















CONSENSO

<https://doi.org/10.18597/rcog.4094>

## Consenso de expertos basado en la evidencia: perfilamiento y manejo del carcinoma epitelial de ovario de alto grado avanzado

### Expert consensus: Profiling and management of advanced or metastatic epithelial ovarian cancer

*Marc E. Pierre MD, Esp, PhD<sup>1</sup> ; Ray Manneh MD, Esp, MSc<sup>2</sup> ; Abraham Hernández MD, Esp, MSc<sup>3</sup> ; Juliana Rodríguez MD, Esp, MSc<sup>4</sup> ; Angélica V. Fletcher MD, Esp<sup>5</sup> ; Heydi M. Ramírez MD, Esp<sup>6</sup> ; Oscar M. Niño MD, Esp<sup>7</sup> ; Diego A. Gómez MD, Esp, MSc<sup>8</sup> ; Daniel Sanabria MD, Esp<sup>9</sup> ; Fernando Contreras MD, Esp<sup>10</sup> ; José R. Pieschacón MD, Esp, MSc<sup>11</sup> ; Pedro H. Calderón MD, Esp<sup>12</sup> *

Recibido: 23 julio, 2023 Aceptado: 30 abril, 2024

## RESUMEN

**Introducción y objetivo:** el abordaje de pacientes con cáncer epitelial de ovario (CEO) de alto grado avanzado o metastásico ha ido evolucionando a través del tiempo con el advenimiento de nuevas terapias y estrategias multimodales. El objetivo de este

consenso de expertos es generar recomendaciones nacionales para el perfilamiento y manejo del CEO de alto grado avanzado o metastásico, definido como estadios III y IV de la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) al momento del diagnóstico, a partir de la revisión de la literatura que incluyó guías de práctica clínica (GPC) internacionales basadas en la evidencia.

**Materiales y métodos:** once panelistas (oncólogos y ginecólogos oncólogos) respondieron ocho preguntas sobre el perfilamiento y manejo del carcinoma epitelial de ovario avanzado o metastásico. Los panelistas fueron escogidos por su perfil académico e influencia en instituciones de salud nacionales. Para el desarrollo del consenso se utilizaron los lineamientos de la “Conferencia de consenso de procedimientos operativos estandarizados de ESMO”. Se definió que el nivel de acuerdo para aceptar una recomendación debía ser  $\geq 80\%$ . El documento fue revisado por pares.

**Resultados:** Se hacen 8 recomendaciones generales, presentadas en cinco dominios; algunas de ellas se subdividen en recomendaciones específicas.

\* Correspondencia: Dr. Marc Edy Pierre. [epierre90@hotmail.com](mailto:epierre90@hotmail.com) Centro de tratamiento e investigación sobre el Cáncer Luis Carlos Sarmiento (CTIC), Calle 168 14 42, Bogotá, Colombia.

1. Centro de tratamiento e investigación sobre el Cáncer Luis Carlos Sarmiento (CTIC), Bogotá, Colombia, [epierre90@hotmail.com](mailto:epierre90@hotmail.com),
2. Sociedad de Oncología y Hematología del Cesar, Valledupar, Colombia, [rmannehkopp@gmail.com](mailto:rmannehkopp@gmail.com),
3. Centro hospitalario Serena del Mar, Cartagena, Colombia, [hernandezabraham86@gmail.com](mailto:hernandezabraham86@gmail.com)
4. Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, Colombia. Departamento de obstetricia y ginecología Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia, [julianalrc1106@gmail.com](mailto:julianalrc1106@gmail.com),
5. Centro de Investigaciones Oncológicas Clínica San Diego (CIOSAD), Bogotá, Colombia, [flet09@gmail.com](mailto:flet09@gmail.com),
6. Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia, [ramirezheydi@yahoo.com](mailto:ramirezheydi@yahoo.com),
7. Hospital San Ignacio, Bogotá, Colombia, [oscarmauricionogomez@gmail.com](mailto:oscarmauricionogomez@gmail.com),
8. Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia, [diegogomezabreo@gmail.com](mailto:diegogomezabreo@gmail.com),
9. Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, Colombia, [danielsanabriamd@gmail.com](mailto:danielsanabriamd@gmail.com),
10. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia, [Fernando\\_contreras\\_mejia@hotmail.com](mailto:Fernando_contreras_mejia@hotmail.com),
11. Evidencias SAS, Bogotá, Colombia, [jose.pieschaconreyes@gmail.com](mailto:jose.pieschaconreyes@gmail.com)
12. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia, [phcq2005@yahoo.es](mailto:phcq2005@yahoo.es)

**Cómo citar este artículo:** Pierre ME, Manneh R, Hernández A, Rodríguez J, Fletcher AV, Ramírez HM. Consenso de expertos basado en la evidencia: perfilamiento y manejo del carcinoma epitelial de ovario de alto grado avanzado. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2024;75:4094. doi: <https://doi.org/10.18597/rcog.4094>

### *Tratamiento inicial*

#### *Recomendación 1*

1.1. Como terapia inicial de elección para pacientes con CEO de alto grado o metastásico se sugiere la cirugía de citorreducción primaria (Cpr) completa que, idealmente, debe realizarse en centros con experiencia, seguida de terapia adyuvante.

1.2. Se sugiere quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de citorreducción de intervalo (Cint) en quienes sea improbable alcanzar una citorreducción completa en la Cpr, bien sea por enfermedad metastásica no resecable o que presenten criterios de irreseccabilidad (imagenológicos, laparoscópicos o por laparotomía) que hayan sido definidos por un ginecólogo oncólogo. También en pacientes con un pobre estado funcional y comorbilidades de acuerdo con el criterio del equipo multidisciplinario (oncología clínica, ginecología oncológica, radiología, etc.).

*Recomendación 2.* En pacientes con CEO de alto grado, en estadio III localmente avanzado o metastásico, que recibieron quimioterapia neoadyuvante y alcanzaron respuesta completa o parcial (citorreducción con residuo tumoral  $< 2,5$  mm), se podría evaluar el uso de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy - HIPEC) como alternativa a la quimioterapia IV adyuvante estándar basada en platinos durante la Cint, previa discusión en junta multidisciplinaria, en un centro de experiencia en este tipo de pacientes.

#### *Uso de pruebas genéticas*

*Recomendación 3.* Al momento del diagnóstico, se sugiere ofrecer testeo molecular genético a toda paciente con CEO de alto grado avanzado o metastásico, independientemente de la historia familiar.

*Recomendación 4.* Se sugiere ofrecer asesoramiento genético, por parte de personal calificado, a toda paciente con CEO de alto grado avanzado o metastásico a quien se le ordene un testeo genético.

*Recomendación 5.* Se sugiere que a toda paciente con CEO de alto grado avanzado o metastásico se le realice panel germinal que incluya los genes de susceptibilidad al cáncer de mama 1/2 (BRCA 1/2)

y los otros genes de susceptibilidad de acuerdo con los protocolos institucionales y la disponibilidad de paneles de testeo genético; si es negativo entonces se debería realizar testeo somático que incluya el estatus de deficiencia de la recombinación homóloga (homologous recombination deficiency - HRD), independientemente de la historia familiar.

#### *Terapia adyuvante*

#### *Recomendación 6*

6.1. Se sugiere que a toda paciente con CEO estadios III/IV avanzado o metastásico, con estatus de desempeño (performance score care - PSC) de 0-2 se le administre como tratamiento estándar quimioterapia intravenosa (IV) adyuvante dentro de las seis semanas posteriores a la Cpr. Se sugiere administrar paclitaxel/carboplatino.

6.2. Se sugiere utilizar quimioterapia estándar basada en platino más bevacizumab como adyuvancia en pacientes con enfermedad de alto riesgo (CEO estadios IV o III con citorreducción tumoral subóptima), continuando con bevacizumab como mantenimiento. No se recomienda el uso de bevacizumab como terapia de mantenimiento si no se incluyó en la primera línea de tratamiento. Se sugiere seguir los esquemas de los estudios Gynecologic Oncology Group Study (GOG-0218) e International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON7).

6.3. Se sugiere la quimioterapia combinada IV/intraperitoneal (IP) solo para pacientes seleccionadas, con una citorreducción óptima (lesiones residuales  $< 1$  cm), en especial aquellas sin enfermedad residual (R0) y que sean evaluadas en junta multidisciplinaria. La quimioterapia combinada IV/IP no se considera como tratamiento estándar.

6.4. 6.4.1. Se sugiere utilizar inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) tales como olaparib o niraparib como mantenimiento después de recibir una primera línea de quimioterapia en pacientes con CEO estadios III/IV BRCA1/2 positivo que recibieron quimioterapia basada en platino y obtuvieron respuesta completa/respuesta parcial (RC/RP).

6.4.2. Se sugiere utilizar olaparib solo o en combinación con bevacizumab o niraparib en pacientes con CEO estadios III/IV BRCA1/2 positivo que recibieron quimioterapia basada en platino más bevacizumab y obtuvieron RC/RP.

6.4.3. Se sugiere utilizar niraparib en pacientes con CEO estadio III/IV BRCA1/2 negativo o desconocido que recibieron quimioterapia basada en platino y obtuvieron RC/RP.

