

NIRAPARIB (▼ZEJULA®, TESARO BIO) EN CÁNCER DE OVARIO, DE TROMPAS Y PERITONEAL

Carlos Fernández Moriano

RESUMEN

*El niraparib es un nuevo inhibidor potente de poli-ADP-ribosa polimerasas (PARP) –selectivo para PARP1 y PARP2–, enzimas implicadas en los mecanismos de reparación del ADN tanto en células normales como neoplásicas. La citotoxicidad de niraparib se debe a un aumento de la formación de complejos PARP-ADN, conducente a daños del ADN y a la activación de la apoptosis y la muerte celular. El medicamento, designado como **huérfano**, ha sido autorizado en el tratamiento de mantenimiento de las pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recidivado, sensible al platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia con platino.*

Un ensayo pivotal de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, ha contrastado adecuadamente su eficacia y seguridad clínica en la indicación y dosis autorizadas. Demostró que niraparib es clínicamente superior a placebo, al ser capaz de prolongar la supervivencia libre de progresión tumoral una mediana de 15,5 meses en pacientes con BRCA mutante (21,0 vs. 5,5 meses) y de 5,4 meses (9,3 vs. 3,9) en pacientes con BRCA no mutante, con reducción del riesgo de progresión en un 73% y un 55%, respectivamente. Para el global de la población de estudio, la SLP se veía aumentada en 6,6 meses frente a placebo y la estimación de SLP a los 12 meses de tratamiento con niraparib fue del 27% (vs. 7% con placebo). Su eficacia fue consistente en todos los subgrupos analizados, y especialmente relevante en aquellos pacientes con BRCA2 mutante. Las variables secundarias respaldaron los datos de SLP: hubo aumentos notables en el tiempo hasta el primer tratamiento posterior de 12,6 y 4,6 meses y en el intervalo libre de quimioterapia de 13,4 y 4,1 meses a favor de niraparib en las cohortes con BRCA mutante y no mutante, respectivamente. La supervivencia global (con datos disponibles aún inmaduros) y la calidad de vida reportada por las pacientes no se vieron perjudicadas por el tratamiento con niraparib.

El perfil toxicológico del nuevo fármaco es importante, con alta incidencia eventos adversos relacionados con el tratamiento, la mayor parte de naturaleza gastrointestinal y hematológica (mielosupresión) y clínicamente manejables con reducciones de dosis. Se asocia, en comparación con placebo, a una mayor frecuencia de eventos adversos graves y modificaciones o abandonos del tratamiento. Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más comunes son trombocitopenia, anemia, neutropenia e hipertensión. También destaca la alta incidencia, con carácter leve, de náuseas, fatiga y vómitos.

No se dispone de comparaciones directas con olaparib (el otro inhibidor de PARP disponible para las mismas indicaciones) y las comparaciones indirectas, de robustez y validez limitadas, sugieren que no hay diferencias significativas entre ambos fármacos en términos de SLP. Así pues, sin suponer ninguna innovación a nivel mecanístico, niraparib parece aportar un beneficio clínico relevante con independencia del estatus mutacional de BRCA y puede posicionarse como una alternativa terapéutica similar a olaparib en el tratamiento antineoplásico de mantenimiento entre dos intervalos de quimioterapia de pacientes con buen estado funcional, quizá con un perfil toxicológico ligeramente más desfavorable por la mayor incidencia de trombocitopenia y la aparición de hipertensión como nuevo problema de seguridad.

- **Fernández Moriano C.** Niraparib (Zejula®) en cáncer de ovario, de trompas y peritoneal. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(426): XXX-XXX

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El **carcinoma de ovario** ocupa el quinto-sexto lugar entre las neoplasias que afectan a la mujer y constituyó en 2018 el 3,7% de los nuevos diagnósticos de cáncer en las mujeres españolas (con una estimación de 3.548 casos), en línea con la incidencia a nivel europeo (4,0%; mayor en los países del norte de Europa) y mundial (3,6% del total de casos de cáncer). La OMS estima que en 2018 se produjeron algo más de 295.400 casos en todo el mundo, y que esta cifra va a superar los 430.000 para el año 2040 (IARC, 2018). Además, el carcinoma de ovario es el cuarto tumor más letal entre todos los tumores, y el de mayor tasa de mortalidad entre los tumores del aparato ginecológico femenino, habiendo supuesto en 2017 un 4,5% del total de la mortalidad en España respecto al total de tumores en mujeres (2.025 muertes por este tipo de cáncer), con cifras similares en la Unión Europea y a nivel mundial (SEOM, 2019).

En este sentido, se estima que el riesgo de desarrollar cáncer de ovario a lo largo de la vida es de un 1,8%. Dicho riesgo está relacionado con el estado posmenopáusico y aumenta a partir de la quinta década (>80% de casos se diagnostican a partir de los 50 años) con un máximo en la octava; la mediana de edad al diagnóstico a nivel mundial se sitúa en 63 años. La supervivencia global a los 5 años tras el diagnóstico se sitúa en Europa en un 44% y en Estados Unidos en un 46,6%, que se reduce al entorno del 30% para las pacientes diagnosticadas con fases avanzadas (Siegel *et al.*, 2019). La mayoría de las pacientes mueren entre los 3 y los 4 años tras el diagnóstico.

Bajo el término *cáncer de ovario* se designará a cualquier tumor maligno que se origina en el ovario. Debido a la localización pélvica de los ovarios, su principal vía de extensión es a las estructuras pélvicas adyacentes, como las trompas de Falopio. El desprendimiento de células neoplásicas a la cavidad peritoneal da lugar a su diseminación peritoneal, muy frecuente, con extensión por toda la cavidad abdominal. Por vía linfática se puede diseminar a los ganglios retroperitoneales e iliacos y, finalmente, menos frecuentemente y en estadios avanzados, se puede extender por vía hematógena a hígado, pulmón, hueso y cerebro.

Aproximadamente el 85-90% de los tumores primarios malignos del ovario son de **origen epitelial** (carcinomas) y derivan del epitelio de superficie del ovario (**Figura 1**), específicamente de quistes de inclusión. Los tumores no epiteliales constituyen menos del 10% de los tumores ováricos y, entre ellos, pueden citarse a los tumores de los cordones sexuales y los tumores de células germinales.

