

EXPERIENCIA CON OLAPARIB EN PACIENTES CON CARCINOMA DE OVARIO EPITELIAL DE ALTO GRADO AVANZADO

GUILLERMO BORGA H, LILIAM VIVAS C, HÉCTOR SALAZAR A, CARLOS SUCRE M, BÁRBARA MARTÍNEZ A, SABRA BERBESÍ M.

SERVICIO DE ONCOLOGÍA ARSUVE S.C. CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

El olaparib es un fármaco antineoplásico inhibidor de la PPAR, aprobado para tratamiento del cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado, independientemente del estatus mutacional de los genes BRCA 1 y BRCA 2. **OBJETIVO:** Describir la experiencia del uso del olaparib en pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado, del Servicio de Oncología ARSUVE S.C entre los años 2015-2022. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo de cohorte analítico, unicéntrico. Incluimos 16 pacientes, los cuales recibieron tratamiento con olaparib, 1 fue excluido. Se registraron datos de respuesta oncológica, intervalo libre de progresión y efectos adversos. **RESULTADOS:** La frecuencia de mutación BRCA 1 y 2 fue de 53,3 %. De los 15 pacientes, 5 recibieron olaparib como mantenimiento posterior a primera línea y 10 pacientes recibieron olaparib como tratamiento o mantenimiento en enfermedad metastásica. El 100 % de la muestra presentó efectos adversos, predominando los hematológicos y gastrointestinales; hubo que realizar reducción de dosis en el 66,7 % de los casos y suspensión del medicamento por toxicidad inaceptable en el 26,6 % de la muestra. **CONCLUSIONES:** En este estudio, se describe la experiencia del uso del olaparib en nuestros pacientes, ameritando mayor tiempo de seguimiento para obtener datos más robustos en términos de intervalo libre de progresión. Se observa alta incidencia de efectos adversos comparables con la bibliografía consultada, resaltando en nuestro trabajo, mayores tasas de reducción de dosis y suspensión de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario, epitelial, tratamiento, mantenimiento, efectos adversos.

SUMMARY

The olaparib is a PPAR inhibitor antineoplastic drug approved for the treatment of the advanced high grade epithelial ovarian cancer, regardless of the mutational status of the BRCA 1 and the BRCA 2. **OBJECTIVE:** To describe our experience in the use of olaparib in patients with high grade epithelial advanced ovarian cancer in the ARSUVE S.C oncology service between the years 2015-2022. **METHOD:** A retrospective, descriptive of analytical cohort, in unicentric study was performed. We included 16 patients, who received treatment with the olaparib, 1 patient was excluded. The data of the treatment response, progression free survival and the adverse events were recorded. **RESULTS:** The frequency of the BRCA 1 and 2 mutation was 53.3 %. Of the 15 patients, 5 received olaparib as post-first-line maintenance and 10 patients received olaparib as treatment or maintenance in metastatic disease. The 100 % of the sample presented adverse effects, predominating hematological and gastrointestinal; dose reduction had to be performed in 66.7 % of cases and discontinuation because of unacceptable toxicity in 26.6 % of the sample. **CONCLUSIONS:** In this study, we described the experience of the use of the olaparib in a single center population, requiring greater follow up time to obtain progression free survival results. There is a high incidence of the adverse effects comparable to the literature reports, highlighting in our work, higher rates of dose reduction and the discontinuation of the treatment.

KEY WORDS: Ovarian cancer, epithelial, treatment, maintenance, adverse effects.

Recibido: 18/03/2023 Revisado: 20/04/2023

Aceptado para publicación: 12/06/2023

Correspondencia: Dr. Guillermo Borga. Av.
Intercomunal El Hatillo, Centro Médico Docente La
Trinidad. Tel: 0414-9211742.
E-mail: borga@arsuve.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons*
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0
International License

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario, es la segunda causa de cáncer ginecológico en EE.UU, siendo incluso la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en ese país ⁽¹⁾. En Venezuela, la realidad es distinta, siendo esta la tercera causa de cáncer ginecológico, y que, además, no forma parte de las principales causas de mortalidad por cáncer en nuestro país ⁽²⁾. Esta enfermedad, incluye diversas variedades histológicas, pero es el cáncer de ovario epitelial, el que tiene mayor repercusión en incidencia y mortalidad, compartiendo un origen embrionario común con el cáncer de tuba uterina y el primario de peritoneo ^(3,4). Suele debutar entre los 60-65 años de edad y es común su presentación con enfermedad avanzada.