6.4.4. Se sugiere utilizar bevacizumab u olaparib más bevacizumab en pacientes con CEO estadios III/IV BRCA1/2 negativo o desconocido (HRD positivo) que recibieron quimioterapia basada en platino más bevacizumab y obtuvieron RC/RP.

#### *Tratamiento de la recaída de la enfermedad*

*Recomendación 7.* Se sugiere la realización de la cirugía de citorreducción secundaria (Csec), seguida de quimioterapia, a pacientes seleccionadas con CEO de alto grado avanzado o metastásico en primera recaída, platino-sensibles (intervalo libre de platinos  $\geq 6$  meses), puntuación Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) positiva o Integrate model (I-Model) positivo ( $< 4,7$ ), y con una potencial resección a R0, en centros con acceso a soporte quirúrgico y posoperatorio óptimo.

Nota: el intervalo libre de tratamiento con platinos y la puntuación AGO solo se han desarrollado como predictores positivos de resección completa y no para excluir a las pacientes de la cirugía.

#### *Recomendación 8*

8.1. Para pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico en recaída platino-sensibles se sugiere:

- Quimioterapia combinada basada en platino: carboplatino/doxorubicina liposomal o carboplatino/paclitaxel o carboplatino/nab-paclitaxel o carboplatino/docetaxel o carboplatino/gemcitabina, por seis ciclos. Si no se tolera la terapia combinada, dar carboplatino o cisplatino solo.
- Quimioterapia combinada: carboplatino/gemcitabina o carboplatino/paclitaxel o carboplatino/doxorubicina liposomal, más bevacizumab, seguida de bevacizumab como mantenimiento (hasta progresión o toxicidad).

8.2. Para pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico en recaída, platino-resistentes, se sugiere:

- Tratamiento secuencial con quimioterapia, preferiblemente con un agente único que no sea un platino (paclitaxel semanal o doxorubicina liposomal pegilada o docetaxel o etopósido oral o gemcitabina o trabectedina o topotecan). El paclitaxel semanal o la doxorubicina liposomal pegilada o el topotecan pueden ser administrados con o sin bevacizumab.
- Existen otros agentes que se consideran potencialmente activos (capecitabina, ciclofosfamida, ifosfamida, irinotecán, oxaliplatino, pemetrexed, vinorelbina, ciclofosfamida), que se podrían recomendar para líneas posteriores.
- Las pacientes con receptores hormonales positivos que no toleran o no tienen respuesta a los regímenes citotóxicos pueden recibir terapia hormonal con tamoxifeno u otros agentes, incluidos los inhibidores de la aromataza (anastrozol y letrozol) o acetato de leuprolide o acetato de megestrol.
- Pacientes con PSC  $\geq 3$  deberían ser consideradas solo para el mejor cuidado de soporte.

8.3. Terapia de mantenimiento con inhibidores PARP. Para pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico en recaída estadios III/IV BRCA1/2 (positivo, negativo o desconocido), que hayan recibido dos o más líneas de quimioterapia basada en platino y hayan alcanzado RC/RP, se sugiere utilizar olaparib, niraparib o rucaparib. El niraparib podría ser útil en pacientes BRCA 1/2 +/-/desconocido, al igual que el rucaparib, sin embargo, este último no tiene aún aprobación del ente regulador en Colombia.

**Conclusiones:** se espera que las recomendaciones emitidas en este consenso contribuyan a mejorar la atención clínica, el impacto oncológico y la calidad de vida de estas mujeres.

**Palabras clave:** carcinoma epitelial de ovario; procedimientos quirúrgicos de citorreducción; quimioterapia adyuvante; quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; asesoramiento genético; consenso; poli(ADP-ribosa) polimerasa-1.

## ABSTRACT

**Introduction and objective:** The approach to patients with advanced or metastatic high-grade epithelial ovarian cancer (EOC) has evolved over time with the advent of new therapies and multimodal strategies. The objective of this consensus of experts is to generate national recommendations for the profiling and management of advanced or metastatic high-grade OEC, defined as stages III and IV of the “The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification at the time of diagnosis to base on the literature review that included international evidence-based clinical practice guidelines (CPG).

**Material and methods:** Eleven panelists (oncologists and gynecological oncologists) answered 8 questions about the profiling and management of advanced or metastatic ovarian epithelial carcinoma. The panelists were chosen for their academic profile and influence in national health institutions. Guidelines from the “ESMO Standardized Operating Procedures Consensus Conference” were used to develop the consensus. It was agreed that the level of agreement to accept a recommendation should be  $\geq 80\%$ . The document was peer reviewed.

**Results:** Eight general recommendations are made, which are presented into five domains. Some of these recommendations are subdivided into specific recommendations.

### *Initial treatment*

**Recommendation 1.1** Complete primary cytoreduction (PCS) surgery is suggested as the initial therapy of choice for patients with high-grade or metastatic EOC, which should ideally be carried out in centers with experience, followed by adjuvant therapy.

**1.2** Neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreduction surgery (ICS) is suggested in those who are unlikely to achieve a complete cytoreduction in PCS either due to unresectable metastatic disease or who present unresectability criteria (imaging, laparoscopic and/or by laparotomy) and that have been defined by a gynecological oncologist and patients with poor functional status and comorbidities according to the criteria of the multidisciplinary team (clinical

oncology, gynecological oncology, radiology, etc.).

**Recommendation 2.** In patients with high-grade epithelial ovarian cancer (EOC), in stage III locally advanced or metastatic, who received neoadjuvant chemotherapy and achieved a complete or partial response (cytoreduction with tumor residue  $< 2.5$  mm), the use of Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy (HIPEC) could be considered as an alternative to standard platinum-based adjuvant intravenous chemotherapy during interval cytoreductive surgery, after discussion in a multidisciplinary tumor board, at a center experienced in treating this type of patients. Use of genetic testing.

**Recommendation 3.** It is suggested at the time of diagnosis to offer molecular genetic testing to all patients with high-grade advanced or metastatic EOC regardless of family history.

**Recommendation 4.** It is suggested to offer genetic counseling, by qualified personnel, to all patients with high-grade advanced or metastatic EOC who are ordered genetic testing.

**Recommendation 5.** It is suggested that all patients with advanced or metastatic high-grade EOC undergo a germ panel that includes the Breast Cancer Susceptibility Genes 1/2 genes (BRCA 1/2) and the other susceptibility genes according to with institutional protocols and the availability of genetic testing panels; If it is negative, then somatic testing should be performed that includes the homologous recombination deficiency (HRD) status, regardless of family history.

### *Adjuvant Therapy*

**Recommendation 6. 6.1.** It is suggested that all patients with advanced stage III/IV EOC, with PSC of (0-2), got adjuvant intravenous chemotherapy as standard treatment within six weeks after Prc. It is suggested paclitaxel/carboplatin.

**Recommendation 6.2.** It is suggested to use standard chemotherapy base on platinum plus Bevacizumab as adjuvant chemotherapy to patients with high-risk disease (EOC stage IV or stage III with suboptimal tumor cytoreduction), following by bevacizumab as maintenance. The use of bevacizumab as maintenance therapy is not recommended if bevacizumab was not

included in the first line of treatment. We suggested the dose used in GOG-0218 and ICON7 trials.

*Recommendation 6.3* It is suggested combined intravenous/intraperitoneal chemotherapy only for selected patients, with optimal cytoreduction (residual lesions < 1 cm), especially those without residual disease (R0) and who are evaluated in a multidisciplinary meeting. It is not considered standard treatment.

*Recommendation 6.4. 6.4.1* It is suggested to use Poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitors such as olaparib or niraparib as maintenance after receiving first-line chemotherapy in patients with stage III/IV BRCA1/2 positive EOC who received platinum-based chemotherapy and obtained complete response/partial response (CR/PR),

6.4.2 It is suggested to use olaparib alone or in combination with bevacizumab or niraparib in patients with stage III/IV BRCA1/2 positive EOC who received platinum-based chemotherapy plus bevacizumab and achieved CR/PR.

6.4.3 It is suggested to use niraparib in patients with stage III/IV BRCA1/2 negative or unknown EOC who received platinum-based chemotherapy and achieved CR/PR,

6.4.4 It is suggested to use bevacizumab or olaparib plus bevacizumab in patients with EOC stage III/IV BRCA1/2 negative or unknown (HRD positive) who received platinum-based chemotherapy plus bevacizumab and obtained CR/PR.

#### *Treatment of disease relapse*

*Recommendation 7.* Secondary cytoreductive surgery followed by chemotherapy is suggested for selected patients with high-grade advanced EOC in first relapse, platinum-sensitive (platinum-free interval  $\geq$  6 months), positive “Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie – AGO” score or “I-model” positive (< 4.7) with a potential resection to R0 in centers with access to optimal surgical and postoperative support.

Note: Platinum-free interval and AGO score have only been developed as positive predictors of complete resection and not to exclude patients from surgery.