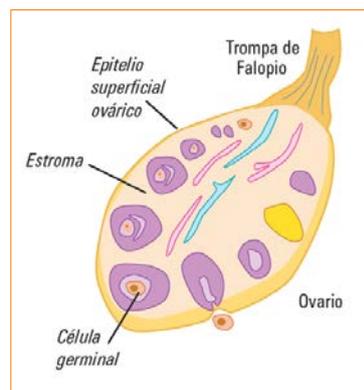


Figura 1. Esquema anatómico del ovario y de la evolución del folículo.

El carcinoma epitelial de ovario es una enfermedad heterogénea, en la que los distintos subtipos histológicos representan en realidad enfermedades diferentes desde el punto de vista clínico, histopatológico y molecular. Estas diferencias se han tratado de englobar en dos amplias categorías: los tumores tipo I y los tumores tipo II, grupos que hacen referencia a las vías tumorigénicas y no a la histopatología. Los tumores epiteliales de ovario más comunes son de tipo seroso¹ papilar (80%), seguido de los endometrioides (10%), los de células claras (5%) y los mucinoides (2%); los de Brenner (o células transicionales) y el carcinosarcoma (tumor maligno mülleriano mixto) son raros.

Los **manifestaciones clínicas** iniciales son vagas e inespecíficas y comunes a muchos otros procesos, sobre todo en estadios tempranos, lo cual dificulta su diagnóstico, que se suele hacer en estadios avanzados hasta en el 60-70% de los casos. Las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario localizado pueden tener pocos o ningún síntoma relacionado con su enfermedad, por lo que representan un desafío diagnóstico. Los síntomas que se presentan con mayor frecuencia y gravedad son: dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, pesadez posprandial, sangrado vaginal, alteraciones de la menstruación, dispareunia (coito doloroso), astenia, anorexia, náuseas, dolor de espalda o polaquiuria. En la exploración física es común la palpación de una masa pélvica y la presencia de ascitis en la enfermedad avanzada.

Se han identificado diversos **factores de riesgo** asociados al desarrollo del carcinoma de ovario, como la raza blanca, la nuliparidad, la infertilidad, la menarquia precoz y la menopausia tardía, el uso de terapia hormonal sustitutiva y factores ambientales como el talco y el tabaco, la endometriosis y la obesidad.

Mención especial merecen los factores genéticos, que son responsables de un 10-15% de los carcinomas de ovario; alrededor del 75% de estas familias tiene el *síndrome de cáncer de mama y ovario familiar*, con pérdida de la función de los genes supresores de tumores de cáncer de mama (BRCA) BRCA-1 y BRCA-2, involucrados en la reparación del ADN. Las mujeres con mutación heredada en *BRCA1* o *BRCA2* presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario (el riesgo de este último aumenta a un 27-44%); estas mutaciones constituyen el factor de riesgo más importante para el cáncer de ovario. El *síndrome de cáncer de colon hereditario no polipósico* (HNPCC, síndrome de Lynch tipo II) es también responsable del 10-15% del resto de los casos de carcinomas de ovario hereditarios y está asociado a una mutación en los genes MSH-2, MLH-1 o MSH-6, por la que además de incrementar el riesgo de cáncer de colon o de endometrio, aumenta el riesgo de carcinoma de ovario.

En el lado contrario, entre los factores protectores se han descrito la paridad, el uso de anticonceptivos orales, la lactancia materna y la realización de histerectomía y ligadura de trompas.

Los principales **factores pronósticos** son la edad, el estadio tumoral, el volumen residual del tumor tras la cirugía, el subtipo histológico y el grado y los niveles de CA-125 (una glucoproteína). El subtipo histológico de células claras y el mucinoso son los de peor pronóstico; por su parte, el endometriode presenta mejor pronóstico que el seroso. El grado histológico es de particular importancia en las pacientes con estadios iniciales, ya que en aquellos con estadio I pobremente

¹ Los carcinomas serosos de alto y bajo grado representan 2 entidades con alteraciones genéticas y comportamiento diferentes. Los tumores de bajo grado aparecen a una edad más temprana y presentan una supervivencia global mayor.

diferenciado tienen peor supervivencia. La mutación de los genes BRCA1 y 2 es un factor pronóstico favorable, incrementando la supervivencia libre de progresión tumoral y la supervivencia global de forma significativa.

Con respecto al **tratamiento**, la **cirugía** es el **abordaje terapéutico inicial** del carcinoma de ovario en **estadios tempranos de desarrollo** (I-II). Se inicia con una laparotomía reglada, diagnóstica, de estadiaje y terapéutica. Para ello, la cirugía ha de incluir inspección y palpación de toda la superficie peritoneal, histerectomía total, doble anexectomía bilateral, omentectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica bilateral hasta las venas renales, biopsias del peritoneo pélvico y goteras paracólicas, y recogida de muestra de líquido peritoneal; la apendicectomía se recomienda en los tumores mucinosos.

La **quimioterapia adyuvante** es el tratamiento aplicado tras la intervención quirúrgica en la mayoría de casos, que se administra en ausencia de enfermedad detectable, con el objetivo de eliminar la enfermedad microscópica y disminuir significativamente las tasas de recaída de la enfermedad, excepto en los pacientes con estadio IA o IB de grado I, en quienes la cirugía sola es prácticamente curativa y la supervivencia a los 5 años es de un 90%. Por el contrario, para pacientes con grado II (pobre diferenciación celular), estadio IC o II o histología de células claras, el riesgo de recaída es de un 20-30% y estaría indicado un tratamiento de quimioterapia tras la cirugía. Actualmente, el esquema de tratamiento estándar en los estadios iniciales del cáncer de ovario se basa en la asociación de paclitaxel (o docetaxel) y carboplatino, durante 3-6 ciclos.