El riesgo en personas con una mutación germinal del gen BRCA 1 es superior al 50 %, mientras que el BRCA 2 aumenta el riesgo entre 12 % y 20 % ⁽⁵⁾. Las células deficientes de BRCA 1 y BRCA 2, son más susceptibles a radiaciones ionizantes e inestabilidad cromosómica, esto debido a la pérdida de capacidad de reparación del ADN por el mecanismo de *Mismatch Repair (MMR)*, que se refiere a la reparación de bases mal apareadas. El gen BRCA 1, se asocia con la señalización del ADN dañado y la regulación del ciclo celular; mientras que BRCA 2, se relaciona con la reparación del ADN directamente ⁽⁶⁾.

Los inhibidores de la PPAR se crearon con el objetivo de potenciar efectos ionizantes y alquilantes ⁽⁷⁾. El desarrollo de estas moléculas se basa en la inhibición de la capacidad de reparar daños de una cadena de ADN (sin afectar la reparación de doble cadena). La pérdida de la capacidad de reparación de daño en el ADN en una célula carente de la función BRCA, conlleva a la replicación de una cadena con error de bases nitrogenadas y, por lo tanto, se produce arresto en el ciclo celular y muerte.

Estos fármacos son letales para las células que carecen de la función BRCA y confieren poca toxicidad en las células normales ^(8,9).

El primero inhibidor de la PPAR aprobado por la FDA fue el olaparib (Lynparza[®]) Esta primera aprobación en el año 2012 fue como tratamiento y como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario BRCA mutado ^(10,11). Posteriormente otras moléculas inhibidoras de la PPAR fueron aprobadas, como lo son el rucaparib en 2016 (Rubraca[®]) y el talazoparib en el año 2019 (Talzenna[®]) ^(12,13). Este trabajo busca plasmar la experiencia del Servicio de Oncología ARSUVE S.C. con el olaparib, considerando que el campo terapéutico actual es mucho más amplio y las indicaciones de tratamiento y en mantenimiento son variables.

ANTECEDENTES

El olaparib fue aprobado en el año 2012 como tratamiento y como mantenimiento en cáncer de ovario epitelial platino sensible BRCA mutado, incluyendo mutaciones de línea germinal o somática. En este estudio publicado por Ledermann y col., en el año 2012 ⁽¹⁰⁾, se logró demostrar en términos de intervalo libre de progresión, beneficios con el uso de olaparib, con 8,4 meses vs. 4,8 meses de la terapia estándar, con un *Hazard Ratio (HR)* de 0,35. La dosis de este medicamento fue de 400 mg 2 veces al día, separadas 12 h entre ambas tomas. Los efectos adversos reportados más frecuentes fueron: toxicidad gastrointestinal tipo emesis 31,6 %, náuseas 68,4 %; toxicidad hematológica, anemia 16,9 %; astenia 48,5 % entre otros. La incidencia total de efectos adversos de cualquier grado es de 95,6 % y está asociado a interrupción (27,9 %) y disminución de dosis (22,8 %); sin embargo, al comparar contra el otro brazo de tratamiento, olaparib presentó mayores efectos adversos gastrointestinales y hematológicos ⁽¹⁰⁾.

Existen otras aprobaciones para el olaparib en cáncer de ovario. En el año 2017, se dio su aprobación por la *FDA* como terapia de mantenimiento en cáncer de ovario, apoyado por el estudio *SOLO-2*. La población incluyó los pacientes que habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento y que habían respondido posterior a un régimen con platinos (platino sensible), demostrando beneficio en términos de intervalo libre de progresión de 19,1 meses vs. 5,5 meses en el grupo placebo, con un *HR* 0,30 14, estos hallazgos se mantienen incluso a los 5 años de seguimiento, demostrando beneficios en términos de supervivencia global, con un valor absoluto de 12,9 meses contra placebo ⁽¹⁴⁾.

La aprobación más reciente en cáncer de ovario fue en el año 2019, con el ensayo *PAOLA-1*, cuando se aprobó en conjunto con bevacizumab como primera línea de mantenimiento en cáncer de ovario de alto grado. Los pacientes incluidos debían haber obtenido respuesta tras un régimen de tratamiento con platinos, taxanos y bevacizumab. Los pacientes eran elegibles, independientemente de la cirugía y el estatus mutacional de los genes *BRCA*. El total de tratamiento con bevacizumab era de 15 meses y el de olaparib por un total de 2 años. En términos de intervalo libre de progresión, el mantenimiento con bevacizumab y olaparib fue de 22,1 meses contra 16,6 meses del brazo control con bevacizumab y placebo. El beneficio se observó en pacientes *BRCA* mutados y en *BRCA wild type*, siendo mayor en el grupo de pacientes mutados ⁽¹⁵⁾.