*Recommendation 8. 8.1* For patients with relapse

advanced high-grade EOC platinum-sensitive, the following is suggested:

- Platinum-based combination chemotherapy: carboplatin/liposomal doxorubicin or carboplatin/paclitaxel or carboplatin/nab-paclitaxel or carboplatin/docetaxel or carboplatin/gemcitabine) for six cycles. If combination therapy is not tolerated, give carboplatin or cisplatin alone.
- Combination chemotherapy (carboplatin/gemcitabine or carboplatin/paclitaxel or carboplatin/doxorubicin liposomal) plus bevacizumab followed by bevacizumab as maintenance (until progression or toxicity).

*Recommendation 8.2* For patients with relapsed advanced high-grade EOC platinum-resistant, it is suggested:

- Sequential treatment with chemotherapy, preferably with a non-platinum single agent (weekly paclitaxel or pegylated liposomal doxorubicin or docetaxel or oral etoposide or gemcitabine or trabectedin or, topotecan). Weekly paclitaxel or pegylated liposomal doxorubicin or topotecan could be administered with or without bevacizumab.
- Other agents are considered potentially active (capecitabine, cyclophosphamide, ifosfamide, irinotecan, oxaliplatin, pemetrexed, vinorelbine, cyclophosphamide) could be recommended for later lines.
- Hormone receptor-positive patients who do not tolerate or have no response to cytotoxic regimens may receive hormone therapy with tamoxifen or other agents, including aromatase inhibitors (anastrozole and letrozole) or leuprolide acetate, or megestrol acetate.
- Patients with a performance score  $\geq$  3 should be considered only for best supportive care.

*Recommendation 8.3* Maintenance therapy with PARP inhibitors: It is suggested in patients with relapse advanced high-grade EOC stage III/IV BRCA1/2 (positive, negative or unknown) who have received two or more lines of platinum-based chemotherapy and have achieved CR/PR, use olaparib, niraparib or rucaparib. Niraparib could be useful in BRCA 1/2



+/-/unknown patients, as rucaparib, however, the latter does not yet have approval from the regulatory office in Colombia.

**Conclusions:** It is expected that the recommendations issued in this consensus will contribute to improving clinical care, oncological impact, and quality of life of these women.

**Keywords:** Carcinoma, ovarian epithelial; cytoreduction surgical procedures; chemotherapy, adjuvant; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; genetic counseling; consensus; Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario constituye un problema para la salud de la mujer en Colombia. La tasa de incidencia del cáncer de ovario en el país es de 6,7 casos por 100.000 habitantes/año y la tasa de mortalidad es 4,1 por 100.000 habitantes/año de acuerdo con los datos de Globocan 2020. Esta neoplasia es la sexta causa de muerte en mujeres en el país, con 1445 casos al año (1). El 85% de los cánceres de ovario son carcinomas epiteliales, siendo el tipo seroso de alto grado la histología más común (2).

Se ha descrito la presencia de alteraciones moleculares genéticas en esta neoplasia. En pacientes con mutación del gen de susceptibilidad (Breast CAncer susceptibility gene - BRCA 1) el riesgo absoluto de desarrollar carcinoma epitelial de ovario (CEO) es del 39 al 58% y para BRCA 2 del 13 al 29% (3). De esta manera, el conocimiento de una mutación germinal en la neoplasia ovárica puede brindar información predictiva y pronóstica para la selección de terapias dirigidas y el asesoramiento de los miembros de la familia ante la presencia de una mutación germinal (4).

Aproximadamente el 75% de los cánceres de ovario se encuentran en estadios avanzados (IIIC-IV de la clasificación de la International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO]) al momento del diagnóstico (5). El objetivo del tratamiento es incrementar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP), sin un impacto significativo en la calidad de vida (6). Esto

se logra mediante la resección completa del tumor y quimioterapia adyuvante (7). La resecabilidad del tumor depende de la edad, las comorbilidades, la ubicación de los sitios de metástasis, el estado funcional y el entrenamiento quirúrgico.

Si la enfermedad se considera resecable, las guías sugieren ofrecer citorreducción primaria (Cpr) definida como la cirugía de primer tratamiento y cuya finalidad es la resección completa de la enfermedad (sin enfermedad macroscópica residual) complementada con la quimioterapia adyuvante (platino más taxano), como tratamiento estándar para estas mujeres (8). A pesar de un adecuado manejo estándar, en mujeres con CEO avanzado o metastásico que logran la remisión clínica postratamiento, el 70% presentará enfermedad recurrente en los dos primeros años de seguimiento (9). En caso de que la neoplasia presente criterios de irresecabilidad en las imágenes diagnósticas preoperatorias, se puede optar por iniciar el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con posterior citorreducción de intervalo (Cint), completando los ciclos restantes tras ella (6,7,10).

Hay terapias que se han incluido recientemente en las guías internacionales. Por ejemplo la guía *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) incluye regímenes que contienen bevacizumab como opciones de quimioterapia en primera línea, argumentando mayor beneficio en pacientes con factores de alto riesgo de progresión (e. g. estadio IV o estadio III con enfermedad residual > 1,0 cm posterior a la cirugía de citorreducción (8)). También se ha descrito que la presencia de mutaciones puede orientar la selección de los tratamientos, por ejemplo, con los inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP). Además, hay nuevas recomendaciones para la citorreducción secundaria (Csec), definida como la cirugía que se lleva a cabo por persistencia o recidiva de la enfermedad tras un tratamiento primario con cirugía y quimioterapia, en segunda y tercera línea, para pacientes platino-sensibles o resistentes. Por otra parte, hay controversia con el potencial uso de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy

- HIPEC) como una alternativa en el manejo de las pacientes con CEO avanzado o metastásico, y también hay dudas en cuanto a la elección del fármaco de quimioterapia por utilizar en la terapia intraperitoneal, su dosis, tiempo de permanencia, temperatura ideal de administración y duración de la perfusión (11).

Teniendo en cuenta que el abordaje de pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico ha ido evolucionando a través del tiempo, con el advenimiento de nuevas terapias y estrategias multimodales, es importante que los expertos locales hagan una estandarización de contexto. Por lo tanto, el objetivo de este consenso de expertos es generar recomendaciones para el perfilamiento y disminuir la variabilidad en el manejo de mujeres con CEO avanzado o metastásico en Colombia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

*Alcance.* Este consenso genera recomendaciones para el perfilamiento de pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico mediante el uso de pruebas genéticas, y para el tratamiento médico-quirúrgico, incluyendo las terapias dirigidas, en los niveles III y IV de atención del sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) en Colombia. Las recomendaciones dadas en este consenso no fueron desarrolladas como un sustituto del criterio médico. Solo son un apoyo para la toma de decisiones.

*Población objetivo.* Pacientes adultas con CEO de alto grado avanzado o metastásico.

*Usuarios del consenso.* Equipo multidisciplinario de profesionales de la salud involucrados en la atención de pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico, incluidos ginecólogos oncólogos, oncólogos clínicos, patólogos, médicos genetistas, cirujanos oncólogos, radiólogos, médicos nucleares y ginecólogos generales. Además, tomadores de decisiones en salud.

*Aspectos clínicos abordados.* En este consenso se aborda la quimioterapia neoadyuvante, el manejo quirúrgico primario, la HIPEC, el testeo y asesoramiento genético, el manejo adyuvante y en recaída de acuerdo con el perfilamiento genético y la citorreducción secundaria.

*Procedimiento.* El consenso estuvo conformado por un grupo de oncólogos y ginecólogos oncólogos. Se realizó siguiendo los lineamientos de la Conferencia de Consenso de Procedimientos Operativos Estandarizados de la European Society of Medical Oncology (ESMO). Las preguntas preliminares fueron formuladas por el líder del consenso y sometidas a discusión del panel. Finalmente, se definió un total de ocho preguntas, con las cuales estuvieron de acuerdo todos los integrantes.

La graduación de los desenlaces de interés para cada pregunta por responder en el consenso siguió lo propuesto por el GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) working group (GRADEwg) (12). Se consideraron desenlaces de eficacia críticos la SG y la SLP (los claves para la toma de decisiones) y como desenlaces críticos de seguridad los eventos adversos serios grados 3-4 (grado 3: evento adverso serio que no amenaza la vida de forma inmediata; grado 4: evento adverso serio que amenaza la vida de forma inmediata). Se consideraron desenlaces importantes no críticos (los que no son claves para la toma de decisiones) el tiempo quirúrgico, la estancia hospitalaria y la calidad de vida. Todos los demás desenlaces reportados por los estudios se consideraron como no importantes y no fueron considerados en el proceso de elaboración de recomendaciones.

Una vez definidas las preguntas, se adelantó una búsqueda sistemática de la literatura de los últimos 10 años sin limitación por idioma. Se diseñó una búsqueda en términos MeSH (Medical Subject Headings). Plataformas consultadas: PubMed, OVID, Cochrane, Guideline International Network (GIN), Living Overview of Evidence (L-OVE) de Epistemonikos. La búsqueda fue escalonada, iniciando con revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) y guías de práctica clínica (GPC) que respondieran a las preguntas. Si no se encontraba información se procedía a buscar estudios primarios y, por último, estudios observacionales que aportaran información relevante. Adicionalmente, se revisaron las referencias de las RSL y de las GPC. Las búsquedas

fueron realizadas por un experto en bioinformática (fecha de la última actualización: 16 de mayo de 2023). Ver las estrategias de búsqueda y los resultados de las búsquedas en el material suplementario n.º 1 (tablas 1-20) y n.º 2. Todas las preguntas planteadas por el consenso tienen respuesta en las RSL, las GPS, los consensos y los estudios clínicos aleatorizados (ECA).