El objetivo de la cirugía en **estadios avanzados** (III o IV) del cáncer de ovario es conseguir en primer lugar la reducción máxima de la masa tumoral, eliminándola macroscópicamente (mediante cirugía) por completo o dejando una mínima porción de la misma. Si existe enfermedad voluminosa o el estado físico de la paciente es malo, se opta por la **quimioterapia neoadyuvante**, consistente en la administración de la quimioterapia previamente a la cirugía, con el objetivo de poder realizar posteriormente, en pacientes respondedores, una cirugía citorreductora de máximo esfuerzo. Además, en pacientes con mal estado general, se reducen las complicaciones quirúrgicas y la dificultad de la cirugía. La quimioterapia neoadyuvante (basada en platino) previa a cirugía no debe aplicarse más allá de 3-4 ciclos, puesto que cada ciclo adicional restaría supervivencia. Por ello, la quimioterapia neoadyuvante se reserva para pacientes con mal estado general o en quienes se prevea que la obtención de una citorreducción óptima no va a ser posible por la extensión de la enfermedad.

En líneas generales, el esquema estándar actual de tratamiento quimioterapéutico en primera línea es la aplicación de 6 u 8 ciclos de **paclitaxel más carboplatino**², tras los que se pueden alcanzar medianas de supervivencia libre de progresión de hasta 20 meses y medianas de supervivencia global de hasta 57 meses en pacientes en las que se ha conseguido una citorreducción óptima. Sin embargo, hay que recordar que más de un 75% de los casos de cáncer de ovario se diagnostica en estadios avanzados (III-IV) y, a pesar de la mejora en los tratamientos y las altas tasas de respuesta, la mayoría de las pacientes recaerán en los dos primeros años: las tasas de recaída para el cáncer de ovario epitelial son de un 62-70%, pudiendo aumentar hasta el 85% en

² Este régimen tiene un potencial de emesis moderada, por lo que está indicada la premedicación con corticosteroides y antagonistas del receptor 5HT₃ (ondansetrón, granisetron y otros fármacos del grupo). Otros efectos tóxicos relacionados son la aparición de neuropatía periférica o reacciones de hipersensibilidad graves debidas a paclitaxel (que podrían atenuarse con el uso de docetaxel) y la incidencia de toxicidad hematológica grave o reacciones de hipersensibilidad por carboplatino.

pacientes diagnosticados con el mayor avance de la enfermedad, convirtiéndose en una enfermedad incurable en el 50-60% de los casos.

La justificación para el uso de la **quimioterapia intraperitoneal** la constituye el hecho de que el carcinoma de ovario se disemina fundamentalmente por siembra peritoneal a toda la cavidad abdominal. Con ella, se consigue una mayor concentración de los fármacos en la cavidad abdominal, aunque la penetración en el tejido tumoral puede ser limitada, por lo que el escenario para su administración es únicamente en pacientes en las que se haya conseguido una citorreducción óptima, con enfermedad residual menor de 1 cm. Los principales inconvenientes son la posible compartimentación de la cavidad abdominal, su toxicidad y las potenciales complicaciones asociadas al catéter intraperitoneal, necesario para su administración.

En los casos de **enfermedad en recaída** tras un primer tratamiento (quirúrgico más quimioterapéutico), el objetivo de la quimioterapia es aumentar la calidad de vida, controlar los síntomas y aumentar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. En este sentido, el factor más importante a considerar para la decisión sobre el tratamiento es el tiempo transcurrido desde la última administración de platino (*intervalo libre de platino*), que condicionará la respuesta a ulteriores tratamientos: cuanto mayor sea el intervalo, mayor será la sensibilidad a un nuevo esquema basado en carboplatino.

De acuerdo con este criterio, se han establecido varias categorías: enfermedad *refractaria* a platino (progresión durante o en las 4 últimas semanas tras la finalización del platino), *resistente* (progresión en menos de 6 meses), *parcialmente sensible* (recaída entre 6 y 12 meses) y *sensible* (recaída tras más de 12 meses de la última dosis de platino).

En los **pacientes sensibles a platino**, la opción más adecuada es el retratamiento cíclico con un derivado de platino –sobre todo, carboplatino– asociado a paclitaxel, DLP (doxorubicina liposomal pegilada) o gemcitabina. En la **enfermedad parcialmente sensible a platino**, se pueden aplicar estos mismos esquemas, aunque aumentar el intervalo libre de platino puede hacer que la paciente se vuelva más sensible a un retratamiento con platino y la respuesta sea mayor. De hecho, algunas guías clínicas (como la ESMO o la NCCN) recomiendan únicamente la monitorización y manejo clínico de síntomas (sin tratamiento antitumoral activo) en pacientes que tienen respuesta a una segunda línea de quimioterapia; estas pacientes terminan, no obstante, en retratamiento con quimioterapia basada en platino. Otros estudios han mostrado que la combinación de trabectedina más DLP ofrece ventajas en este subgrupo, aumentando la supervivencia global en comparación con DLP sola.

El pronóstico de las **pacientes con enfermedad resistente y refractaria a platino** es malo. Presentan una limitada respuesta a la quimioterapia y los tratamientos disponibles hasta ahora ofrecen porcentajes de respuesta del 10 al 15%, por lo que debe estimularse la participación en ensayos clínicos. A día de hoy se utiliza generalmente la monoterapia secuencial con distintos fármacos, tales como DLP, topotecán, trabectedina, paclitaxel o docetaxel, y gemcitabina.

Otro tratamiento disponible –tanto en pacientes sensibles como resistentes a platino que han recaído– es el **bevacizumab** (Avastin®), un anticuerpo monoclonal antiangiogénico que bloquea todas las isoformas del VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular), que está sobreexpresado frecuentemente en el carcinoma de ovario y se asocia con progresión de la enfermedad, formación de ascitis y peor pronóstico. Se han registrado tasas de respuesta de hasta un 17% en monoterapia

en pacientes politratadas y resultados aún mejores en combinación con quimioterapia (paclitaxel y carboplatino) en líneas avanzadas. Por ejemplo, bevacizumab en combinación con gemcitabina más carboplatino ha demostrado un incremento de la mediana de la supervivencia libre de progresión de 4 meses en comparación con gemcitabina más carboplatino solos en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible a platino (Aghajanian *et al.*, 2012).

