

GROWING UP IN ONCOLOGY

Papel de la quimioterapia intraperitoneal

Jorge Hernando Cubero

R4 Oncología

Hospital Universitario Miguel Servet

(Zaragoza)

ÍNDICE

- ▶ Bases teóricas
- ▶ Aspectos técnicos
- ▶ Estudios pivotaes
 - GOG 104
 - GOG 114
 - GOG 172
- ▶ Experiencia práctica clínica. HIPEC
- ▶ Nuevas perspectivas

Quimioterapia intraperitoneal: Teoría

Frecuente diagnóstico con afectación peritoneal (III) ó a distancia (IV).

Diseminación a través de líquido peritoneal.

Buena respuesta inicial tras citorreducción + QT iv (Carboplatino-Paclitaxel q3w x6 ciclos) pero frecuentes recurrencias locales.

Tratamiento intraperitoneal:

- Altas concentraciones del fármaco en peritoneo (x10-20 en CDDP).
- Mayor vida media en peritoneo.
- Mayor exposición sistémica.

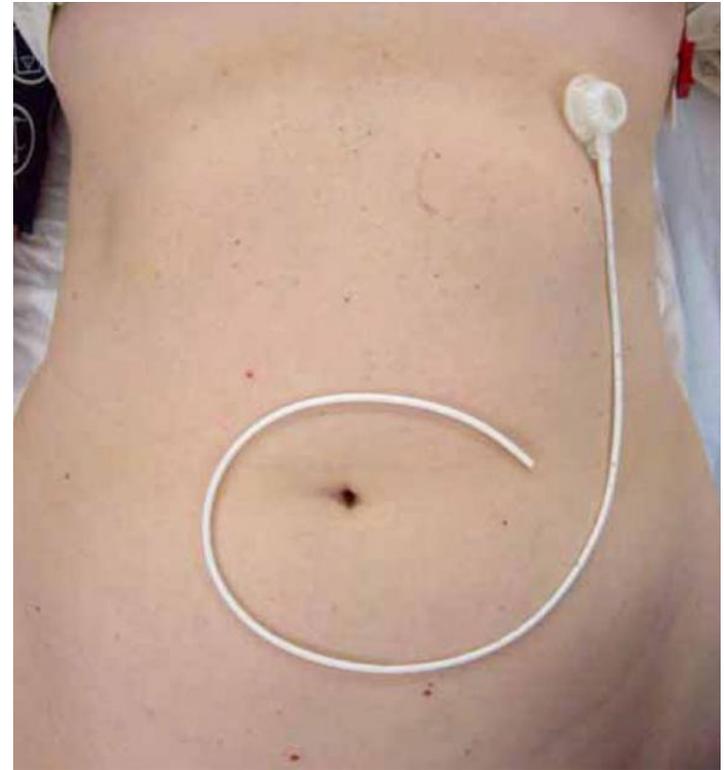
Quimioterapia intraperitoneal: Técnica

Cateter venoso en pared costal submamaria.

Tunelización sc. Profundida 10cm intraperitoneal.

Colocación inmediata vs diferida.

Especial precaución si resección intestinal.

