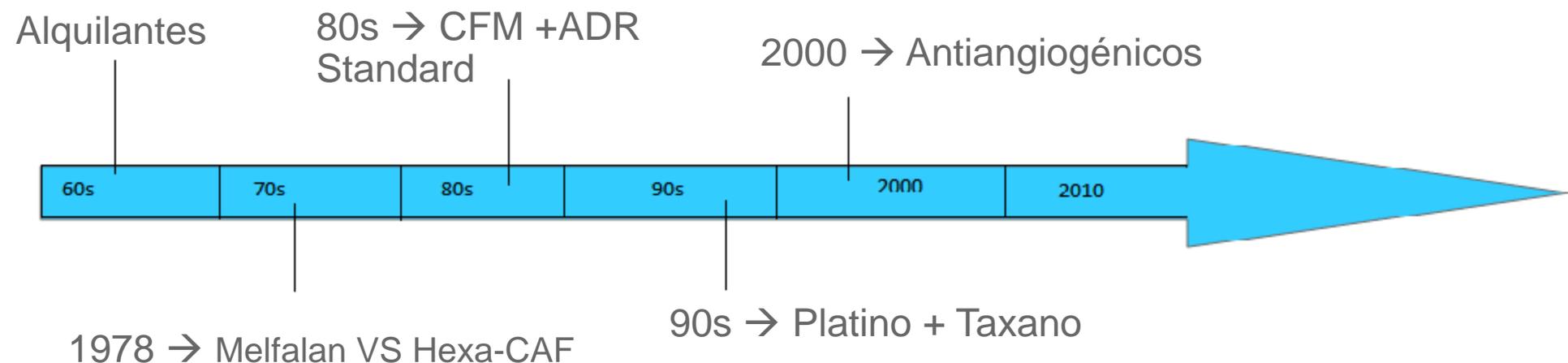


# Cáncer de Ovario. Tratamiento sistémico de primera línea



Mauro Antonio Valles Cancela  
MIR IV Oncología Médica  
Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza

# Un Poco de historia



ORIGINAL ARTICLE ARCHIVE

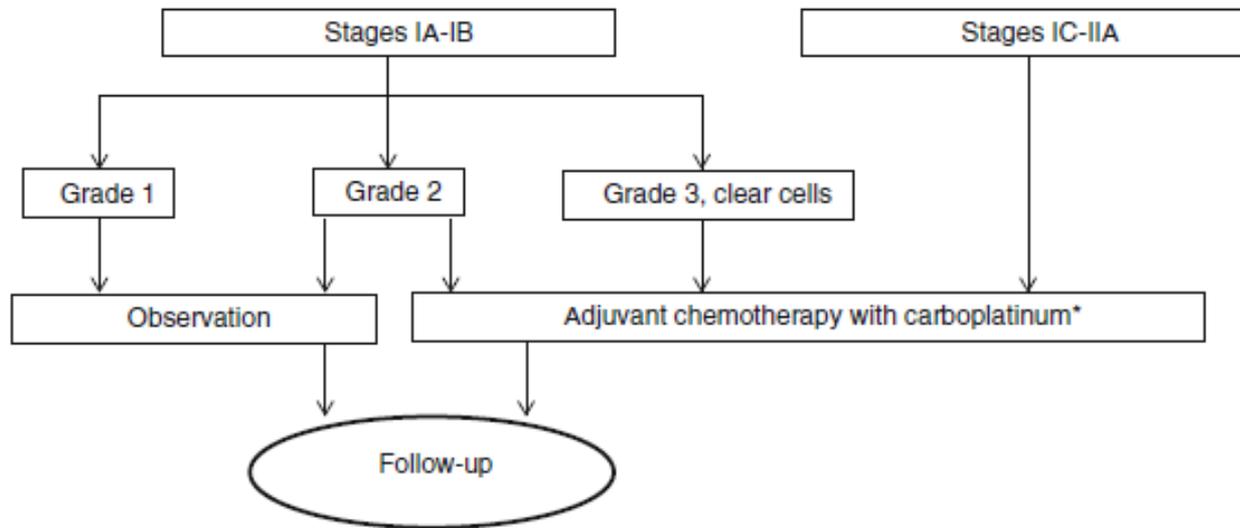
## Advanced Ovarian Adenocarcinoma — A Prospective Clinical Trial of Melphalan (L-PAM) versus Combination Chemotherapy

Robert C. Young, M.D., Bruce A. Chabner, M.D., Susan P. Hubbard, R.N., Richard I. Fisher, M.D., Richard A. Bender, M.D., Tom Anderson, M.D., Richard M. Simon, Ph.D., George P. Canellos, M.D., and Vincent T. DeVita, Jr., M.D.  
N Engl J Med 1978; 299:1261-1266 | December 7, 1978 | DOI: 10.1056/NEJM197812072992301