El elemento común más frecuente en términos de toxicidad al medicamento fueron las manifestaciones gastrointestinales, anemia y astenia; elementos compartidos en toda la bibliografía consultada. Otro elemento común fue la necesidad de reducción de dosis en cerca del 40 % y la interrupción temporal del tratamiento en cerca del 50 % de los pacientes. En general,

la incidencia de efectos adversos de cualquier grado, es superior al 96 % ^(10,14,15).

MÉTODO

Tipo de estudio: estudio retrospectivo, transversal, de corte analítico.

Población y muestra: se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial de alto grado, que recibieron tratamiento con olaparib y acudieron al Servicio de Oncología (*ARSUVES.C*) del Instituto Médico La Floresta y el Centro Médico Docente La Trinidad entre los años 2014 y 2022.

Procedimiento: se revisaron todas las historias clínicas del Servicio de Oncología *ARSUVE S.C.*, de pacientes con carcinoma de ovario epitelial de alto grado entre los años 2014 y 2022. Se incluyeron un total de 16 historias de pacientes que recibieron olaparib, según las indicaciones aprobadas por la *FDA*. Se registraron datos demográficos, histológicos y moleculares de dichos pacientes. Se documentaron parámetros de respuesta a tratamiento oncológico, según criterios *RECIST 1.1* ⁽¹⁶⁾. Los efectos adversos se registraron según la *CTCAE v5.0*, señalando adherencia, dosis tolerada y suspensión del tratamiento por toxicidad ⁽¹⁷⁾. Se incluyeron todos los pacientes, indistintamente de su sensibilidad a sales de platino, en modalidad de tratamiento o mantenimiento.

Tratamiento estadístico adecuado: se incluyeron en un formato de recolección de datos los datos de cada historia clínica para su posterior análisis. Los datos de los pacientes fueron organizados y registrados utilizando el programa *Excel* de *Microsoft Office 365*. Se presentaron los datos en Figuras de barras. Se realizaron cálculos de medias y se determinó la moda. Los datos fueron representados en valores absolutos y/o valores relativos según cada caso.

RESULTADOS

Se incluyeron 16 pacientes con diagnóstico de carcinoma de ovario epitelial de alto grado avanzado, que recibieron tratamiento con olaparib durante el curso de su enfermedad. Una paciente no había iniciado el tratamiento al momento de realizar el estudio, por lo que fue excluida del análisis. La media para la edad fue de 59,3 años de edad (DE \pm 12,23 años). La estadificación al

momento del diagnóstico fue entre los estadios III y IV (Figura 1). Se determinó la presencia de alguna mutación germinal en los genes BRCA 1 y 2 en 8 pacientes (53,3 %); específicamente 5 pacientes (33,3 %) con mutación en el gen BRCA-1 y 3 pacientes (20 %) en el gen BRCA-2. Por su parte, 2 pacientes (13,3 %) tenían expresión silvestre de los genes (*wild type*) y a 6 pacientes (40 %) no se realizaron estudios genéticos (Figura 1).

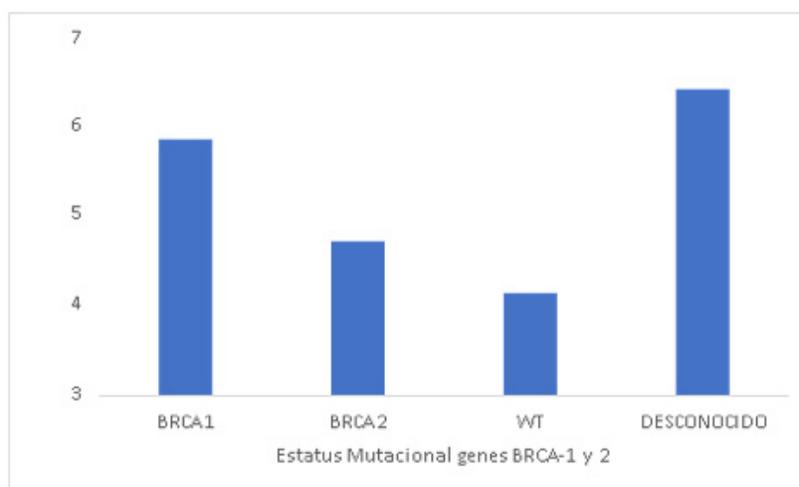


Figura 1. Distribución de pacientes según el estatus mutacional de los genes BRCA 1 y 2 que recibieron tratamiento con olaparib entre los años 2014-2022.