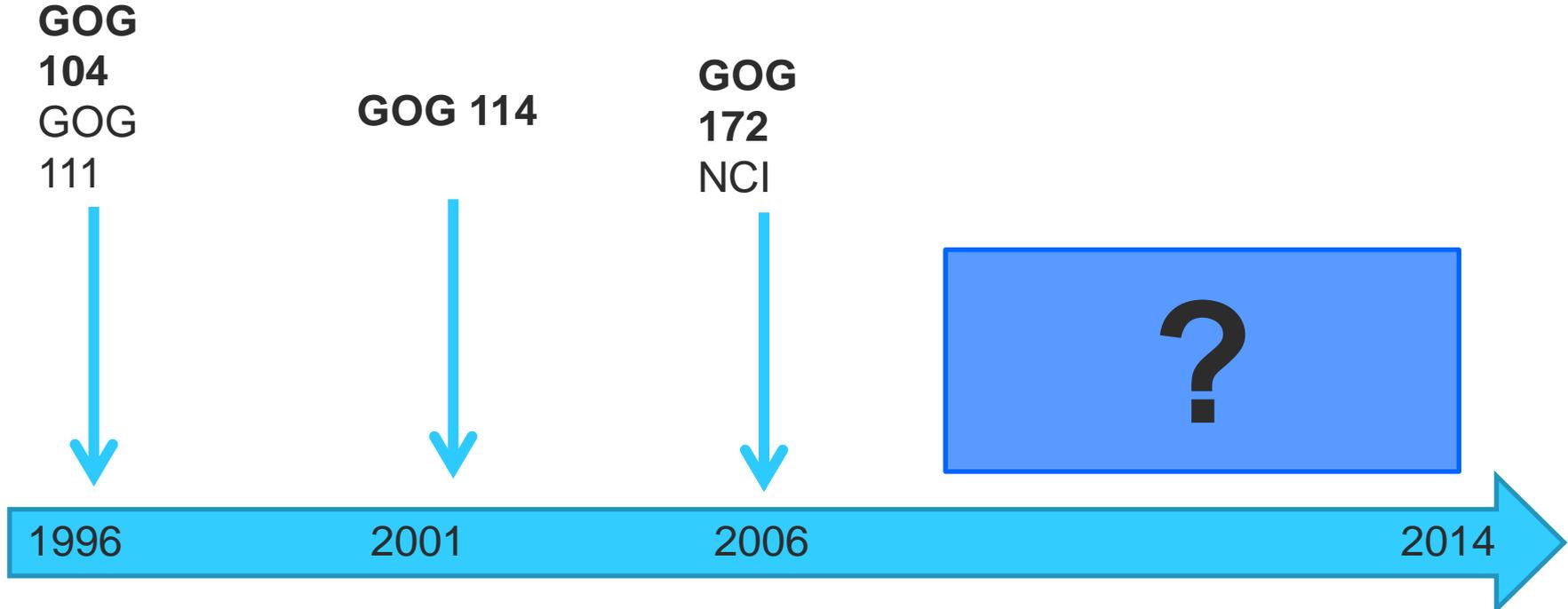


¿QUÉ PACIENTES?

- Carcinoma de ovario estadio III
- Citorreducción óptima (< 1cm)
- Buena función renal
- Buen estado nutricional
- No tercer espacio



ENSAYOS CLÍNICOS



INTRAPERITONEAL CISPLATIN PLUS INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE VERSUS INTRAVENOUS CISPLATIN PLUS INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE FOR STAGE III OVARIAN CANCER

DAVID S. ALBERTS, M.D., P.Y. LIU, PH.D., EDWARD V. HANNIGAN, M.D., ROBERT O'TOOLE, M.D.,
STEPHEN D. WILLIAMS, M.D., JAMES A. YOUNG, M.D., ERNEST W. FRANKLIN, M.D., DANIEL L. CLARKE-PEARSON, M.D.,
VINAY K. MALVIYA, M.D., BRENT DUBESHTER, M.D., MARK D. ADELSON, M.D., AND WILLIAM J. HOSKINS, M.D.

546 pacientes
Ca ovario estadio III

Enfermedad residual <2cm
(estratificación <0.5 vs 0.5-2cm)