*Calificación del nivel de evidencia.* Para el caso de las RSL, se tomó directamente la calificación de las mismas y de manera indirecta, a partir de la dada por el consenso de expertos, que adopta o adapta una recomendación de otras guías. En ambos casos se siguió la metodología GRADE que califica la certeza de la evidencia en alta, moderada, baja y muy baja (13). Para hacer homogénea la presentación de las recomendaciones, en algunas de ellas, que utilizan como soporte las GPC, la calificación de la evidencia (alta, moderada, baja y muy baja) corresponde a la dada por las guías (categoría 1: alta, 2A: moderada, 2B: baja y 3: muy baja). La calificación del nivel de evidencia de los ECA incluidos se hizo según la metodología del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (14). En estos estudios se presenta el resumen de información de los ECA incluidos según los principales desenlaces definidos como de interés para cada pregunta. Las recomendaciones que se adaptaron de otras guías se acompañan de la mención individual de cada guía (ver material suplementario).

Todos los miembros del panel recibieron por correo electrónico, con cuatro semanas de anticipación, los protocolos de cada una de las preguntas con toda la información recopilada como insumo para generar las recomendaciones durante las reuniones. El panel de expertos estuvo conformado por un líder y diez miembros. Se realizaron tres reuniones virtuales con los miembros del panel, de cuatro horas cada una. La primera para definir las preguntas y las otras dos para generar las recomendaciones. Las reuniones fueron lideradas por un experto en metodología.

Luego de su elaboración y discusión en la reunión del panel, se realizó la votación de las recomendaciones finales. Desde el inicio se acordó

que, para considerarse como aceptada, la votación debía ser  $\geq 80\%$  del total de los integrantes del panel aptos para votar; el 100% de los participantes del panel fueron aptos para votar todas las preguntas. Las votaciones se realizaron a través de la plataforma Zoom® durante las reuniones, a quienes no asistieron se les envió el cuestionario a través de correo electrónico (ver material suplementario n.º 3). Posteriormente, se generó el documento definitivo del consenso. El documento fue enviado para revisión por pares. El consenso será actualizado cada tres años, si hay evidencia nueva que modifique las recomendaciones.

*Síntesis de la información.* Se presentan las preguntas por tópicos y luego las recomendaciones pertinentes, seguidas de la fortaleza de la misma en conjunto, y posteriormente la justificación, que contiene el tipo de estudio de donde se obtiene la información, acompañada de la certeza en la evidencia cuando se soporta en RSL, o en adaptación por expertos de recomendaciones de otras guías y el riesgo de sesgos cuando se basa en ECA y en la votación del consenso de expertos para su inclusión.

*Aspectos éticos.* Para este consenso no se requirió la aprobación del Comité de Ética, debido a que no se realizó ninguna intervención a sujetos de investigación humanos o animales.

## RESULTADOS

### Terapia inicial del CEO

**Pregunta 1:** ¿Cuáles son los criterios recomendados para indicar quimioterapia neoadyuvante en pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico?

*Recomendación 1.1.* Para pacientes con CEO de alto grado o metastásico se sugiere como terapia inicial de elección la cirugía de citorreducción primaria (Cpr) completa (que idealmente se debe realizar en centros con experiencia), seguida de terapia adyuvante.

*Recomendación 1.2.* Se sugiere quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de citorreducción de intervalo (Cint) en quienes sea improbable alcanzar una citorreducción completa en la Cpr, bien sea por enfermedad metastásica no resecable o que presenten



criterios de irreseccabilidad (imagenológicos, laparoscópicos y/o por laparotomía), que hayan sido definidos por un ginecólogo oncólogo, y pacientes con un pobre estado funcional y comorbilidades de acuerdo con el criterio del equipo multidisciplinario (oncología clínica, ginecología oncológica, radiología, etc.).

Nota: las pacientes son candidatas a terapia neoadyuvante si las siguientes características de propagación de la enfermedad están presentes, entre otros factores (15):

- Infiltración profunda difusa de la raíz del mesenterio del intestino delgado.
- Carcinomatosis difusa del intestino delgado que involucra unas porciones tan grandes, que una resección conduciría a un síndrome de intestino corto (intestino restante < 1,5 m).
- Afectación difusa/infiltración profunda de: estómago/duodeno o de la cabeza o parte media del páncreas.
- Compromiso del tronco celíaco, arterias hepáticas, arteria gástrica izquierda.
- Metástasis hepáticas parenquimatosas centrales o multisegmentarias.
- Múltiples metástasis pulmonares parenquimatosas (preferiblemente probadas histológicamente).
- Nódulos linfáticos no resecables.
- Metástasis cerebrales.

Las pacientes podrán ser llevadas a cirugía de intervalo si hay respuesta parcial o completa a la quimioterapia. La cirugía de intervalo idealmente debe ser posterior al tercer o cuarto ciclo de quimioterapia.

*Justificación de la recomendación.* La resección completa de toda la enfermedad macroscópica, ya sea mediante una Cpr o una de intervalo se mantiene como el principal objetivo quirúrgico en pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico; la quimioterapia neoadyuvante es una posibilidad, solo si la Cpr no es posible (16). La revisión sistemática con metaanálisis de Coleridge et al., de 2021 (6) que incluyó cuatro estudios: EORT55971, CHORUS, SCORPION y JCOG0602 no encontró diferencia entre el uso de Cpr seguida de quimioterapia

adyuvante versus la neoadyuvancia más Cint en la SG (Hazard ratio [HR]: 0,96; IC 95 %: 0,86-1,08; 4 estudios, 2.000 pacientes). Certeza de la evidencia: alta. También informa que probablemente no hay diferencia en SLP (HR: 0,98; IC 95 %: 0,88-1,08; 4 estudios, 1.847 pacientes). Certeza de la evidencia: moderada. Respecto a los eventos adversos probablemente hay mayor frecuencia de complicaciones con la Cpr sola. Formación de fístula (Riesgo relativo [RR]: 0,29; IC 95 %: 0,12-0,74; 2 estudios, 632 pacientes), resección intestinal (RR: 0,49 IC 95 % 0,30 a 0,79; 4 estudios 1565 pacientes), eventos adversos grados 3 y 4 relacionados con la cirugía posterior a 30 días (RR: 0,22; IC 95 %: 0,13-0,38; 2 estudios, 435 pacientes). Certeza de la evidencia: moderada. Se describe además una mayor mortalidad entre 28 días y 6 meses relacionada con la Cpr (RR: 0,16; IC 95 %: 0,06-0,46; 5 estudios, 1.623 pacientes). Certeza de la evidencia: alta. Hay incertidumbre sobre el efecto de la neoadyuvancia más Cint en la calidad de vida (MD: 0,29; IC 95 %: 2,20-2,77; 3 estudios, 524 pacientes). Certeza de la evidencia: muy baja; hay incertidumbre sobre el efecto de la neoadyuvancia más Cint en el tiempo quirúrgico y en la estancia hospitalaria dado que los datos recopilados no permitieron combinarlos en un metaanálisis (6).

*Información adicional.* Varias guías de práctica clínica: cáncer de ovario, American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2016 (5); cáncer de ovario, NCCN de 2023 (8); cáncer de ovario (ESMO) European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) de 2019 (17); cáncer de ovario, Sociedad Europea de Oncología Médica (SEOM) de 2020 (18), y cáncer de ovario, Sociedad Japonesa de Ginecología Oncológica (JGO) de 2020 (19), sugieren considerar la neoadyuvancia para pacientes en las cuales sea improbable alcanzar una citorreducción óptima con la Cpr. Para 2024 se esperan los resultados del estudio TRUST (Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer - ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7) (20) aportarán información complementaria.

*Recomendaciones condicionales a favor. Votación del panel a favor de la recomendación: 100 %.*

**Pregunta 2:** ¿En el manejo quirúrgico primario de las pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico en qué escenario está recomendada la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica?

*Recomendación 2.* En pacientes con CEO de alto grado, en estadio III localmente avanzado o metastásico, que recibieron quimioterapia neoadyuvante y alcanzaron respuesta completa o parcial (citorreducción con residuo tumoral < 2,5 mm), se podría evaluar el uso de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy - HIPEC) como alternativa a la quimioterapia IV adyuvante estándar basada en platinos durante la Cint, previa discusión en junta multidisciplinaria en un centro de experiencia en este tipo de pacientes.