Las 15 pacientes (100 %) incluidas en el estudio, recibieron tratamiento con dupleta de platinos (cisplatino o carboplatino) y taxanos (paclitaxel o docetaxel); 13 pacientes (86,66 %) recibieron bevacizumab durante el curso de su enfermedad. Todas las pacientes se catalogaron como sensibles a platino. Del total de pacientes que recibieron olaparib, 5 pacientes (33,3 %) recibieron el fármaco como terapia

de mantenimiento posterior a la primera línea; mientras que 10 pacientes (66,7 %) lo recibieron durante el tratamiento de su enfermedad metastásica. De los 5 pacientes que recibieron olaparib de mantenimiento posterior a primera línea, 4 lo recibieron con bevacizumab (80 %) y 1 lo recibió como monoterapia (20 %). El tiempo de uso del medicamento fue variable, siendo 3 meses la menor duración y 24 meses la mayor duración del mismo.

En los pacientes con olaparib de mantenimiento posterior a primera línea, 3 pacientes (60 %) se mantienen en respuesta, 1 paciente progresó bajo tratamiento (20 %) y 1 paciente (20 %) debió suspender el olaparib por toxicidad. El paciente que progresó bajo tratamiento cumplió bevacizumab y olaparib 600 mg sin

registrarse omisión de tratamiento ni fallas al mismo. En términos de intervalo libre de progresión (ILP), para un seguimiento de 6 meses, 4 pacientes (80 %) se mantienen libre de progresión y 1 paciente (20 %) presentó progresión bajo tratamiento (Figura 2).

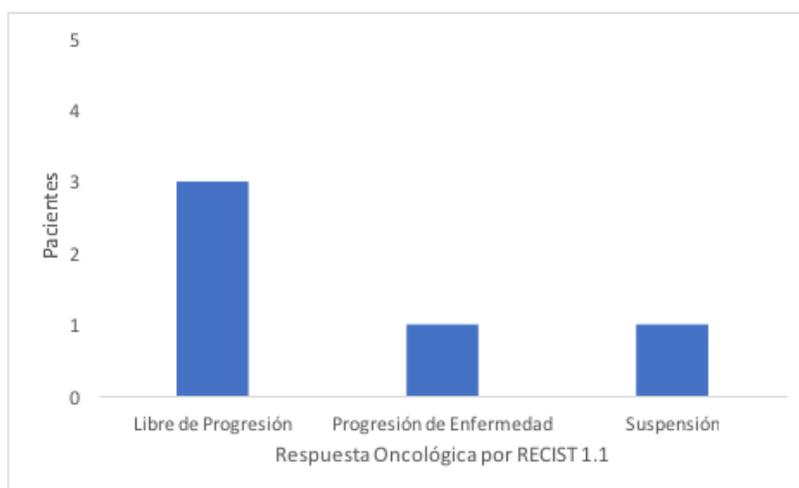


Figura 2. Distribución de pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado en tratamiento con olaparib según la respuesta oncológica entre los años 2014-2022.

En cuanto a la respuesta oncológica, en pacientes con enfermedad metastásica, 8 pacientes (80 %) presentaron algún grado de respuesta, 1 paciente (10 %) presentó fallo a tratamiento y 3 pacientes (30 %) debieron suspenderlo por toxicidad (Figura 3). El paciente que progresó solo recibió 300 mg del medicamento, debido a toxicidad. En términos de ILP para un seguimiento de 24 meses, 6 pacientes (60 %) presentaron progresión de enfermedad y 4 pacientes (40 %) se mantienen libres de progresión, para una media de 10,5 meses.

