecto tiene especial relevancia por un doble motivo:

Por una parte, incluye las mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA 2 (aproximadamente un 20% de pacientes con tumores serosos de alto grado tiene mutación de alguno de los dos genes: 15% germinal y 5% somática) que son responsables del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario y, por otro lado, actualmente disponemos de terapias dirigidas eficaces para estas pacientes con inhibidores de PARP (*poly ADP ribose polymerase*).

El manejo de una paciente con sospecha diagnóstica de cáncer de ovario requiere la valoración inicial por un equipo multidisciplinar adecuadamente cualificado.

CIRUGIA - La primera intención terapéutica en cáncer de ovario avanzado debe ser una cirugía citorreductora de máximo esfuerzo con el objetivo de dejar a la paciente sin enfermedad residual macroscópica, lo que se denomina **citoreducción óptima**.

La relevancia de la cirugía inicial radica en que el volumen de enfermedad residual tras dicha intervención es el factor pronóstico más importante en cáncer de ovario avanzado, hasta el punto que la supervivencia a 5 años para las pacientes sin enfermedad residual (citoreducción óptima) puede ser el doble que la obtenida en pacientes en las que queda enfermedad residual (60% vs 25-35%) (Du Bois et al. 2009)⁹.

La cirugía necesaria para obtener la citoreducción completa suele ser compleja y requiere de una formación especializada para la realización de procedimientos

específicos, entre los que se incluyen una linfadenectomía retroperitoneal y pélvica, la resección de segmentos de intestino, colon o recto con su correspondiente reanastomosis, la extirpación del peritoneo en varias localizaciones o incluso en su totalidad, y la resección de enfermedad en localizaciones específicas como diafragma, bazo o hígado (Querleu et al. 2016; Chiva et al. 2017)¹⁰⁻¹¹.

Por ello, se recomienda que las pacientes sean intervenidas por ginecólogos con el adecuado nivel de entrenamiento o equipos multidisciplinares bien integrados, ya que se dispone de evidencias que indican que las pacientes intervenidas por equipos especializados obtienen una mayor tasa de citorreducción óptima y de supervivencia (Du Bois et al. 2009; Dahm-Kähler et al. 2016)¹²⁻¹³.

TRATAMIENTO MEDICO COMPLEMENTARIO- Las pacientes con cáncer de ovario avanzado deben recibir un tratamiento médico complementario tras la cirugía, incluso aquellas pacientes en las que se consiga una citorreducción completa u óptima.

El carcinoma epitelial de ovario avanzado es una enfermedad que se considera quimiosensible en la medida en que la tasa de respuesta a quimioterapia basada en platino se sitúa por encima del 70%, especialmente en las pacientes con carcinoma seroso de alto grado o portadoras de una mutación en BRCA 1/2.

El **tratamiento de quimioterapia** esencial del cáncer epitelial de ovario avanzado consiste en una combinación de paclitaxel 175 mg/m² y carboplatino AUC 5-6 administrados por vía intravenosa cada 3 semanas por 6 ciclos (Karam et al. 2017)¹⁴.

Además de este esquema básico, en la *5th Ovarian Cancer Consensus Conference* desarrollada por el *Gynecologic Cancer InterGroup* (OCCC) se aceptaron como regímenes alternativos válidos de tratamiento:

- La administración de paclitaxel en un esquema semanal de dosis densa asociado a carboplatino cada 3 semanas,
- Un régimen de quimioterapia intraperitoneal como el usado en el ensayo clínico GOG-172,
- La asociación de bevacizumab a paclitaxel y carboplatino seguido de bevacizumab como tratamiento de mantenimiento, sobre la base de que se disponía de al menos un ensayo clínico que había demostrado superioridad frente a un esquema basado en platino y paclitaxel (Karam et al. 2017)¹⁰; (Katsumata et al. 2013; Chan et al. 2016; Armstrong et al. 2006; Tewari et al. 2015; Perren et al. 2011; Burger et al. 2011; Oza et al. 2015)¹⁴⁻²¹

En aquellas pacientes que, tras la valoración por un equipo quirúrgico cualificado, se considere poco probable la obtención de una citorreducción óptima en la cirugía primaria, se recomienda comenzar por quimioterapia (denominada **quimioterapia neoadyuvante**) y tratar de intervenir a la paciente tras 3 ciclos de tratamiento, mediante la que se denomina una cirugía de intervalo (Karam et al. 2017)¹⁴; (Vergote et al. 2010; Kehoe et al. 2015)²²⁻²³

3.2- VISIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO DE LA PACIENTE CON RECAÍDA DE CÁNCER DE OVARIO

A pesar de un adecuado tratamiento inicial del cáncer epitelial de ovario avanzado, entre un 50 % y un 90% de las pacientes desarrollarán una recaída en los primeros 5 años tras el diagnóstico dependiendo de diversos factores: El estadio FIGO inicial, el volumen de enfermedad residual tras la cirugía y el empleo de quimioterapia neoadyuvante.

El tratamiento de pacientes con recaída de la enfermedad representa un gran reto tanto para la paciente como para el clínico, debido a la heterogeneidad tanto de la propia enfermedad como de las distintas situaciones clínicas, y sobre todo porque nos enfrentamos a una situación incurable en la mayoría de los casos.

Aunque afortunadamente en los últimos años ha aumentado el número de opciones de tratamiento, (lo que nos permite no sólo aspirar a la paliación de la paciente sino a aumentar de forma significativa los periodos de supervivencia libre de enfermedad e incluso de supervivencia global), aún nos enfrentamos a un gran número de necesidades no cubiertas en el tratamiento de la paciente con recaída, por lo que es esencial la investigación clínica de nuevas estrategias de tratamiento y nuevos fármacos.

En ocasiones el único dato de recaída consiste en el ascenso del marcador tumoral CA-125 mientras que la paciente se encuentra asintomática, sin evidencia de enfermedad clínica ni en las exploraciones radiológicas convencionales. El ascenso del CA-125 puede preceder a la recaída clínicamente detectable en una media de 2 a 6 meses, y hoy por hoy no existe evidencia de que iniciar un tratamiento de quimioterapia antes de que se detecte clínicamente la enfermedad suponga un beneficio en la supervivencia para las pacientes (Rustin et al. 2010)²⁴

3.2.1 Factores a considerar en el tratamiento de la paciente con recaída.

Debemos considerar varios factores a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado para la paciente. Estos factores fueron recientemente revisados en la 5th *Ovarian Cancer Consensus Conference* (5th OCCC) y se exponen a continuación (Wilson et al. 2017)²⁵:

1. Intervalo libre de tratamiento (Treatment-free interval –TFI-):

Un hecho bien conocido desde principios de la década de los 90 es que a mayor intervalo libre de platino mayor es la probabilidad de volver a responder a un esquema basado en platino, así como mayor es la supervivencia libre de progresión alcanzada tras el tratamiento y mayor la supervivencia global.

En base a esta observación, el intervalo libre de platino, definido como el tiempo que transcurre entre la fecha de la última dosis de platino y la fecha de recaída de la paciente, se ha empleado clásicamente para clasificar y definir a las pacientes con recaída de cáncer de ovario. De hecho, en la 4th OCCC de 2010 (Stuart et al. 2011)²⁶, se definieron y nombraron cuatro grupos de pacientes en recaída de acuerdo al intervalo libre de platino (ILP), y por tanto de la probabilidad de volver a responder a un esquema con platino: 1) ILP menor de 1 mes (platino-refractaria); 2) ILP 1-6 meses (platino-resistente); 3) ILP 6-12 meses (parcialmente-sensible a platino), y 4) ILP > 12 meses (platino sensible).

Sin embargo, esta clasificación tiene limitaciones importantes.

Por una parte, dado que la recaída de cáncer de ovario ocurre de forma continua y no es un evento dicotómico, esta clasificación está sujeta a la variabilidad dependiente del esquema de visitas, así como del tipo de pruebas realizadas en el seguimiento (CA-125, TAC, PET-TAC...) y de las fechas de citación de las mismas. Por otro lado, hay otros factores más allá del ILP que pueden influir en la potencial sensibilidad o resistencia a platino y que no se contemplan en dicha clasificación, como por ejemplo el estado mutacional de BRCA.

Por todo ello, el 5th OCCC ha recomendado que se valoren las pacientes de acuerdo a un concepto más amplio definido como intervalo libre de tratamiento (*treatment-free interval*, TFI), no como una variable dicotómica si no como una variable continua, y que se contemplen otras opciones además del platino:

- TFIp: Platino
- TFI_{np}: No platino
- TFI_b: Biológico

2. Estado de mutación de BRCA.

Las pacientes que presentan una mutación germinal de BRCA tienen mayor tasa de respuesta a esquemas basados en platino en la recaída así como un mayor intervalo libre de tratamiento y supervivencia global tras dicho tratamiento (Tan et al. 2008)²⁷. Además, hasta ahora es el único test genómico validado para la estratificación de pacientes en ensayos clínicos y el único biomarcador validado de respuesta a inhibidores de PARP (*poly ADP ribose polymerase*).

3. Subtipo histológico.

Como se ha citado previamente, el carcinoma epitelial de ovario es una entidad heterogénea que incluye 5 subtipos histológicos diferentes con distinto pronóstico y distinta tasa de respuesta a quimioterapia. Por ello, es esencial un adecuado diagnóstico histológico pues algunos subtipos se pueden beneficiar de tratamientos específicos, como la administración de hormonoterapia en los tumores serosos de bajo grado o el empleo de esquemas basado en 5-FU y oxaliplatino en los tumores mucinosos.

4. Tipo de tratamiento previo y resultado del mismo.

Se debe considerar el tipo de tratamiento previo y el resultado obtenido, incluyendo la quimioterapia, terapia antiangiogénica o los inhibidores de PARP. Como ejemplo, ya se ha citado que la capacidad de respuesta a un régimen de platino en la recaída está asociada a la calidad de la respuesta obtenida con un tratamiento previo con platino así como la duración de la misma.

5. Número de líneas de tratamiento previo.

En línea con el punto anterior, también es muy relevante conocer el número de líneas previas de tratamiento. Hoy día consideramos que las pacientes con más de 3 líneas previas representan un grupo de enfermas con una necesidad médica no cubierta, para las que se requieren tratamientos específicos. Además, desde el punto de vista clínico las pacientes con múltiples líneas de tratamiento tienen mayor riesgo de toxicidad hematológica y suelen requerir adecuación de dosis de tratamientos estándar en líneas avanzadas.

6. Volumen tumoral.

Este factor hace referencia a la extensión y localización de la enfermedad en la recaída, y puede influir en el planteamiento a la paciente de una potencial cirugía de rescate o segunda cirugía citorréductora.

Recientemente se han presentado datos preliminares del estudio DESKTOP-III liderado por el grupo AGO, que incluyó pacientes con una primera recaída de cáncer de ovario y un ILP mayor de 6 meses que cumplieran los 3 criterios de AGO para predecir potencial reseccabilidad completa (ECOG 0, haber obtenido citorreducción óptima en la cirugía primaria y un volumen de ascitis limitado < 500 ml).

En este estudio se han aleatorizado 407 pacientes, a citorreducción secundaria seguida de un esquema basado en platino o a tratamiento de quimioterapia basado en platino exclusivamente. Los resultados preliminares muestran que se obtiene una citoreducción completa en el 72,5% de pacientes, lo que confirma el valor predictivo de los criterios de AGO, y un incremento en la supervivencia libre de progresión de 5,6 meses (19.6 vs 14 meses; RR 0.66, CI 95% 0,52-0,83; $p < 0,001$) (Du Bois et al. 2017)²⁸.

7. Factores dependientes de la paciente.

Por último y no menos importante, hay un número de factores que están relacionados con la paciente y que pueden modular la elección del tratamiento:

a) Tipo y presencia de síntomas: La presencia de síntomas relacionados con la enfermedad, como ascitis o dolor abdominal que estén deteriorando a la paciente, puede orientarnos a seleccionar un tratamiento con mayor posibilidad de respuesta si no estuviera contraindicado. Por ejemplo, el empleo de bevacizumab en estas pacientes se asocia a un incremento de la tasa de respuesta de un 20% frente a la quimioterapia sola, y es especialmente eficaz en pacientes con ascitis. Por el contrario, estaría contraindicado en paciente con cuadros de obstrucción intestinal.

b) Estado general de la paciente medida con la escala ECOG.

c) Toxicidad residual tras líneas de tratamiento previas: La presencia de toxicidad residual tras líneas previas puede limitar el uso de nuevo de algún fármaco potencialmente útil en la recaída. Este es el caso, por ejemplo, de la imposibilidad de volver a usar paclitaxel en pacientes con neuropatía residual severa.

d) Co-morbilidades de las paciente: Este punto es especialmente importante en las pacientes ancianas pues puede limitar el empleo de algunos fármacos. En el 5th OCCO se reconoce que las pacientes ancianas y/o frágiles representan un grupo especial para el que se requieren ensayos clínicos específicos.

e) Preferencias y expectativas de la paciente: Este es un elemento esencial a la hora de plantear un tratamiento de la recaída, pues nos puede definir una u otra opción dependiendo de la aceptación de la paciente a determinados efectos secundarios o riesgos del tratamiento.

3.2.2 Tratamiento sistémico de pacientes con recaída de cáncer epitelial de ovario.

El *tratamiento basado en platino* se considera el tratamiento de referencia en la recaída del cáncer de ovario. Sin embargo, aún no disponemos de un biomarcador que sea predictivo de la respuesta a platino.

De acuerdo con el 5th OCCC, para aquellas pacientes que se consideran candidatas de nuevo a tratamiento con platino, se pueden valorar tres opciones, dependiendo del número de líneas previas, el uso previo de bevacizumab, la presencia de mutación de BRCA y la accesibilidad al fármaco:

- Combinación basada en platino.
- Combinación basada en platino con un agente anti-angiogénico aprobado.
- Combinación basada en platino seguido de tratamiento de mantenimiento con un inhibidor de PARP autorizado.

Por el contrario, en las pacientes para las que no se considera que un esquema basado en platino sea una opción adecuada, se recomienda una *terapia sin platino*, bien como agente único o en combinación. Este grupo suele incluir habitualmente aquellas pacientes que han progresado durante un tratamiento basado en platino, pacientes con intervalo libre de tratamiento basado en platino (TFlp) corto, al menos menor de 6 meses basado en criterios clínicos y/o radiológicos de progresión, y en pacientes con alergia significativa a platino.

El 5th OCCC ha supuesto un cambio significativo en el paradigma de la elección de tratamiento para las pacientes con cáncer de ovario.

Bajo el paradigma anterior, la terapia se seleccionaba en función de intervalo libre de platino (ILP) que permitía diferenciar dos grupos dicotómicos (platino-sensible vs platino-resistente) siguiendo la “regla de los 6 meses de ILP”.

Sin duda este criterio tiene sus ventajas, entre ellas la simplicidad, el amplio uso en la clínica y que es reproducible en distintos ensayos clínicos. Sin embargo, este sistema presenta debilidades muy relevantes en la medida en que está basado en observaciones retrospectivas de estudios realizados en instituciones únicas, en que usa un punto de corte arbitrario en 6 meses, y principalmente en que hay varios factores previamente citados que afectan al ILP, pero no a la sensibilidad a platino, como por ejemplo el volumen de enfermedad residual tras la cirugía primaria, la

frecuencia y el método empleado de seguimiento , o la presencia de mutación de BRCA.

Sin duda, en la era actual de la medicina molecular, es preciso identificar factores predictivos de respuesta a platino más precisos que el ILP, así como definir una nueva clasificación de la recaída que integre factores biológicos. Mientras, en el 5th OCCO se identifican los 3 perfiles de pacientes previamente referidos para los que un esquema con platino no es una buena opción.

3.3- MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS PACIENTES CON RECAÍDA PLATINO-RESISTENTE (INTERVALO LIBRE DE TRATAMIENTO CON PLATINO -TFIP- INFERIOR A 6 MESES)

Las pacientes que presentan una progresión precoz tras completar un tratamiento basado en platino se caracterizan por tener generalmente muy mal pronóstico, no ser candidatas habitualmente a un tratamiento basado en platino, y atisbar una expectativa de vida inferior a 12 meses. Por esta razón, el control de síntomas, minimizar los efectos adversos y mantener la calidad de vida de la paciente son los principales objetivos del tratamiento.

3.3.1 ¿Merece la pena administrar un tratamiento de quimioterapia en estas pacientes?

La primera cuestión que nos debemos plantear ante una paciente con recaída con ILP inferior a 6 meses, clásicamente considerada platino-resistente, es si merece la pena algún tratamiento sistémico o si es preferible limitarnos a implementar un buen plan de cuidados de soporte.

Realmente ningún estudio ha comparado la aplicación de cuidados de soporte frente a cuidados de soporte asociados a quimioterapia en este contexto.

Sin embargo, dos ensayos aleatorizados demostraron que incluso un tratamiento con un agente de quimioterapia discretamente activo es capaz de prolongar la supervivencia en comparación con un agente de quimioterapia que carezca de actividad (Meier et al. 2009; Vergote et al. 2009)²⁹⁻³⁰.

Recientemente se ha publicado un estudio fase III desarrollado por el Grupo Nórdico que comparaba tamoxifeno frente a quimioterapia en pacientes con recaída de cáncer de ovario considerada platino resistente.

Se aleatorizaron 238 pacientes con un ratio 2:1 a quimioterapia (156 pacientes, 70 a paclitaxel semanal y 86 a doxorubicina liposomal pegilada –PLD-) o a Tamoxifeno (82

pacientes) entre marzo de 2002 y diciembre de 2007. Ambas poblaciones resultaron relativamente homogéneas, aunque una comparación de las características basales en cuanto a EGOG, tipos de progresión (durante quimioterapia, menos de 3 meses o entre 3-6 meses tras tratamiento previo con platino) y número de líneas de tratamiento previo (1 vs 2 vs 3 ó más líneas), parece indicar que la población que recibió quimioterapia podría tener peor pronóstico.

La mediana de SLP (supervivencia libre de progresión) con tamoxifeno fue de 8.3 semanas (95% CI, 8.0–10.4) comparada con 12.7 semanas (95% CI 9.0–16.3) en el brazo de quimioterapia, lo que corresponde a un RR de 1.54 (95% CI, 1.16–2.05; log-rank $p < 0.003$). Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en la mediana de supervivencia global (SG) que resultó 44.9 semanas (95% CI, 31.1–57.7) en la rama de tamoxifeno y 46.9 semanas (95% CI, 37.1–51.0) en la rama de quimioterapia (HR 1.10; 95% CI, 0.82–1.47; log-rank $P = 0.53$).

Con respecto a la calidad de vida, las pacientes que recibieron quimioterapia experimentaron mayor toxicidad hematológica y no-hematológica, así como un deterioro en las escalas de medición de la función social y física durante el tratamiento. Por otro lado, no hubo diferencias en la proporción de pacientes que presentó mejoría de los síntomas gastrointestinales, ni siquiera en el grupo de pacientes con mayor carga de síntomas al inicio del tratamiento, lo que sugiere que la quimioterapia no es mejor que el tamoxifeno para aliviar estos síntomas (Lindemann et al. 2017)³¹.

Aunque este ensayo tiene varias limitaciones relevantes, como la diferencia mencionadas en las características basales de las pacientes o que el objetivo de calidad de vida no estaba bien definido en el protocolo, aporta datos relevantes a la hora de asesorar a una paciente con recaída de cáncer de ovario platino-resistente.

3.3.2 Tratamiento de quimioterapia en pacientes con TFlp inferior a 6 meses

Algunos ensayos clínicos han comparado la poliquimioterapia frente a la monoterapia en pacientes con recaída precoz, sin que se haya demostrado ninguna diferencia significativa en términos de supervivencia libre de progresión o supervivencia global (**Tabla 1**). Sin embargo, los esquemas de poliquimioterapia se asociaron a un incremento en la toxicidad, especialmente la toxicidad hematológica (Torri et al. 2000; Bolis et al. 1999; Buda et al. 2004; Sehouli et al. 2008; Monk et al. 2010)³²⁻³⁶.

Dado que la calidad de vida es el principal objetivo al tratar esta población de pacientes de mal pronóstico, la primera conclusión que alcanzamos es que el

tratamiento de pacientes con TFIp menor a 6 meses (platino-resistentes) debe basarse en monoterapia secuencial.

Varios agentes no-platino han demostrado una actividad discreta pero inequívoca en pacientes con TFIp < 6 meses (recaída platino-resistente). Se han comunicado tasas de respuesta del 10-15% y medianas de supervivencia de 9-12 meses en ensayos clínicos aleatorizados con paclitaxel, topotecan, doxorubicina liposomal pegilada (PLD) oxaliplatino, y gemcitabina (Ten Bokkel et al. 1997; Gordon et al. 2009; O'Byrne et al. 2002; Vermorken et al. 2001; Ferrandina et al. 2008; Mutch et al. 2007; Sehouli et al. 2011)³⁷⁻⁴³. Sin embargo, ninguno de estos ensayos aleatorizados ha mostrado que algún agente sea superior en términos de eficacia (**Tabla 2**), y la selección de tratamiento debe basarse en la toxicidad esperada de los agentes disponibles, la conveniencia de administración y la preferencia de la paciente.

Tabla 1. Tratamiento de poliquimioterapia frente a monoterapia no-platino en pacientes con recaída precoz (TPIp < 6 meses, platino-resistentes)

Esquema [Autor]	N	TR (%)	Med. TTP (meses)	Med. SG (meses)	G 3-4 Neutropenia**
Paclitaxel	116	54	7.5 m	12 m	7 %
Paclitaxel+Doxorubicina [Torri et al] ³²	118	52	6.6 m	14 m	24%
Paclitaxel	40	17.1	-	9 m	24.4 %
Paclitaxel+Epirubicina [Bolis et al] ³³	41	34.2	-	13 m	45 %
Paclitaxel	106	37	6 m	14 m	18.2 %
Paclitaxel+Epirubicina [Buda et al] ³⁴	106	47	6 m	12 m	37.4 %
Topotecan	178	27.8	7 m	17.2 m	51%
Topotecan+etoposido	177	36.1	7.8 m	17.8 m	61%
Topotecan+gemcitabina [Sehouli et al*] ³⁵	147	31.6	6.3 m	15.2 m	32%
PLD	117	-	3.7 m	-	22.5%
Trabectedina+PLD [Monk et al] ^{36***}	115	-	4 m	-	62.8%

Med: Mediana; TTP: Tiempo a progresión; SG: Supervivencia Global.

*El estudio de Sehouli et al también incluyó pacientes platino-sensibles.

** Los datos del estudio de Sehouli et al corresponden a leucopenia.

***Análisis de subgrupos del estudio OVA-301.

Tabla 2. Ensayos clínicos con agente único no-platino en pacientes con recaída precoz (TFIp < 6 meses, platino-resistentes).

Autor	Agente	N	TR (%)	TTP (semanas)	SG (semanas)
Ten Bokkel	Topotecan	112 (60 PR)	13,3 %	23*	61*
Huinink ³⁷	Paclitaxel	114 (59 PR)	6,7 %	14*	43*
p=0.002					
Gordon ³⁸	Topotecan	235 (124 PR)	8 %	13.6	41
	PLD	239 (130 PR)	16 %	9,1	35
O'Byrne ³⁹	PLD	106 (60% PR)	19 %*	22*	46.7*
	Paclitaxel	107 (63% PR)	24 %*	22*	56*
Vermorken ⁴⁰	Oxaliplatin	79 (51 PR)	3,9 %	-	-
	Topotecan	79 (53 PR)	5,7 %	-	-
Ferrandina ⁴¹	PLD	76 (43 PR)	16 %*	16*	56*
	Gemcitabina	77 (43 PR)	29 %*	20*	51*
Mutch ⁴²	PLD	96	6.1 %	3.6 m	12.7 m
	Gemcitabina	99	8.3 %	3.1 m	13.5 m
Sehouli ⁴³	Topotecan	97	14.4 %	4.4 m	9.6 m
	Topotecan	97	7.2 %	3.0 m	9.3 m
	weekly				

* Resultados de toda la población (platino-resistente y platino-sensible)

TR: Tasa de respuesta; TTP: Tiempo a progresión; SG: Supervivencia Global;

PR: Platino-resistente; PLD: doxorubicin liposomal pegilada; m: meses.

3.3.3 Terapia antiangiogénica

El único agente anti-angiogénico aprobado para el tratamiento de cáncer de ovario platino-resistente (TFIp < 6 meses) es bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-A).

AURELIA fue un ensayo fase III que evaluó la asociación de bevacizumab a quimioterapia con agente único no-platino (paclitaxel semanal, PLD o topotecan a elección del médico que trataba a la paciente) frente a quimioterapia sola en pacientes con recurrencia platino resistente (TFIp < 6 meses), tras una primera o segunda línea de tratamiento.

La asociación de bevacizumab generó un incremento de SLP que resultó estadísticamente significativo y clínicamente relevante (3.4 meses vs 6.7 meses, RR 0.48; CI 95% 0.38-0.60), así como un aumento significativo en la tasa de respuestas objetivas (30,9% vs 12,6%) (Pujade-Laurine et al. 2014)⁴⁴. Además, bevacizumab incrementó la proporción de pacientes que obtenían una mejoría significativa de los síntomas abdominales y gastrointestinales referidos por las pacientes (Stockler et al. 2014)⁴⁵.

A continuación se publicaron dos análisis exploratorios relevantes que mostraron lo siguiente: 1) que las pacientes de más de 65 años obtuvieron el mismo beneficio en términos de tasa de respuesta y de SLP que las pacientes de menos de 65 años, pero con mayor tasa de hipertensión grado 3; (Sorio et al. 2017)⁴⁶ y 2) que la combinación de paclitaxel semanal y bevacizumab produjo unas tasas de eficacia muy relevantes en forma de tasa de respuesta (53,3%), mediana de SLP (10,4 meses) y supervivencia global (22,4 meses) (Poveda et al. 2015)⁴⁷.

A modo de conclusión, en pacientes con recaída platino-resistente de cáncer de ovario (TFIp < 6 meses) candidatas a un tratamiento de quimioterapia paliativa, la combinación de bevacizumab con un agente único no platino, preferentemente paclitaxel semanal si es posible, debe ser considerado el tratamiento de elección si la paciente no ha sido expuesta previamente a bevacizumab y si no presenta contraindicación para este agente anti-angiogénico.

3.3.4 Abordaje integral de la paciente con recaída de cáncer de ovario platino-resistente (TFIp < 6 meses)

Una vez revisadas las opciones de tratamiento convencional de las pacientes con recaída platino-resistente de cáncer de ovario, surgen dos grandes consideraciones adicionales. La primera es que estas pacientes tienen un pésimo pronóstico con una SLP de unos 3 meses y una SG no superior a 12 meses, por lo que representan una necesidad médica no cubierta.

Esto nos lleva a concluir que siempre que sea posible, y la paciente esté en buena condición física, se debe ofrecer la participación en ensayos clínicos con nuevos fármacos o con nuevas estrategias terapéuticas. En esta línea, resulta especialmente relevante el desarrollo de ensayos clínicos en los que las pacientes sean seleccionadas por algún biomarcador o alteración molecular que sea la diana del tratamiento. La segunda consideración de extrema relevancia, es que la atención de enfermas con recaída platino resistente debe centrarse en la calidad de vida de la paciente.

Ambas consideraciones nos llevan a adoptar medidas concretas en el manejo asistencial de las pacientes y en el desarrollo de los ensayos clínicos.

Por un lado, se deben integrar precozmente los cuidados paliativos en el tratamiento de las pacientes platino-resistente.

En este sentido, existen evidencias de que esta estrategia se asocia a un incremento de la supervivencia global en pacientes con otros procesos neoplásicos como el carcinoma de pulmón no microcítico (Temel et al. 2010)⁴⁸. Pero además, varios estudios en pacientes con cáncer de ovario en el final de la vida han mostrado que la tasa de mujeres en las que se integró los cuidados paliativos no es óptima (45% no fueron remitidas a unidades específicas), y que un porcentaje significativo de pacientes recibió en los últimos 30 días de la vida cuidados médicos agresivos (25% aproximadamente), ingreso en UCI (hasta un 15%) o tratamientos de quimioterapia (hasta un 10%).

Estos datos indican claramente que estas pacientes no fueron valoradas por un equipo de cuidados paliativos que planificara adecuadamente el acompañamiento médico en el final de la vida (Utsumi et al. 2017; Taylor et al. 2016; Wright et al. 2014)⁴⁹⁻⁵¹.

Para finalizar, la otra medida importante en el manejo de pacientes con enfermedad platino-resistente es el diseño de ensayos clínicos centrados en la paciente con la

integración de herramientas adecuadas para evaluar y comunicar la calidad de vida percibida por el paciente, lo que también se denomina *patient-reported outcome* (PRO). En la 5th OCCC quedó claramente establecido que el objetivo principal de los ensayos para pacientes con TFlp < 6 meses debe ser la supervivencia global, y que sólo se acepta la SLP si es adecuadamente apoyada por otros objetivos como los PRO (*patient reported outcome*) o el TUDD (*time until definitive deterioration*) (Wilson et al. 2017)⁵². En este sentido, el 5th OCCC realizó recientemente una serie de recomendaciones de cómo integrar, analizar y comunicar los PRO en los ensayos clínicos de pacientes con cáncer de ovario (Joly et al. 2017)⁵³.

3.4- RELEVANCIA DE LA FAMILIA DE RECEPTORES HER (HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR) EN CÁNCER DE OVARIO

3.4.1 La familia de receptores HER (Human Epidermal Growth Factor Receptor)

La familia del *human epidermal growth factor receptor* (HER) facilita y estimula numerosos procesos intracelulares incluyendo el crecimiento, la proliferación y la supervivencia. Por ello, la sobre-expresión de los receptores de esta familia se asocia habitualmente a tumores en estadios más avanzados y con peor pronóstico.

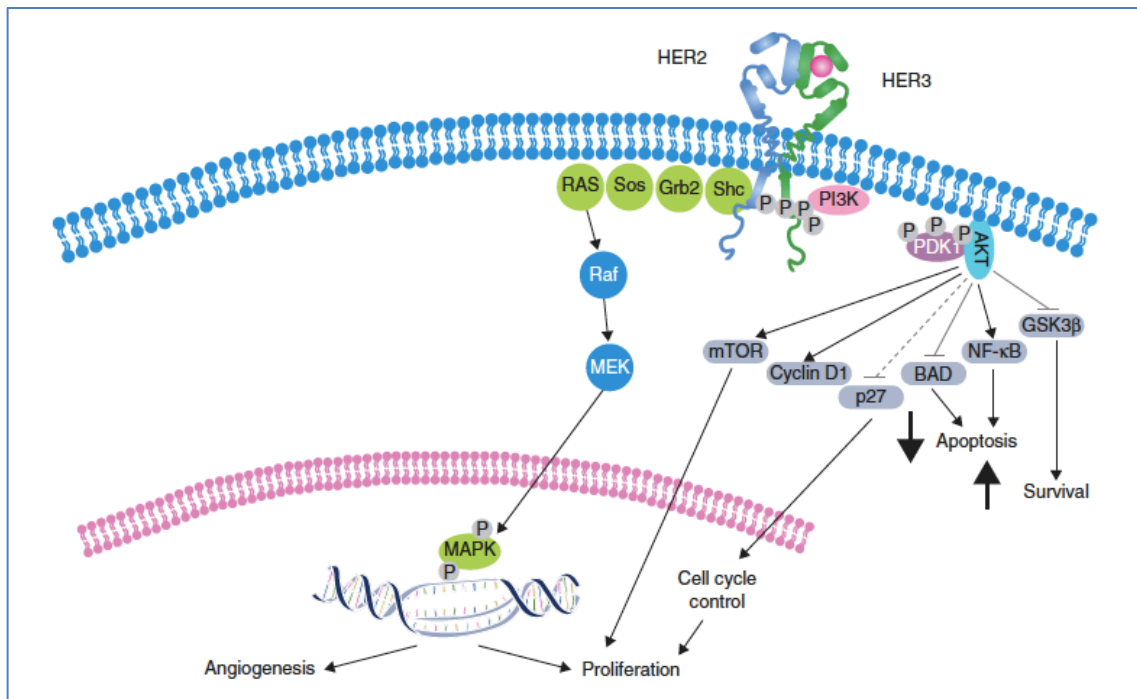
Esta familia de receptores está formada por 4 proteínas transmembrana: HER1 (EGFR), HER2, HER3 y HER4. Cada receptor está formado por un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular (Grunwald and Hidalgo. 2002)⁵⁴. El dominio intracelular de HER1, HER2 y HER4 tiene una función tirosina quinasa que una vez activada, estimula a su vez una cascada de señalización descendente intracelular. HER3 es el único miembro de la familia que carece de esta actividad tirosina quinasa.

Los receptores HER suelen encontrarse aislados en la membrana como monómeros inactivos. La unión de un ligando al receptor promueve la apertura del mismo y la dimerización (emparejamiento) con otros receptores de la familia HER. Dicha dimerización induce a su vez un cambio conformacional en el dominio intracelular que activa la porción tirosina quinasa e inicia dos vías de señalización, una a través de la vía de PI3-quinasa/AKT promoviendo básicamente la supervivencia de la célula tumoral, y otra a través de la vía de MAP (*mitogen-activated protein*) kinasa que estimula la proliferación (**Figura 1**). No se han identificado ligandos para HER2, el cual se encuentra continuamente en una conformación abierta lo que permite la dimerización con otros receptores de la familia HER (Yarden y Sliwkowski. 2001)⁵⁵.

Aunque HER2 es la pareja preferida del resto de receptores de la familia HER, HER2 se une preferentemente con HER3 generando el heterodímero HER2-HER3 que posee el mayor efecto mitogénico.

El papel de HER2 se ha estudiado extensamente en varios tipos de tumor. En algunas neoplasias, HER2 puede estar amplificado o sobre-expresado y dado que no precisa de ligando para cambiar su conformación puede generar homodímeros HER2-HER2 que activan el dominio tirosina-quinasa e inician la señalización intracelular. En otras neoplasias actúa como compañero de dimerización de otros receptores HER, especialmente HER3, que a su vez hayan sido activados por la acción de ligandos como la heregulina.

Figura 1. Dimerización de HER2-HER3 y señalización intracelular.



3.4.2 La familia de receptores HER en cáncer de ovario

La vía de HER se ha implicado en la patogénesis del cáncer de ovario (Campiglio et al. 1999)⁵⁶.

La mayoría de las líneas celulares de cáncer de ovario y muchos especímenes de cáncer de ovario muestran expresión de todos los miembros de la familia HER. Un estudio sobre 207 pacientes con tumores malignos de ovario (107), tumores borderline (19) y tumores benignos de ovario demostró en un análisis cuantitativo que la cantidad

de receptor HER2-4 y la mediana de expresión de los genes era significativamente más alta en las pacientes con cáncer de ovario que en las pacientes con tumores benignos o con ovarios normales ($p < 0.0000001$). Por otra parte, la cantidad de receptor HER1 fue menor en tumores malignos que en tumores borderline ($p = 0.012$), tumores benignos ($p = 0.049$) o en tejido ovárico normal ($p = 0.000069$) (Steffensen et al. 2008)⁵⁷.

A diferencia de lo que ocurre en cáncer de mama, la expresión de HER2 en cáncer de ovario es relativamente baja (inferior al 11%), no se correlaciona con el pronóstico y la actividad de trastuzumab es muy limitada con una tasa de respuesta de tan sólo el 7,3% demostrada en un ensayo fase II del *Gynecologic Oncology Group* (Tanner et al. 2006; Bookman et al. 2003; Tuefferd et al. 2007; Pfisterer et al. 2009)⁵⁸⁻⁶¹. Por ello se ha postulado que, en cáncer de ovario, la activación de la señalización de HER2 es más frecuente, y potencialmente más importante, a través de la dimerización inducida por ligando de HER3-HER2, que la señalización a través de amplificación de HER2.

Los datos de estudios que exploran la expresión del receptor HER3 y su correlación con el pronóstico de pacientes con cáncer de ovario han resultado en parte contradictorios.

- Un estudio que incluyó 116 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario (63% serosos de alto grado) en las que se analizó la expresión de HER3 por inmuno-histoquímica, mostró que casi el 54% de las pacientes tenía expresión de HER3, fundamentalmente intracelular y muy débil en la membrana, y que dicha expresión se asociaba a un descenso de la supervivencia en el análisis multivariante. De hecho, la mediana de supervivencia fue de 3,31 años (95% CI, 1.93-4.68) en pacientes con baja expresión de HER3 comparado con sólo 1,8 años (95% CI, 0.83-2.78) en las pacientes con sobre-expresión de HER3 (log-rank $p = 0.034$) (Tanner et al. 2006)⁵⁸.
- Por su parte un estudio de Charité de Berlín, investigó la expresión de proteína HER3 en 214 pacientes con carcinoma seroso de alto grado (HGSOC), 51 pacientes con carcinoma seroso de bajo grado (LGSOC), 33 pacientes con carcinoma endometriode (EC) y 44 pacientes con carcinoma de células claras (CCC). Además, se determinaron los niveles de HER3 mRNA de 308 pacientes con HGSOC, 33 pacientes con EC y 28 pacientes con CCC. Un 47% de las pacientes presentaron expresión de HER3 por inmuno-histoquímica, y al igual que en el estudio de Tanner prácticamente solo se localizó en el citoplasma. En

contraste con el trabajo de Tanner, las pacientes con HGSOC y expresión de HER3 mostraron una tendencia a una mejor SLP ($p = 0.099$) y SG ($p = 0.064$). En este trabajo no se detectó correlación entre los niveles de HER3 mRNA y la expresión de proteína de HER3. Sin embargo, se identificó un grupo que resultó HER3 negativo tanto por expresión de proteína como por niveles de HER3 mRNA que presentaba un pronóstico especialmente desfavorable. El riesgo relativo para SG del grupo proteína + y/o mRNA + fue 0.35 (95% CI, 0.19–0.64; $P = 0.001$) frente al grupo HER3 completamente negativo (proteína - /mRNA -) (Unger et al. 2017)⁶²

- Además de los dos estudios detallados previamente, también se dispone en la literatura de datos de otros trabajos que muestran resultados igualmente dispares. Así, Lee et al. sólo detectaron 3 casos de carcinoma de ovario HER3 positivo en 103 pacientes estudiadas en la Universidad de British Columbia en Vancouver (Lee et al. 2005)⁶³, mientras que Davies et al. detectaron un 76% de casos positivos entre las 202 pacientes estudiadas de la Universidad de Nuevo México. En este último trabajo no se detectó correlación entre la expresión de HER3 y el pronóstico (Davies et al. 2014)⁶⁴.

Estos resultados contradictorios podrían explicarse por razones meramente técnicas, como el empleo de distintos anticuerpos o distintos puntos de corte para definir la positividad de la tinción, o por razones relacionadas con la heterogeneidad histológica de las pacientes incluidas en los estudios y el relativo pequeño tamaño muestral de los estudios.

Sin embargo, estas observaciones de alguna manera refuerzan la hipótesis de que el papel de la familia HER en cáncer de ovario no se asocia a la amplificación de los receptores, sino más bien a la activación de HER3 inducida por ligando y su posterior dimerización con HER2. Un fenómeno que, al ser dinámico y regulado, no tiene una manifestación proteómica constante.

3.5- BASES PARA LA TERAPIA ANTI HER3 EN CÁNCER DE OVARIO

3.5.1 HER3 como diana terapéutica

Funcionalmente HER2 y HER3 son receptores altamente complementarios. HER3 necesita ser activado por la unión de un ligando (heregulina), pero carece de actividad tirosina quinasa al no disponer del dominio intracelular.

Sin embargo, HER2 que dispone de dominio intracelular con dicha actividad tirosina quinasa carece de ligando y se encuentra en una conformación abierta y dispuesta a la hetero-dimerización con HER3 sin la necesidad de ser activado por un ligando. En pocas palabras, la vía de señalización dependiente de HER3 no puede activarse en ausencia de un compañero de dimerización. Por ello, la inhibición de la dimerización de HER2-HER3 representa una aproximación terapéutica antitumoral con un claro fundamento en cáncer de ovario dada la potencial relevancia de la señalización de HER3 en la progresión de la enfermedad y en el pronóstico.

3.5.2 Pertuzumab

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado basado en la inmunoglobulina Ig G1 y compuesto por dos cadenas pesadas (449 residuos) y 2 cadenas ligeras (214 residuos). Pertuzumab se une al dominio II extracelular de HER2, que es el dominio implicado en la dimerización (Franklin et al. 2004; Cho et al. 2003)⁶⁵⁻⁶⁶.

Pertuzumab es el primer fármaco que actúa básicamente impidiendo la heterodimerización de HER2 con otros miembros de la familia HER incluyendo HER1 (EGFR), HER3, y HER4, pero especialmente con HER3. Como resultado impide la activación ligando dependiente de la señalización intracelular por las vías de MAP-quinasa y PI3K. Además, induce una respuesta inmunitaria consistente en citotoxicidad celular anticuerpo dependiente. El resultado final de la acción de pertuzumab es la detección de la proliferación y la inducción de apoptosis (Baselga. 2010)⁶⁷.

La asociación de pertuzumab a trastuzumab y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastático HER2 positivo ha cambiado la historia natural de estas pacientes al incrementar de forma significativa su supervivencia global (Swain et al. 2015)⁶⁸. Además, su empleo en el contexto neoadyuvante induce un incremento muy significativo de la tasa de respuestas completas patológicas (Gianni et al. 2016)⁶⁹, y recientemente, se ha demostrado que su uso en el contexto adyuvante también se asocia a un beneficio en la supervivencia libre de recaída (von Minckwitz G et al. 2017)⁷⁰.

3.5.3 Pertuzumab en cáncer de ovario

Estudios preclínicos en líneas celulares de cáncer de ovario indican que pertuzumab inhibe el crecimiento celular y la señalización celular estimulada por heregulina, probablemente a través del bloqueo de la activación de vía de señalización MAP quinasa que se activaría por acción del heterodímero HER2-HER3 inducido por heregulina (Mullen et al. 2007)⁷¹.

Los primeros datos clínicos de pertuzumab en el tratamiento de cáncer de ovario provienen de un estudio fase II multicéntrico, en pacientes con cáncer de ovario refractario o en recaída tras tratamiento con platino, que exploró dos dosis diferentes en 2 cohortes.

La cohorte 1 incluyó 61 pacientes que recibieron una dosis de carga de 840 mg seguido de 420 mg cada 3 semanas, por su parte las 62 pacientes de la cohorte 2 recibieron una dosis de pertuzumab de 1050 mg cada 3 semanas.

A pesar de tratarse de una población muy pretratada (mediana de 5 líneas de tratamiento previo), se observaron 5 respuestas (4.3%; 95% CI, 1.7%-9.4%), 8 estabilizaciones (6.8%) de más de 6 meses de duración, y 10 pacientes con reducción de CA 125 de al menos un 50% (incluye 2 de las pacientes con respuesta parcial y 4 con estabilización prolongada), lo que globalmente indica una tasa de beneficio del 14,5% (Gordon et al. 2006)⁷². Los resultados de este estudio motivaron la activación de dos ensayos fase II aleatorizados, uno en pacientes con recaída platino-sensible y otro en pacientes con recaída platino-resistente.

En el estudio BO17931, se aleatorizaron 149 pacientes con recaída platino-sensible (TFIp > 6 meses) a un doblete de platino con paclitaxel o gemcitabina, con o sin pertuzumab. No se observaron diferencias significativas ni en la SLP ni en SG. La mediana de SLP fue de 34,1 semanas en las pacientes tratadas con pertuzumab y quimioterapia, frente a 37,3 semanas en las pacientes tratadas solo con quimioterapia. Un análisis exploratorio de la correlación de eficacia con los niveles de mRNA no demostró ninguna asociación en ningún grupo de pacientes (Kaye et al. 2013)⁷³.

Por su parte, el estudio TOC3258g incluyó 130 pacientes platino-resistentes (TFIp < 6 meses) que no habían recibido más de una línea de tratamiento para la recaída. Las pacientes fueron aleatorizadas a gemcitabina con pertuzumab o placebo.

Se observaron más respuestas en la rama de pertuzumab (9 pacientes, 13,8%) que en la rama placebo (3 pacientes, 4,6%), así como una tendencia a una mayor SLP en el

grupo de trastuzumab (2,9 meses frente a 2,6 meses) que no alcanzó significación estadística (RR 0.66; 95% CI 0.43-1.03; $p = 0.07$). La mediana de supervivencia fue similar entre los dos brazos (13, 0 meses con pertuzumab vs 13,1 meses con placebo; RR 0.91; 95% CI 0.58-1.41; $p=0.65$)

Un análisis exploratorio y preplaneado de biomarcadores en tejido de archivo empleando RT-PCR mostró que los niveles de HER3 mRNA tenían un valor pronóstico y predictivo.

Por un lado, en las pacientes de la rama de placebo tratadas exclusivamente con gemcitabina, con niveles de HER3 mRNA por debajo de la mediana presentaban una menor SLP (1,4 meses versus 5,5 meses; $p=0.0002$) y peor SG (8,4 meses vs 18,2 meses; $p=0.003$). Estos datos coinciden con un análisis reciente de Unger et al. en el Hospital Charité en Berlin (Unger et al. 2017)⁶² donde exploraron el papel pronóstico de la expresión de HER3 mRNA en una serie de más de 270 pacientes con carcinoma seroso de alto grado mostrando una menor SLP en las pacientes con niveles bajos de HER3 mRNA ($p= 0.008$).

Por otra parte, se demostró un potencial valor predictivo al comprobar una asociación entre los niveles de HER3 mRNA y la eficacia de pertuzumab combinado con gemcitabina. De hecho, se observó que las pacientes que tenían unos niveles de HER3 mRNA por debajo de la mediana, presentaban mejor SLP cuando eran tratadas con pertuzumab alcanzando una mediana de 5.3 meses frente a 1.4 meses en las que recibieron gemcitabina sola (RR 0.32; 95% CI 0.17 - 0.59; $p = 0.0002$). En cambio, las pacientes con niveles de HER3 mRNA por encima de la mediana tuvieron peor SLP cuando se trataron con gemcitabina y pertuzumab que con gemcitabina (2.8 versus 5.5 meses, respectivamente; RR 1.68; 95% CI 0.93 - 3.06; $p =0.084$) (Makhija et al. 2010)⁷⁴. Además, el análisis de la expresión de HER3 mRNA por cuartiles detectó una correlación lineal entre el beneficio en SLP con pertuzumab y la expresión de mRNA, con el mayor beneficio detectado en el subgrupo con menor expresión de HER3 mRNA.

Estos resultados resultaban muy prometedores en tanto que los bajos niveles de HER3 mRNA podían convertirse en un biomarcador predictivo de respuesta a pertuzumab en pacientes con carcinoma de ovario en recaída platino-resistente.

Sin embargo, estos datos debían ser valorados en un estudio prospectivo fase III, que desarrollamos con el nombre de ensayo **PENELOPE** [Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR) 2.20/European Network for Gynecological Oncological Trial Groups (ENGOT) ov14/PENELOPE trial (**Pertuzumab in Platinum-Resistant Low HER3 mRNA Epithelial Ovarian Cancer**; ClinicalTrials.gov identifier: NCT01684878)], y que fue de los primeros ensayos clínicos para recaída de cáncer de ovario en el que las pacientes fueron seleccionadas por la presencia de un biomarcador molecular.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Como se ha expuesto previamente la recaída del cáncer epitelial de ovario tras un esquema basado en platino y un intervalo libre de tratamiento menor de 6 meses en la que no se contempla un retratamiento con platino, es una situación incurable en la que las pacientes tienen muy mal pronóstico y una expectativa de vida que apenas supera los 12 meses. La eficacia de los tratamientos disponibles es muy limitada y el objetivo fundamental del tratamiento es aliviar los síntomas y proteger la calidad de vida de las pacientes. Por ello, esta es una población de pacientes con una clara necesidad médica no cubierta en la que es preciso continuar investigando nuevos fármacos y nuevas estrategias.

Los datos preclínicos y clínicos previamente presentados indican que la adición de pertuzumab a quimioterapia resulta un tratamiento prometedor para las pacientes con recaída platino-resistente de cáncer de ovario que presenten bajos niveles de HER3 mRNA. La posibilidad de seleccionar a las pacientes por un biomarcador, bajos niveles de HER3 mRNA en este caso, resulta un hito en el tratamiento de la recaída de cáncer de ovario platino-resistente, pues permite seleccionar aquellas pacientes que pueden responder al tratamiento, a la vez que se le evita a aquellas pacientes que no obtendrían beneficio. Sin embargo, resulta preciso validar la eficacia de pertuzumab guiada por el biomarcador (bajos niveles de HER3 mRNA) en un estudio prospectivo fase III.

Con este fin se desarrolló el ensayo clínico fase III PENELOPE (Pertuzumab in Platinum-Resistant Low HER3 mRNA Epithelial Ovarian Cancer; ClinicalTrials.gov identifier: NCT01684878) liderado por el grupo AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group, estudio AGO-OVAR 2.20) en el seno del grupo ENGOT (European Network for Gynecological Oncological Trial Groups, estudio ENGOT-ov14) que contó con la participación del grupo GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario).

El estudio se diseñó en dos partes: PENELOPE parte-1 y PENELOPE parte-2.

Ambas partes del ensayo se desarrollaron de acuerdo con *International Conference on Harmonisation E6 guideline for Good Clinical Practice*, los Principios de la Declaración de Helsinki, y las leyes y normas regulatorias locales. El protocolo, las hojas de

consentimiento informado y las hojas de información a las pacientes fueron aprobadas por los respectivos comités de ética independientes.

4.1 PENELOPE PARTE-1

La parte 1 del ensayo PENELOPE, consistió en un estudio no aleatorizado de seguridad de la combinación de pertuzumab con topotecan (cohorte 1) o con paclitaxel (cohorte 2), que son dos fármacos empleados habitualmente en la recaída de cáncer de ovario platino-resistente. La seguridad de la combinación de pertuzumab y gemcitabina era bien conocida por el estudio TOC3258g previamente citado, y no se pudo incluir la doxorubicina liposomal pegilada debido a problemas de abastecimiento de dicho fármaco durante el desarrollo del ensayo.

En la parte-1 de PENELOPE se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con estado general medido por escala ECOG ≤ 2 , con cáncer de ovario platino-refractario o platino-resistente (TFIp < 6 meses), y bajos niveles de expresión de HER3 mRNA determinados por RT-PCR (ver publicaciones adjuntas para más detalle del método de determinación). Además, las pacientes debían tener enfermedad medible o no medible, y adecuada función de órganos como se detalla en la publicación adjunta. Se excluyeron pacientes con más de 2 líneas de tratamiento que hubieran recibido tratamiento con paclitaxel o topotecan en la recaída, o que tuvieran neuropatía residual \geq grado 2 (para la cohorte de paclitaxel solamente). Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado.

El **objetivo principal de la parte-1 de PENELOPE** fue valorar la seguridad y la tolerabilidad de topotecan o paclitaxel combinado con pertuzumab.

Para ello, se monitorizó a las pacientes y los efectos adversos se graduaron de acuerdo a la *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* (version 4.0). Un Comité Independiente de Monitorización de Datos (IDMC) valoró los resultados de seguridad y recomendó cuales esquemas podían ser incluidos en la parte-2 aleatorizada del ensayo PENELOPE.

El **objetivo secundario de la parte-1 de PENELOPE** fue realizar una descripción de la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador y definida como el intervalo entre el inicio del tratamiento y la fecha de progresión por RECIST (version 1.1) valorada por el investigador, deterioro sintomático o muerte, lo primero que ocurriese.

4.2 PENELOPE PARTE-2

La parte-2 de PENELOPE es un ensayo multicéntrico internacional aleatorizado prospectivo doble ciego y controlado con placebo, que investiga la asociación de pertuzumab a un agente no platino en monoterapia elegido por el investigador (paclitaxel semanal, topotecan o gemcitabina) en pacientes con cáncer de ovario platino-resistentes seleccionadas por el biomarcador bajos niveles de HER3 mRNA.

Las pacientes candidatas a la parte-2 de PENELOPE siguieron los mismos criterios de inclusión y exclusión que en la parte-1 del ensayo.

La selección de la quimioterapia la realizaba el investigador antes de la inclusión en el estudio, de manera que la aleatorización asignaba pertuzumab o placebo añadido al tratamiento previamente seleccionado. El reclutamiento a cada cohorte de quimioterapia fue limitado para asegurar un mismo tamaño muestral.

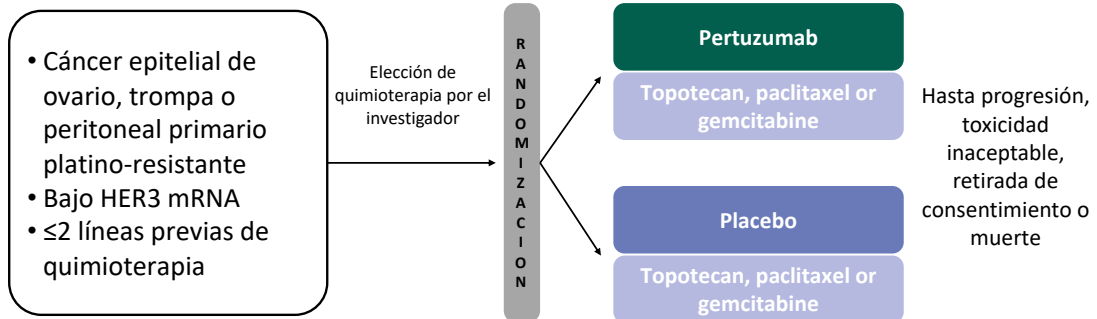
Los factores de estratificación del estudio fueron: la quimioterapia seleccionada, la terapia anti-angiogénica previa (si *versus* no), y el intervalo libre de platino (TFIp; 0-3 *versus* 3-6 meses).

El **objetivo principal de la parte-2 de PENELOPE** fue evaluar la SLP por un comité de revisión independiente (IRC). La SLP se definió como el intervalo entre la aleatorización y la progresión radiológica de enfermedad por criterios RECIST (version 1.1), obstrucción intestinal en el contexto de ascenso de CA-125 o muerte, lo primero que ocurriese.

Los **objetivos secundarios de la parte-2 de PENELOPE** fueron:

- La supervivencia global (SG).
- La tasa de respuesta objetiva de acuerdo a criterios RECIST.
- La tasa de beneficio clínico definida como respuesta completa o parcial o estabilización mantenida más de 6 semanas.
- Seguridad y tolerabilidad.
- *Patient reported outcomes* (PRO).

Diseño parte-2 ensayo PENELOPE



Factores de estratificación

Quimioterapia elegida
Terapia anti-angiogénica previa
Intervalo libre de platino

Objetivo primario: SLP valorada por comité revisor independiente

5. ARTICULOS PUBLICADOS

5. ARTICULOS PUBLICADOS (ANEXO)

Se incorporan en esta sección los dos artículos publicados del ensayo PENELOPE que recogen con más detalle el material y métodos de cada parte del estudio.

PENELOPE parte-1

González-Martín A, Pautier P, Mahner S, Rau J, Colombo N, Ottevanger P, Del Campo JM, Selle F, du Bois A, Gadducci A, García Y, Berton-Rigaud D, Marmé F, Ortega E, Martin N, Bastiere-Truchot L, Kiermaier A, Kurzeder C.

Pertuzumab Plus Chemotherapy for Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Safety Run-in Results of the PENELOPE Trial.

Int J Gynecol Cancer. 2016 Jun;26(5):898-905.⁷⁵

PENELOPE parte-2

Kurzeder C, Bover I, Marmé F, Rau J, Pautier P, Colombo N, Lorusso D, Ottevanger P, Bjurberg M, Marth C, Barretina-Ginesta P, Vergote I, Floquet A, Del Campo JM, Mahner S, Bastière-Truchot L, Martin N, Oestergaard MZ, Kiermaier A, Schade-Brittinger C, Polleis S, du Bois A, Gonzalez-Martin A.

Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Trial Evaluating Pertuzumab Combined With Chemotherapy for Low Tumor Human Epidermal Growth Factor Receptor 3 mRNA-Expressing Platinum-Resistant Ovarian Cancer (PENELOPE).

J Clin Oncol. 2016 Jul 20;34(21):2516-25.⁷⁶

Se adjunta además otro artículo relacionado y publicado en los tres años anteriores a la fecha de primera matriculación en el programa de doctorado, que también se centra en el tratamiento de la recaída de pacientes con cáncer de ovario.

González-Martín A.

Update on randomized trials on recurrent disease.

Ann Oncol. 2013 Dec;24 Suppl 10:x48-x52.

6. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS Y DISCUSION

6. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS Y DISCUSION

6.1- RESULTADOS DE LA PARTE-1 DEL ENSAYO PENELOPE / AGO OVAR 2.20 / ENGOT OV.14 (González-Martín et al. 2016)⁷⁵

Entre octubre de 2012 y julio de 2013 se realizó el cribado de 121 pacientes, de las cuales se incluyeron en el estudio 52 pacientes y recibieron tratamiento 50 pacientes (22 en la cohorte de topotecan y 28 en la cohorte de paclitaxel) en distintos hospitales de España, Francia, Alemania, Italia y Holanda. Dos pacientes incluidas por error no llegaron a recibir tratamiento (una por los niveles de expresión de HER3 y otras por los valores de la FEVI).

En la **Tabla 3** se recogen las características basales de las pacientes.

Como se puede observar, la cohorte de paclitaxel tenía una mayor proporción de pacientes que presentaban etapa IV al diagnóstico, ascitis, enfermedad medible, histología de carcinoma de célula claras, 2 líneas de tratamiento previo y un TFIp menor de 3 meses al ser incluidas en el estudio.

Tabla 3. Características basales de pacientes en parte-1 de PENELOPE

Características	Cohorte 1: Topotecan + pertuzumab (N=22)	Cohorte 2: Paclitaxel + pertuzumab (N=28)
Edad, años		
• Mediana (rango)	59 (41–80)	64 (32–79)
• >65, n (%)	7 (32)	11 (39)
• >70, n (%)	4 (18)	7 (25)
ECOG PS, n (%)		
• 0	9 (41)	13 (46)
• 1	11 (50)	9 (32)
• 2	2 (9)	6 (21)
Ascitis en el screening, n (%)	4 (18)	8 (29)
Enfermedad medible, n (%)	14 (64)	24 (86)
FIGO estadio al diagnóstico, n (%)		
• IA / II C	0	3 (11)
• IIIA / IIIB	2 (10)	1 (4)
• IIIC	16 (73)	16 (57)
• IV	2 (9)	8 (29)
• Desconocido	2 (9)	0

Origen del cancer, n (%)		
• Ovario	19 (86)	25 (89)
• Primario peritoneal	3 (14)	3 (11)
Histología al diagnóstico, n (%)		
• Seroso	19 (86)	20 (71)
• Adenocarcinoma NOS	1 (5)	2 (7)
• Endometrioide	1 (5)	2 (7)
• Celulas claras	1 (5)	4 (14)
• Mixed / Otros	0	2 (8)
Grado al diagnóstico, n (%)		
• 1	1 (5)	0
• 2	3 (14)	9 (32)
• 3	13 (59)	15 (54)
• Desconocido	5 (23)	4 (14)
Citoreducción Inicial (%)		
• No residuo macroscópico	16 (73)	13 (46)
• Residuo macroscópico	4 (18)	13 (46)
• No citoreducción quirúrgica	1 (5)	1 (4)
• Desconocido	1 (5)	1 (4)
No.de lineas previas n (%)		
• 1	8 (36)	7 (25)
• 2	14 (64)	21 (75)
Bevacizumab previo, n (%)		
	6 (27)	10 (36)
No. de ciclos platino previos		
• Mediana (rango)	6 (2–11)	6 (2–9)
• <4	2 (9)	6 (21)
• 4–8	17 (77)	20 (71)
• ≥9	3 (14)	2 (7)
Intervalo libre platino, n (%)		
• <3 meses	5 (23)	10 (36)
• 3–6 meses	16 (73)	17 (61)
• >6 meses ^b	1 (5)	0
• Desconocido	0	1 (4)
Mediana de tiempo desde resistencia a platino hasta primera dosis en el estudio, meses (rango)		
	1.7 (0.2–13.3)	2.0 (0.4–15.4)

6.1.1 Exposición al tratamiento

La exposición al tratamiento se expone en la **Figura 1**.

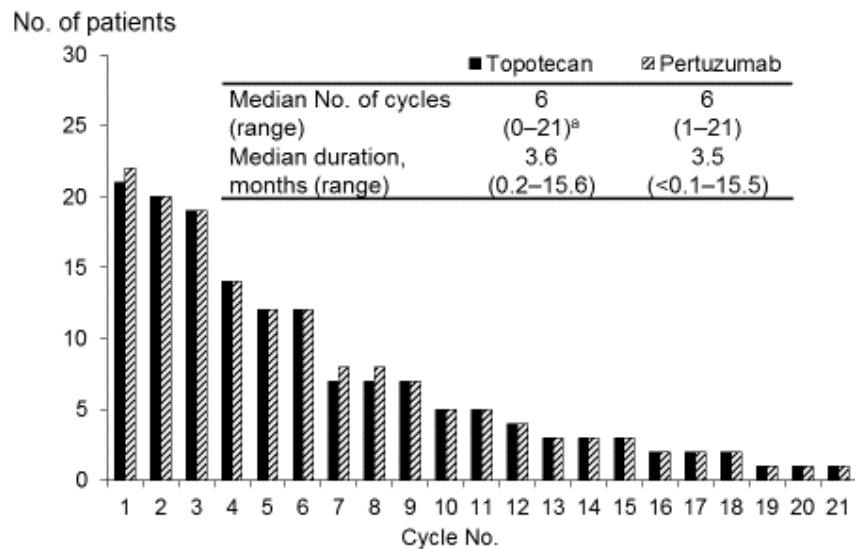
La razón más frecuente por la que se interrumpió el tratamiento con pertuzumab en ambas cohortes fue por progresión de enfermedad o por deterioro clínico (topotecan cohort n = 21 [95%]; paclitaxel cohort n = 22 [79%]).

Además, una paciente en cada cohorte retiró el consentimiento informado, 3 pacientes de la cohorte de paclitaxel interrumpieron el pertuzumab por eventos adversos (1 infección grado 5, 1 neuropatía grado 3, y 1 caso de hipersensibilidad grado 1), una paciente (5%) interrumpió topotecan por anemia grado 3, y 6 pacientes (21%) interrumpieron paclitaxel (4 casos por neuropatía sensitiva grado 3, 1 por infección grado 5 y 1 por tremor grado 3). Cabe destacar que una paciente en cada cohorte pudo continuar el tratamiento más allá de 20 ciclos.

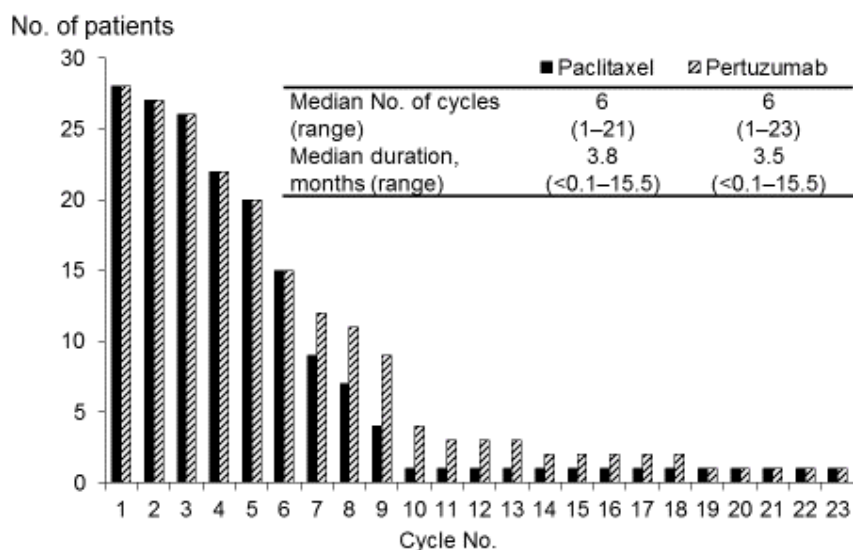
Figura 1. Exposición a la medicación de estudio: A) Topotecan cohort (N=22); B) Paclitaxel cohort (N=28).

Una paciente retiró consentimiento antes de recibir topotecan.

A



B



6.1.2 Seguridad

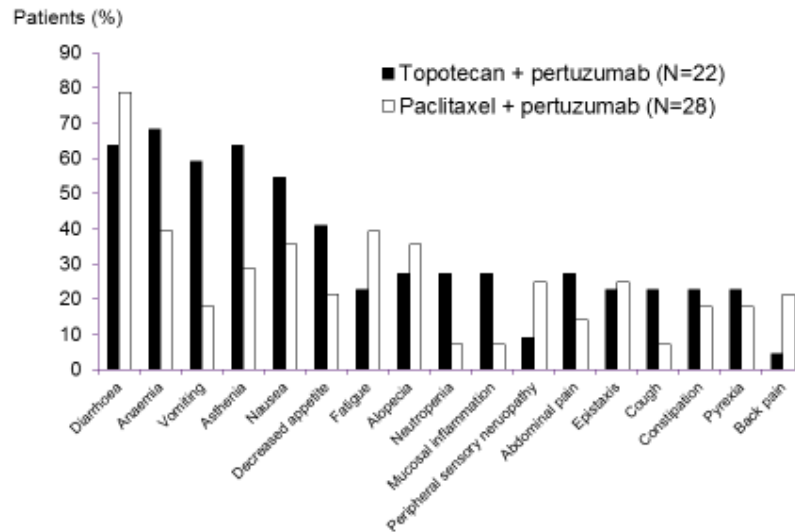
Todas las pacientes menos una en la cohorte de topotecan experimentaron al menos 1 efecto adverso (AE). Los AEs de cualquier grado más comunes en la cohorte de topotecan fueron astenia (82%), anemia (68%), y diarrea (68%), mientras que en la cohorte de paclitaxel fueron diarrea (79%), astenia (61%), y anemia (39%) (**Figura 2A**).

En cuanto a los efectos adversos grado ≥ 3 , ocurrieron en un 77% de pacientes en la cohorte de topotecan (los más comunes fueron anemia-36%, neutropenia-27%, y astenia-18%), y en un 50% de pacientes en la cohorte de paclitaxel (los más comunes fueron neuropatía sensitiva-14% -y anemia-11%-) (**Figura 2B**). Ninguna paciente desarrolló ninguno de los efectos adversos de especial interés predefinidos para pertuzumab ni hubo evidencia de descenso de significativo de FEVI.

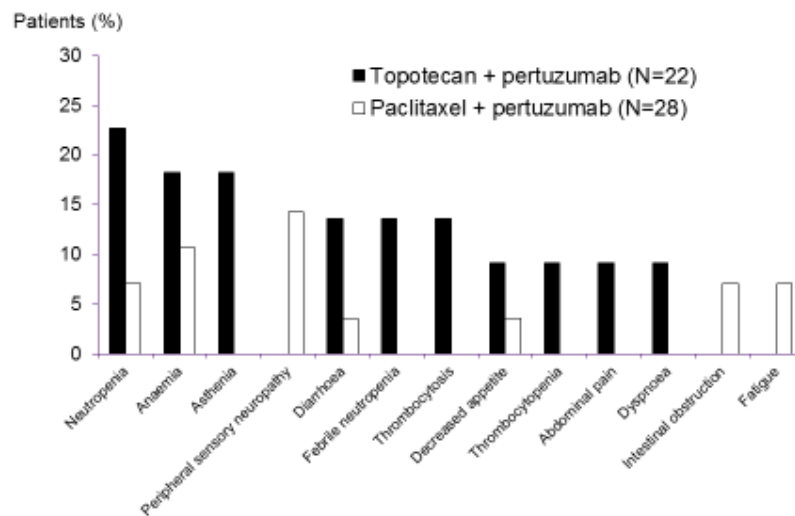
Se registraron efectos adversos graves en 9 pacientes (41%) de la cohorte de topotecan y 11 pacientes (39%) de la cohorte de paclitaxel. Se registraron 2 fallecimientos por efectos adversos y ambos en la cohorte de paclitaxel: un cuadro de peritonitis bacteriana (*Pseudomona aeruginosa* en líquido ascítico) en una paciente de 78 años a los 7 días de la primera dosis de tratamiento en la que se descartó perforación y que se manejó de manera conservadora, y un fallecimiento no explicado en domicilio de una paciente de 68 años 15 días después de la última dosis de pertuzumab y 204 días después de entrar en el estudio.

Figura 2. Efectos adversos más frecuente: A) Cualquier grado en > 20% de pacientes, B) Grado ≥ 3 en $\geq 5\%$ de pacientes.

A



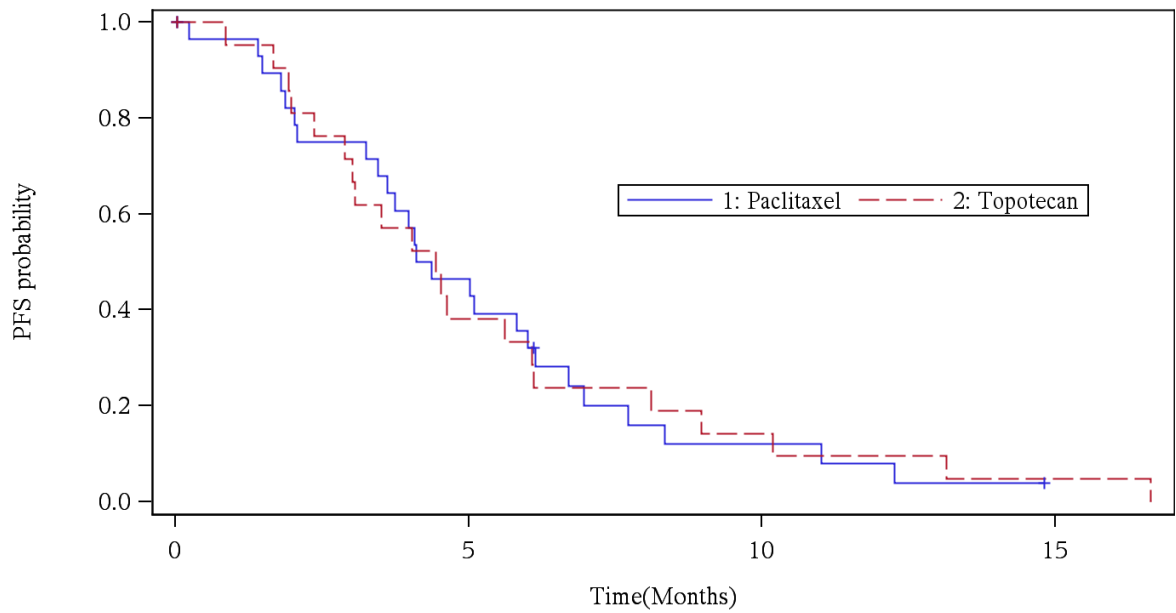
B



6.1.3 Eficacia

Como objetivo secundario exploratorio del estudio se planteó hacer un análisis descriptivo de la supervivencia libre de progresión. En el momento del análisis un 95% de pacientes en la rama de topotecan y un 96% en la cohorte de paclitaxel habían presentado algún evento. La mediana de PFS fue 4.1 meses (95% CI, 1.9-6.1 meses) con pertuzumab-topotecan y 4.2 meses (95% CI, 3.5-6.0 meses) con pertuzumab-paclitaxel (**Figura 3**).

Figure 3. Supervivencia libre de progresión: A) cohorte de topotecan (línea roja); B) cohorte de paclitaxel (línea azul).



1: Paclitaxel	30	23	16	10	4	3	2	1	0
2: Topotecan	22	17	12	7	5	3	2	1	

6.2- DISCUSIÓN DE LA PARTE-1 DEL ENSAYO PENELOPE / AGO OVAR 2.20 / ENGOT OV.14

La principal conclusión de la parte 1 del ensayo PENELOPE fue que ambos regímenes de tratamiento, tanto pertuzumab-topotecan como pertuzumab-paclitaxel, resultaron factibles y dentro del perfil de tolerabilidad esperable con el agente de quimioterapia acompañante de pertuzumab.

Los efectos adversos grado ≥ 3 más comunes con pertuzumab-topotecan fueron anemia, neutropenia y astenia, mientras que con pertuzumab-paclitaxel fueron neuropatía sensitiva y anemia. Estos efectos son los que podemos esperar habitualmente con el tratamiento de quimioterapia acompañante a pertuzumab en el estudio.

La diarrea es uno de los efectos más comunes cuando se combina pertuzumab y quimioterapia. En el ensayo clínico CLEOPATRA, la combinación de pertuzumab-trastuzumab y docetaxel en primera línea de cáncer de mama metastático HER2 positivo causó diarrea de cualquier grado en el 66,8% de las pacientes y esta fue grado 3 o superior en el 7,9% de enfermas. Por su parte en el ensayo TOC3258g, previamente expuesto en la Introducción, la combinación de pertuzumab y gemcitabina en una población de pacientes con recaída de cáncer de ovario platino-resistente causó diarrea en el 68% de pacientes y resultó grado ≥ 3 en el 11% de ellas. Estos datos son similares a los encontrados en la parte-1 de PENELOPE, donde la tasa de diarrea fue del 68% y 79% en las cohortes de topotecan y paclitaxel respectivamente, pero la tasa de diarrea \geq grado 3 resultó en un 14% y 4% respectivamente y no condujo a la interrupción del tratamiento.

Otro de los efectos característicos de pertuzumab es el rash, que se describió en un 40% de pacientes en el estudio TOC3258g en combinación con gemcitabina y en el 33.7% de pacientes en el ensayo CLEOPATRA en combinación con docetaxel, aunque en ninguno de los dos estudios se reportaron casos de rash grado ≥ 3 . En la parte-1 del estudio PENELOPE, apenas se describió la presencia de rash, lo que explicamos por el diferente agente de quimioterapia acompañante y la creciente experiencia de los centros con la administración de pertuzumab.

Los datos de supervivencia libre de progresión (PFS) son meramente descriptivos y muestran una mediana de aproximadamente 4 meses. Simplemente, por poner en

perspectiva estos datos, merece recordar que el análisis exploratorio del ensayo TOC3258g, mostró que las pacientes con niveles bajos de HER3 mRNA (como las incluidas en la parte-1 de PENELOPE) tenían un pronóstico muy sombrío con una mediana de PFS de 1,4 meses si recibían gemcitabina sin pertuzumab, mientras que si asociaban pertuzumab alcanzaba los 5,3 meses.

PENELOPE fue de los primeros estudios prospectivos realizados en cáncer de ovario platino-resistente en el que se seleccionaba a las pacientes de acuerdo a la presencia de un biomarcador, consistente en niveles bajos de HER3 mRNA. Después del análisis de seguridad de la parte 1 de PENELOPE, el Comité Independiente de Monitorización de los Datos (IDMC) no puso objeciones para continuar a la parte 2 del ensayo PENELOPE.

En la parte 2 de PENELOPE, los investigadores seleccionaban el régimen de quimioterapia entre paclitaxel, topotecan o gencitabina, y las pacientes se asignaban en la randomización a recibir pertuzumab o placebo de manera doble ciega.

El objetivo primario de la parte-2 de PENELOPE fue determinar si la PFS (definida por criterios radiológicos de RECIST versión 1.1 o el desarrollo de oclusión intestinal maligna, valorados por un comité revisor independiente) de pertuzumab-quimioterapia era superior a placebo-pertuzumab en pacientes con recaída platino-resistente de cáncer de ovario y niveles de expresión bajos de HER3 mRNA.

6.3- RESULTADOS DE LA PARTE-2 DEL ENSAYO PENELOPE / AGO OVAR 2.20 / ENGOT OV.14 (Kurzeder et al. 2016)⁷⁶

6.3.1 Población de pacientes

La **Figura 4** muestra el diagrama CONSORT del estudio. De las 306 pacientes con resultados válidos por RT-PCR, 207 pacientes (68%) cumplieron el criterio de elegibilidad basado en HER3 mRNA. De estas, 51 pacientes no fueron elegibles por otros motivos de manera que finalmente se pudieron aleatorizar 156 pacientes entre octubre de 2013 y septiembre de 2014. Dado que 3 pacientes no llegaron a recibir el tratamiento asignado, la población para el análisis de toxicidad estuvo formada por 153 pacientes, 77 pacientes que recibieron pertuzumab con quimioterapia, y 76 pacientes que recibieron placebo más quimioterapia. Como se puede ver en la **Tabla 2** las características de las pacientes estaban bien equilibradas entre ambos brazos de tratamiento.

Exposición al tratamiento

En el momento de realizar el análisis primario de supervivencia libre de progresión (PFS) la mediana de duración de tratamiento con pertuzumab fue de 3,3 meses (rango, 0,1 a 14,5 meses) y la mediana de duración de placebo fue de 2,2 meses (rango, 0,1 a 10,6 meses). El motivo más frecuente de discontinuación de tratamiento en ambas ramas fue la progresión de enfermedad.

Figura 4. Diagrama CONSORT.

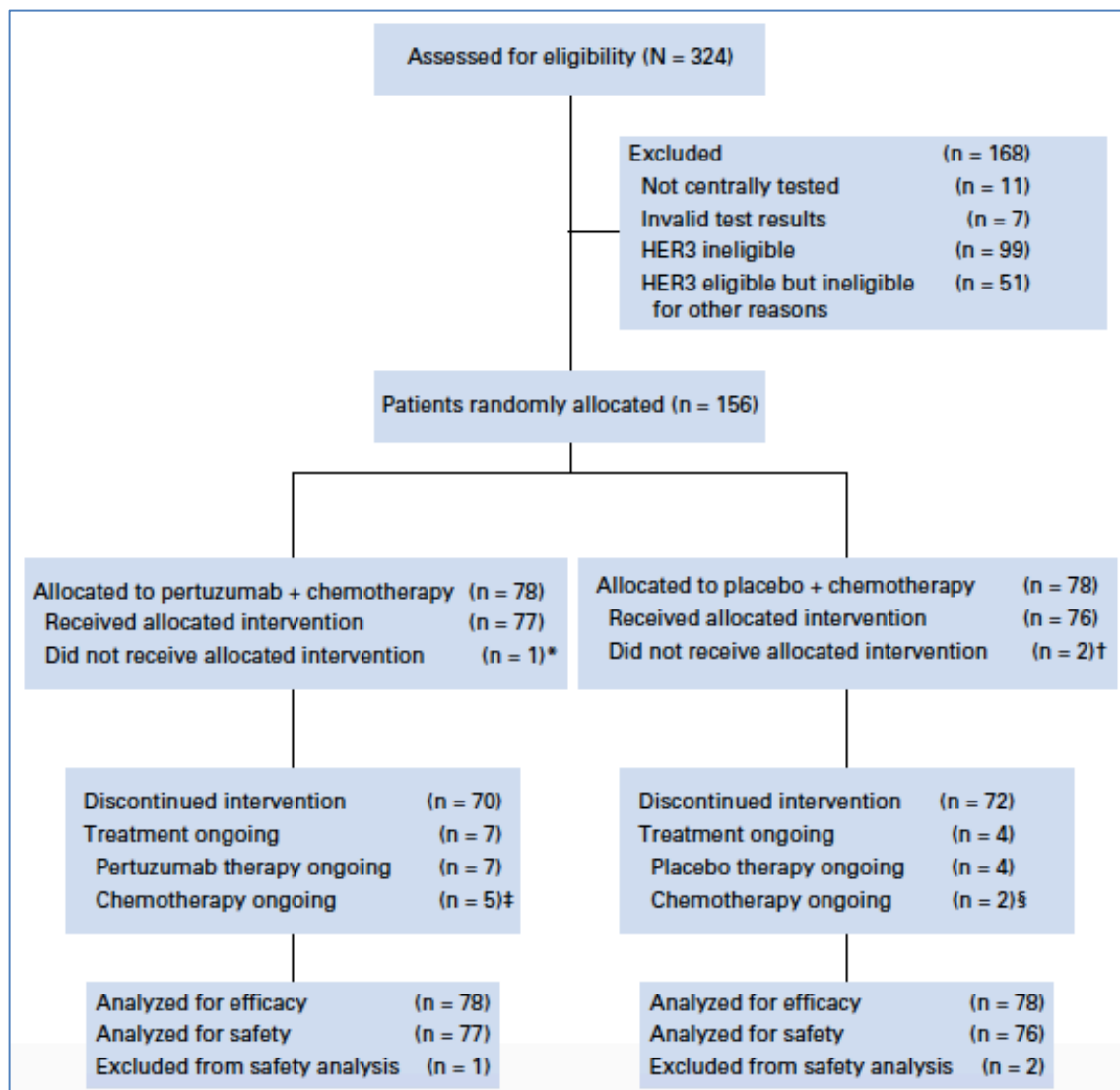


Table 2. Resumen de características basales por rama de tratamiento.

Características	Pertuzumab + Quimioterapia (n = 78)		Placebo + Quimioterapia (n = 78)	
	No.	%	No.	%
Edad, años				
Mediana		65		64
Rango		32–79		26–80
Edad, años				
> 65	38	48.7	34	43.6
> 75	4	5.1	6	7.7
ECOG performance status				
0	41	52.6	38	48.7
1	31	39.7	31	39.7
2	5	6.4	9	11.5
3	1	1.3	0	0
Previa 2ª línea quimioterapia	41*	52.6*	48	61.5
FIGO estadio				
I	4	5.1	3	3.8
II	4	5.1	5	6.4
III	45	57.7	47	60.3
IV	25	32.1	21	26.9
Desconocido	0	0	2	2.6
Quimioterapia seleccionada [†]				
Topotecan	25	32.1	24	30.8
Paclitaxel	26	33.3	28	35.9
Gemcitabine	27	34.6	26	33.3
Histología				
Seroso	60	76.9	60	76.9
Endometrioide	2	2.6	6	7.7
Celulas claras	6	7.7	4	5.1
Mucinoso	0	0	1	1.3
Adenocarcinoma (NOS)	6	7.7	5	6.4

Otros	8	10.3	5	6.4
Mixto	2	2.6	2	2.6
Origen del cancer				
Ovario	70	89.7	70	89.7
Trompas Falopio	6	7.7	3	3.8
Primario peritoneal	5	6.4	11	14.1
Indeterminado	1	1.3	0	0
Grado				
1	6	7.7	2	2.6
2	12	15.4	13	16.7
3	54	69.2	52	66.7
Desconocido	6	7.7	11	14.1
Resultado de cirugía inicial				
..No enfermedad residual Macrosc.	42	53.8	37	47.4
..EnfermedadResidual Macroscóp.	27	34.6	29	37.2
Desconocido	2	2.6	1	1.3
No cirugía	7	9.0	11	14.1
Terapia Antiangiogénica previa [†]				
Bevacizumab previo	19	24.4	23	29.5
Libre platino intervalo, meses [†]				
< 3	19	24.4	21	26.9
3–6	59	75.6	57	73.1
Enfermedad medible al inicio				
Ascitis al inicio	18	23.1	25	32.1

Abreviaturas: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; NOS, not otherwise specified.

*3ª línea en 2 pacientes, 4ª línea en 1 paciente. [†]Factor estratificación (basado en web interactiva- y sistemas de respuesta de voz).

6.3.2 Eficacia

Con una mediana de seguimiento algo superior a los 10 meses (10,3 en la rama de pertuzumab y 10,1 meses en la rama de placebo), y un número de eventos suficientes valorados por el comité de revisión independiente (IRC) (85% en la rama de pertuzumab y 77% en la rama de placebo), el estudio tiene suficiente madurez para el análisis del objetivo primario.

La adición de pertuzumab a quimioterapia no aumentó la PFS valorada por el IRC de manera estadísticamente significativa (HR estratificado 0,74; 95% CI, 0.50 a 1.11; two-sided log-rank test, P = .14). La mediana de PFS fue de 4,3 meses con pertuzumab y quimioterapia, frente a 2,6 meses con placebo y quimioterapia (**Figura 5A**). De la misma manera la PFS valorada por el investigador mostró resultados similares (**Figura 5B**). La concordancia entre la valoración de PFS por el IRC o el investigador fue del 95% en la rama de pertuzumab y del 88% en la rama de placebo.

Figura 5A. Objetivo Primario: PFS, incluyendo la obstrucción intestinal valorada por el Independent Review Committee. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PER-CT, pertuzumab + chemotherapy; PFS, progression-free survival; PLA-CT, placebo + chemotherapy. *Malignant bowel obstruction criteria in 1 patient in the PLA-CT arm.

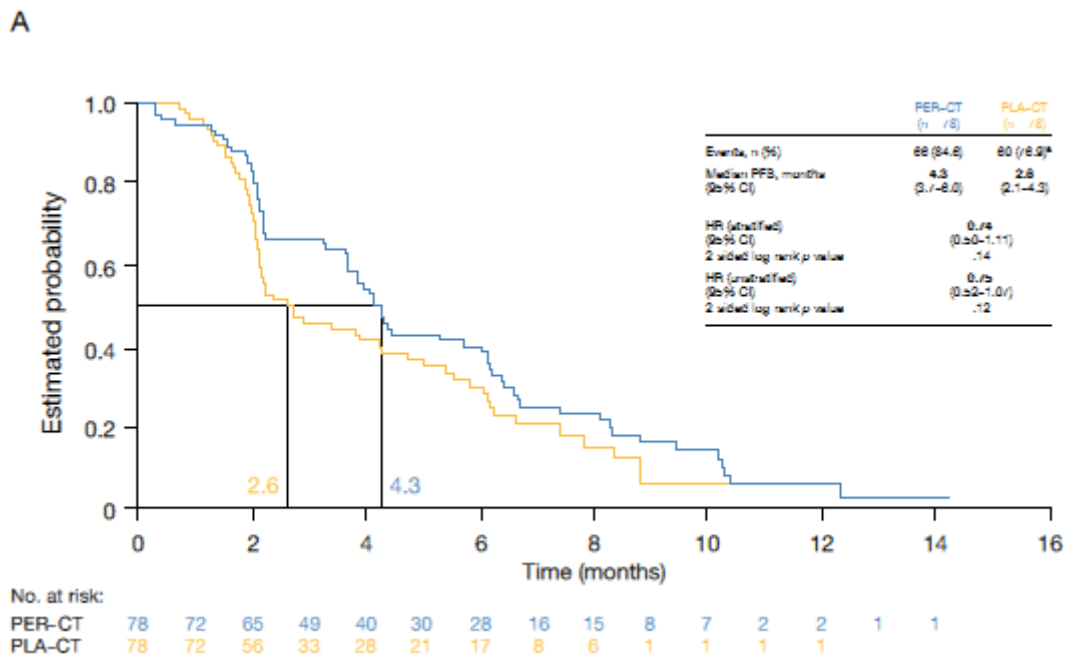
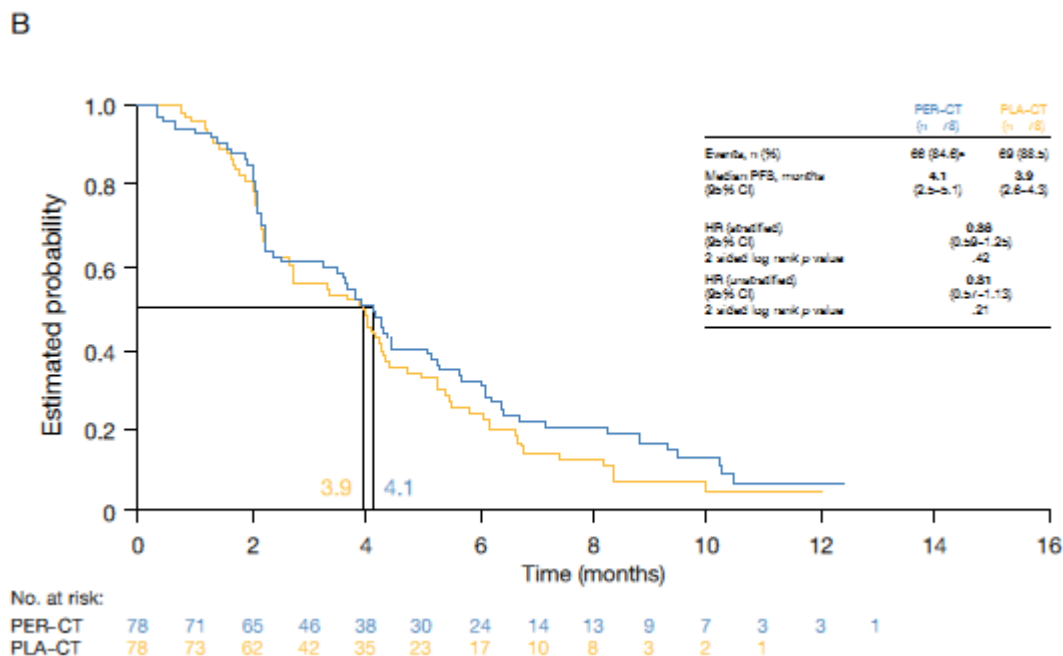


Figura 5b. Objetivo Secundario: PFS, incluyendo la obstrucción intestinal valorada por el investigador. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PER-CT, pertuzumab + chemotherapy; PFS, progression-free survival; PLA-CT, placebo + chemotherapy. *Malignant bowel obstruction criteria in 1 patient in the PLA-CT arm.



En junio de 2016 se realizó el análisis final predefinido de supervivencia global. En este momento, todas las pacientes habían interrumpido el tratamiento y 130 (83%) de las 156 pacientes aleatorizadas había fallecido (Lorusso et al. 2017)⁷⁷. Con una mediana de seguimiento de 27 y 26 meses en los brazos de pertuzumab y placebo respectivamente, no se observaron diferencias en la supervivencia global en el análisis de toda la población por intención de tratamiento (HR estratificado 0.90 [95% CI, 0.61 to 1.32], $p=0.60$; HR 0.76 no estratificado [95% CI, 0.54 to 1.08]; (**Figure 6**). La corta mediana de supervivencia observada en la rama control de 8,4 meses, comparada con los 13,3 meses observados en la rama control del estudio AURELIA (Pujade et al. 2014)⁷⁸, es consistente con el pronóstico especialmente pobre de esta población de pacientes con cáncer de ovario platino-resistente y bajos niveles de HER3 mRNA.

La respuesta fue evaluable en 130 pacientes (61 pacientes en la rama de pertuzumab con quimioterapia, y 69 en la rama de placebo y quimioterapia). No se detectaron diferencias en la tasa de respuesta (ORR) valorada por el IRC ni por el investigador. Tampoco hubo diferencia en la tasa de beneficio clínico (CBR) determinado por el investigador, pero sí la hubo en la valoración por el Comité Revisor Independiente (IRC) (**Figura 7**).

Figura 6. Análisis final de supervivencia global .

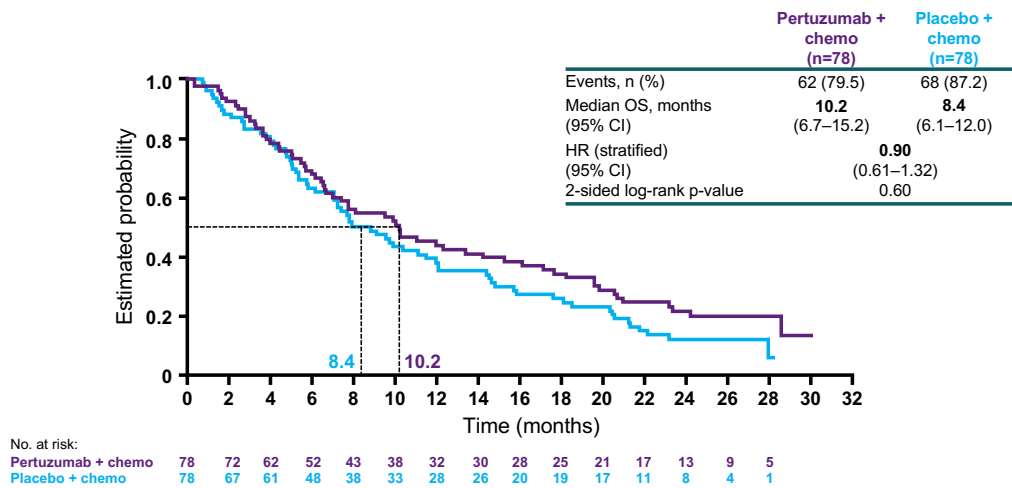
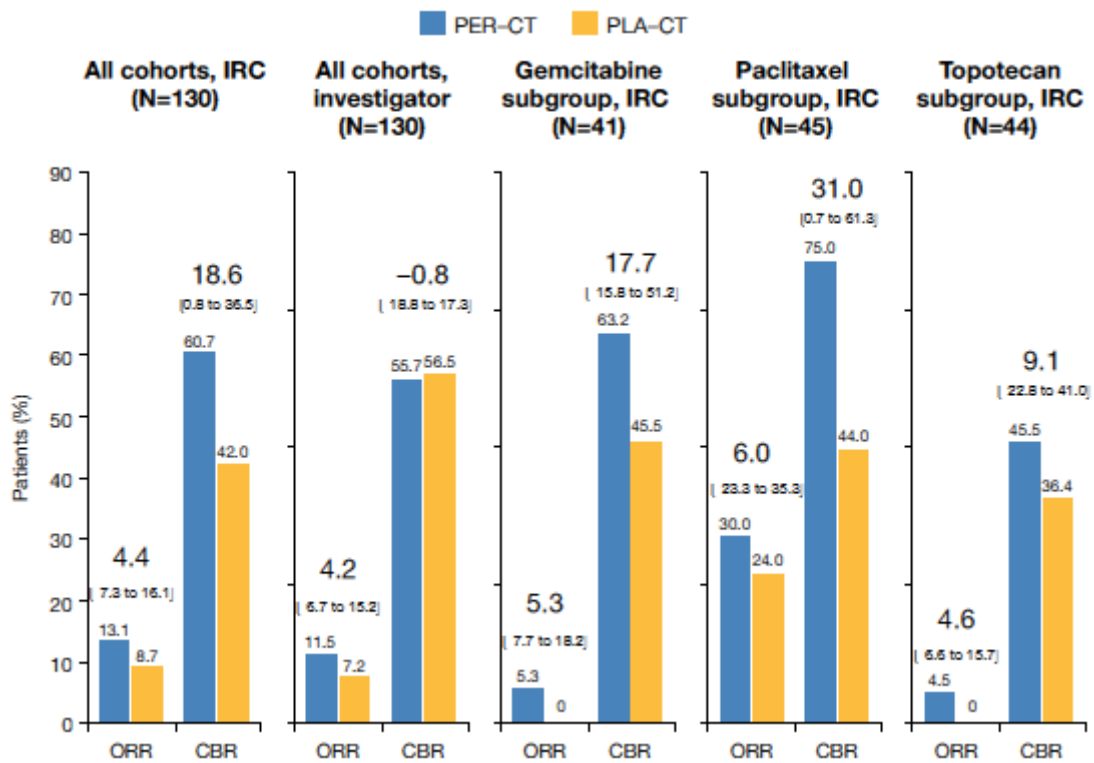


Figura 7. ORR and CBR en pacientes con enfermedad medible.

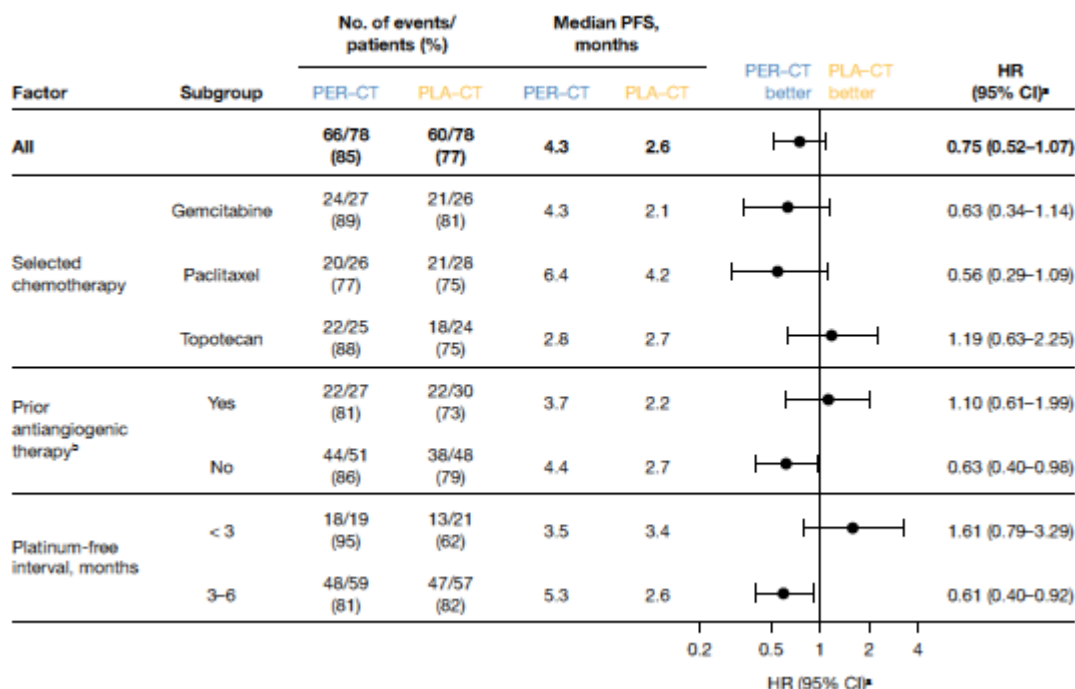


Numbers above bars show difference between treatment arms. Numbers in square brackets show approximate 95% CI for the difference between the two rates using Hauck-Anderson method.

El análisis de subgrupos de PFS sugirió diferencias en cuanto al efecto del tratamiento dependiendo del agente de quimioterapia que acompañó al pertuzumab (**Figura 8A**). Se observa una tendencia a favor de la rama de pertuzumab cuando se combinó con gemcitabina o paclitaxel, pero este efecto no se observó con topotecan (**Figura 8B**). Sin embargo, el test de interacción del efecto del agente de quimioterapia no resultó significativo ($p=0,16$).

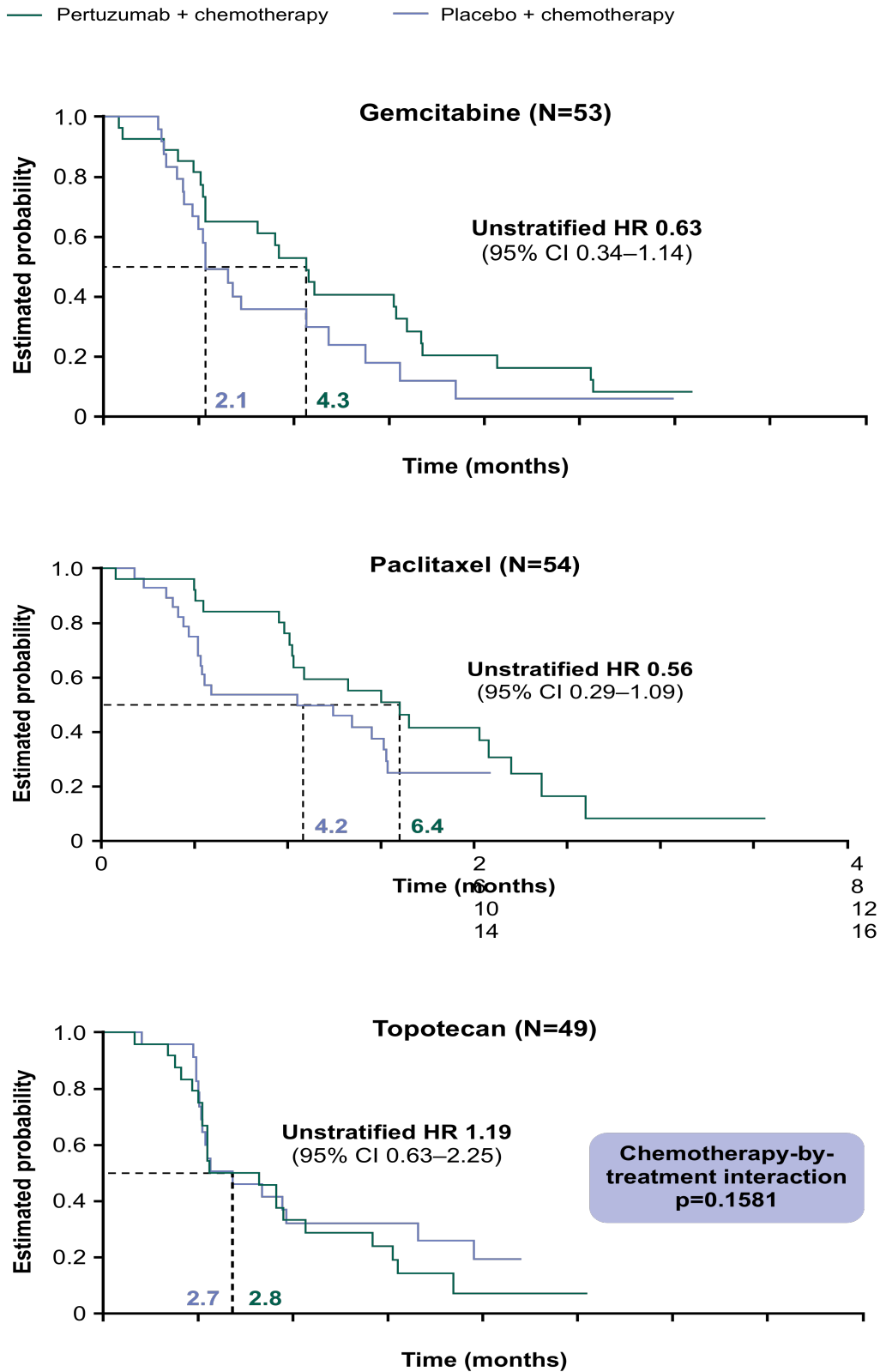
En las pacientes que no habían recibido terapia antiangiogénica previa se observó un efecto más pronunciado de pertuzumab, pero el test de interacción por grupo de tratamiento resultó negativo ($p = 0.14$). Sin embargo, si se observó una diferencia en el efecto del tratamiento con test de interacción positivo ($p = 0.02$) a favor de las pacientes que recibieron pertuzumab con un TFIp de 3-6 meses (platino-resistentes) frente a las pacientes con TFIp de 0-3 meses (refractarias).

Figura 8A. Análisis de subgrupo de la PFS valorada por el IRC de acuerdo a los factores de estratificación. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PER-CT, pertuzumab + chemotherapy; PFS, progression-free survival; PLA-CT, placebo + chemotherapy.



^{*}Unstratified analysis. [†]Patients who had participated in a blinded trial of an antiangiogenic agent were enrolled into the same stratum as those who were known to have received previous antiangiogenic therapy.

Figura 8B. Curvas de PFS valoradas por IRC en función de cohorte de quimioterapia.



6.3.3 Seguridad

Los efectos adversos más frecuentes, considerando todos los grados, con pertuzumab más quimioterapia fueron la diarrea, astenia, náusea, neutropenia y anemia, mientras que los efectos adversos más frecuentes con placebo más quimioterapia fueron astenia, náusea y anemia (**Tabla 3**).

Los efectos adversos grado ≥ 3 resultaron algo menos frecuentes en la rama de pertuzumab (69%) que en la rama de placebo (75%). En comparación con placebo, el esquema de combinación con pertuzumab se asoció a un incremento de la incidencia de diarrea (todos los grados y grado ≥ 3), y neutropenia grado ≥ 3 , pero resultó menos frecuente el estreñimiento, la oclusión intestinal grado ≥ 3 y la astenia grado ≥ 3 . Un 8% (6 pacientes) de la rama de pertuzumab y un 18% (14 paciente) de la rama de placebo tuvieron que interrumpir definitivamente el tratamiento debido a efectos adversos. Se registraron 6 fallecimientos (8%) por efectos adversos entre las pacientes tratadas con pertuzumab y quimioterapia, y 10 fallecimientos (13%) por el mismo motivo en las pacientes del brazo placebo.

Table 3. Resumen de seguridad (todos los grados en $\geq 20\%$ de pacientes o grado ≥ 3 en $\geq 5\%$ de pacientes en alguna de las ramas de tratamiento)

Efectos adversos	Pertuzumab + Quimioterapia (n = 77)		Placebo + Quimioterapia (n = 76)	
	No.	%	No.	%
Diarrea	52	67.5	23	30.3
Grado ≥ 3	11	14.3	1	1.3
Fatiga/astenia	51	66.2	46	60.5
Grado ≥ 3	6	7.8	9	11.8
Nausea	32	41.6	33	43.4
Grado ≥ 3	4	5.2	1	1.3
Neutropenia/descenso neutrofilos	29	37.7	23	30.3
Grado ≥ 3	24	31.2	16	21.1

Anemia	29	37.7	30	39.5
Grado ≥ 3	6	7.8	5	6.6
Vómitos	21	27.3	21	27.6
Grado ≥ 3	4	5.2	2	2.6
Dolor Abdominal	17	22.1	22	28.9
Grado ≥ 3	2	2.6	2	2.6
Alopecia	15	19.5	21	27.6
Grado ≥ 3	1	1.3	1	1.3
Disminución apetito	13	16.9	17	22.4
Grado ≥ 3	0	0	0	0
Estreñimiento	12	15.6	21	27.6
Grado ≥ 3	0	0	1	1.3
Leucopenia/WBC descenso contador	9	11.7	14	18.4
Grado ≥ 3	5	6.5	7	9.2
Hipocalemia	9	11.7	5	6.6
Grado ≥ 3	5	6.5	4	5.3
Trombocitopenia	4	5.2	6	7.9
Grado ≥ 3	4	5.2	3	3.9
Hipertensión	4	5.2	5	6.6
Grado ≥ 3	4	5.2	3	3.9
GGT incremento	3	3.9	6	7.9
Grado ≥ 3	2	2.6	4	5.3
Obstrucción intestinal	2	2.6	5	6.6
Grado ≥ 3	1	1.3	5	6.6
Fiebre neutropénica	2	2.6	4	5.3
Grado ≥ 3	2	2.6	4	5.3

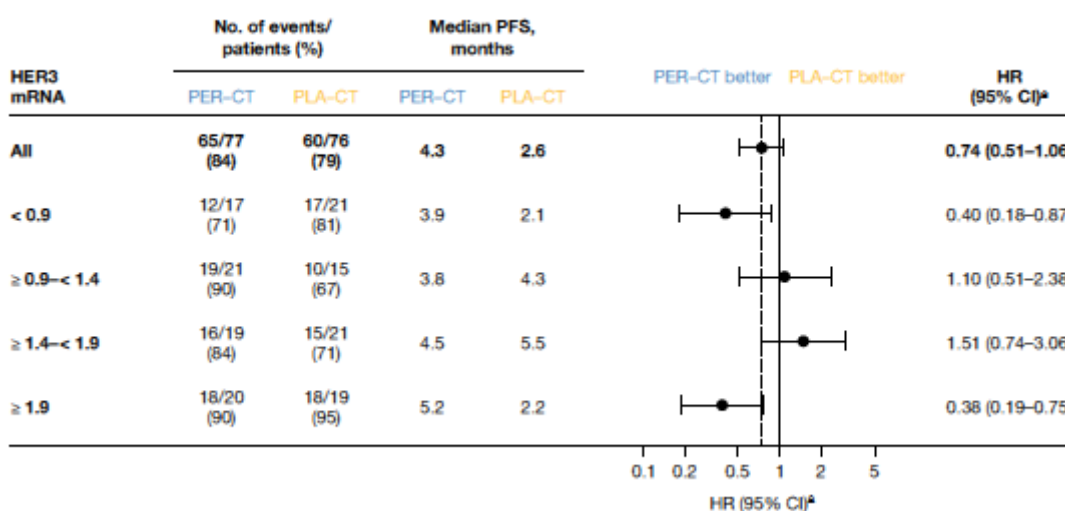
Abbreviations: GGT, gamma-glutamyl transferase; WBC, white blood cell.

6.3.4 Biomarcadores

Con el fin de explorar si existía alguna diferencia en el beneficio de pertuzumab en función de la expresión de HER3 mRNA, se llevó a cabo un análisis de subgrupos, de acuerdo con puntos de corte en la mediana y en los cuartiles de expresión.

No hubo diferencias de PFS dependiendo de que el valor de HER3 mRNA estuviera por debajo de la mediana, HR 0.79 (95% CI, 0.48 - 1.33), o por encima de la misma, 0.68 (95% CI, 0.42 - 1.12) (interacción p 0.68). Tampoco se observaron diferencias en el beneficio de pertuzumab de acuerdo con el cuartil de expresión de HER3 mRNA (**Figura 9**), ni en función de HER2 mRNA, ni del HER2/HER3 H-score (basado en el porcentaje de células con intensidad de tinción de membrana definido como 0, 1, 2 ó 3).

Figura 9. Análisis de PFS valorado por el IRC de acuerdo con el cuartil de HER3 mRNA (análisis no estratificado).



^aUnstratified analysis.

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PER-CT, pertuzumab + chemotherapy; PFS, progression-free survival; PLA-CT, placebo + chemotherapy.

6.3.5 Calidad de Vida

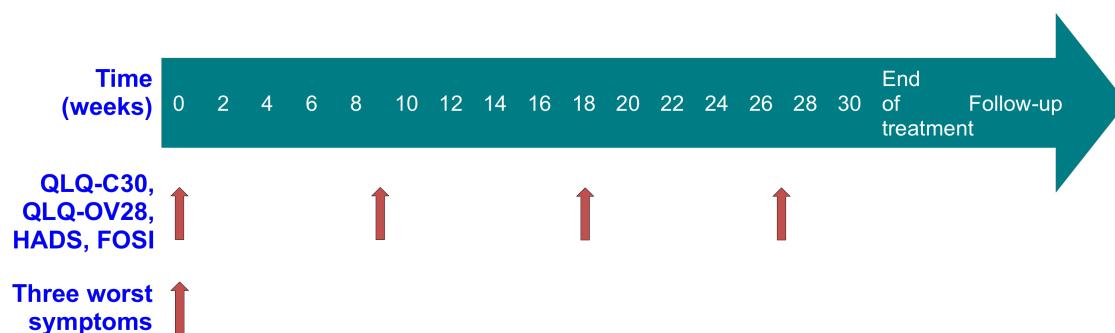
Dada la población estudiada en el ensayo, uno de los objetivos secundarios más relevantes de PENELOPE fue el estudio de calidad de vida a través del análisis de los *patient-reported outcome* (PRO) (Hilbert et al. 2016)⁸⁰.

Para ello se emplearon 5 instrumentos:

- EORTC QLQ-C30: Core module
- EORTC QLQ-OV28: Ovarian cancer disease-specific module
- HADS: Hospital Anxiety Depression Scale
- FOSI: Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)/National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Ovarian Symptom Index
- 'Three worst symptoms' questionnaire (only at baseline)

Como ilustra la **Figura 10**, los cuestionarios se completaron durante las visitas de las pacientes antes de la valoración de tumor y la administración del tratamiento, en la visita basal y cada 9 semanas hasta que se detectara progresión por parte del investigador.

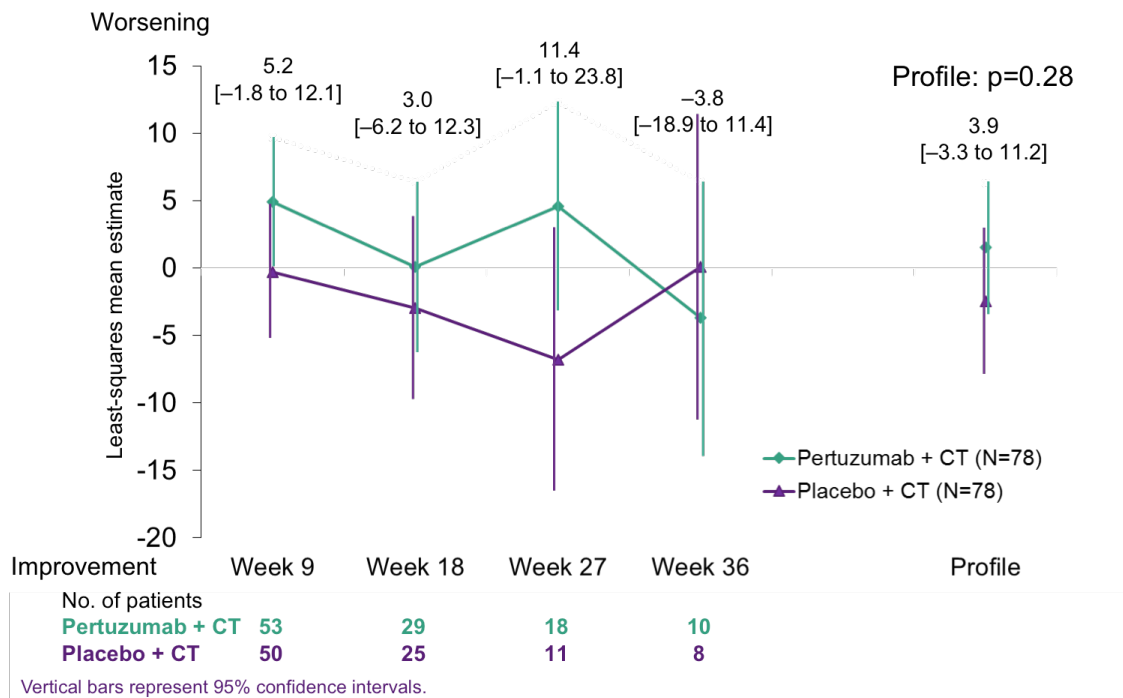
Figura 10. Calendario de valoración de PRO.



La tasa de cumplimiento de los cuestionarios fue alta (incluso mayor que en el estudio AURELIA), y similar en ambos brazos a lo largo del estudio. No se detectaron diferencias entre ambos brazos de tratamiento en las puntuaciones basales de ninguno de los ítems del cuestionario QLQ-OV28, ni en las 5 escalas del cuestionario QLQ-C30.

No se detectó ninguna diferencia a lo largo del seguimiento entre ambos tratamientos en la presencia de síntomas abdominales o GI que fue el objetivo primario de PRO (**Figura 11**).

Figura 11. Objetivo de PRO primario: síntomas abdominales/GI.



Así mismo, la combinación de pertuzumab y quimioterapia no produjo ningún efecto ni beneficioso ni pernicioso en los objetivos secundarios de calidad de vida, salvo por un incremento de la diarrea consistente con el perfil de seguridad conocido de pertuzumab. Como se puede comprobar en la **Tabla 4**, de las 5 escalas predefinidas del cuestionario QLQ-C30 para el análisis de objetivos secundarios de PRO, solo hubo diferencias en la escala de diarrea.

Los síntomas más frecuentemente considerados por las pacientes como los peores síntomas en la valoración basal fueron la astenia (N=33; 39%), los problemas para dormir (N=28; 33%), la sensación de distensión abdominal (N=27; 32%) y el dolor abdominal (N=26; 31%).

Tabla 4. Objetivo secundario de PRO: QLQ-C30

Escala	Least-squares mean estimate (95% CI), overall profile			
	Pertuzumab + CT	Placebo + CT	Diferencia: pertuzumab – placebo	p-value
Funcionamiento Físico	–8.1 (–12.6 to –3.5)	–5.5 (–10.5 to –0.5)	–2.6 (–9.4 to 4.2)	0.4558
Funcionamiento Emocional	4.8 (–1.0 to 10.5)	0.1 (–6.2 to 6.4)	4.6 (–4.0 to 13.2)	0.2881
Fatiga	9.4 (3.7 to 15.1)	6.9 (0.5 to 13.3)	2.5 (–6.2 to 11.1)	0.5705
Nausea y vomitos	8.6 (1.7 to 15.6)	4.4 (–3.4 to 12.2)	4.2 (–6.2 to 14.6)	0.4251
Diarrea	23.9 (16.6 to 31.2)	2.7 (–5.7 to 11.0)	21.2 (10.1 to 32.3)	0.0003

6.4- DISCUSIÓN DE LA PARTE-2 DEL ENSAYO PENELOPE / AGO OVAR 2.20 / ENGOT OV.14

El ensayo clínico PENELOPE / AGO-OVAR 2.20 / ENGOT ov-14 fue uno de los primeros ensayos en recaída platino-resistente (TFIp < 6 meses) de cáncer de ovario en el que las pacientes se seleccionaban de acuerdo a un potencial biomarcador identificado en un análisis exploratorio de un estudio fase II previo.

La combinación de pertuzumab y quimioterapia no aumentó de manera estadísticamente significativa el objetivo primario de supervivencia libre de progresión (PFS) valorada por un Comité Revisor Independiente (IRC). Aunque numéricamente hubo una tendencia a favor de pertuzumab, el HR de 0,74 no alcanzó significación estadística (95% CI, 0.50 -1.11;P =.14). De manera consistente, ninguno de los objetivos secundarios (tasa de respuesta global, tasa de beneficio clínico y supervivencia global) ni los análisis de sensibilidad realizados resultaron positivos.

Pertuzumab resultó bien tolerado en combinación con todos los agentes de quimioterapia y no hubo nuevos indicios sobre la seguridad del fármaco. La diarrea fue más común en la rama de tratamiento con pertuzumab, consistente con experiencias previas en cáncer de mama y ovario.

6.4.1 ¿Porqué resultó PENELOPE un estudio negativo?

La explicación más sencilla es que asociar pertuzumab a un agente de quimioterapia no-platino no mejora la PFS de las pacientes platino-resistentes con bajos niveles de HER3 mRNA, y por tanto no es un fármaco útil en este contexto que requiera posterior desarrollo.

Sin embargo, algunos de los análisis de subgrupos predefinidos de acuerdo a los factores de estratificación proporcionaron unos resultados interesantes.

Una de las observaciones relevantes fue que la eficacia de pertuzumab resultó más evidente cuando el agente acompañante de quimioterapia era paclitaxel semanal o gemcitabina, mientras que combinado con topotecan no aportaba ningún beneficio.

Es cierto que no se dispone de una explicación biológica para este hecho, y también lo es que hay que tomar estos datos con cautela dado que el estudio no fue diseñado para comparar las cohortes de quimioterapia, y que por tanto se trata de un análisis exploratorio de una muestra pequeña sin poder estadístico para obtener conclusiones.

Sin embargo, la falta de eficacia de pertuzumab con topotecan ayuda a explicar la ausencia de beneficio global en el estudio y emerge la cuestión de si pertuzumab merecería más desarrollo en combinación con paclitaxel y gemcitabina.

Otra de las observaciones relevantes del análisis predefinido de subgrupos fue un incremento significativo de PFS con pertuzumab en el subgrupo de pacientes con un intervalo libre de platino antes de entrar en el estudio de 3 a 6 meses (TFIp 3-6 meses), pero no en pacientes con TFIp < 3 meses. Aunque el test de interacción resultó positivo con un valor de p significativo, debemos tomar estos datos con precaución debido al pequeño tamaño muestral.

Por último, a la luz de los resultados finales, el diseño estadístico planteado resultó demasiado ambicioso.

El estudio se dimensionó con un poder del 95% para detectar una HR de 0,5 y un incremento de PFS de 1,4 meses a 2,8 meses, con un alfa de dos colas de 0.05. Con esta presunción el número de pacientes que se requería era relativamente pequeño, 140 pacientes evaluables en total.

Este ambicioso planteamiento se basó en el análisis exploratorio retrospectivo del estudio TOC3258g, que quizás resultara demasiado optimista a la hora de definir el punto de corte y de sugerir un potente efecto predictivo del biomarcador.

De hecho, la mediana de PFS del grupo control en la parte-2 de PENELOPE resultó en 2,8 meses valorada por el IRC, y en 3,9 meses valorada por el investigador, lo que la sitúa por encima de los 1,4 meses previstos en el diseño estadístico para la rama control.

Finalmente, el hecho de que las dos cohortes de quimioterapia más prometedoras mostraran HR de 0,63 (gemcitabina) y 0,56 (paclitaxel), hace que el HR de 0,5 previsto en esta población de pacientes sea aún más debatible.

6.4.2 ¿Es realmente HER3 mRNA un biomarcador adecuado?

La pregunta más crítica que emerge tras los resultados del ensayo PENELOPE es sobre la validez del bajo nivel de expresión de HER3 mRNA como biomarcador de respuesta a pertuzumab y, quizás más relevante, si resultó errónea la hipótesis biológica para tratar con el anticuerpo anti-HER2 pertuzumab a pacientes con bajos niveles de HER3 mRNA. Lo cierto, es que se disponía de un argumento biológico muy

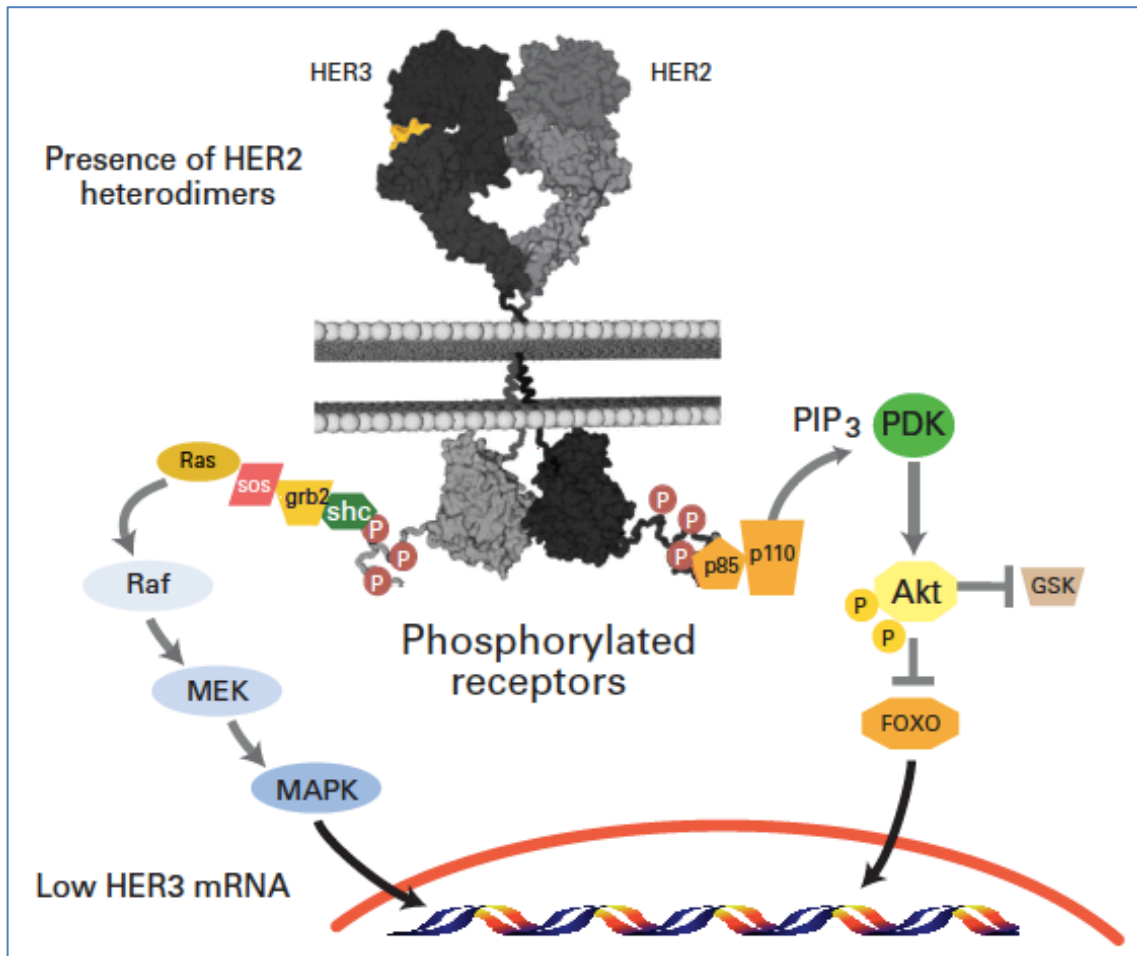
bien armado que se expone extensamente a continuación pero que desafortunadamente no se pudo comprobar en la clínica.

En un análisis exploratorio del primer estudio fase II de pertuzumab en cáncer de ovario realizado por Gordon et al. (Gordon et al. 2006)⁷², se observó una correlación entre los niveles de pHER2 (HER 2 fosforilado) y la actividad de pertuzumab en 28 pacientes que pudieron ser evaluadas. Globalmente la tasa de beneficio clínico (respuesta parcial, estabilización mayor de 6 meses o descenso de CA 125 con enfermedad estable) fue un 25% para pacientes pHER2 + frente a un 10% en las pacientes pHER2 negativas. Así mismo, la mediana de PFS para las pacientes pHER2+ fue de 20,9 semanas (95% CI, 11.1 - 24.6) en comparación con 5,0 semanas en las pacientes pHER2 negativas (95% CI, 5.3 - 10), y esta tendencia también se observó en OS, 74,6 semanas versus 37,0 semanas en pHER2+ y pHER2- respectivamente.

Como se ha expuesto previamente, otro análisis exploratorio del ensayo fase II aleatorizado de gemcitabina-pertuzumab versus gemcitabina placebo en paciente platino resistentes mostró que las pacientes con bajos niveles de HER2 mRNA eran las que más se beneficiaban de pertuzumab (Makhija et al. 2010)⁷⁴. Este hallazgo fue explicado por los autores mediante la hipótesis de que la activación del heterodímero HER2-HER3 conduciría a una disminución de expresión (*down-regulation*) de los niveles de HER3 mRNA (**Figura 12**).

Demostraron que en 6 de 8 líneas celulares de cáncer de ovario la adición de heregulina (HRG) redujo la expresión de HER3 mRNA, y en 4 de estas líneas celulares esta *down-regulation* fue bloqueada por pertuzumab. De la misma manera se restauraron los niveles de HER3 mRNA al inducir una reducción de la expresión de HER2 en la célula. Además, identificaron que la vía implicada en la *down-regulation* de HER3 mRNA era PI3K, pues la inhibición de PI3K causó un incremento de 1.7 veces de los niveles de HER3 mRNA en presencia de HRG. Por último, demostraron que el efecto de pertuzumab en la inhibición de la proliferación inducida por HRG era mayor en líneas celulares platino-resistentes.

Figura 12. La expresión de HER3 mRNA se disminuye como resultado de la señalización activada por el complejo HER2-HER3 inducida por la acción de la heregulina.



Esta hipótesis fue posteriormente confirmada por Nagumo et al. (Nagumo et al. 2009)⁷⁹, que investigaron la modulación de la expresión del mRNA de la familia de receptores HER y de sus proteínas en líneas celulares de cáncer de ovario. En este trabajo encontraron que HER3 sufre cambios significativos después de la estimulación por factores de crecimiento y el tratamiento con pertuzumab, tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, encontraron que la *down-regulation* de HER3 mRNA se correlaciona con la activación dinámica de la señalización a través de ERK y PI3K, medidas por pERK y pAKT. Estos hallazgos confirman en líneas celulares que HER3 mRNA es un potencial biomarcador de respuesta a pertuzumab (**Figura 13**).

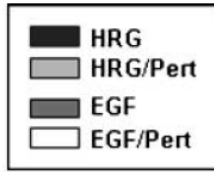
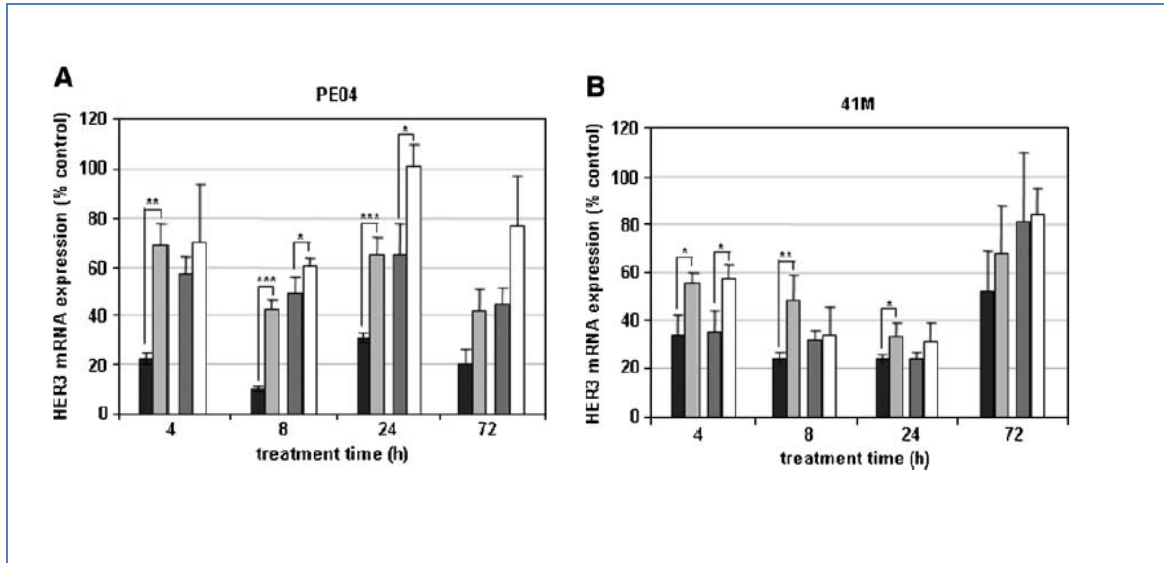


Figura 13. Esta figura muestra como HRG- β 1 puede inducir una *down-regulation* de HER3 mRNA, en dos líneas celulares sensibles a pertuzumab A) PE04 y B) 41M. En paralelo a la respuesta de crecimiento, se encontró que pertuzumab revertía la disminución de HER3 mRNA inducida por HRG- β . De entre los 3 receptores HER, HER3 mRNA es el que está regulado de forma más dinámica y el que mejor se relaciona con la sensibilidad a factores de crecimiento y pertuzumab.

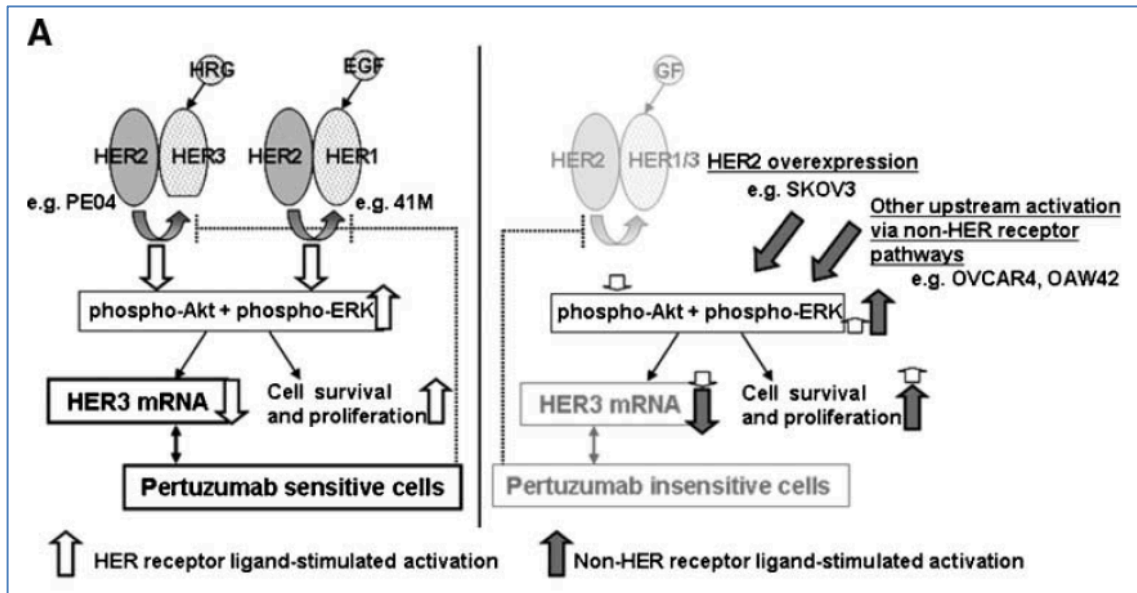


Nagumo et al. también mostraron en el mismo trabajo otros dos hechos relevantes: 1) la expresión de la proteína HER3 cambia con la expresión de HER3 mRNA en algunas líneas celulares como PE04 y 41M sensibles a pertuzumab, pero no en OVCAR4, OAW42, o SKOV3, lo que refuerza el concepto de que los factores de crecimiento pueden modular dinámicamente la expresión de proteína y mRNA de HER, y 2) la modulación de HER3 mRNA se correlacionó con las activación de AKT/ ERK en las líneas celulares PE04, 41M, and OAW42 cells.

En base a las observaciones anteriores concluyeron una hipótesis sobre cómo podían estar conectadas la *down-regulation* de HER3 mRNA y la sensibilidad a pertuzumab. Cuando se produce una activación de AKT y/o ERK inducida por la dimerización de HER2-HER3 desencadenada por un factor de crecimiento como heregulina- β 1, también se produce una disminución de HER3 mRNA (*down-regulation*). Estas células son sensibles a pertuzumab en la medida en que es capaz de bloquear la dimerización. Sin embargo, en células con una activación constitutiva de la señalización por otros factores (como amplificación de HER2, mutación de PI3K o pérdida de expresión de PTEN), la activación de la señalización se hace apenas

dependiente de la heterodimerización HER2-HER3, y no se asocia a una reducción de la expresión de HER3 mRNA (**Figura 14**).

Figura 14. Representación esquemática de la correlación entre mRNA HER3 y la sensibilidad a pertuzumab



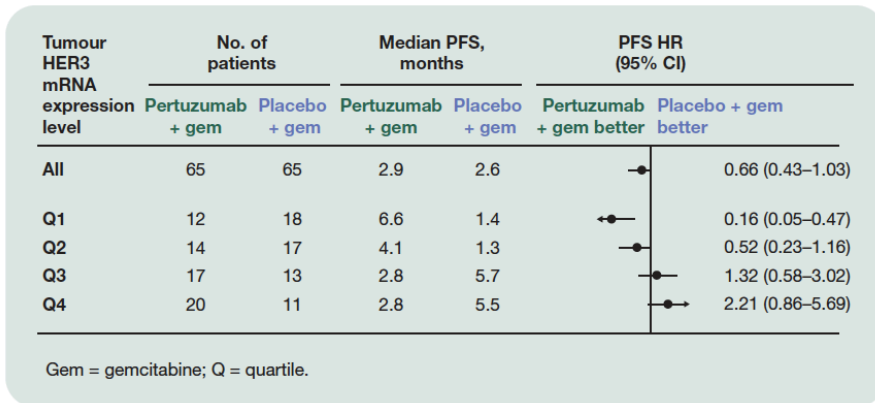
Desafortunadamente, a pesar de este argumento biológico y preclínico tan sólidamente construido, y los prometedores datos de HER3 mRNA como biomarcador de respuesta a pertuzumab derivados del ensayo TOC3258g, el ensayo PENELOPE no ha confirmado esta hipótesis en un ensayo prospectivo y adecuadamente diseñado.

Por ello, una de las conclusiones esenciales del ensayo PENELOPE es la imperiosa necesidad de validar de forma prospectiva en ensayos clínicos bien diseñados el papel de potenciales biomarcadores derivados de análisis exploratorios y retrospectivos. Pues, el tamaño muestral habitualmente pequeño de estos estudios, y el carácter retrospectivo les exponen a sesgos y conclusiones erróneas.

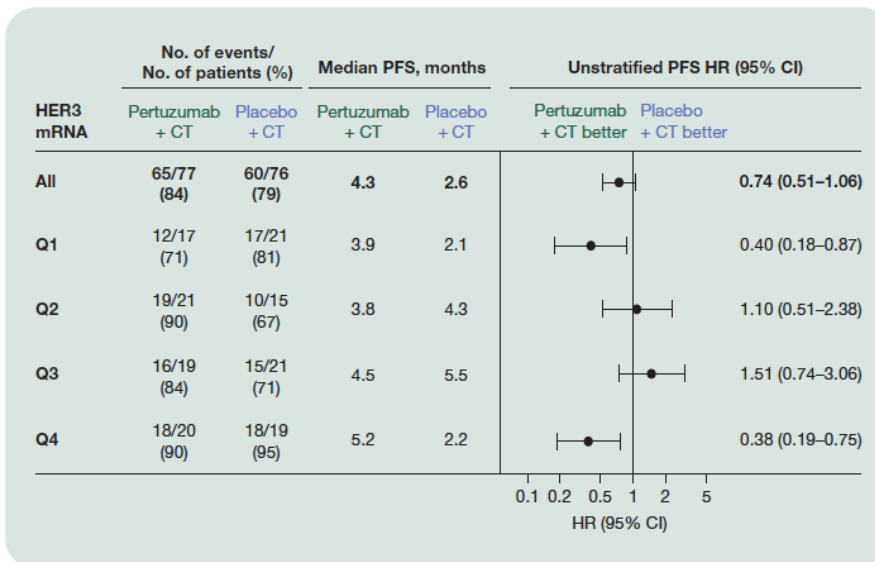
Otro ejemplo de esta falta de confirmación de los datos previos del estudio TOC3258g (Makhija et al. 2010)⁷⁴, fue la ausencia de correlación entre los niveles de HER3 mRNA y el beneficio de pertuzumab. Mientras que en el estudio inicial de Makhija et al. se observó un beneficio cada vez mayor (HR cada vez menor) con cada descenso de cuartil de expresión de HER3 mRNA de una manera lineal, en el ensayo PENELOPE el análisis de cuartiles no mostró esta tendencia lineal. Más bien se observó cierta inconsistencia, dado que el mayor efecto de pertuzumab se detectó en los cuartiles mayor (> percentil 75) y menor (< percentil 25) (**Figura 15**).

Figura 15. Correlación entre el cuartil de expresión de HER3 mRNA y la PFS obtenida con pertuzumab-quimioterapia en los estudios TOC3258g (A) y PENELOPE (B).

A



B



En conclusión, PENELOPE fue un estudio pionero que intentó mejorar el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario platino-resistente a través de un diseño basado en la idea de la medicina personalizada, mediante la selección de pacientes para un tratamiento específico en función de la presencia de un biomarcador molecular determinado.

Aunque desafortunadamente PENELOPE no alcanzó su objetivo primario, los resultados nos proporcionan un mayor conocimiento de la biología, el pronóstico y el manejo de las pacientes con cáncer de ovario platino-resistente, y confirma una vez más la necesidad de validar de forma prospectiva, en ensayos clínicos bien diseñados, aquellos potenciales biomarcadores predictivos derivados de estudios exploratorios retrospectivos.

7.CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

El cáncer epitelial de ovario avanzado representa un problema de salud en nuestro medio, dado que supone la 5ª causa de muerte por cáncer en la mujer y se sitúa como la principal causa de muerte por cáncer ginecológico. Las principales causas de esta alta mortalidad se deben a que la mayoría de pacientes se diagnostican en una etapa avanzada de la enfermedad como resultado la ausencia de métodos de diagnóstico precoz eficaces y el retraso diagnóstico asociado a la falta de especificidad de los síntomas iniciales.

A pesar de un tratamiento adecuado mediante la combinación de cirugía citoreductora de máximo esfuerzo y tratamiento sistémico basado en paclitaxel y carboplatino, entre un 90% y un 50% de las pacientes con cáncer de ovario avanzado presentan una recaída en los primeros 5 años tras el diagnóstico, dependiendo del estadio de FIGO, el uso de quimioterapia neoadyuvante, y el volumen de enfermedad residual tras la cirugía.

Las pacientes con progresión de la enfermedad durante el tratamiento con platino, o en los primeros 6 meses tras la última dosis, y que por tanto tiene un intervalo libre de tratamiento con platino corto, no se consideran candidatas a un retratamiento con platino (platino-resistentes).

Estas pacientes presentan muy mal pronóstico, dado que la expectativa de vida no supera los 12 meses. El tratamiento en este contexto tiene un carácter eminentemente paliativo, donde los objetivos principales son el control de los síntomas y proteger la calidad de vida de la paciente. Al mismo tiempo, debido a la limitada eficacia de los tratamientos disponibles, es preciso investigar nuevos fármacos y nuevas estrategias terapéuticas en ensayos clínicos bien diseñados.

Uno de las áreas de desarrollo más relevante en la oncología actual se centra en la medicina personalizada o de precisión, que consiste básicamente en el empleo de biomarcadores predictivos que nos permitan la selección de pacientes que realmente van a obtener un beneficio de tratamiento específico, a la vez que evitamos su administración a aquellas pacientes que no van a obtener ninguna ventaja.

La familia de receptores de membrana HER tiene un papel relevante en la progresión del carcinoma de ovario que, a diferencia de lo que ocurre en cáncer de mama, no parece relacionarse con la amplificación del receptor sino con la heterodimerización de

los receptores, especialmente HER2-HER3, inducida por factores de crecimiento como heregulina.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa impidiendo la dimerización del receptor HER2, que ha cambiado la historia natural del cáncer de mama HER2+ metastático cuando se asocia a trastuzumab y quimioterapia con taxano.

El estudio TOC3258g incluyó pacientes con cáncer de ovario en situación de recaída platino-resistente que fueron tratadas con gemcitabina en monoterapia asociada a pertuzumab o a placebo. Aunque no se observaron diferencias en el global de las pacientes, un análisis exploratorio de biomarcadores mostraba que las pacientes con niveles bajos de HER mRNA tenían un especial peor pronóstico y obtenían un claro beneficio de la asociación de pertuzumab.