*Justificación de la recomendación.* Se identificaron tres RSL: Wang, 2019, 13 estudios y 1.149 pacientes (21); Zhang, 2019, 13 estudios y 1.229 pacientes (22), y Kim, 2019, 15 estudios y 1.314 pacientes (23), que no se incluyeron dado que solo tomaron en cuenta un ECA en enfermedad primaria, y los demás estudios incluidos en cada una de ellas son observacionales, con alto riesgo de sesgo. Se identificaron dos ECA que evaluaron el efecto de la HIPEC en pacientes con cáncer de ovario: Van Driel, 2018, Ovarian Cancer Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy - OVHIPEC (24), y Lim, 2022 (25). Hay incertidumbre sobre el real efecto del uso de Cpr/HIPEC versus Cpr en SG y SLP (SG rango de HR: 0,7-0,87 y para SLP un rango de HR: 0,63-0,88; 2 estudios, 429 pacientes). El estudio de Van Driel ha sido controvertido por Vergote et al. (26) por diversas razones (sesgo de selección y de medición). Hay incertidumbre sobre el tiempo quirúrgico: rango de tiempo promedio en min de 192-405 (rango intercuartil [RIC]: 153-476,5) vs. 338-525 (RIC: 299-575), no HIPEC vs. HIPEC. Hay incertidumbre sobre la estancia hospitalaria: rango de tiempo promedio en días de 8-14 (RI: 7-23,5) vs. 10-17 (RI: 8-23), no HIPEC vs. HIPEC. Hay incertidumbre sobre la calidad de vida (Van Driel menciona que no hay diferencias, pero no aporta los datos, y Lim no realizó evaluaciones de calidad de vida). Nivel de la

evidencia 2A para todos los desenlaces mencionados de los dos estudios.

*Información adicional.* Las GPC de cáncer de ovario de la NCCN 2023 (8) y la francesa 2019 (27) consideran a la HIPEC como una opción para pacientes con CEO estadio III, quienes previamente recibieron neoadyuvancia más Cint. La GPC de cáncer de ovario ESMO-ESGO (17) menciona que se requieren más ECA para poder recomendar la HIPEC, mientras tanto no debe considerarse una terapia estándar y su uso debería limitarse a ECA prospectivos bien diseñados.

*Punto de buena práctica.* La realización de la HIPEC durante la Cpr, si se decidiera hacer, debería realizarse en el entorno de un estudio clínico aleatorizado.

*Votación a favor de la recomendación: 90%, se abstiene: 10%.*

### Uso de pruebas genéticas

**Pregunta 3:** ¿A qué paciente con CEO de alto grado avanzado o metastásico se le debería realizar una prueba molecular (testeo genético)?

*Recomendación 3.* Al momento del diagnóstico se sugiere ofrecer testeo molecular genético a toda paciente con CEO de alto grado avanzado o metastásico, independientemente de la historia familiar.

*Justificación de la recomendación.* No se encontraron RSL que respondieran a esta pregunta. La recomendación se basa en la adaptación de la recomendación de las GPC de cáncer familiar de ovario y testeo genético de la NCCN, 2022 (28); el American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), 2015 (29); ASCO, 2020 (30); la Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC), 2018 (31); ESMO. 2016 (32); el National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2013 (33); el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2018 (34); SEOM, 2019 (35); INDIA, 2020 (36). Certeza de la evidencia: muy baja.

*Recomendación condicional a favor. Votación a favor de la recomendación: 100%.*

**Pregunta 4:** ¿A qué paciente con CEO de alto grado avanzado o metastásico se le debería realizar asesoramiento genético?

**Recomendación 4.** Se sugiere ofrecer asesoramiento genético, por parte de personal calificado, a toda paciente con CEO de alto grado avanzado o metastásico a quien se le ordene un testeo genético.

*Justificación de la recomendación.* No se encontraron RSL que respondieran a esta pregunta. La recomendación se basa en la adaptación de la recomendación de las GPC de cáncer familiar de ovario y testeo genético de la NCCN, 2022 (28); ACMG 2015 (29); ASCO, 2020 (30); SOGC, 2018 (31); ESMO, 2016 (32); NICE, 2013 (33); INDIA, 2020 (36). El asesoramiento genético se realiza con el fin de obtener información predictiva y pronóstica para la selección de terapias dirigidas y el asesoramiento de los miembros de la familia ante la presencia de una mutación germinal. Certeza de la evidencia: muy baja.

*Recomendación condicional a favor. Votación a favor de la recomendación: 90 %, en contra de la recomendación: 10 %.*

**Pregunta 5:** ¿Qué tipo de prueba genética que se debería realizar a pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico: germinal o somática?

*Recomendación 5.* Se sugiere que a toda paciente con CEO de alto grado avanzado o metastásico se le realice panel germinal que incluya los genes BRCA 1/2 y los otros genes de susceptibilidad de acuerdo con los protocolos institucionales y la disponibilidad de paneles de testeo genético; si es negativo, se debería realizar testeo somático que incluya el estatus de deficiencia de la recombinación homóloga (homologous recombination deficiency - HRD), independientemente de la historia familiar.

*Justificación de la recomendación.* No se encontraron RSL que respondieran a esta pregunta. La recomendación se basa en la adaptación de la recomendación de las GPC de cáncer familiar de ovario y testeo genético de la NCCN, 2022 (28); ASCO 2020 (30); ESMO, 2016 (32). Certeza de la evidencia: muy baja.

*Recomendación condicional a favor. Votación a favor de la recomendación: 100 %.*

### Terapia adyuvante

**Pregunta 6:** ¿Cuál es la recomendación para el manejo adyuvante de las pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico de acuerdo con el

estado funcional y con el perfilamiento (resultado negativo, positivo o una variante de significancia desconocida [variant of unknown significance - VUS]) para los genes BRCA 1/2 (a nivel germinal o somático) y/o HRD?

*Recomendación 6.1.* Se sugiere que a toda paciente con CEO estadio III/IV avanzado o metastásico, con PSC de 0-2 se le administre como tratamiento estándar quimioterapia intravenosa adyuvante dentro de las 6 semanas posteriores a la Cpr. Se sugiere administrar paclitaxel/carboplatino.

*Nota:* se sugiere un esquema de paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV durante 3 horas, seguido de carboplatino área bajo la curva 6-5 mg/mL IV durante 30-60 minutos el día 1 del ciclo de 3 semanas, para un total de 6 ciclos. En pacientes con PSC > 2 o contraindicaciones de una dupleta, la quimioterapia debería contener solo carboplatino. No se recomienda la adición de un tercer agente de quimioterapia. En pacientes ancianas y/o con funcionalidad basal limitada se puede considerar la quimioterapia semanal (dosis densas). En este caso, se sugiere el protocolo MITO 7 (carboplatino área bajo la curva 2 mg/mL por minuto más paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> cada semana durante 18 semanas) (37). En caso de intolerancia al paclitaxel, se puede ofrecer docetaxel.

*Justificación de la recomendación.* No se identificaron RSL que respondieran a esta pregunta. La recomendación se basa en la adaptación de la recomendación de las GPC de la NCCN, 2023 (8); ESMO-ESGO, 2019 (17); SEOM, 2020 (18); Japón, 2020 (19); Francia, 2019 (27); SING, 2018 (38); ASCO, 2021 (39); Canadá, 2022 (40). Este régimen ha sido considerado la quimioterapia posoperatoria estándar para el cáncer de ovario por muchos años y es el régimen preferido. Certeza de la evidencia: baja.

*Recomendación condicional a favor. Votación a favor de la recomendación: 100 %.*

*Recomendación 6.2.* Se sugiere utilizar quimioterapia estándar basada en platino más bevacizumab como adyuvancia en pacientes con enfermedad de alto riesgo (CEO estadio IV o estadio III con citorreducción tumoral subóptima), continuando

con bevacizumab como mantenimiento. No se recomienda el uso de bevacizumab como terapia de mantenimiento si no se incluyó en la primera línea de tratamiento.

Nota: los esquemas sugeridos son: 1) quimioterapia estándar más bevacizumab 15 mg/kg IV el día 1 de 6 ciclos de 3 semanas cada uno y para el mantenimiento; bevacizumab 15 mg/kg IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas durante máximo 16 ciclos (esquema del estudio GOG-0218) (41), o 2) quimioterapia estándar más bevacizumab 7,5 mg/kg IV el día 1 de 6 ciclos de 3 semanas cada uno, y para el mantenimiento, bevacizumab 7,5 mg/kg IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas durante máximo 12 ciclos (esquema del estudio ICON7) (42,43).

*Justificación de la recomendación.* No se encontraron RSL que respondieran a esta pregunta. La evidencia procede de dos ECA, el ICON7 (42,43) y el GOG-0218 (41). Según lo publicado en estos estudios, probablemente hay diferencias entre el uso de bevacizumab comparado con placebo en SLP (Hazard ratio [HR]: 0,72-0,73; 2 estudios, 3.401 pacientes; nivel de la evidencia: 1+A [estudio GOC 0218] y 2A [estudio ICON7]), y probablemente no hay diferencias en SG (HR: 0,78-0,91; 2 estudios, 3.401 pacientes; nivel de la evidencia 1+A [estudio GOC 0218] y 2A [estudio ICON7]). El estudio ICON7 reportó que posiblemente hay diferencias en EA grado 3 y 4 (54 y 65% placebo vs. bevacizumab) (RR: 1,2; IC 95 %: 1,1-1,3). No se reportan los datos de EA grados 3-4 del estudio GOG 0218. Nivel de la evidencia: 2A

*Votación a favor de la recomendación: 100 %.*

*Recomendación 6.3.* Se sugiere la quimioterapia combinada IV/IP solo para pacientes seleccionadas, con una citorreducción óptima (lesiones residuales < 1 cm), en especial aquellas sin enfermedad residual (R0) y que sean evaluadas en junta multidisciplinaria. La quimioterapia combinada IV/IP no se considera como tratamiento estándar.

Nota: el esquema sugerido, el cual se utiliza con más frecuencia, corresponde a paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, más cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> IP día 2, más paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> IP, día 8, cada 3 semanas por 6 ciclos (8).

*Justificación de la recomendación.* Se identificó una RSL con metaanálisis (44). Jaaback et al. (44) informan que hay diferencias entre el uso de la quimioterapia IV/IP versus quimioterapia IV en la SG (HR: 0,81; IC 95 %: 0,72-0,90; 8 ECA, 2.026 pacientes), calidad de la evidencia alta y en la SLP (HR: 0,78 0,70-0,86; 5 ECA, 1.311 pacientes). Calidad de la evidencia: alta. Respecto a los EA hay una mayor frecuencia de complicaciones con la terapia IV/IP. Eventos adversos grados 3-4: fiebre (risk ratio [RR]: 1,64; IC 95 %: 1,13-2,38; 5 ECA, 1.797 pacientes), fatiga (RR: 2,32; IC 95 %: 1,06-5,07; 3 ECA, 1.171 pacientes), EA gastrointestinales (RR: 1,71; IC 95 %: 1,28-2,26; 5 ECA, 1.339 pacientes), infección (RR: 3,34; IC 95 %: 2,06-5,43; 3 ECA, 1171 pacientes), EA metabólicos (RR: 4,45; IC 95 %: 2,72-7,26; 2 ECA, 873 pacientes), dolor (RR: 7,47; IC 95 %: 4,41-12,67; 3 ECA, 1.235 pacientes), pérdida auditiva (RR: 0,67; IC 95 %: 0,46-0,99; 3 ECA, 1.009 pacientes). Todos estos EA con calidad de la evidencia alta. Hay incertidumbre para calificar la calidad de vida dado que solo un estudio, el GOG172, evaluó este desenlace.

*Recomendación condicional a favor. Votación a favor de la recomendación: 100 %.*

### **Uso de inhibidores PARP como mantenimiento después de recibir una primera línea de quimioterapia**

#### *Recomendación 6.4*

6.4.1. Se sugiere utilizar inhibidores de PARP tales como olaparib o niraparib como mantenimiento después de recibir una primera línea de quimioterapia en pacientes con CEO estadio III/IV BRCA1/2 positivo que recibieron quimioterapia basada en platino y obtuvieron RC/RP.

6.4.2. Se sugiere utilizar olaparib solo o en combinación con bevacizumab o niraparib en pacientes con CEO estadio III/IV BRCA1/2 positivo que recibieron quimioterapia basada en platino más bevacizumab y obtuvieron RC/RP.

6.4.3. Se sugiere utilizar niraparib en pacientes con CEO estadio III/IV BRCA1/2 negativo o desconocido que recibieron quimioterapia basada en platino y obtuvieron RC/RP.

6.4.4. Se sugiere utilizar bevacizumab u olaparib más bevacizumab en pacientes con CEO estadio III/IV BRCA1/2 negativo o desconocido que recibieron quimioterapia basada en platino más bevacizumab y obtuvieron RC/RP.

Nota: no se recomienda instaurar un tratamiento a un paciente basándose en un resultado VUS.

*Justificación de la recomendación.* No se encontraron RSL que respondieran a esta pregunta. La evidencia procede de tres estudios clínicos SOLO-1 (45), PRIMA (46), PAOLA-1 (47) que comparan PARPi versus placebo en primera línea. Los PARPi probablemente incrementan la SLP (HR: 0,30-0,62; 3 estudios, 1.930 pacientes, nivel de evidencia: 2A, para los tres estudios). Estos estudios no incluyeron la SG como desenlace. Respecto a los EA probablemente hay mayor frecuencia de EA grado > 3 con la terapia con inhibidores PARP. El rango de EA grado  $\geq 3$  para los tres estudios y 1.930 pacientes fue del 39 al 71% para el grupo de inhibidores PARP versus 18 al 51% para el grupo de placebo, nivel de evidencia: 2A, para los tres estudios. Los estudios no reportaron diferencias significativas en calidad de vida. Nivel de evidencia 2A (estudio SOLO-1) y 2A (estudio PAOLA-1).

*Información adicional.* Las GPC de cáncer de ovario NCCN, 2023 (8); SEOM, 2020 (18); SING, 2018 (38); ASCO, 2020 (48); ESMO, 2020 (49) soportan el uso de inhibidores PARP como mantenimiento después de una primera línea de quimioterapia.

Votación a favor de la recomendación: 100 %.

### **Tratamiento de la recaída de la enfermedad**

**Pregunta 7:** ¿Cuál es la recomendación para la Csec en pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico en recaída?

*Recomendación 7.* Se sugiere la realización de la Csec seguida de quimioterapia a pacientes seleccionadas con CEO de alto grado avanzado o metastásico en primera recaída, platino-sensibles (intervalo libre de platinos  $\geq 6$  meses), puntuación AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) positiva o Integrate model (I-Model) positivo ( $< 4,7$ ) y con una potencial resección a R0, en centros con acceso a soporte quirúrgico y posoperatorio óptimo.

*Justificación de la recomendación.* La RSL de Claudia Marchetti et al., 2020 (50) incluyó tres estudios clínicos aleatorizados: GOG-0213, DESKTOP III y SOC-1 que evaluaron la Csec más quimioterapia versus quimioterapia sola. En cuanto a la SG se concluye que posiblemente no hay diferencia entre los dos grupos en general (HR: 0,93; IC 95 %: 0,78-1,10; 3 ECA, 628 pacientes). Certeza en la evidencia: baja. Para la SLP posiblemente hay diferencias en la SLP en el grupo en general (HR: 0,69; IC 95 %: 0,61-0,78; 3 ECA, 628 pacientes). Certeza de la evidencia: baja y probablemente hay diferencias en la SLP en la subpoblación con resección completa (HR: 0,56; IC 95 %: 0,48-0,66; 3 ECA, 628 pacientes). Certeza de la evidencia: moderada. Hay incertidumbre sobre si hay o no diferencia en SG entre los grupos con resección completa (HR=0,73 IC 95 %: 0,59 a 0,91, 2 ECA, 446 pacientes) certeza de la evidencia muy baja. No se reportaron datos de seguridad en la RSL. En los estudios individuales se reportó una mortalidad perioperatoria (30 días) con un rango del 0 al 0,4% (51-53) y una morbilidad perioperatoria del 9% (51). Esta RSL no aporta datos sobre tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria ni calidad de vida.

*Recomendación condicional a favor. Votación a favor de la recomendación 100 %.*

Nota: puntuación AGO: se compone de Cpr completa (Eastern Cooperative Oncology Group ECOG 0), ascitis menor de 500 ml. Se define como positivo si los 3 factores están presentes (54).

i-Model: estadio FIGO, enfermedad residual después de la primera cirugía, intervalo libre de platino, ECOG; en la recurrencia se observa nivel de Ca 125 y presencia de ascitis; un puntaje  $\leq 4,7$  predice una potencial resección completa; pacientes con puntaje mayor de 4,7 pueden ser incluidas si el nivel de Ca 125 es mayor de 105 u/ml, y la evaluación por tomografía por emisión de positrones (PET) considera la enfermedad reseccable (55).

**Pregunta 8:** ¿Cuál es la recomendación para el manejo sistémico de las pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico en recaída de acuerdo con el perfilamiento (resultado negativo, positivo o un resultado VUS para los genes de susceptibilidad



del cáncer de seno “BRCA1/2 [a nivel somático o germinal] y/o HRD?

*Recomendación 8.* 8.1. Para pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico en recaída platino-sensibles se sugiere:

- Quimioterapia combinada basada en platino: carboplatino/doxorubicina liposomal o carboplatino/paclitaxel o carboplatino/nab-paclitaxel o carboplatino/docetaxel o carboplatino/gemcitabina, por 6 ciclos. Si no se tolera la terapia combinada, dar carboplatino o cisplatino solo.
- Quimioterapia combinada: carboplatino/gemcitabina o carboplatino/paclitaxel o carboplatino/doxorubicina liposomal, más bevacizumab, seguida de bevacizumab como mantenimiento (hasta progresión o toxicidad).
- Quimioterapia combinada basada en platino: quimioterapia combinada (carboplatino/gemcitabina, carboplatino/paclitaxel, carboplatino/doxorubicina liposomal) más bevacizumab seguida de bevacizumab como mantenimiento (hasta progresión o toxicidad).

*Justificación de la recomendación.* No se encontraron RSL que respondieran a esta pregunta. La recomendación se basa en la adaptación de la recomendación de las GPC: NCCN, 2023 (8); ASCO, 2021 (39); SEOM, 2020 (18); SIGN 135, 2018 (38); Canadá, 2017 (56).

*Certeza de la evidencia muy baja. Votación a favor de las recomendaciones: 100%.*

8.2. Para pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico en recaída platino-resistentes, se sugiere:

- Tratamiento secuencial con quimioterapia, preferiblemente con un agente único que no sea un platino (paclitaxel semanal o doxorubicina liposomal pegilada o docetaxel o etopósido oral o gemcitabina o trabectedina o topotecan). El paclitaxel semanal o la doxorubicina liposomal pegilada o el topotecan pueden ser administrados con o sin bevacizumab.
- Existen otros agentes que se consideran potencialmente activos (capecitabina, ciclofosfamida, ifosfamida, irinotecán,

oxaliplatino, pemetrexed, vinorelbina, ciclofosfamida), los que se podrían recomendar para líneas posteriores.

- Las pacientes con receptores hormonales positivos, que no toleran o no tienen respuesta a los regímenes citotóxicos, pueden recibir terapia hormonal con tamoxifeno u otros agentes, incluidos los inhibidores de la aromatasas (anastrozol y letrozol) o el acetato de leuprolide o el acetato de megestrol.
- Pacientes con PSC  $\geq 3$  deberían ser consideradas solo para el mejor cuidado de soporte.

*Justificación de la recomendación.* No se encontraron RSL que respondieran a esta pregunta. La recomendación se basa en la adaptación de las recomendaciones de las GPC: NCCN, 2023 (8); SEOM, 2020(18); ESMO-ESGO, 2019 (17); ASCO, 2021 (39); SIGN 135, 2018 (38); Canadá, 2017 (56).

Certeza en la evidencia baja. Votación a favor de las recomendaciones 100 %.

### **Terapia de mantenimiento con inhibidores PARP para pacientes en recaída**

8.3. En pacientes con CEO de alto grado avanzado o metastásico en recaída estadio III/IV BRCA1/2 (positivo, negativo o desconocido), que hayan recibido 2 o más líneas de quimioterapia basada en platino y hayan alcanzado RC/RP, se sugiere utilizar olaparib, niraparib o rucaparib. El olaparib solo está aprobado en Colombia por el Invima, en este escenario, para pacientes BRCA 1/2 positivos. Niraparib y rucaparib podrían ser útiles en pacientes BRCA 1/2 +/-/desconocido pero este último medicamento no cuenta con aprobación regulatoria por el Invima.

*Justificación de la recomendación.* No se encontraron RSL que respondieran a esta pregunta. La recomendación se basa en la adaptación de la recomendación de las GPC: NCCN, 2023 (8); ESMO-ESGO, 2019 (17); ASCO, 2021 (39); SEOM, 2020 (18); SIGN 135, 2018 (38). Certeza de la evidencia: baja.

*Recomendaciones condicionales a favor. Votación a favor de las recomendaciones: 100%.*

Nota: no se recomienda instaurar un tratamiento a un paciente basándose en un resultado VUS. (Ver tablas de resumen de hallazgos en el material suplementario n.º 4).

## BARRERAS, FACILITADORES Y ESTRATEGIAS DE DIFUSIÓN

Los miembros del panel identificaron como posibles barreras en la aplicación de las recomendaciones, las siguientes: restricciones de acceso a los servicios de salud, desconocimiento acerca del perfilamiento genético por parte de los profesionales de la salud y barreras durante el proceso de referencia y contrarreferencia entre las especialidades afines.

Entre las intervenciones dirigidas a superar barreras se propone: distribución de materiales educativos impresos y/o digitales, actividades académicas formativas con participación de líderes locales de opinión, actividades de socialización con la participación de pacientes, difusión en medios de comunicación masivos, materiales escritos en revistas científicas y en publicaciones académicas de orden nacional y coordinación con las autoridades nacionales de salud para definir acciones tendientes a mejorar la implementación de las recomendaciones del consenso.

## CRITERIOS DE AUDITORÍA

El panel de expertos del consenso propuso los siguientes criterios con una periodicidad anual:

- Proporción de pacientes con CEO diagnosticadas en estadios avanzados o metastásicos.
- Proporción de pacientes con CEO avanzado o metastásico a quienes se les realiza testeo molecular genético.
- Proporción de pacientes con CEO avanzado o metastásico que tienen testeo genético y a quienes se les realiza asesoramiento genético.
- Proporción de pacientes con CEO avanzado o metastásico que presentan enfermedad metastásica y/o criterios de irsecabilidad a quienes se les realiza neoadyuvancia seguida de Cint.
- Proporción de cumplimiento de las recomendaciones para adyuvancia en las pacientes con CEO avanzado o metastásico.
- Proporción de cumplimiento de las recomendaciones para Csec en las pacientes con CEO avanzado o metastásico.
- Proporción de cumplimiento de las recomendaciones para el manejo sistémico de las pacientes con CEO avanzado o metastásico en recaída.

La información de los criterios de auditoría será recolectada en las instituciones representadas por los miembros del panel durante un año y servirá de base para plantear hacia adelante las metas de cumplimiento anuales.

## CONCLUSIONES

Se espera que las recomendaciones emitidas en este consenso contribuyan a mejorar la atención clínica, el impacto oncológico y la calidad de vida de estas mujeres.

### Grupo Desarrollador del Consenso

Marc E. Pierre, MD, Esp, PhD. Centro de tratamiento e investigación sobre el Cáncer Luis Carlos Sarmiento (CTIC), Bogotá (Colombia). <https://orcid.org/0000-0003-2119-9840>, [epierre90@hotmail.com](mailto:epierre90@hotmail.com)

Ray Manneh, MD, Esp, MSc. Sociedad de Oncología y Hematología del Cesar, Valledupar (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-8106-9741>, [rmannehkopp@gmail.com](mailto:rmannehkopp@gmail.com)

Abraham Hernández, MD, Esp, MSc. Centro hospitalario Serena del Mar, Cartagena (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-0258-5888>, [hernandezabraham86@gmail.com](mailto:hernandezabraham86@gmail.com)

Juliana Rodríguez, MD, Esp, MSc. Fundación Santafé de Bogotá; Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad Nacional de Colombia; Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-5472-4093>, [julianalrc1106@gmail.com](mailto:julianalrc1106@gmail.com)

Angélica V. Fletcher, MD, Esp. Centro de Investigaciones Oncológicas Clínica San Diego (Ciosad), Bogotá (Colombia). <https://orcid.org/0000-0001-8634-6261>, [flet09@gmail.com](mailto:flet09@gmail.com)

Heydi M. Ramírez, MD, Esp. Fundación Valle de Lili, Cali (Colombia). <https://orcid.org/0000-0001-9928-811X>, [ramirezheydi@yahoo.com](mailto:ramirezheydi@yahoo.com)

Oscar M. Niño, MD, Esp. Hospital San Ignacio, Bogotá (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-2138-5144>, [oscarmauricioninogomez@gmail.com](mailto:oscarmauricioninogomez@gmail.com)

Diego A. Gómez, MD, Esp, MSc. Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-4376-4583>, [diegogomezabreo@gmail.com](mailto:diegogomezabreo@gmail.com)

Daniel Sanabria, MD, Esp. Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-2258-6546>, [danielsanabriamd@gmail.com](mailto:danielsanabriamd@gmail.com)

Fernando Contreras, MD, Esp. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá (Colombia). <https://orcid.org/0000-0003-1859-5906>, [Fernando\\_contreras\\_mejia@hotmail.com](mailto:Fernando_contreras_mejia@hotmail.com)

José R. Pieschacón, MD, Esp, MSc. Evidentias SAS, Bogotá (Colombia). <https://orcid.org/0000-0003-2363-7373>, [jose.pieschaconreyes@gmail.com](mailto:jose.pieschaconreyes@gmail.com)

Pedro H. Calderón, MD, Esp. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá (Colombia). <https://orcid.org/0000-0003-3672-4820>, [phc2005@yahoo.es](mailto:phc2005@yahoo.es)

## REFERENCIAS

1. The Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2022: International Agency Research on Cancer [Internet]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=170&key=asr&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=170&key=asr&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&)
2. American Cancer Society. What is ovarian cancer? - About ovarian cancer [Internet]. Cancer.Org.; 2018. p. 1-15. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/key-statistics.html>
3. Chen J, Bae E, Zhang L, Hughes K, Parmigiani G, Braun D, et al. Penetrance of breast and ovarian cancer in women who carry a BRCA1/2 mutation and do not use risk-reducing salpingo-oophorectomy: An updated meta-analysis. *JNCI Cancer Spectr.* 2020;4(4). <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaa029>
4. Catenacci D, Amico A, Nielsen S, Geynisman D, Rambo B, Carey G, et al. Tumor genome analysis includes germline genome: Are we ready for surprises? *Int J Cancer.* 2015;136(7):1559-67. <https://doi.org/10.1002/ijc.29128>
5. Wright A, Bohlke K, Armstrong D, Bookman M, Cliby W, Coleman R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol.* 2016;143(1):3-15. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.022>
6. Coleridge S, Bryant A, Kehoe S, Morrison J. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005343.pub6>
7. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson G, Kitchener H, Lopes T, 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):249-57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62223-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62223-6)
8. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian cancer (version 1.2023) [Internet]. Disponible en: <https://www.nccn.org/login>
9. Al Rawahi T, Lopes A, Bristow R, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008765.pub2>
10. Fagotti A, Ferrandina M, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(11):1657-64. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001640>
11. Mishra M, Singh N, Ghatage P. Past, present, and future of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Cureus.* 2021;13(6). <https://doi.org/10.7759/cureus.15563>
12. Guyatt G, Oxman A, Akl E, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
13. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Chinese J Evidence-Based Med.* 2008;9(1):8-11. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>

14. Healthcare Improvement Scotland. SIGN GRADING SYSTEM 1999-2012 [Internet]. Disponible en: [https://www.sign.ac.uk/assets/sign\\_grading\\_system\\_1999\\_2012.pdf](https://www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf)
15. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(7):1534-42. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001041>
16. Vergote I, Tropé C, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908806>
17. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage W, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672-705. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>
18. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo J, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021;23(5):961-8. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02545-x>
19. Tokunaga H, Mikami M, Nagase S, Kobayashi Y, Tabata T, Kaneuchi M, et al. The 2020 Japan Society of Gynecologic Oncology Guidelines for the treatment of ovarian cancer, fallopian tube cancer, and primary peritoneal cancer. *J Gynecol Oncol*. 2021;32(2):1-20. <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e49>
20. Reuss A, Du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehoul J, Aletti G, et al. TRUST: Trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(8):1327-31. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000682>
21. Wang Y, Ren F, Chen P, Liu S, Song Z, Ma X. Effects of CytoReductive surgery plus hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC) versus CytoReductive surgery for ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(3):301-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.10.528>
22. Zhang G, Zhu Y, Liu C, Chao G, Cui R, Zhang Z. The prognosis impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) plus cytoreductive surgery (CRS) in advanced ovarian cancer: The meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0509-1>
23. Kim S, Cho J, Lee E, Park S, Park S, Seol A, et al. Selection of patients with ovarian cancer who may show survival benefit from hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(50):1-9. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018355>
24. van Driel W, Koole S, Sikorska K, Schagen van Leeuwen J, Schreuder H, Hermans R, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708618>
25. Lim M, Chang S, Park B, Yoo H, Yoo C, Nam B, et al. Survival after Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in ovarian cancer: A randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022;157(5):374-83. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.0143>
26. Vergote I, Harter P, Chiva L. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy does not improve survival in advanced ovarian cancer. *Cancer*. 2019;125(Suppl 4):594-7. <https://doi.org/10.1002/cncr.32496>
27. Lavoué V, Huchon C, Akladios C, Alfonsi P, Bakrin N, Ballester M, et al. Part II. Drafted from the short text of the French guidelines entitled “Initial management of patients with epithelial ovarian cancer” developed by Francogyn, CNGOF, SFOG, Gineco-Arcagy and endorsed by INCa. (Systemic and intraperitoneal treatment, elderly). *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2019;47(2):111-9.
28. National Comprehensive Cancer Network. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Genetic / Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic V2.2022. 2022. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)
29. Hampel H, Bennett R, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner G. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: Referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*. 2015;17(1):70-87. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.147>
30. Konstantinopoulos P, Norquist B, Lachetti C, Armstrong D, Grisham R, Goodfellow P, et al. Germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1222-45. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02960>

31. Jacobson M, Bernardini M, Sobel M, Kim R, McCuaig J, Allen L. No. 366-Gynaecologic Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2018;40(11):1497-510. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.046>
32. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso M, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016 (Suppl 5):v103-10. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327>
33. National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. [Internet]. Clinical Guideline 164. Cardiff (UK); 2013. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG164>.
34. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 135 - Management of epithelial ovarian cancer. 2013 [Internet]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
35. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez J, Andrés R, Balmaña J, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):193-200. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02262-0>
36. Malhotra H, Kowtal P, Mehra N, Pramank R, Sarin R, Rajkumar T, et al. Genetic counseling, testing, and management of HBOC in India: An expert consensus document from Indian Society of Medical and Pediatric Oncology. *JCO Glob Oncol*. 2020;6(6):991-1008. <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00381>
37. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):396-405. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70049-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70049-X)
38. SIGN 135. Management of epithelial ovarian cancer. Key to evidence statements and grades of recommendations; 2013.
39. Vanderpuye V, Clemenceau Jr V, Temin S, Aziz Z, Burke W, Cevallos N, et al. Assessment of adult women with ovarian masses and treatment of epithelial ovarian cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2021;7(7):1032-66. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00085>
40. Hirte H, Poon R, Yao X, May T, Ethier J, Petz L, et al. Neoadjuvant and adjuvant systemic therapy for newly diagnosed stage II- IV epithelial ovary, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;162:103324. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103324>
41. Burger R, Brady M, Bookman M, Fleming G, Monk B, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104390>
42. Perren T, Swart A, Pfisterer J, Ledermann J, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799>
43. Oza A, Cook A, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann J, Pujade-Lauraine E, 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):928-36. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8)
44. Jaaback K, Johnson N, Lawrie T. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005340.pub4>
45. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>
46. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza M, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>
47. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361>
48. Tew W, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, et al. PARP Inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(30):3468-93. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01924>



49. Miller R, Leary A, Scott C, Serra V, Lord C, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1606-22. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2102>
50. Marchetti C, Fagotti A, Tombolini V, Scambia G, De Felice F. The role of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(6):3258-63. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09226-7>
51. Coleman R, Spirtos N, Enserro D, Herzog T, Sabbatini P, Armstrong D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(20):1929-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902626>
52. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2123-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103294>
53. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl 15):6000. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.6000](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6000)
54. Harter P, Bois A, Hahmann M, Hasenburger A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(12):1702-10. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9058-0>
55. Tian W, Chi D, Sehouli J, Tropé C, Jiang R, Ayhan A, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: An evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(2):597-604. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1873-2>
56. Francis J, Coakley N, Elit L, Mackay H. Systemic therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: A clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2017;24(6):e540-6. <https://doi.org/10.3747/co.24.3824>

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Marc E. Pierre: concepción, diseño y administración del estudio; adquisición, revisión, análisis e interpretación de los datos; revisión de contenido

intelectual y aprobación final de la versión para publicación.

Pedro H. Calderón, Ray Manneh, Abraham Hernández, Juliana Rodríguez, Angélica V. Fletcher, Heydi M. Ramírez, Oscar M. Niño, Diego A. Gómez, Daniel Sanabria, Fernando Contreras, José R. Pieschacón: adquisición, revisión, análisis e interpretación de los datos; revisión de contenido intelectual.

**Conflicto de intereses:** la declaración de conflictos de interés de cada uno de los miembros del consenso se realizó desde el inicio del proceso. Ningún miembro del panel estuvo inhabilitado para votar las recomendaciones por conflictos de interés. El doctor AF recibió apoyo para asistir a cenas de trabajo y para participar en un consenso de parte de AstraZeneca; el doctor AH recibió apoyo para asistir a reuniones académicas y recibió honorarios por actuar como ponente de parte de AstraZeneca; el doctor DG recibió apoyo para asistir a reuniones académicas organizadas por AstraZeneca, recibió honorarios por actuar como ponente, recibió apoyo y financiación para proyectos de investigación y recibió apoyo para cursar programas académicos por parte de AstraZeneca; el doctor HR. recibió apoyo para asistir a reuniones académicas y financiación para proyectos de investigación por parte de AstraZeneca; el doctor RP. recibe honorarios como consultor de AstraZeneca por lo cual no hizo parte de ninguna de las votaciones de las recomendaciones.

## FINANCIACIÓN

El desarrollo de este consenso fue posible gracias al apoyo irrestricto de AstraZeneca Colombia S.A.S. El financiador proporcionó la plataforma electrónica para la realización de todas las reuniones virtuales y participó de las mismas solo como administrador de la plataforma, sin derecho a voz ni voto. El financiador no participó en la construcción del documento final.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos de manera muy especial a los pares revisores, doctor Robinson Segundo Fernández

Mercado, especialista en ginecología oncológica; doctor Luis Orlando Puentes Puentes, especialista en ginecología oncológica; doctor Gabriel Jaime Rendón Pereira, especialista en ginecología oncológica; doctora Claudia Lilian Cifuentes Gordillo, especialista en oncología clínica, por su invaluable, desinteresado y valioso apoyo en la revisión y el mejoramiento del manuscrito; a AstraZeneca Colombia S.A.S. por el

soporte logístico y económico. El control editorial del manuscrito estuvo a cargo exclusivamente de los autores, quienes son los responsables de todos los aspectos del trabajo, revisaron y corrigieron los borradores y, por último, aprobaron la versión final y sus anexos. A Evidentas SAS por su acompañamiento técnico y científico en el desarrollo del consenso.