Del total de la muestra, 4 pacientes (26,6 %) toleraron la dosis de 600 mg diario; siendo la dosis

de 300 mg la tolerada con más frecuencia, para un total de 7 pacientes (46,6 %). La incidencia de efectos adversos al tratamiento ocurrió en los 15 pacientes (100 %), ameritando reducción de dosis en 10 pacientes (66,7 %) y suspensión del tratamiento por toxicidad inaceptable en 4 pacientes (26,6 %) del total de la muestra. Fueron la toxicidad hematológica, gastrointestinal y general las más frecuentes; 10 pacientes (66,6 %) presentaron anemia, 6 pacientes (40 %) presentaron toxicidad gastrointestinal, 4 pacientes (26,6 %) presentaron astenia y 1 paciente (6,6%) presentó artritis (Cuadro 1).

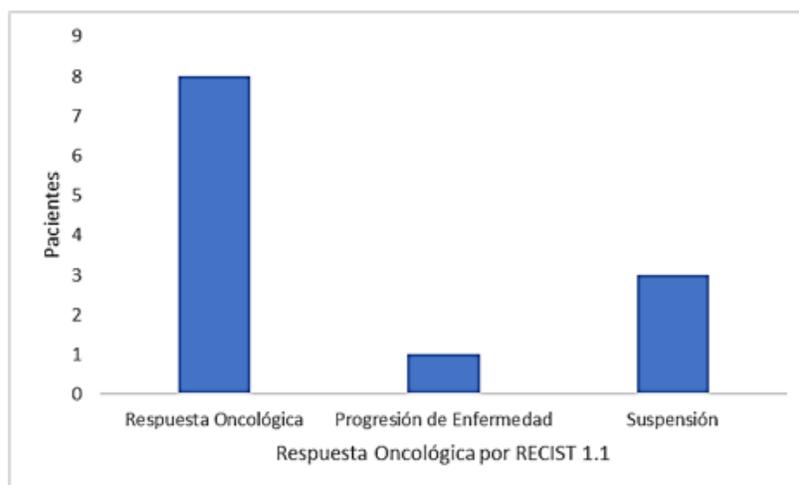


Figura 3. Distribución de pacientes con cáncer de ovario epitelial metastásico en tratamiento con olaparib según la respuesta oncológica entre los años 2014-2022.

Cuadro 1. Frecuencia de efectos adversos según la CTCAE v5.0 en pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado que recibieron con olaparib entre los años 2014-2022

Toxicidad		Pacientes	%
Reducción de dosis	600 mg	4	26,6
	450 mg	3	20,0
	300 mg	8	53,3
Suspensión de tratamiento		4	40,0
Toxicidad hematológica	Anemia G1	8	53,3
	Anemia G2	2	13,3
Náuseas y emésis		6	26,6
Diarrea		4	26,6
Astenia		4	26,6
Artritis		1	6,6

DISCUSIÓN

En la bibliografía consultada, este es el primer estudio realizado en Venezuela en pacientes con

carcinoma epitelial de ovario avanzado, que recibieron tratamiento con olaparib. Hasta la fecha, no se encontraron estudios publicados sobre la respuesta oncológica y la incidencia de efectos adversos durante el tratamiento con olaparib. Del total de pacientes, 5 recibieron olaparib posterior a tratamiento primario, el cual se basó en una dupleta de platino y taxano con o sin bevacizumab, previo o posterior a cirugía oncológica. Se identifica en este grupo, 3 pacientes (60 %) se mantienen libres de progresión en un seguimiento de 6 meses; 1 paciente (20 %) presentó progresión bajo tratamiento; 1 paciente debió suspenderlo por toxicidad inaceptable. Lo publicado por Ray-Coquard y col., en el año 2019⁽¹⁵⁾, señala que el grupo de pacientes en tratamiento con olaparib y bevacizumab de mantenimiento, tienen una media de ILP de 22,1 meses tras seguimiento de 1 año; siendo superior al grupo placebo + bevacizumab (16,6 meses). Hasta los momentos, este estudio no tiene el seguimiento suficiente para comparar nuestros hallazgos.

Por otro lado, 10 pacientes con enfermedad metastásica o recaídas no susceptibles de cirugía, recibieron olaparib como tratamiento de mantenimiento posterior a quimioterapia basada en platinos + taxanos. Para un seguimiento de 24 meses, 6 pacientes (60 %) presentaron progresión de enfermedad, mientras que 4 pacientes se mantienen libres de progresión (40 %), con una media de 10,5 meses. Pujade-Lauraine y col.⁽¹⁴⁾, señalan que en pacientes con carcinoma de ovario epitelial metastásico con presencia de mutación en los genes BRCA-1 o BRCA-2, que reciben tratamiento con olaparib, la media de ILP es de 19,1 meses; por su parte, Ledermann y col.⁽¹⁰⁾, registran una media libre de progresión de 8,4 meses en pacientes con carcinoma de ovario epitelial metastásico, independientemente del estatus mutacional de los genes BRCA-1 y 2. Este estudio, por su parte, requiere mayor tiempo de seguimiento para poder comparar estos hallazgos con la bibliografía mencionada.