Otra diana farmacológica interesante es esta indicación es las denominadas PARP (poli ADP-ribosa polimerasas), una familia de enzimas implicada en la reparación de la cadena simple del ADN, tanto en células normales como neoplásicas. En las células normales existe un mecanismo alternativo para reparar el ADN que requiere la intervención de dos proteínas, BRCA1 y BRCA2, facilitando la vía de la recombinación homóloga. En el carcinoma de ovario hereditario, los genes BRCA1 y BRCA2 están mutados; sin embargo, en el carcinoma de ovario esporádico, se postula que puede existir también algún tipo de disfunción de esta vía, aunque no se encuentre la mutación. Por ello, la utilización de **inhibidores de PARP** –como el ya disponible **olaparib** (Lynparza®)– hace a las células más quimiosensibles, pues todos sus sistemas de reparación del ADN estarían bloqueados.

Así, la Sociedad Española de Oncología Médica recomienda, en pacientes con cáncer de ovario epitelial seroso, de trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, sensibles a platino, el tratamiento estándar con una combinación de platino y la posible adición de bevacizumab en la primera recaída (si los pacientes no han sido tratados con bevacizumab en primera línea). En pacientes con mutación BRCA que tienen respuesta a la quimioterapia basada en platino, se debe considerar terapia de mantenimiento con olaparib (Santaballa *et al.*, 2016).

Olaparib ha demostrado –en ensayos clínicos– la capacidad de prolongar la mediana de la supervivencia libre de progresión del tratamiento de mantenimiento en 6,9 meses (11,2 meses en el grupo de olaparib frente a 4,3 meses en el grupo de placebo) para pacientes con la mutación BRCA. Posteriormente, se han publicado datos de supervivencia global para olaparib tras más de cinco años de seguimiento (Ledermann *et al.* 2016), que muestran un efecto beneficioso del tratamiento en el brazo de olaparib en comparación con el placebo, con una reducción del riesgo de muerte de un 38% (mediana de supervivencia global de 34,9 meses en el brazo de olaparib vs. 30,2 meses en el brazo de placebo).

ACCIÓN Y MECANISMO

El niraparib es un nuevo agente antineoplásico que actúa como inhibidor de las isoenzimas (1 y 2) de la familia de las poli-ADP-ribosa polimerasas (PARP) –PARP1 y PARP2– implicadas en los mecanismos de reparación del ADN, tanto en células normales como neoplásicas. El medicamento ha sido autorizado en el tratamiento de mantenimiento de las pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recidivado, sensible al platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia con platino.

Las PARP –*Poly (ADP-ribose) Polymerases*, en inglés– constituyen una amplia familia de proteínas implicadas en un gran número de procesos celulares, pero fundamentalmente en los procesos de reparación del ADN y de muerte programada (apoptosis) de la célula. La importancia de este mecanismo de reparación del ADN en el tratamiento de determinadas formas de cáncer

viene determinada por el hecho de que las células sanas (no malignas) disponen de otros mecanismos alternativos a dichos mecanismos reparadores, pero algunos tipos tumorales presentan tales mecanismos alternativos³ deteriorados o inactivados, lo que impide que los daños del ADN puedan ser subsanados y ello conduce al deterioro y a la muerte celular al activarse los mecanismos de apoptosis.

Los resultados de estudios *in vitro* han confirmado que la citotoxicidad inducida por niraparib puede implicar la inhibición de la actividad enzimática de PARP y un aumento de la formación de complejos PARP-ADN, que provocan daño del ADN, activándose la apoptosis y la muerte celular. El aumento de la citotoxicidad inducida por niraparib se demostró tanto en líneas celulares tumorales con mutación/deficiencia de los genes BRCA1 y BRCA2, como en aquellas sin ninguna alteración de estos genes supresores. En estudios *in vivo* en ratones a los cuales se les habían trasplantado tumores de xenoinjerto derivados de pacientes con cáncer de ovario epitelial seroso de alto frado, niraparib ha demostrado una capacidad de inhibir el crecimiento tumoral tanto en tumores con BRCA1 y BRCA2 mutante como en aquellos con BRCA no mutante con o sin deficiencia de recombinación homóloga⁴ (RH).

Los ensayos bioquímicos y estudios *in vitro* basados en células han demostrado que niraparib inhibe de forma potente y selectiva las enzimas PARP-1 y PARP-2 con IC₅₀ <4 nM; a pesar de que también puede ejercer cierto efecto inhibitorio sobre otras isoenzimas de la familia PARP (PARP-3, TANK-1, etc.), la potencia sobre ellas es al menos 100 veces menor que sobre PARP-1 y -2. Esa inhibición selectiva sobre las PARP se ha evidenciado en líneas celulares de cáncer con estado y niveles normales de BRCA (*wild type*) y en aquellas con BRCA mutado o deficiente, si bien la potencia inhibitoria de niraparib sobre las primeras es unas 18 veces menor. La reparación del ADN no se inhibía hasta que los niveles de poli-ADP-ribosa (PAR) se suprimían en un 90%.

Además, niraparib solo mostró una escasa actividad antiproliferativa sobre células epiteliales humanas de diversos tejidos (IC₅₀ >2,9 µM), y ha demostrado carecer de actividad significativa sobre canales iónicos, transportadores y receptores acoplados a proteína G, al margen de su actividad sobre las PARP. Sin embargo, parece que los megacariocitos humanos son sensibles al efecto inhibitorio de niraparib (IC₅₀=460 nM) a las concentraciones terapéuticas esperadas, por lo que el riesgo de trombocitopenia debe ser tenido en cuenta (EMA, 2017).

ASPECTOS MOLECULARES

El fármaco se presenta en el medicamento como tosilato monohidrato, cuyo nombre químico es 2-{4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil}-2H-indazol 7-carboxamida 4-metilbencenosulfonato

³ Uno de los mecanismos alternativos a las PARP para la reparación de los daños del ADN consiste en la intervención de dos proteínas, BRCA1 y BRCA2. Cuando uno de estos genes tiene una mutación, el daño al ADN no puede repararse adecuadamente y, como resultado, las células tienen más probabilidad de presentar alteraciones genéticas adicionales que pueden conducir al cáncer. En torno al 40% de las mujeres que heredan una mutación dañina de BRCA1 y 15% de las que heredan una mutación dañina de BRCA2 padecerán cáncer de ovario a lo largo de su vida; las mutaciones conjuntas en el BRCA1 y en el BRCA2 están presentes en cerca del 15% de los cánceres de ovarios en general.

⁴ La recombinación homóloga es un tipo de recombinación genética que las células emplean ampliamente para reparar de forma precisa las roturas dañinas que ocurren en el ADN, conocidas como roturas de doble cadena.

hidrato, que se corresponde con la fórmula $C_{19}H_{20}N_4O \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$ y un peso molecular de 510,61 g/mol.

Niraparib es el segundo miembro de la serie de inhibidores de las PARP que ha sido comercializado tras el olaparib; inicialmente también se investigó al iniparib, pero su investigación fue detenida por la compañía titular (Sanofi) en 2013 debido a sus resultados clínicos insatisfactorios.

En términos estructurales, guarda un paralelismo químico, además de con olaparib, con la serie de los inhibidores de tirosina cinasas ("inib"), particularmente con gefitinib y otros como vandetanib, afatinib, lapatinib o erlotinib. Todos ellos tienen un núcleo con heterociclos nitrogenados, en los *inib* de tipo quinazolínico, en el caso del olaparib es ftalazínico y en el de niraparib de indazol. Igualmente, el olaparib lleva ligado un resto bencílico (que es de fenilamina en los inhibidores de tirosina cinasas) con la presencia de un átomo de flúor, que en niraparib es de piperidina unida a un anillo bencénico (**Figura 2**).

El comentado paralelismo estructural, al menos en una parte de la molécula, sugiere que el mecanismo de bloqueo inhibitorio de las enzimas diana es similar, aunque las diferencias en el resto de la molécula sea el determinante de la especificidad del sustrato que, en el caso de los "inib" son diversas tirosina cinasas mientras que son las PARP con los "parib".

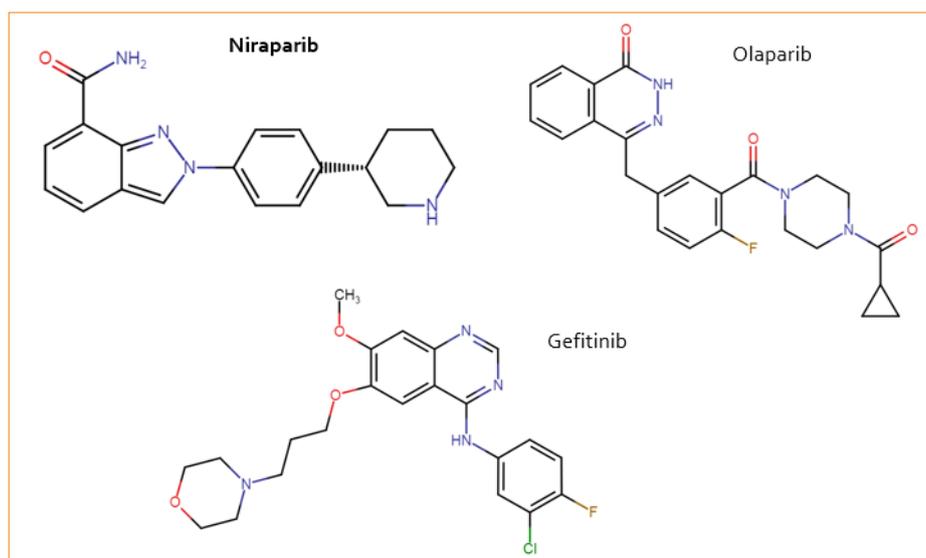


Figura 2. Estructuras químicas de niraparib, olaparib y gefitinib.

Niraparib, en su forma de tosilato monohidrato, se presenta como un polvo de color blanco a marrón pálido, no higroscópico, con baja solubilidad –independiente del pH– en medios acuosos. Niraparib exhibe estereoisomería por la presencia de único centro quiral. Además, se ha observado polimorfismo, con la posibilidad de la formación de una forma anhidrato a temperaturas muy altas; sin embargo, la forma monohidrato es la más común.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y seguridad clínicas del niraparib por vía oral han sido adecuadamente contrastadas en la indicación y dosis autorizadas mediante un ensayo clínico pivotal de fase III (confirmatorio de eficacia y seguridad), aleatorizado, doblemente ciego, multicéntrico y multinacional (108 centros en 15 países de Europa y América del Norte) y controlado con placebo (**ensayo ENGOT-OV16 / NOVA**).

Se incluyeron en el ensayo pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer de ovario seroso, incluyendo cáncer peritoneal primario y cáncer de trompa de Falopio, que habían completado al menos dos regímenes de quimioterapia con complejos de platino y que debían haber sufrido una recaída sensible a platino (ausencia de progresión tumoral durante ≥ 6 meses tras la última dosis de platino) en la penúltima línea de tratamiento y haber experimentado una respuesta al menos parcial con el último régimen de platino. Por el contrario, se excluyeron pacientes con tratamiento previo con algún fármaco inhibidor de PARP (incluido el propio niraparib), con presencia de metástasis en el sistema nervioso central o con antecedentes de otro tipo de tumor en los dos años previos al estudio.

En base a esos criterios, un total de 553 pacientes fueron asignadas al azar (2:1) a recibir niraparib (300 mg una vez al día) o placebo de forma continua (en ciclos de 28 días), manteniéndose el tratamiento hasta la detección de progresión tumoral o muerte. La aleatorización se estratificó en cada brazo en base al tiempo hasta progresión tras el penúltimo tratamiento con platino (6-12 vs. >12 meses), el uso o no de bevacizumab en líneas anteriores y la mejor respuesta durante la última pauta de platino. Las pacientes habían sido sometidas a análisis genéticos previos para identificar el estado mutacional de BRCA germinal –que definió la división en dos cohortes principales– y de la deficiencia de recombinación homóloga (RH).

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), mediante evaluación independiente, central y enmascarada según criterios de evaluación en tumores sólidos RECIST 1.1, mientras que como variables secundarias se estimaron el tiempo hasta el primer tratamiento posterior (TPTP), el intervalo sin quimioterapia (ISQ), la supervivencia global (SG) y los resultados reportados por los pacientes.

Las características fisiopatológicas y terapéuticas (bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento y las cohortes de BRCA mutado vs. BRCA no mutante), así como los resultados del análisis primario en la *población por intención de tratar* están recopilados en la siguiente tabla (**Tabla 1**) (Mirza *et al.*, 2016). En líneas generales, la mediana del número de ciclos de tratamiento en el estudio fue mayor en el grupo de pacientes tratados con niraparib (14 y 8 ciclos en las cohortes de BRCA mutante y BRCA no mutante, respectivamente) respecto a aquellos que recibieron placebo (7 y 5, respectivamente), lo cual está relacionado con la mayor proporción de pacientes en el brazo de niraparib (54,4% y 34,2%, en ambas cohortes) que continuó el tratamiento durante más de 12 meses frente a placebo (16,9% y 21,1%, respectivamente).

Tabla 1. Estudio pivotal de fase 3 (ENGOT-OV16 / NOVA) con niraparib controlado con placebo.

Cohorte	BRCA mutante (N=203)	BRCA normal (N=350)
---------	-------------------------	------------------------

Brazo de tratamiento	Niraparib	Placebo	Niraparib	Placebo
Pacientes aleatorizados	138	65	234	116
Edad (mediana, años)	56,9	57,2	62,3	61,3
Raza (% blancos)	89,1	84,6	85,9	87,1
Tumor primario ovario (% pacientes)	88,4	81,5	82,1	82,0
Tumor primario peritoneo (% pacientes)	5,1	5,1	5,1	5,1
Tumor primario trompa de Falopio (% pacientes)	6,5	9,2	7,7	9,5
Tipo histológico seroso (% pacientes)	88,6	90,8	96,4	99,1
Estado funcional ECOG 0 (% pacientes)	65,9	73,8	38,4	67,2
Estado funcional ECOG 1	34,1	26,2	31,6	32,8
Tiempo desde el diagnóstico (mediana, años)	3,66	3,02	2,69	2,99
Tiempo transcurrido desde la progresión tumoral más reciente (% pacientes)				
- 6-12 meses	39,1	40,0	38,5	37,9
- >12 meses	60,9	60,0	61,5	62,1
Uso de bevacizumab en el penúltimo o último ciclo (% pacientes)	23,9	26,2	26,5	25,9
% Pacientes con 2 regímenes quimioterápicos previos (% pacientes)	50,7	46,2	66,2	66,4
% Pacientes con ≥3 regímenes quimioterápicos previos (% pacientes)	48,5	53,9	33,8	32,8
% Pacientes con 2 regímenes quimioterápicos con platino previos (% pacientes)	57,2	56,9	74,4	75,0
% Pacientes con ≥3 regímenes quimioterápicos con platino previos (% pacientes)	42,0	43,1	25,6	24,1
Estatus mutante de BRCA1	61,6	66,2	-	-
Estatus mutante de BRCA2	37,0	27,7		
Variable primaria de eficacia				
Supervivencia libre de progresión tumoral (mediana, meses) (IC _{95%})	21,0 (12,9-NA)	5,5 (3,8-7,2)	9,3 (7,2-11,2)	3,9 (3,7-5,5)
	HR: 0,27; IC _{95%} 0,173-0,410		HR: 0,45; IC _{95%} 0,338-0,607	
Variables secundarias de eficacia				
Tiempo hasta el primer tratamiento posterior (mediana, meses) (IC _{95%})	21,0 (17,5-NA)	8,4 (6,6-10,6)	11,8 (7,9-13,1)	7,2 (5,7-8,5)
	HR: 0,31; IC _{95%} 0,205-0,481		HR: 0,55; IC _{95%} 0,41-0,72	
Intervalo libre de quimioterapia (mediana, meses) (IC _{95%})	22,8 (17,9-NA)	9,4 (7,9-10,6)	12,7 (11,0-14,7)	8,6 (6,9-10,0)
	HR: 0,26; IC _{95%} 0,166-0,409		HR: 0,50; IC _{95%} 0,37-0,67	
Supervivencia libre de progresión 2 (mediana, meses) (IC _{95%})	25,8 (20,3-NA)	19,5 (13,3-NA)	18,6 (16,2-21,7)	15,6 (13,2-20,9)
	HR: 0,48; IC _{95%} 0,280-0,821		HR: 0,69; IC _{95%} 0,494-0,964	

Todas las diferencias entre los valores de las variables de eficacia obtenidos con niraparib y con placebo fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). HR: *hazard ratio* o razón de riesgos; NA: no alcanzado o no estimable.

A pesar de los interesantes resultados de eficacia obtenidos para la SLP en todos los subgrupos de pacientes evaluados (con la mayor eficacia demostrada para pacientes con mutación de BRCA 2 – HR: 0,12; IC_{95%} 0,016-0,332), los datos de supervivencia global en el punto de corte del análisis primario de SLP no eran maduros en ninguna de las dos cohortes, sin haberse alcanzado la mediana de SG en la población por intención de tratar. En ese momento, se habían notificado 24 muertes en la cohorte de BRCA mutado, 16 de ellas (12% de pacientes) en el brazo de niraparib y 8 (12%) en el grupo placebo (HR: 0,91; IC_{95%} 0,360-2,282); en la cohorte de BRCA no mutado, el número de muertes ascendía a 71, 44 de ellas (19%) en el brazo de niraparib y 27 (23%) en el grupo placebo (HR: 0,74; IC_{95%} 0,452-1,200). De forma similar, la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los datos de percepción de los síntomas del cáncer y la calidad de vida notificados por las pacientes (evaluados a través de los cuestionarios validados FOSI y EQ5D, respectivamente) sugieren que, en las dos cohortes en estudio, las pacientes tratadas con niraparib no experimentaron ninguna diferencia en comparación con placebo en las medidas relacionadas con la calidad de vida.

Por último, hay que mencionar que se realizó un análisis en base a la presencia de la deficiencia de la recombinación homóloga (DRH) en los tumores de las pacientes, pero la prueba experimental (que evaluaba 3 medidas indirectas de inestabilidad genómica del tumor: pérdida de la heterocigosidad, desequilibrio alélico telomérico y transiciones a gran escala) no sirvió para discriminar qué pacientes se beneficiarían o no del tratamiento de mantenimiento con niraparib. En el grupo positivo para la DRH, el cociente de riesgos para la variable principal SLP fue de 0,38 (IC_{95%} 0,243-0,586; $p < 0,0001$), mientras que en el grupo negativo para la DRH, el cociente de riesgos de SLP tomó el valor de 0,58 (IC 95 %: 0,361; 0,922; $p < 0,0226$).

Con respecto a la **seguridad clínica** de niraparib, los datos derivan también del estudio pivotal, y concretamente de los 367 pacientes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco (mediana de duración del tratamiento: 300 días). Prácticamente todos los pacientes tratados con niraparib experimentaron algún evento adverso relacionado con el tratamiento durante el estudio (98% vs. 71% en el grupo placebo). La incidencia de eventos adversos graves (17% vs. 1%), de interrupciones del tratamiento (67% vs. 15%), de reducciones de la dosis (69% vs 5%) y de abandonos del tratamiento (15% vs. 2%) debidos a eventos adversos fue mayor en el brazo de niraparib respecto al brazo placebo.

Entre las reacciones adversas relacionadas con el fármaco y descritas con mayor frecuencia (>10%) destacan las náuseas (69% en tratamiento con niraparib vs. 25% con placebo), anemia (46% vs. 5%), trombocitopenia (45% vs. 2%) y fatiga (37% vs. 21%). También se reportó una frecuencia notable de casos de vómitos (29%), pérdida de apetito (19%), neutropenia (16%), recuento reducido de plaquetas (15%) y estreñimiento (14%). En relación a los eventos adversos graves (grado 3-4) emergentes durante el tratamiento, sobresale la incidencia de trombocitopenia (28,3% vs. 0,6%), de anemia (24,8% vs. 0), de neutropenia (11,2% vs. 0,6%) y de hipertensión (8,2% vs. 2,2%). La fatiga, la trombocitopenia, las náuseas y la anemia fueron las reacciones adversas que más frecuentemente provocaron la interrupción del tratamiento con niraparib (en el 2,7%, 1,9%, 1,6% y 1,4% de los casos, respectivamente).

El **niraparib** es un agente antineoplásico que actúa como inhibidor potente y selectivo de las isoenzimas 1 y 2 de la familia de las poli-ADP-ribosa polimerasas (PARP) –PARP1 y PARP2– implicadas en los mecanismos de reparación del ADN, tanto en células normales como neoplásicas: mediante la inhibición de dichas enzimas, la citotoxicidad de niraparib –que ha demostrado ser independiente de la presencia de mutaciones en los genes de BRCA1 o BRCA2– se debe a un aumento de la formación de complejos PARP-ADN, conducente a un daño del ADN y a la activación de la apoptosis y la muerte celular. El medicamento, designado como **huérfano**, ha sido autorizado en el tratamiento de mantenimiento de las pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recidivado, sensible al platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia con platino.

La eficacia clínica del nuevo fármaco ha sido adecuadamente contrastada en un amplio ensayo pivotal de fase 3, todavía en curso, que fue diseñado para demostrar su superioridad frente a placebo en dos cohortes diferentes según el estado mutacional del gen BRCA germinal. Los resultados, consistentes aunque con pequeñas diferencias en diversos análisis de sensibilidad, indican que niraparib es capaz de prolongar significativamente –en comparación con placebo– la supervivencia libre de progresión tumoral una mediana de 15,5 meses en pacientes con BRCA mutante (21,0 vs. 5,5 meses) y de 5,4 meses (9,3 vs. 3,9) en pacientes con BRCA no mutante o normal; esto se traduce en una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad en un 73% y en un 55% frente a placebo en ambas cohortes. Con independencia del estatus de mutación de BRCA también se confirmó la superioridad de niraparib, que prolongó la mediana de SLP en 6,6 meses frente a placebo (11,3 vs. 4,7 meses). La estimación de Kaplan-Meier sugirió que la SLP a los 12 meses era del 27% en el brazo de niraparib en comparación con el 7% en el brazo de placebo.

El análisis por subgrupos reveló que la eficacia de niraparib sobre la SLP es independiente de factores como la edad, el uso de bevacizumab previo, el número de regímenes de platino, el tiempo desde la última recaída, y el estatus de mutación de BRCA. Adicionalmente, otras variables secundarias respaldan los resultados de eficacia para SLP, habiéndose comprobado la superioridad de niraparib frente a placebo en el tiempo hasta el primer tratamiento posterior (aumento de 12,6 y 4,6 meses a favor de niraparib en las cohortes con BRCA mutante y no mutante, respectivamente) y el intervalo libre de quimioterapia (aumento de 13,4 y 4,1 meses, respectivamente). Con los datos actualmente disponibles, no se ha encontrado ningún incremento (ni reducción) de la supervivencia global, esperando que esta cuestión quede definitivamente establecida con la finalización del estudio (a mediados de 2020) y la obtención de datos de seguimiento a más largo plazo.

La seguridad clínica de niraparib también ha sido adecuadamente definida en el ensayo pivotal. Se trata de un fármaco con un perfil toxicológico importante, con alta incidencia eventos adversos relacionados con el tratamiento, la mayor parte de naturaleza gastrointestinal y hematológica (mielosupresión) y reversibles. En comparación con placebo, se asocia con una mayor frecuencia de eventos adversos graves y, en consecuencia, de modificaciones o abandonos del tratamiento. Los eventos adversos de grado ≥ 3 más comunes son trombocitopenia (28%), anemia (25%), neutropenia (11%) e hipertensión (8%). Aunque de carácter mayoritariamente leve, también destaca la alta incidencia de náuseas (69%), fatiga (37%) y vómitos (29%). Es, pues, un

perfil de seguridad clínicamente manejable con reducciones de dosis y similar al de olaparib (el otro inhibidor de PARP disponible), aunque con mayor incidencia de trombocitopenia (y neutropenia) y la hipertensión como nuevo problema de seguridad.

A día de hoy, no se dispone de comparaciones directas de niraparib con olaparib, la alternativa terapéutica aprobada como terapia de mantenimiento para un perfil de pacientes similar al de los estudios con niraparib, que habría sido el comparador más adecuado. Teniendo en consideración que ese fármaco no estaba disponible en el momento del inicio del ensayo pivotal, la selección de placebo como comparador puede considerarse aceptable.

Las comparaciones indirectas realizadas, que tienen un rigor cualitativo y cuantitativo muy limitado, no han podido detectar diferencias estadísticamente significativas entre niraparib y olaparib en pacientes con mutación de BRCA germinal (HR: 1,50; IC_{95%} 0,73-3,07);⁵ la amplitud del intervalo de confianza revela una baja potencia estadística de la comparación. Tampoco se han identificado diferencias significativas entre ambos fármacos en la población de pacientes con estatus normal de BRCA (HR: 0,83; IC_{95%} 0,48-1,44) ni con independencia del estado mutacional (HR: 1,09; IC_{95%} 0,72- 1,64) (Alfaro-Lara, 2018). Una segunda comparación indirecta entre los ensayos de fase 3 realizados con olaparib y niraparib tampoco ha evidenciado ninguna diferencia entre la eficacia de ambos fármacos en pacientes con BRCA mutante (HR: 0,90; IC_{95%} 0,52- 1,54) (Gutiérrez et al., 2018), lo que sugiere que ambos fármacos tienen una eficacia de similar potencia en esa cohorte. No se ha podido comparar –indirectamente– la supervivencia global alcanzada con ambos fármacos, pues no se dispone de datos maduros para niraparib.

Tampoco se dispone de comparaciones directas o indirectas con bevacizumab, la otra alternativa de tratamiento de mantenimiento (en combinación con quimioterapia con carboplatino y gemcitabina o paclitaxel) para casos en recaída de cáncer de ovario, de trompas o peritoneal. No obstante, bevacizumab reveló datos de SLP tumoral 4 meses mayores que con placebo sin afectar aparentemente a la supervivencia global, lo cual sugiere una eficacia similar o algo inferior a la obtenida con niraparib (6,6 meses de beneficio en la población global con independencia del estado mutacional de BRCA).

A la vista de los resultados comentados, se mantienen incertidumbres sobre el beneficio en supervivencia global con niraparib, especialmente en pacientes sin mutación de BRCA (por la menor prolongación de SLP), sobre la dosis óptima del fármaco y sobre los posibles riesgos a medio y largo plazo de mielodisplasia o leucemia mieloide aguda. Pero, dada la eficacia del fármaco en términos de supervivencia libre de progresión tumoral, sin empeoramiento de la calidad de vida de las pacientes ni de la supervivencia global, se puede considerar que aporta un beneficio clínico relevante.

En definitiva, niraparib viene a sumarse al olaparib en el grupo de fármacos antineoplásicos inhibidores de poli-ADP-ribosa polimerasas (PARP), sin implicar una innovación a nivel de mecanismo de acción. A falta de conocer las consideraciones del IPT de la AEMPS, niraparib puede posicionarse como una alternativa terapéutica de similar eficacia a olaparib en el tratamiento

⁵ El estudio SOLO2, de fase 3, doble ciego y controlado por placebo, demostró que olaparib aumenta la mediana de supervivencia libre de progresión en 13,6 meses frente a placebo en pacientes con mutación del gen BRCA1/2 germinal. La evidencia clínica disponible apunta a que olaparib mejora la supervivencia global en más de 4 meses respecto a placebo.

antineoplásico de mantenimiento entre dos intervalos de quimioterapia de pacientes con buen estado funcional y con genes BCRA mutados o no, quizá con un perfil toxicológico ligeramente más desfavorable. Permitirá que las pacientes se beneficien en mayor medida de un nuevo régimen posterior basado en platino.

VALORACIÓN

NIRAPARIB

▼ Zejula® (Tesaro Bio)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XX. OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de mantenimiento, en monoterapia, de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recidivado, sensible al platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia con platino.

SIN INNOVACIÓN (*). No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Olaparib	Lynparza	AstraZeneca	2016

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Zejula® (niraparib). https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171235001/FT_1171235001.pdf
- **Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al.** OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(17): 2039-45. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.0505.
- **Alfaro Lara ER.** Niraparib en el tratamiento del cáncer de ovario. Eficacia y seguridad relativas de niraparib y olaparib: comparaciones indirectas. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Sevilla, 2018. ISBN: 978-84-17163-13-6. Disponible en: <https://www.aetsa.org/download/publicaciones/IS-niraparib-DEF.pdf>
- **Cuéllar Rodríguez S.** Olaparib (Lynparza) en cáncer de ovario, cáncer de trompa de Falopio y cáncer de peritoneo. *Panorama Actual Med.* 2016; 40(392): 304-9.
- **European Medicines Agency (EMA).** Veltassa®. European Public Assessment Report (EPAR). 2017. EMA/648982/2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zejula-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Gutiérrez Lorenzo M, Asensi Diez R, Ortega Eslava A.** Informe de niraparib en monoterapia de mantenimiento en recaída de cáncer epitelial seroso ovárico de alto grado, de trompas de Falopio o peritoneal primario, con respuesta parcial o completa a quimioterapia con platino. Informe compartido del Grupo GÉNESIS-SEFH. 2018. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis>
- **International Agency for Research on Cancer (IARC).** World Health Organization. GLOBOCAN 2018; Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in 2018. http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx
- **Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al.** Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(11): 1579-89. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X.
- **Martínez Jáñez N, Cortés Salgado A, Cortés Castán J, Carrato Mena A.** Terapéutica de los cánceres ginecológicos. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 301-43.

- **Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al.** ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(22): 2154-64.
- **Santaballa A, Barretina P, Casado A, García Y, González-Martín A, Guerra E, et al.** SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2016; 18(12): 1206-12.
- **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69(1): 7-34. DOI: 10.3322/caac.21551.
- **Sociedad Española de Oncología Médica.** Las cifras del cáncer en 2019. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>