R

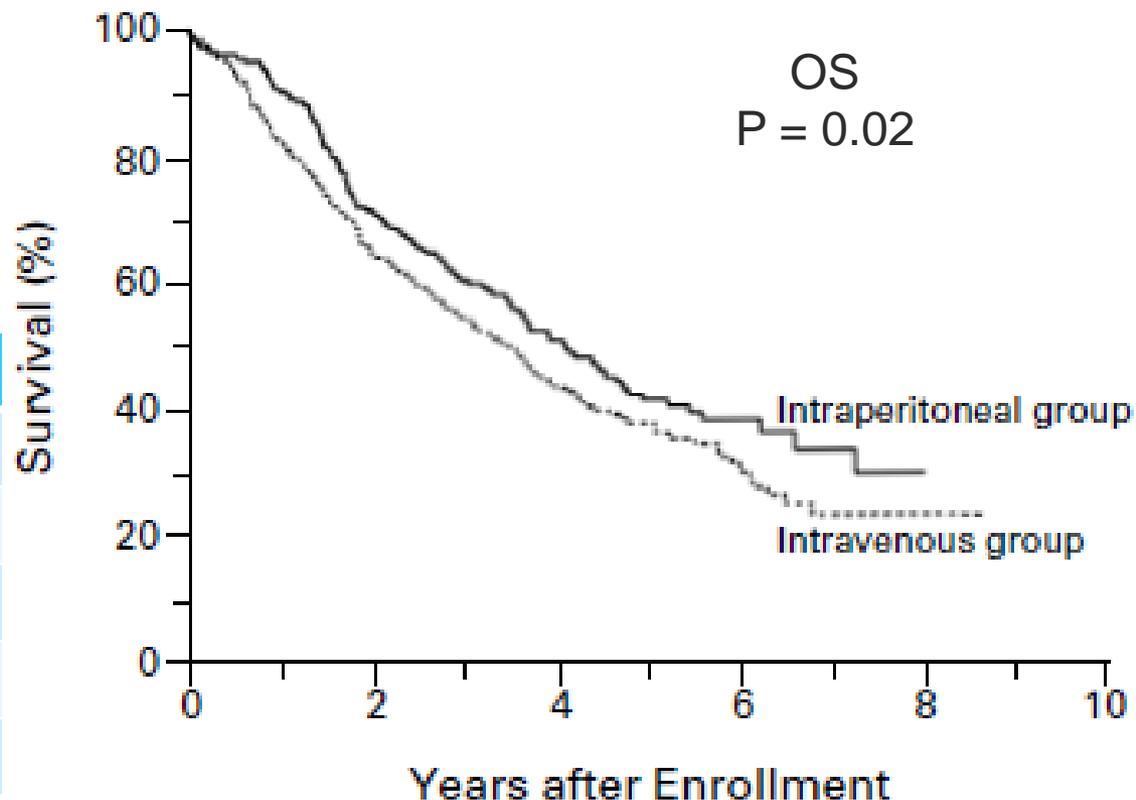
Ciclofosfamida 600mg/m² IV
Cisplatino 100mg/m² IV
Q3w x6 ciclos

Ciclofosfamida 600mg/m² IV
Cisplatino 100mg/m² IP
Q3w x6 ciclos

GOG 104: RESULTADOS

	IV	IP
CPR	36%	47%
OS	41m	49m

Toxicidades G3-4 (%)	IV	IP
Anemia	25	26
Neutropenia	69	56
Dolor abdominal	2	18
Hipoacusia	15	5
Neurotoxicidad	25	15



Buenos resultados (OS +8m)

Pero...



Estudio GOG 111 (NEJM 1996)
 CDDP-Ciclofosfamida vs CDDP-Paclitaxel
 OS: 24 vs 38 meses (+ 14 meses)

Cis-Paclitaxel nuevo estandard

Phase III Trial of Standard-Dose Intravenous Cisplatin Plus Paclitaxel Versus Moderately High-Dose Carboplatin Followed by Intravenous Paclitaxel and Intraperitoneal Cisplatin in Small-Volume Stage III Ovarian Carcinoma: An Intergroup Study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group

By Maurie Markman, Brian N. Bundy, David S. Alberts, Jeffrey M. Fowler, Daniel L. Clark-Pearson, Linda F. Carson, Scott Wadler, and Joshua Sikel