El 100 % de nuestra muestra presentó algún efecto adverso durante el tratamiento con olaparib; siendo la toxicidad hematológica, gastrointestinal y general las más frecuentes; 10 pacientes (66,6 %) presentaron anemia, 4 pacientes (26,6 %) presentaron toxicidad gastrointestinal y 4 pacientes (26,6 %) presentaron astenia. En la muestra bajo análisis, 66,6 % de los pacientes ameritaron reducción de dosis y 26,6 % debieron suspender el tratamiento por toxicidad inaceptable. El trabajo publicado por Ray-Coquard y col.⁽¹⁵⁾, menciona una incidencia de efectos adversos de 99 % de los pacientes que recibieron olaparib y bevacizumab, siendo anemia 41 %, astenia 53 %, náuseas 53 %; además, 41 % de los pacientes ameritaron reducción de dosis y el 20 % tuvo que suspender el tratamiento por toxicidad inaceptable. Estos hallazgos son similares a los de Ledermann y col.⁽¹⁰⁾, con una incidencia de efectos adversos de 95,6 % en pacientes que recibieron tratamiento con olaparib 400 mg dos veces al día; señalando

anemia 16,9 %, astenia 48,5 %, náuseas 68,4 %; por otro lado, 22,8 % de los pacientes ameritaron reducción de dosis y 2,3 % tuvieron que suspender el olaparib. Lo observado en nuestra población es comparable con lo mencionado en la bibliografía consultada, demostrando la elevada incidencia de efectos adversos; podríamos inferir, que lo observado en este trabajo es reflejo de una menor tolerancia al olaparib, ameritando reducción de dosis en más de la mitad de los pacientes, resaltando por encima de los datos mencionados en la bibliografía.

Concluimos que este estudio es importante, pues hasta la fecha no se encontraron otros de similares características realizados en nuestra población. En estos pacientes con carcinoma de ovario epitelial avanzado que recibieron tratamiento con olaparib, no contamos con el tiempo de seguimiento suficiente para comparar hallazgos en términos de ILP de enfermedad, para lo cual también sería necesario una muestra de mayor tamaño. Los efectos adversos registrados en este trabajo son comparables con los datos obtenidos en la bibliografía consultada, pareciera incluso que nuestra población es más susceptible a los efectos adversos del fármaco, siendo necesario la reducción de dosis en más de la mitad de los pacientes; estudios con mayor muestra e incluso multicéntricos podrían arrojar datos más robustos que permitan apoyar estos hallazgos de toxicidad en nuestra población.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs H, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *Ca Cancer J Clin.* 2022;72:7-33.
2. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Boletín de los Pronósticos de la Mortalidad e Incidencia de Cáncer en Venezuela 2019. Disponible en: URL: <https://www.cancervenezuela.org/publicaciones/pronosticos-mortalidad-incidencia-cancer-venezuela-2019/>
3. Eisenhauer EL, Salani R, Copeland LJ. Epithelial ovarian cancer. En: DiSaia PJ, Creasman WT, editores.

- Clinical Gynecologic Oncology. 8ª edición. Filadelfia, PA: Elsevier Saunders; 2012.p.285-288.
4. Scully R, Sobin L. Histological typing of ovarian tumours. Nueva York: Springer Berlin; 1999.
 5. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: A review. *Cancer Biol Med.* 2017;14(1):9-32.
 6. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2339-2347.
 7. Durkacz BW, Omidiji O, Gray DA, Shall S. (ADP-ribose) in participates in DNA excisionre pair. *Nature.* 1980;283(5747):593-596.
 8. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt A, Johnson D, Richardson T, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005;434(7035):917-921.
 9. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature.* 2005;434(7035):913-917.
 10. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-1392.
 11. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-861. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015;6(4):e158.
 12. Swisher EM, Lin K, Oza A, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): An international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):75-87.
 13. Litton J, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379:753-763.
 14. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017;18(9):e510.
 15. Ray-Coquard P, Pautier S, Pignata Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, et al. Olaparib plus Bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2416-2428.
 16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2): 228-247.
 17. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Disponible en: URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf