



Artículo de investigación

Quimioterapia adyuvante en cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados

Adjuvant chemotherapy in advanced stage epithelial ovarian cancer

Edmundo Mora Padilla MD^a
Mario Ordoñez Vásquez MD^b
Jackelineth Luna Caffroni MD^b
Rosangela Casanova MD^c

^a Coord. del Programa de Ginecología Oncológica Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^b Ginecología Oncológica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^c Vicerrectoría de Investigaciones. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: describir la experiencia en el manejo de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer epitelial avanzado de ovario en el Hospital de San José, Bogotá, Colombia, entre 2016 y 2020. **Materiales y métodos:** estudio de cohorte histórica descriptiva de pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial del ovario, citorreducción quirúrgica completa y que recibieron 6 ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel. El tiempo del seguimiento fue aproximadamente 1 año. **Resultados:** de 45 pacientes estudiadas con citorreducción óptima el cáncer progresó después de la quimioterapia adyuvante en 13/45 casos (29%), presentó respuesta parcial en 2/45 casos (4%) y completa en 30/45 (66.6). En estadio quirúrgico avanzado (estadios III y IV FIGO 2014) la neoplasia progresó en 12/36 pacientes (33.3%), hubo respuesta parcial en 2/36 (5.6%) y completa en 22/36 (61%). Los efectos adversos al tratamiento de quimioterapia fueron (n = 45/45, 100%), alopecia (n = 45/45, 100%), náuseas y vómito (n = 30/45, 67%), artralgias (n = 10/45, 22%), neuropatías periféricas reportada como parestesias en manos y pies

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: junio 1 de 2021
Fecha aceptado: mayo 18 de 2022

Autor para correspondencia:
Dr. Mario Ordoñez
mjordonez@fucsalud.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1228

(n = 6/45, 13%) y un caso (2%) de toxicidad hematológica grado I (neutropenia leve). *Conclusiones:* 66,6% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario manejadas con citorreducción óptima y quimioterapia adyuvante tuvieron respuesta completa a la quimioterapia, con mejor tolerancia a los efectos adversos de la quimioterapia (carboplatino-paclitaxel).

Palabras clave: carcinoma epitelial de ovario, quimioterapia adyuvante, efectos adversos.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Objective: to describe the efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer in Hospital de San José, Bogotá, Colombia, between 2016 and 2020. *Materials and methods:* a descriptive historical cohort study in patients with epithelial ovarian cancer managed with complete surgical cytoreduction followed by 6 carboplatin-paclitaxel chemotherapy cycles. The follow-up time was approximately 1 year. *Results:* out of the 45 studied patients managed with optimal cytoreduction followed by adjuvant chemotherapy, cancer progression was observed in 13/45 (29%) cases, 2/45 (4%) showed partial response and 30/45 (66.6%) showed complete response. Chemotherapy-related adverse effects occurred in (n = 45/45, 100%), including alopecia (n = 45/45, 100%), nausea and vomiting (n = 30/45, 67%), arthralgia (n = 10/45, 22%), peripheral neuropathy reported as hands and feet paresthesia (n = 6/45, 13%) and one case (2%) had grade I hematologic toxicity (mild neutropenia). *Conclusions:* 66.6% of patients with epithelial ovarian cancer treated with optimal cytoreduction and adjuvant chemotherapy exhibited complete response to chemotherapy with better tolerance to chemotherapy (carboplatin-paclitaxel) related adverse effects.

Key words: epithelial ovarian carcinoma, adjuvant chemotherapy, adverse effects.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario implica un verdadero desafío para la ginecología, el diagnóstico en la mayoría de los casos se realiza de manera tardía debido al inicio y evolución indolente, por lo cual hasta 80% de las pacientes se encuentran en estadios de enfermedad muy avanzados al momento del diagnóstico.¹ A nivel mundial es el octavo cáncer más común en mujeres y tiene una alta letalidad con una sobrevida que oscila entre 15 % y 25% a los 5 años.^{1,2} El riesgo de por vida de desarrollar cáncer de ovario en una mujer es de 1 en 75, con una probabilidad de mortalidad debido a la enfermedad de 1 en 100.³ La mayoría de las neoplasias malignas de ovario (95%) se derivan de células epiteliales (EOC), el resto proviene de otros tipos de células ováricas (germinales y del estroma del cordón sexual).⁴

El tratamiento del cáncer de ovario se basa en cirugía primaria con el objetivo de reseca toda la enfermedad macroscópica y de acuerdo con el tipo de tumor y estadio clínico, se complementará con quimioterapia adyuvante para impactar en la sobrevida general y tiempo libre de enfermedad. Sin embargo, faltan datos de ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados que evalúen el papel de la cirugía primaria en el tratamiento y su respuesta a la quimioterapia adyuvante.⁵ El beneficio de la cirugía para reducir el volumen fue informado desde 1992 por el

Gynecologic Oncology Group (GOG), a través del estudio GOG 052, que reportó una correlación directa entre el grado de citorreducción quirúrgica (cantidad de residuo tumoral posquirúrgico) y la supervivencia libre de progresión y supervivencia general.^{6,7}

El resultado quirúrgico en el cáncer de ovario por lo general se clasifica de acuerdo con la cantidad de tumor residual posoperatorio. Se considera una resección completa cuando no queda ningún tumor macroscópicamente visible, si queda alguno se clasifica según su diámetro mayor.⁸ La cirugía en cáncer de ovario puede comprender múltiples procedimientos como resección del tumor, salpingooforectomía bilateral, linfadenectomía, omentectomía, perinectomía, incluso resecciones intestinales y cirugías en abdomen superior.⁹ A pesar de la cirugía óptima, cerca de 70 a 80% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario desarrollarán una recaída de la enfermedad.¹⁰ El uso de quimioterapia adyuvante está indicado como complemento de la cirugía, pero el resultado de la quimioterapia depende en esencia de la quimiosensibilidad, por lo que la respuesta clínica es heterogénea.⁶

La quimioterapia combinada para el tratamiento del cáncer de ovario ha evolucionado. En las décadas de 1980 y 1990 se dio una transición del régimen de doxorubicina-

ciclofosfamida al de ciclofosfamida - doxorubicina-cisplatino, de este al de ciclofosfamida-platino y por último al de taxano-platino, de acuerdo con la respuesta clínica a estos esquema.¹¹ Por último, un ensayo clínico en 2000, el estudio GOG 111, aleatoriza, a 38 pacientes con tumores de gran volumen para recibir paclitaxel-cisplatino versus ciclofosfamida-cisplatino, reportando que la eficacia terapéutica del primer grupo tuvo una tasa de respuesta global significativamente mejor (73% frente a 60%), así como mayor tasa de respuesta clínica completa, aunque la frecuencia de respuesta patológica completa fue parecida en los dos grupos. El tratado con paclitaxel logró una mejoría significativa en la sobrevida libre de progresión (SSP, 18 meses frente a 13) y la sobrevida general (SG 38 frente a 24 meses). El riesgo de progresión fue 32% más bajo entre las tratadas con el régimen de paclitaxel y el riesgo de muerte fue 39% más bajo.¹¹ Además un ensayo entre grupos europeos-canadienses (OV-10), informaron una tasa de respuesta clínica superior en el tratado con paclitaxel (59% versus 45%), con una reducción de 25% en la tasa de mortalidad¹², lo que confirmaba los hallazgos previos. Después la investigación GOG 158 realizó un estudio de no inferioridad donde compara el carboplatino en reemplazo del cisplatino, encontrando que el riesgo de progresión era equivalente en los dos grupos (RR=0,88; IC 0- 1-03) y la toxicidad mayor con paclitaxel y cisplatino¹³, resultado confirmado por el grupo para cáncer de ovario de Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) que obtuvieron resultados clínicos similares.¹⁴ La combinación de paclitaxel y carboplatino se convirtió en la quimioterapia combinada de referencia para la primera línea del tratamiento del carcinoma epitelial de ovario (en National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guía clínica de Cáncer de ovario/Cáncer de trompas de Falopio/Cáncer perineal primario versión 2021.1).¹⁵ Los principios de la terapia sistémica para el cáncer seroso de alto grado en estadio avanzado incluyen como régimen preferido la combinación paclitaxel intravenoso y carboplatino cada tres semanas durante 3-6 ciclos.

A pesar de toda la evidencia actual y los intentos de cirugía con mayor nivel de resecabilidad, las pacientes presentan alta tasa de recurrencia. En este estudio describiremos la experiencia en el manejo de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado en el Hospital de San José, Bogotá, Colombia, para establecer el impacto real de esta intervención en nuestra población, teniendo en cuenta que no existen datos que puedan predecir la quimiosensibilidad del tumor en ensayos previos ni en nuestra población.

MÉTODOS

Estudio de cohorte descriptivo donde se revisaron todas las historias clínicas con los códigos CIE10 de tumor maligno del ovario en el periodo comprendido entre 1 de enero de

2016 hasta el 31 de diciembre de 2020 dada la característica del tipo de estudio y la baja prevalencia de esta enfermedad no se realizó cálculo de muestra. Se seleccionaron las pacientes que tuvieran diagnóstico de cáncer epitelial del ovario en el informe de la patología posquirúrgica, que contaran además con la descripción de la cirugía donde se explicara con claridad el grado de citorreducción o verificación de no enfermedad macroscópica residual, además de contar con marcador Ca 125 previo a la cirugía y posterior al tratamiento de quimioterapia y haber cumplido los 6 ciclos de quimioterapia que se consideran en el tratamiento estándar e imágenes de seguimiento para determinar la respuesta al mismo. Se excluyeron quienes tuvieran esquema de quimioterapia diferente a paclitaxel-carboplatino o que no siguieron el esquema de quimioterapia por problemas administrativos. El tiempo del seguimiento en las historias clínicas finalizó al culminar el tratamiento y presentar las imágenes de control posquimioterapia, que correspondió a 1 año para todas las pacientes.

Las variables recolectadas fueron demográficas (edad y escolaridad), clínicas (edad menopausia, paridad), edad en el momento del diagnóstico, tipo histológico y estadio de la enfermedad (FIGO 2018). En el análisis se reportó para las variables cualitativas frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas medidas de tendencia central o dispersión (media con desviación estándar o mediana con rango intercuartílico / RIQ) dependiendo de la distribución de los datos comprobada con la prueba de Shapiro Wilk. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la institución el 23 de noviembre 2020, según acta número 590 y se consideró una investigación sin riesgo dado que no se realizó ninguna intervención a las pacientes y solo se reportó información de las historias clínicas.

RESULTADOS

Teniendo en cuenta la experiencia en el manejo de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado en el Hospital de San José, Bogotá, Colombia, durante el periodo comprendido entre los años 2016 a 2020, se estableció una frecuencia de 153 casos diagnosticados que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. De estas pacientes, 116 (75.8%) cursaron con carcinoma epitelial del ovario y 45/116 (38.7%) fueron llevadas a cirugía primaria. Todas las pacientes lograron una citorreducción óptima (sin enfermedad macroscópica al finalizar la cirugía) y recibieron tratamiento con carboplatino (AUC 5) y paclitaxel (175mg/m²) como quimioterapia estándar.

La edad media de las 45 pacientes con cirugía primaria fue 53.9 años (± 13.0). Los subtipos histológicos se distribuyeron de la siguiente manera: carcinoma seroso en 29/45 casos (64.5%), de células claras 5/45 (11.1%), endometrioides 5/45 (11.1%), mucinoso 5/45 (11.1%) y 1/45 (2.2%) de tumor

de Brenner. Los estadios quirúrgicos avanzados III y IV después de la cirugía correspondieron a 36/45 pacientes (80%). Los demás datos demográficos y clínicos evaluados se describen en la **tabla 1**.

Del total de pacientes con citorreducción, el cáncer de ovario progresó después de la quimioterapia adyuvante en 13/45 casos (28.8%), presentó respuesta parcial en 2/45 (4.4%) y completa en 30/45 (66.7%). De las pacientes con estadio quirúrgico avanzado (estadios III y IV FIGO 2014) el cáncer de ovario progresó en 12/36 (33.3%), respuesta parcial en 2/36 (5.6%) y completa en 22/36 (61.1%) (**figura 1**). Los subtipos histológicos que presentaron recaída correspondieron a 9/29 (31%) de carcinoma seroso, 2/7 (28,5%) mucinoso, 1/5 (20%) células claras y 1/5 (20%) endometriode.

Del total de pacientes con estadio quirúrgico avanzado y progresión de la enfermedad, 2/12 (16.7%) pacientes presentaron *omental cake* con ascitis marcada y signos de dificultad respiratoria que requirieron evacuación terapéutica, 2/12 (16.7%) tuvieron imágenes de PET CT con

marcada actividad hipermetabólica a nivel ganglionar en paraaórticos con imágenes previas negativas y 8/12 (66.7%) presentaron recaída en el área pélvica con compromiso de órganos vecinos.

En cuanto a los efectos adversos al tratamiento de quimioterapia se observó alopecia ($n = 45/45$, 100%), náuseas y vómito, ($n = 30/45$, 66.6%), artralgias ($n = 10/45$, 22.2%), neuropatías periféricas reportadas como parestesias en manos y pies ($n = 6/45$, 13.3%) y un caso de toxicidad hematológica grado I (neutropenia leve) que se resolvió de manera espontánea. Del total, una paciente requirió manejo hospitalario por los efectos adversos del tratamiento y no se registró ninguna muerte asociada (**tabla 2**).

EL CA-125 prequirúrgico fue positivo en 35/45 (77.8%) con media de 324 U/mL (rango mínimo 0,5 hasta 7030 U/mL) y luego de la quimioterapia solo eran positivos 13/45 (28.8%) media de 10,8 U/mL (rango mínimo 0,5 hasta 4180 U/mL). Se observó un caso con marcador Ca-125 negativo inicial y en el seguimiento hubo recaída clínica y marcador Ca-125 positivo.

Tabla 1. Características de las pacientes

Características demográficas	
Edad - media (desviación estándar)	53,9 (13,0)
Escolaridad - frecuencia (%)	
primaria	10 (22,2)
bachiller	17 (37,8)
técnico/ tecnólogo	9 (20)
profesional	9 (20)
Características clínicas	
Edad menopausia/ n=43- media (desviación estándar)	47,8 (6,4)
Paridad - mediana (RIQ)	3 (2-3)
Edad diagnóstico - media (desviación estándar)	81 (52-12,7)
Tipo histológico	
carcinoma seroso	29(64,5%)
carcinoma de células claras	5 (11,1%)
carcinoma endometriode	5 (11,1%)
carcinoma mucinoso	5 (11,1%)
tumor de Brenner	1(2,2%)
Estadio - frecuencia (%)	
I	4 (8,9)
II	5 (11,1)
III	35 (77,8)
IV	1 (2,2)

Fuente: los autores.

Tabla 2. Efectos adversos

(n=45)	No	Si	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Alopecia	0	45(100%)	20(44.4%)	10(22.2%)	15(33.3%)
Diarrea	34 (75,6%)	11 (24,4%)	8 (17,8%)	2(4,4%)	1(2,2%)
Náuseas	15(33,4%)	30(66,6%)	27(60%)	2(4,4%)	1(2,2%)
Vómito	26(57,8%)	19(42,2%)	17(37,8%)	1(2,2%)	1(2,2%)
Toxicidad hematológica					
Neutropenia	44(97,8%)	1(2,2%)			
Otros	0	0			
Cefalea	38(84,4%)	7(15,6%)			
Artralgias	35(77,8%)	10 (22,2%)			
Neuropatía periférica	39(86,7%)	6(13,3%)			

Fuente: los autores.

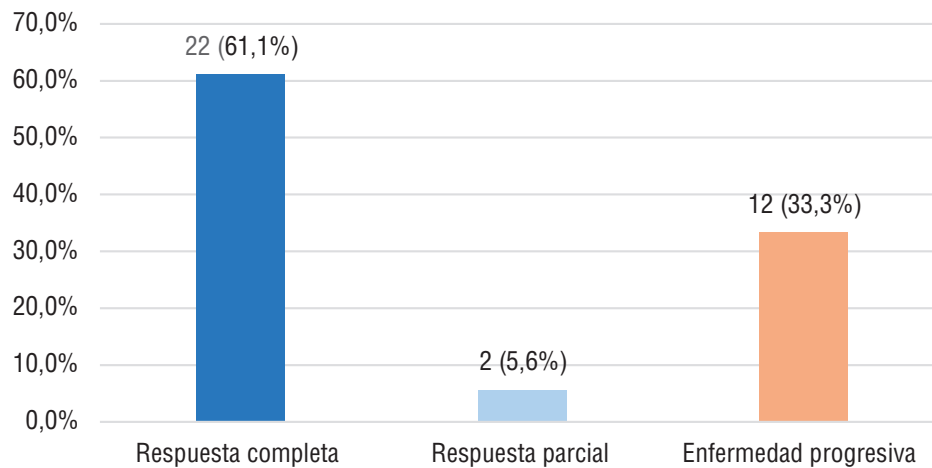


Figura 1. Respuesta a la quimioterapia adyuvante en cáncer avanzado de ovario (n=36). Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

El manejo del cáncer de ovario ha tenido muchos cambios en las últimas décadas, hubo mejoras en el ámbito de la cirugía con mayor resecabilidad y menor morbilidad posquirúrgica y múltiples estudios clínicos y ensayos con variados fármacos como tratamiento adyuvante, sin embargo, presenta alta tasa de recaídas. El uso de la quimioterapia de paclitaxel y carboplatino ha demostrado en otros centros respuesta clínicas completas que varían desde 50% hasta 81% con la mediana de sobrevida libre de progresión de 13,6 a 19,3 meses.³ En nuestro estudio, la respuesta clínica completa posterior a cirugía con citorreducción óptima y seis ciclos de quimioterapia con el mismo esquema fue

de 66,6%, lo cual se encuentra dentro del rango de otros centros a nivel mundial.

La quimioterapia de primera línea con carboplatino y paclitaxel logra una mejor respuesta clínica, pero la recurrencia ocurre en 25% de las pacientes con enfermedad en estadio temprano y en más de 80% en casos avanzados.³ En nuestro estudio, quienes no tuvieron respuesta clínica a la quimioterapia y estadio temprano fueron 11,1% y avanzado 33,3%, lo que podría significar que en nuestra población se presentó mejor quimiosensibilidad al tratamiento de primera línea en cáncer epitelial de ovario.

La quimiorresistencia al régimen estándar se ha convertido en un desafío importante. Mientras que los esquemas terapéuticos actuales son protocolos lineales fijos, la biología del cáncer es un sistema muy dinámico. Los nuevos fármacos en el manejo que incluyen inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa y los agentes antiangiogénicos son usados con criterios de elegibilidad restringidos, ya sea por mutaciones somáticas o germinales, y en el escenario de recaídas, por lo que no todas las pacientes se benefician.^{16,17}

Respecto a los efectos adversos reportados en la literatura, nuestra serie presentó buena tolerancia clínica, náuseas y vómito grado 1 y 2 que no necesitaron manejo médico, excepto un caso por deshidratación. Respecto a la toxicidad hematológica solo hubo un caso de neutropenia leve que fue manejado de manera expectante con resolución espontánea. La toxicidad neurológica (neuropatía periférica) representó 13% (6 pacientes). Al revisar los efectos adversos en la literatura reportados por el GOG las pacientes tratadas con el régimen de carboplatino-paclitaxel experimentaron más trombocitopenia de grado 2 a 4 y dolor de grado 1 a 2. La neutropenia 3 o 4 ocurrió en la mayoría de las mujeres en este estudio, pero sus consecuencias fueron manejables y pocas tuvieron infección documentada o requirieron hospitalización. La toxicidad neurológica de grado 2 a 4 (en especial neuropatía periférica) se observó con una frecuencia similar.¹⁸

En otro estudio más reciente publicado en 2020 donde compararon los esquemas de cisplatino-paclitaxel con carboplatino-paclitaxel para el tratamiento de cáncer de ovario en estadio avanzado, los efectos adversos reportados en el primer grupo fueron náuseas en 40,9% (9 pacientes) que contrasta con la toxicidad hematológica, neutropenia en 90% (20 pacientes) de los cuales 77% correspondieron a grado 3 y 4 y neuropatía periférica en 36,4% (8 pacientes).¹⁹

Una de las limitaciones de este estudio fue el seguimiento que no se realizó a largo plazo, debido a que al finalizar los respectivos tratamientos y a procesos administrativos, no se continúa con la atención en nuestro hospital, por lo que no es factible determinar tiempo de recaída y sobrevida libre de progresión en el tiempo.

De acuerdo con todo lo planteado y los resultados obtenidos podemos confirmar que al obtener citorreducción primaria óptima, la respuesta a la quimioterapia es de 66,6% la cual se encuentra dentro del promedio mundial, con mejor tolerancia por parte de nuestras pacientes a los efectos adversos descritos en la quimioterapia y con menor tasa de toxicidad. Todos estos resultados deben seguir apuntando a la búsqueda de mejores terapias médicas para complementar la cirugía e impactar de manera positiva en la sobrevida de las pacientes que presentan cáncer epitelial avanzado de ovario.

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal del área de Oncología Clínica del Hospital de San José por su ayuda en la base de datos y a Ángel Paternina Caicedo quien colaboró como asesor científico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan que no tienen ningún tipo de conflicto de interés para el presente artículo.

FINANCIACIÓN DEL PROYECTO

El proyecto no necesitó financiación.

REFERENCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. World Health Organization; 2021 [Consultado 2021]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29. doi: 10.3322/caac.21254
3. Pokhriyal R, Hariprasad R, Kumar L, Hariprasad G. Chemotherapy Resistance in Advanced Ovarian Cancer Patients. *Biomark Cancer.* 2019;11:1179299X1986081. doi: 10.1177/1179299X19860815
4. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;41:3–14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006>
5. Lei Z, Wang Y, Wang J, Wang K, Tian J, Zhao Y, et al. Evaluation of Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Stage III Epithelial Ovarian Cancer. *JAMA Netw open.* 2020;3(8):e2013940. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13940
6. Monk BJ, Randall LM, Grisham RN. The Evolving Landscape of Chemotherapy in Newly Diagnosed Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2019;39:e141–51. doi: 10.1200/EDBK_239007
7. Trimbos JB. Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;41(2017):60–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.001>
8. Bois A Du, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115(6):1234–44. doi: 10.1002/cncr.24149
9. Orr B, Edwards RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(6):943–64. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.07.010>
10. Yang C, Xia BR, Zhang ZC, Zhang YJ, Lou G, Jin WL. Immunotherapy for Ovarian Cancer: Adjuvant, Combination, and Neoadjuvant. *Front Immunol.* 2020;11: 577869. doi: 10.3389/fimmu.2020.577869

11. Broekman KE, van Kruchten M, van Tinteren H, Sessa C, Jalving M, Reyners AKL. Clinical benefit of systemic therapies for recurrent ovarian cancer—ESMO-MCBS scores. *ESMO Open*. 2021;6(4):100229. <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2021.100229>
12. Isabelle RC, Isabelle TF, Eric PL, Liu JF, Selle F, Poveda AM, et al. Randomized phase II trial of seribantumab in combination with paclitaxel in patients with advanced platinum-resistant or -refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4345–53. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1891
13. Murphy M, Martin G, Mahmoudjafari Z, Bivona C, Grauer D, Henry D. Intraperitoneal paclitaxel and cisplatin compared with dose-dense paclitaxel and carboplatin for patients with stage III ovarian cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(7):1566–74. doi: 10.1177/1078155219899460
14. Du Bois A, Lück HJ, Meier W et al. No TitCarboplatin/paclitaxel versus cisplatin/paclitaxel as first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer: an interim analysis of a randomized phase III trial of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *le. Semin Onco*. 1997;24(5):s15–52.
15. Coleman RL, Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Fallopian, Including Cancer, Tube Cancer, Primary Peritoneal. *NCCN*. 2021;1.
16. Sapiezynski J, Taratula O, Rodriguez-Rodriguez L, Minko T. Precision targeted therapy of ovarian cancer. *J Control Release*. 2016;243:250–68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.10.014>
17. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858
18. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3194–200. doi: 10.1200/JCO.2003.02.153
19. Huang CY, Cheng M, Lee NR, Huang HY, Lee WL, Chang WH, et al. Comparing paclitaxel-"carboplatin with paclitaxel-"cisplatin as the front-line chemotherapy for patients with FIGO IIIC serous-type tubo-ovarian cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2213. doi: 10.3390/ijerph17072213