Ciclofosfamida 750mg/m²
Cisplatino 75mg/m² IV
Q3w x6 ciclos

GOG
111

Paclitaxel 135mg/m² IV (24h día 1)
Cisplatino 75mg/m² IV (día 2)
Q3w x6 ciclos

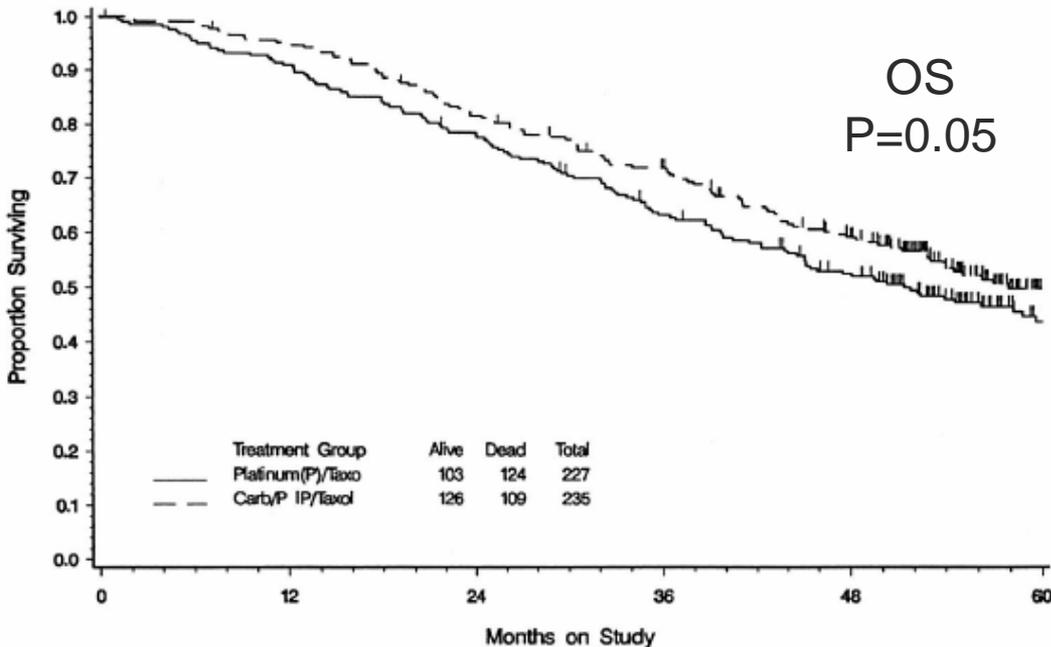
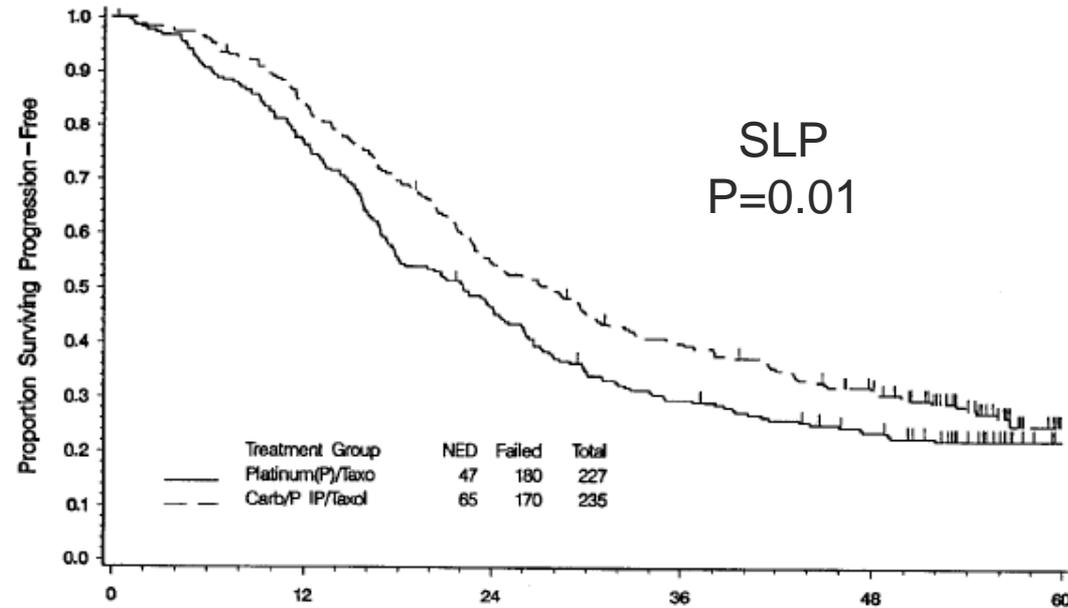
Carboplatino (AUC9) IV q4w x2
Paclitaxel 135mg/m² IV (24h día 1)
Cisplatino 100mg/m² IP (día 2)
Q3w x6 ciclos

546 pacientes
Ca ovario estadio III
ECOG 0-2
Enfermdad residual <1cm

R



GOG 114: RESULTADOS



	IV	IP
PFS	22.2m	27.9m
OS	52.2m	63.2m
HR 0.76 (0.61-0.96)		

Toxicidades G3-4 (%)	IV	IP
Trombopenia	3	49
Neutropenia	62	79
Toxicidad GI	17	37
Neurotoxicidad	9	12

Mejor PFS y OS

El grupo de IP recibe x2 ciclos más de quimioterapia.

Toxicidad muy elevada.

Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer

Deborah K. Armstrong, M.D., Brian Bundy, Ph.D., Lari Wenzel, Ph.D.,
Helen Q. Huang, M.S., Rebecca Baergen, M.D., Shashikant Lele, M.D.,
Larry J. Copeland, M.D., Joan L. Walker, M.D., and Robert A. Burger, M.D.,
for the Gynecologic Oncology Group*

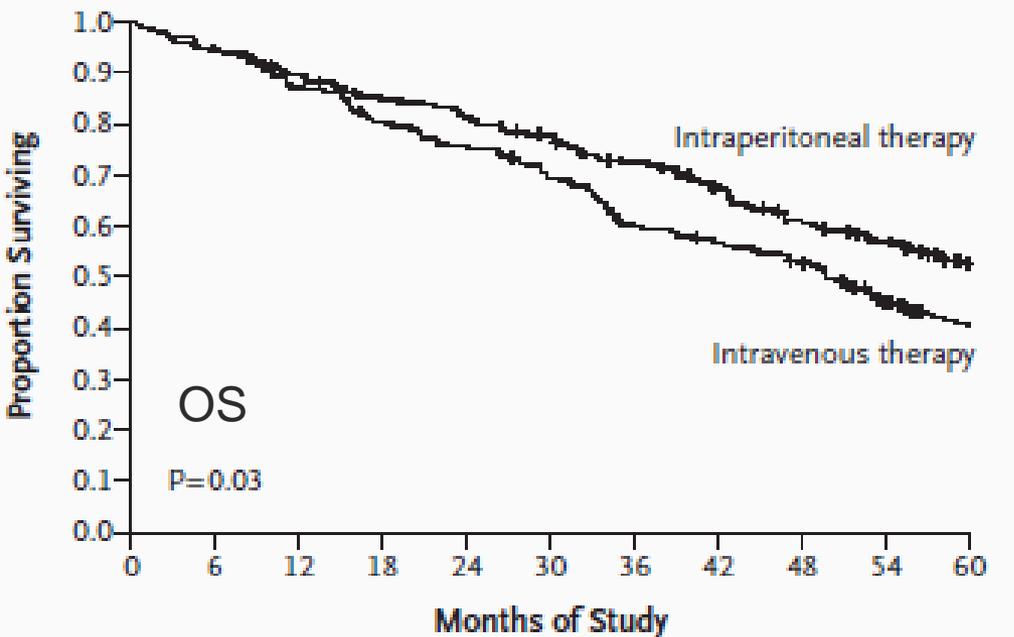
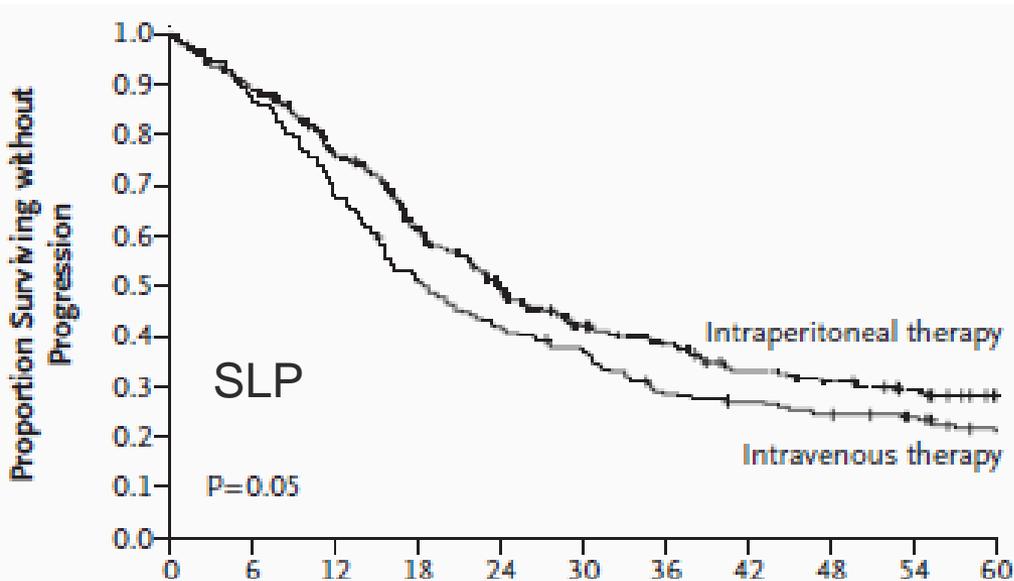
429 pacientes
Ca ovario estadio III
ECOG 0-2
Enfermedad residual <1cm

R

Paclitaxel 135mg/m² IV (24h día 1)
Cisplatino 75mg/m² IV (día 2)
Q3w x6 ciclos

Paclitaxel 135mg/m² IV (24h día 1)
Cisplatino 100mg/m² IP (día 2)
Paclitaxel 60mg/m² IP (día 8)
Q3w x6 ciclos

GOG 172: RESULTADOS



	IV	IP
PFS	18.3m	23.8m
OS	49.5m	66.9m

Toxicidades (%)	IV	IP
Trombopenia	4	12
Neutropenia	64	76
Toxicidad digestiva	24	46
Neurotoxicidad	9	19

Importante mejoría en OS.
(randomización tras cirugía)

Toxicidad limitante
(solo 42% completaron QT IP)

Peor QOL

RESUMEN: GOG-104/114/172

707 pacientes incluidos con Ca ovario III y tratamiento QT intraperitoneal.

	IP	IV
Tto completo	42-71%	58-86%
Complicaciones tto	56-94%	69-90%
Mortalidad por tto	1-2%	0-2%
PFS	24-28m	11-22m
OS	49-66	51-52

CONTROVERSIAS

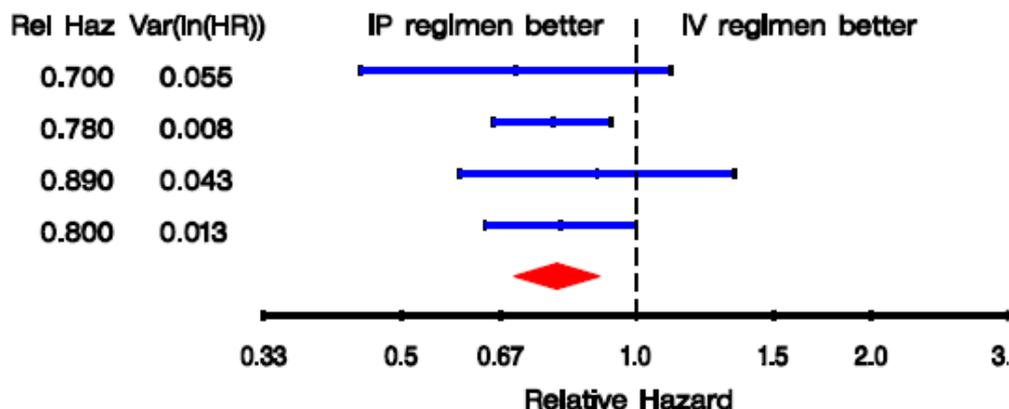
- Dudosa comparación entre brazos (ambos QT IV). Distintas dosis.
- Mejoría en OS sin mejoría en PFS en GOG-172?
- Baja OS en brazo estandar con respecto a otros estudios.
- No tto estandar actual en brazo control.
- Duración tratamiento? (Quizá beneficio sólo en 3-4 primeros ciclos).
- Complicaciones relacionadas con el cateter (33% pacientes en GOG-172).
- Toxicidades importantes: Digestivas, hematológicas. Peor QOL.

NCI CLINICAL ANNOUNCEMENT

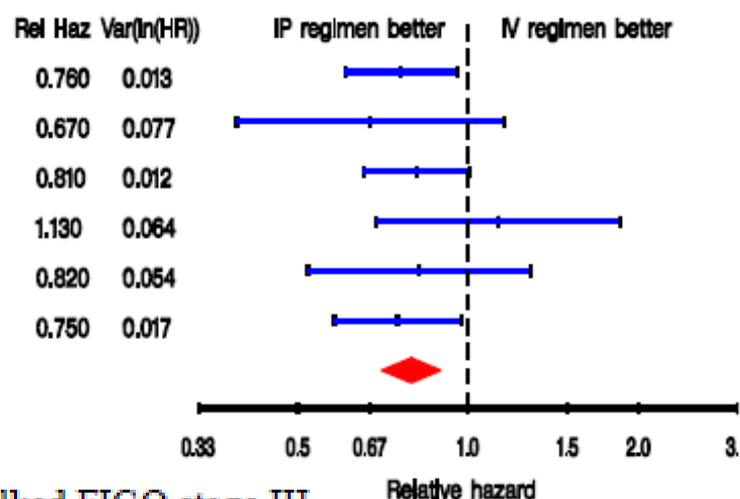
National Cancer Institute: 2006

Datos de 8 ensayos clínicos 1994-2006 (1959 pacientes)