Varios modelos preclínicos generaron la hipótesis biológica que sustentaba este nuevo biomarcador al demostrar que la activación de las vías de señalización desencadenada por la heterodimerización HER2-HER3, inducidas por factores de crecimiento (heregulina), causaba una disminución de expresión de HER3 mRNA relacionada con la activación de la vía de PI3K/AKT, y que pertuzumab era capaz de revertir este efecto proliferativo al bloquear la heterodimerización de HER2-HER3, especialmente en líneas celulares platino-resistentes.

Con el objetivo de validar la eficacia de pertuzumab guiada por el biomarcador bajos niveles de HER3 mRNA, en un estudio prospectivo fase III, se diseñó el estudio PENELOPE (AGO-OVAR 2.20/ENGOT-0v14/GEICO) que fue uno de los primeros estudios en cáncer de ovario platino-resistentes que basó la elección de pacientes en un biomarcador molecular. El estudio PENELOPE se diseñó en dos partes: PENELOPE parte-1 y PENELOPE parte-2.

PENELOPE parte 1 fue un estudio no aleatorizado, cuyo objetivo principal fue valorar la seguridad y la tolerabilidad de la combinación de pertuzumab con topotecan (cohorte 1) o con paclitaxel (cohorte 2), en pacientes con cáncer de ovario platino-refractario o platino-resistente (TFI_p < 6 meses), y bajos niveles de expresión de HER3 mRNA determinados por RT-PCR.

La principal conclusión de la parte-1 del ensayo PENELOPE fue que ambos regímenes de tratamiento, tanto pertuzumab-topotecan como pertuzumab-paclitaxel, resultaron factibles y dentro del perfil de tolerabilidad esperable con el agente de quimioterapia acompañante de pertuzumab:

- Los efectos adversos grado ≥ 3 más comunes con pertuzumab-topotecan fueron anemia, neutropenia y astenia, mientras que con pertuzumab-paclitaxel fueron neuropatía sensitiva y anemia.
- La incidencia de diarrea fue similar a la observada en estudio previos de cáncer de mama (CLEOPATRA. Swain et al. 2016)⁶⁸, y ocurrió en el 68% y 79% en las cohortes de topotecan y paclitaxel respectivamente. Sin embargo, la tasa de diarrea \geq grado 3 resultó en un 14% y 4% respectivamente, y no condujo a la interrupción de tratamiento

La parte-2 de PENELOPE fue un ensayo multicéntrico internacional aleatorizado, prospectivo doble ciego y controlado con placebo, que investigó la asociación de pertuzumab a un agente no platino en monoterapia elegido por el investigador (paclitaxel semanal, topotecan o gemcitabina) en pacientes con cáncer de ovario platino-resistentes seleccionadas por el biomarcador bajos niveles de HER3 mRNA.

El estudio PENELOPE parte-2 no alcanzó su objetivo primario que era la supervivencia libre de progresión (PFS) determinada por un Comité Revisor Independiente (IRC). Aunque se observó una tendencia a mejor PFS con la asociación de pertuzumab, esta no alcanzó significación estadística (HR estratificado 0,74; 95% CI, 0.50 - 1.11; two-sided log-rank test, P = .14). La mediana de PFS fue de 4,3 meses con pertuzumab y quimioterapia, frente a 2,6 meses con placebo y quimioterapia.

Los resultados de los objetivos secundarios de la parte-2 de PENELOPE tampoco mostraron beneficio al añadir pertuzumab a quimioterapia en esta población de pacientes platino-resistentes:

- No hubo diferencias en la supervivencia global (HR estratificado 0.90 [95% CI, 0.61 - 1.32], p=0.60; HR 0.76 no estratificado [95% CI, 0.54 to 1.08]); pero la mediana de OS alcanzada de 8,4 meses confirmó que las pacientes con bajos niveles de HER3 mRNA tienen un pronóstico peor que el comunicado en otros ensayos clínicos de pacientes platino-resistentes como AURELIA (Pujade et al. 2014)⁷⁸.
- Las tasas de respuesta global y de beneficio clínico no mostraron diferencias significativas.

- Pertuzumab resultó bien tolerado en combinación con todos los agentes de quimioterapia y no hubo nuevos indicios sobre la seguridad del fármaco. La diarrea fue más común en la rama de tratamiento con pertuzumab, consistente con el perfil de seguridad conocido y experiencias previas en cáncer de mama y ovario.
- La asociación de pertuzumab a quimioterapia no tuvo ningún impacto en la valoración de síntomas abdominales o gastrointestinales, que era el objetivo primario de calidad de vida.
- La combinación de pertuzumab y quimioterapia no causó ningún efecto ni beneficioso ni pernicioso en los objetivos secundarios de calidad de vida medidos por las 5 escalas del cuestionario QLQ-C30, salvo por un incremento de la escala de diarrea consistente con el perfil de seguridad conocido de pertuzumab.

Los análisis exploratorios de la parte-2 del ensayo PENELOPE nos han permitido conocer más sobre la biología de la enfermedad y a la vez nos abren nuevos interrogantes:

- La eficacia de pertuzumab resultó más evidente cuando el agente acompañante de quimioterapia era paclitaxel semanal o gemcitabina, mientras que combinado con topotecan no aportaba ningún beneficio. Si bien el test de interacción resultó negativo, no se dispone de ninguna explicación biológica para esta observación, y deja abierta la cuestión de si pertuzumab merece un desarrollo posterior combinado con estos fármacos.
- En contra de las observaciones previas del estudio TOC3258g, el análisis de cuartiles de expresión de HER3 mRNA no mostró una correlación lineal con la eficacia de pertuzumab con los niveles más bajos de expresión. Más bien se observó cierta inconsistencia, dado que el mayor efecto de pertuzumab se detectó en los cuartiles mayor (> percentil 75) y menor (< percentil 25)

A pesar de disponer de una hipótesis biológica bien construida sobre las bases de datos preclínicos y clínicos, el ensayo PENELOPE no confirmó los prometedores datos que apuntaban a la expresión de HER3 mRNA como un biomarcador de respuesta a pertuzumab en pacientes con cáncer de ovario platino-resistente. Pero sí ha confirmado que estas pacientes presentan un pronóstico especialmente desfavorable.

Finalmente, PENELOPE ha confirmado la necesidad de validar en ensayos prospectivos y adecuadamente diseñados las estrategias de medicina personalizada y, en concreto, el empleo de biomarcadores predictivos de respuesta a fármacos obtenidos de análisis exploratorios y retrospectivos de ensayos clínicos no diseñados con tal fin.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VISIÓN GENERAL DEL MANEJO INICIAL DEL CÁNCER DE OVARIO

1. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, et al; EUROCARE-5 Working Group:.
Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EUROCARE-5 study.
Eur J Cancer. 2015 Oct;51(15):2191-2205.
2. Coburn SB, Bray F, Sherman ME, Trabert B.
International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype.
Int J Cancer. 2017 Jun 1;140(11):2451-2460.
3. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al.
Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial.
Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):945-56.
4. Mutch DG, Prat J.
2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer.
Gynecol Oncol. 2014 Jun;133(3):401-4.
5. Prat J.
Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features.
Virchows Arch 2012;460(3):237–49.
6. Bast RC Jr, Hennessy B, Mills GB.
The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation.
Nat Rev Cancer. 2009; 9(6):415-28.
7. Kurman RJ, Shih IeM.
The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded.
Am J Pathol. 2016 Apr;186(4):733-47
8. The Cancer Genome Atlas Research Network.
Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma.
Nature 2011; 474: 609-615.
9. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al.
Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft

Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO).
Cancer. 2009;115(6):1234-44.

10. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al.
European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery.
Int J Gynecol Cancer. 2016 Sep;26(7):1354-63.

11. Chiva LM, Mínguez J, Querleu D, Cibula D, du Bois A.
European Surgical Education and Training in Gynecologic Oncology: The impact of an Accredited Fellowship.
Int J Gynecol Cancer. 2017 May;27(4):819-825.

12. du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ.
Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review.
Gynecol Oncol. 2009;112(2):422-36

13. Dahm-Kähler P, Palmqvist C, Staf C, Holmberg E, Johannesson L.
Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study.
Gynecol Oncol. 2016 Aug;142(2):211-6.

14. Karam A, Ledermann JA, Kim JW, et al; participants of the 5th Ovarian Cancer Consensus Conference.
Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions.
Ann Oncol. 2017 Apr 1;28(4):711-717

15. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S et al.
Long-term results of dosedense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial.
Lancet Oncol 2013; 14(10): 1020–1026.

16. Chan JK, Brady MF, Penson RT et al.
Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer.
N Engl J Med 2016; 374(8): 738–748.

17. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al.
Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer.
N Engl J Med 2006; 354(1): 34–43.

18. Tewari D, Java JJ, Salani R et al.
Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study.
J Clin Oncol 2015; 33(13): 1460–1466.
19. Perren TJ, Swart AM, Psterer J et al.
A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer.
N Engl J Med 2011; 365(26): 2484–2496.
20. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al.
Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer.
N Engl J Med 2011;365(26): 2473–2483.
21. Oza AM, Cook AD, Psterer J et al.
Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial.
Lancet Oncol 2015; 16(8): 928–936.
22. Vergote I, Trope´ CG, Amant F et al.
Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer.
N Engl J Med 2010; 363(10): 943–953.
23. Kehoe S, Hook J, Nankivell M et al.
Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial.
Lancet 2015; 386(9990): 249–257.

VISIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO DE LA PACIENTE CON RECAÍDA DE CÁNCER DE OVARIO

24. Rustin GJS, van der Berg MEL, Griffin CL et al.
Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/ EORTC 55955): a randomised trial.
Lancet 2010; 376: 1155-63
25. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D et al.
Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease.
Ann. Oncol 2017; 28(4): 727–732.
26. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M et al.
2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J. Gynecol. Cancer 2011; 21(4): 750–755

27. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, et al.
"BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations.
J Clin Oncol. 2008 Dec 1;26(34):5530-6.

28. Du Bois A, Vergote I, Ferron G et al.
Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent OC: AGO/DESKTOP III/ENGOT ov20.
J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 5501)

MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS PACIENTES CON RECAÍDA PLATINO-RESISTENTE (INTERVALO LIBRE DE TRATAMIENTO CON PLATINO –TFIP- MENOR DE 6 MESES)

29. Meier W, du Bois A, Reuss A, et al.
Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum / paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR).
Gynecol Oncol 2009 Aug;114(2):199-205

30. Vergote I, Finkler N, del Campo J et al.
Phase 3 randomised study of canfosfamide (Telcyta, TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or -resistant ovarian cancer.
Eur J Cancer 2009 Sep;45(13):2324-32.

31. Lindemann K, Gibbs E, Åvall-Lundqvist E, dePont Christensen R, Woie K, Kalling M, Auranen A, Grenman S, Hoegberg T, Rosenberg P, Skeie-Jensen T, Hjerpe E, Dørum A, GebSKI V, Kristensen G.
Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist).
Br J Cancer 2017 Feb 14;116(4):455-463

32. Torri V, Floriani I, Tinazzi A et al.
Randomized Trial Comparing Paclitaxel+Doxorubicin (AT) Versus Paclitaxel (T) as Second Line Therapy for Advanced Ovarian Cancer (AOC) Patients in Early Progression After Platinum Based Chemotherapy.
Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19, (abstract 1506).

33. Bolis G, Parazzini F, Scarfone G et al.
Paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel as second-line therapy for platinum-refractory and -resistant ovarian cancer.
Gynecol Oncol 1999; 72(1):60-4.

34. Buda A, Floriani I, Rossi R et al.
Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy: an Italian Collaborative Study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.N.O. (Gruppo Oncologico Nord Ovest) group and I.O.R. (Istituto Oncologico Romagnolo) group.
Br J Cancer 2004 Jun 1;90(11):2112-7.
35. Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik.
Nonplatinum Topotecan Combinations Versus Topotecan Alone for Recurrent Ovarian Cancer: Results of a Phase III Study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group.
J Clin Oncol 2008; 26:3176-3182.
36. Monk B, Herzog T, Kaye S et al.
Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer.
J Clin Oncol 2010; 28:3107-3114.
37. Ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J et al.
Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer.
J Clin Oncol 1997; 15: 2183-2193.
38. Gordon AN, Tonda M, Sun S et al.
Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory ovarian cancer.
Gynecol Oncol 2004; 95: 1-8.
39. O'Byrne et al.
A phase III study of Caelyx versus paclitaxel in platinum-treated taxane-naive relapsed ovarian cancer.
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2002; 21, 203a (abstract 808).
40. Vermorken J, Gore M, Perren T et al.
Multicenter randomised phase II study of oxaliplatin or topotecan in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer patients.
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001; 20, 212a. (abstract 847).
41. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D et al.
Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer.
J Clin Oncol 2008; 26:890-896.
42. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al.
Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer.
J Clin Oncol. 2007 Jul 1;25(19):2811-8.

43. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al.
Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group.
J Clin Oncol. 2011 Jan 10;29(2):242-8.
44. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al.
Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial.
J Clin Oncol. 2014 May 1;32(13):1302-8.
45. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, 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. 2014 May 1;32 (13):1309-16.
46. Sorio R, Roemer-Becuwe C, Hilpert F, et al.
Safety and efficacy of single-agent bevacizumab-containing therapy in elderly patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Subgroup analysis of the randomised phase III AURELIA trial.
Gynecol Oncol. 2017 Jan;144(1):65-71.
47. Poveda AM, Selle F, Hilpert F 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. 2015 Nov 10;33(32):3836-8.
48. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al.
Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer.
N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):733-42.
49. Utsumi F, Kajiyama H, Niimi K, et al.
Clinical significance and predicting indicators of post-cancer-treatment survival in terminally ill patients with ovarian cancer.
J Obstet Gynaecol Res. 2017 Feb;43(2):365-370.
50. Taylor JS, Brown AJ, Prescott LS, et al.
Dying well: How equal is end of life care among gynecologic oncology patients?
Gynecol Oncol. 2016 Feb;140(2):295-300
51. Wright AA, Hatfield LA, Earle CC, Keating NL.
End-of-life care for older patients with ovarian cancer is intensive despite high rates of hospice use.
J Clin Oncol. 2014 Nov 1;32(31):3534-9.

52. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D et al.
Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease.
Ann. Oncol 2017; 28(4): 727-732.

53. Joly F, Hilpert F, Okamoto A, et al; of the participants of the 5th Ovarian Cancer Consensus Conference.
Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: Recommendations on incorporating patient-reported outcomes in clinical trials in epithelial ovarian cancer.
Eur J Cancer. 2017 Jun;78:133-138.

RELEVANCIA DE LA FAMILIA DE RECEPTORES HER (HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR) EN CÁNCER DE OVARIO

54. Grunwald V, Hidalgo M.
The epidermal growth factor receptor: a new target for anticancer therapy.
Curr Probl Cancer 2002;26:109-64

55. Yarden Y, Sliwkowski MX.
Untangling the ErbB signalling network.
Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127-37

56. Campiglio M, Ali S, Knyazev PG, et al
Characteristics of EGFR family-mediated HRG signals in human ovarian cancer.
J Cell Biochem 1999 ;73:522-532.

57. Steffensen KD, Waldstrøm M, Andersen RF, et al.
Protein levels and gene expressions of the epidermal growth factor receptors, HER1, HER2, HER3 and HER4 in benign and malignant ovarian tumors.
Int J Oncol. 2008 Jul;33(1):195-204

58. Tanner B, Hasenclever D, Stern K, et al.
ErbB-3 predicts survival in ovarian cancer.
J Clin Oncol. 2006 Sep 10;24(26):4317-23.

59. Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, et al.
Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group.
J Clin Oncol 2003; 21:283-290.

60. Tuefferd M, Couturier J, Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Broët P, Guastalla JP, Allouache D, Combe M, Weber B, Pujade-Lauraine E, Camilleri-Broët S.
HER2 status in ovarian carcinomas: a multicenter GINECO study of 320 patients.
PLoS One. 2007 Nov 7;2(11):e1138

61. Pfisterer J, Du Bois A, Bentz EK, et al.
Prognostic value of human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2)/neu in patients with advanced ovarian cancer treated with platinum/paclitaxel as first-line chemotherapy: a retrospective evaluation of the AGO-OVAR 3 Trial by the AGO OVAR Germany.
Int J Gynecol Cancer. 2009 Jan;19(1):109-15.

62. Unger U, Denkert C, Braicu I, et al.
Prognostic impact of HER3 based on protein and mRNA expression in high-grade serous ovarian carcinoma.
Virchows Arch. 2017 Feb;470(2):143-151.

63. Lee CH, Huntsman DG, Cheang MC, et al.
Assessment of Her-1, Her-2, And Her-3 expression and Her-2 amplification in advanced stage ovarian carcinoma.
Int J Gynecol Pathol. 2005 Apr;24(2):147-52.

64. Davies S, Holmes A, Lomo L, et al.
High incidence of ErbB3, ErbB4, and MET expression in ovarian cancer.
Int J Gynecol Pathol. 2014 Jul;33(4):402-10.

BASES PARA LA TERAPIA ANTI HER3 EN CÁNCER DE OVARIO

65. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al.
Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. Cancer Cell 2004;5:317-28

66. Cho HS, Mason K, Ramyar KX, et al.
Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab.
Nature 2003; 421:756-60.

67. Baselga J.
Treatment of HER2-overexpressing breast cancer.
Ann Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii36-40.

68. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group.
Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer.
N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):724-34.

69. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al.
5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial.
Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):791-800.

70. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al; APHINITY Steering Committee and Investigators.

Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer.

N Engl J Med. 2017 Jul 13;377(2):122-131.

71. Mullen P, Cameron DA, Hasmann M, et al.

Sensitivity to pertuzumab (2C4) in ovarian cancer models: cross-talk with estrogen receptor signaling.

Mol Cancer Ther. 2007;6:93Y100.

72. Gordon MS, Matei D, Aghajanian C, et al.

Clinical activity of pertuzumab (rhuMAb 2C4), a HER dimerization inhibitor, in advanced ovarian cancer: potential predictive relationship with tumor HER2 activation status.

J Clin Oncol. 2006 Sep 10;24(26):4324-32

73. Kaye SB, Poole CJ, Dańska-Bidzińska A, et al.

A randomized phase II study evaluating the combination of carboplatin-based chemotherapy with pertuzumab versus carboplatin-based therapy alone in patients with relapsed, platinum-sensitive ovarian cancer.

Ann Oncol. 2013 Jan;24(1):145-52

74. Makhija S, Amler LC, Glenn D, et al.

Clinical activity of gemcitabine plus pertuzumab in platinum-resistant ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer.

J Clin Oncol. 2010 Mar 1;28(7):1215-23.

RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS Y DISCUSION

75. González-Martín A, Pautier P, Mahner S, et al.

Pertuzumab Plus Chemotherapy for Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Safety Run-in Results of the PENELOPE Trial.

Int J Gynecol Cancer. 2016 Jun;26(5):898-905.

76. Kurzeder C, Bover I, Marmé F, et al .

Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Trial Evaluating Pertuzumab Combined With Chemotherapy for Low Tumor Human Epidermal Growth Factor Receptor 3 mRNA-Expressing Platinum-Resistant Ovarian Cancer (PENELOPE).

J Clin Oncol. 2016 Jul 20;34(21):2516-25.

77. Lorusso D, González-Martín A, Lück H, et al.

Final overall survival results from the randomized phase III PENELOPE trial evaluating pertuzumab in HER3-low platinum-resistant ovarian cancer.

J Clin Oncol (in press)

78. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al.
Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial.
J Clin Oncol 2014;32(13):1302-8
79. Nagumo Y, Faratian D, Mullen P, Harrison DJ, Hasmann M, Langdon SP.
Modulation of HER3 is a marker of dynamic cell signaling in ovarian cancer: implications for pertuzumab sensitivity.
Mol Cancer Res. 2009 Sep;7(9):1563-71
80. Hilpert, F, Greimel E, Ottevanger P, Rau J, Lorusso D, Kroep J, Mirza M, Zeimet A, Mitchell L, Kurzeder C.
Patient-Reported Outcome (PRO) results from the AGO-OVAR 2.20/ENGOT-OV14/PENELOPE double-blind placebo-controlled randomised phase III TRIAL evaluating chemotherapy ± pertuzumab for platinum-resistant ovarian cancer (PROC)
ESGO eAcademy. Hilpert F. Oct 24, 2015; 108264. ESGO 2016, abstract-1361.

9. ANEXO