**Treatment Hazard Ratios for PFS
Intraperitoneal vs Intravenous Therapy**



**Treatment Hazard Ratios for Overall Survival
Intraperitoneal vs Intravenous Therapy**



of ovarian cancer. After primary surgery, women with optimally-debulked FIGO stage III

ovarian cancer should be counseled about the clinical benefit associated with combined

IV and IP administration of chemotherapy. Based on the most recent trials, strong

consideration should be given to a regimen containing IP cisplatin (100 mg/m²) and a

taxane, whether given by an IV only or IV plus IP.

GUÍAS CLÍNICAS



NCCN Guidelines Version 3.2014 Epithelial Ovarian Cancer/ Fallopian Tube Cancer/ Primary Peritoneal Cancer

PATHOLOGIC STAGING

PRIMARY CHEMOTHERAPY/PRIMARY ADJUVANT THERAPY^m

Stage II
Stage III
Stage IV



- Chemotherapyⁿ
 - Intraperitoneal (IP) chemotherapy^{i,k} in <1 cm optimally debulked stage II and stage III patients (category 1 for stage III)
or
 - Intravenous taxane/carboplatin^k for a total of 6-8 cycles (category 1)
- Completion surgery as indicated by tumor response and potential resectability in selected patients^j

PRIMARY CHEMOTHERAPY/PRIMARY ADJUVANT THERAPY REGIMENS FOR STAGE II-IV^{1,2}

- Intraperitoneal (IP)/Intravenous (IV) Regimen
 - Paclitaxel 135 mg/m² IV continuous infusion over 3 or 24 h³ Day 1; cisplatin 75-100 mg/m² IP, Day 2 after IV paclitaxel; paclitaxel 60 mg/m² IP Day 8. Repeat every 3 weeks x 6 cycles. (category 1)

GUÍAS CLÍNICAS



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

Buena base experimental

Beneficio en PFS y OS

Gran toxicidad

Dificultad para completar tto

No brazo standard QT iv



Alternative schedules of administration of paclitaxel and platinum chemotherapy have included intraperitoneal delivery and dose-dense regimens.

Intraperitoneal chemotherapy has a solid pharmacokinetic background and consists of administration of part of the chemotherapy, usually the platinum agent, directly into the peritoneal cavity through a catheter. One randomised clinical trial carried out by the GOG (GOG-172) demonstrated a benefit in PFS and OS for a regimen that included not only intraperitoneal cisplatin on day 2 and intravenous paclitaxel on day 1, but also intraperitoneal paclitaxel on day 8 [42].

Additionally a meta-analysis of five clinical trials confirmed a benefit for intraperitoneal chemotherapy in OS [43]. This led to a National Cancer Institute alert in 1996 recommending that intraperitoneal therapy should be considered in patients with small volume (<1 cm) or no residual disease after surgery.

However, this treatment has not been adopted as a standard of care in the majority of institutions and countries due to its greater toxicity and difficulty in delivering all of the planned treatment. The absence of the current standard intravenous control arm in these trials has further influenced scepticism, and many clinicians still regard intraperitoneal therapy as experimental, recommending its use only in the context of randomised trials. Several of these are in progress [I, B].



¿Y después?

Experiencias práctica clínica

original article

Annals of Oncology 21: 1772–1778, 2010
doi:10.1093/annonc/mdq025
Published online 5 February 2010

From randomized trial to practice: single institution experience using the GOG 172 i.p. chemotherapy regimen for ovarian cancer

G. D. Aletti¹, D. Nordquist², L. Hartmann², M. Gallenberg², H. J. Long^{2†} & W. A. Cliby^{1†*}

Departments of ¹Gynecologic Surgery and ²Medical Oncology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

89 pacientes con estadio IIIC + Cirugía óptima

33 pacientes iniciaron QT IP: 52 % completó 3 ciclos, 36% completó 6 ciclos.

Toxicidades: Nefrotoxicidad, neutropenia febril, complicaciones del cateter.

HIPEC: QT hipertérmica intraperitoneal

Efecto sinérgico: Calor + Fármacos citotóxicos.

El tratamiento se administra intraoperatoramente tras la citorreducción.

No precisa cateter.

Múltiples protocolos.

Revisión sistemática

Chan et al, Cancer Management and Research 2012.

24 estudios observacionales con 1167 pacientes entre 2000 y 2012

Pacientes con enfermedad **avanzada y recurrente**.

Cisplatino sólo ó combinación (mitomicina y doxorubicina).

Temperatura **42°C** (37-45°C).

Duración de la infusión **90 minutos** (60-120 min)

Duración total (cirugía + HIPEC) **480 minutos** (330-620 min)

Citorreducción óptima entre 0 y <2cm. Conseguida en el 66.3% de pacientes.



HIPEC: QT hipertérmica intraperitoneal

Table 2 HIPEC studies for ovarian cancer and patient b

Authors	Level of evidence	n		Avanzada	Recurrente
Tentes et al ²¹	Class III	43	Estudios	15	13
Königsrainer et al ²²	Class III	31	Pacientes	584	583
Fagotti et al ²³	Class III	41	PFS	13-56m	13-24m
Cascales Campos et al ²⁴	Class III	46	OS	24-64m	23-49m
Parson et al ²⁵	Class III	51	Superv 3 años	48-60%	35-60%
Spiliotis et al ²⁶	Class II	24	Superv 5 años	35-70%	12-54%
Deraco et al ²⁷	Class III	26	Mortalidad Qx	0-5%	0-10%
Roviello et al ²⁸	Class III	53	Complicaciones Qx	16-90%	7-90%
Pomel et al ²⁹	Class III	31			
Celeen et al ³⁰	Class III	42			
Lim et al ³¹	Class III	30			
Bereder et al ³²	Class III	246			
Pavlov et al ³³	Class III	56			
Guardiola et al ³⁴	Class III	47			
Di Giorgio et al ³⁵	Class II	47			
Bae et al ³⁶	Class II	67			
Cottee et al ³⁷	Class III	81			
Raspagliesi et al ³⁸	Class III	40			
Gori et al ³⁹	Class III	29			
Look et al ⁴⁰	Class III	28			
Ryu et al ⁴¹	Class II	57			
Zanon et al ⁴²	Class III	30			
Chatzigeorgiou et al ⁴³	Class III	20			
Cavaliere et al ⁴⁴	Class III	20			



Necesitamos ensayos clínicos para establecer el papel de la HIPEC.

NUEVAS PERSPECTIVAS

CARBOPLATINO



- Eficacia similar. Mejor tolerancia.
- Estudio II/III en marcha:
 - Carbo-Taxol IV.
 - Taxol IV d 1-8-15 + Carbo AUC6 IP d1.

BEVACIZUMAB



- Papel no definido en QT IP.
- Varios estudios en marcha.
- Mayor riesgo de perforación? (Konner 2011).

ENFERMEDAD RECURRENTE



HIPEC + QT IV posterior.

NUEVAS PERSPECTIVAS: ENSAYOS EN MARCHA

Autor	Fase	Esquemas	Resultados	Pacientes
Sang-Yoon	2/3	HIPEC (Cisplatino)	2017	Avanzado
Fujiwara	2/3	-Paclitaxel IV + Carboplatino IV -Paclitaxel IV + Carboplatino IP	2018	Avanzado
Mackay	2/3	-Carbo-Taxol IV -Taxol IV + Cisplatino-Taxol IP	2014	Avanzado
Walker	3	-Carbo-Taxol-BVZ IV -Taxol-BVZ IV + Carbo IP -Taxol-BVZ IV + Taxol IP	2014	Avanzado
Martin	3	HIPEC (Cisplatino)	2018	Recurrente

Conclusiones

- ▶ En el cáncer de ovario avanzado, la quimioterapia intraperitoneal tras citorreducción óptima es un tratamiento eficaz que incrementa la PFS y la OS.
- ▶ La toxicidad y las dificultades técnicas impiden su implementación como tratamiento estandar.
- ▶ Necesitamos nuevos estudios para mejorar la tolerabilidad del tratamiento, así como determinar el papel de nuevas técnicas como la HIPEC y nuevos esquemas de tratamiento.