Una iniciativa de la SEOM para Residentes y Adjuntos Jóvenes

# ADYUVANCIA. ESTADIOS PRECOCES

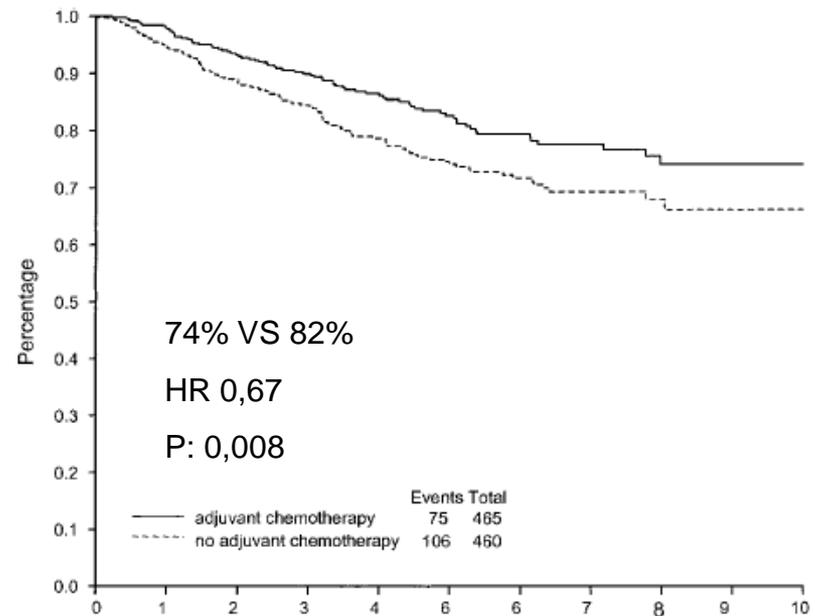


# ADYUVANCIA. ESTADIOS PRECOCES

- ▶ La adyuvancia esta indicada en:
  - Los estadios IA IB de alto riesgo (Grado 2-3 clear cell)
  - Estadios IC-IIA
  - Ensayos fase III ICON 1 y ACTION

## International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm Trial: Two Parallel Randomized Phase III Trials of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early-Stage Ovarian Carcinoma

*International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON1) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm (EORTC-ACTION)<sup>1</sup>*



Overall Survival

# Los estadios IA-IB?

## The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1990, by the Massachusetts Medical Society

Volume 322

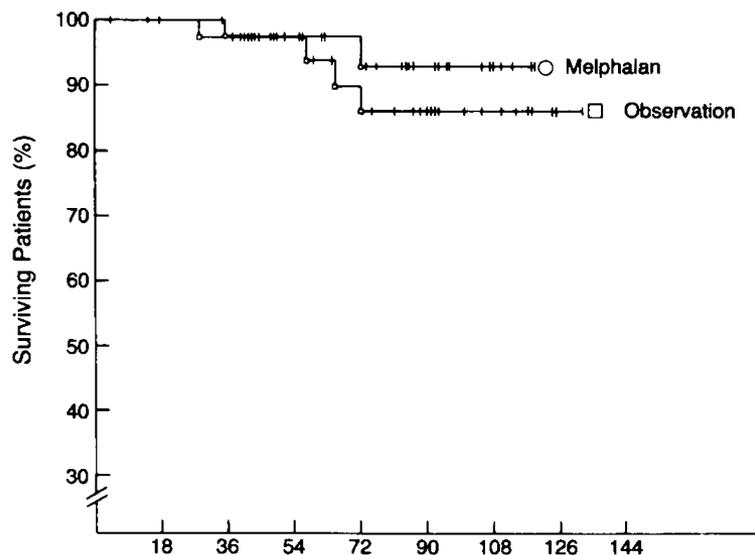
APRIL 12, 1990

Number 15

### ADJUVANT THERAPY IN STAGE I AND STAGE II EPITHELIAL OVARIAN CANCER

#### Results of Two Prospective Randomized Trials

ROBERT C. YOUNG, M.D., LESLIE A. WALTON, M.D., SUSAN S. ELLENBERG, PH.D.,  
HOWARD D. HOMESLEY, M.D., GEORGE D. WILBANKS, M.D., DAVID G. DECKER, M.D.,  
ALEXANDER MILLER, M.D., ROBERT PARK, M.D., AND FRANCIS MAJOR, JR., M.D.



five-year disease-free survival (91 vs. 98 percent;  $P = 0.41$ )  
overall survival (94 vs. 98 percent;  $P = 0.43$ ).



Una iniciativa de la SEOM para  
Residentes y Adjuntos Jóvenes

# TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS

# TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS

- ▶ Bases del tratamiento sistémico standard
  - Estudios que demostraron que el cisplatino/paclitaxel era superior al cisplatino/ciclofosfamida
    - GOG Protocol 111<sup>(1)</sup>
    - EORTC-NCIC OV 10<sup>(2)</sup>
  - Estudios que demostraron que el carboplatino/paclitaxel era, al menos, equivalente al cisplatino/paclitaxel en términos de eficacia
    - AGO TRIAL<sup>(3)</sup>
    - GOG Protocol 158<sup>(4)</sup>

1. McGuire WP, et al. N Eng J Med .1996;334:1-6.

2. Piccart MJ, et al. J Natl Cancer Inst. 2000;92:699-708.

3. DuBois A, et al. J Natl Cancer Inst 2003;95:1320-1329.

4. Ozols RF, et al. J Clin Oncol. 2003;21:3194-3200.

# TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS

## ► Bases del tratamiento sistémico standard

- Estudios que demostraron que el cisplatino/paclitaxel era superior al cisplatino/ciclofosfamida
  - GOG Protocol 111<sup>(1)</sup>
  - EORTC-NCIC OV 10<sup>(2)</sup>
- Estudios que demostraron que el carboplatino/paclitaxel era, al menos, equivalente al cisplatino/paclitaxel en términos de eficacia
  - AGO TRIAL<sup>(3)</sup>
  - GOG Protocol 158<sup>(4)</sup>

1. McGuire WP, et al. N Eng J Med .1996;334:1-6.

2.Piccart MJ, et al. J Natl Cancer Inst. 2000;92:699-708.

3.DuBois A, et al. J Natl Cancer Inst 2003;95:1320\*1329.

4.Ozols RF, et al. J Clin Oncol. 2003;21:3194-3200.

# GOG 111

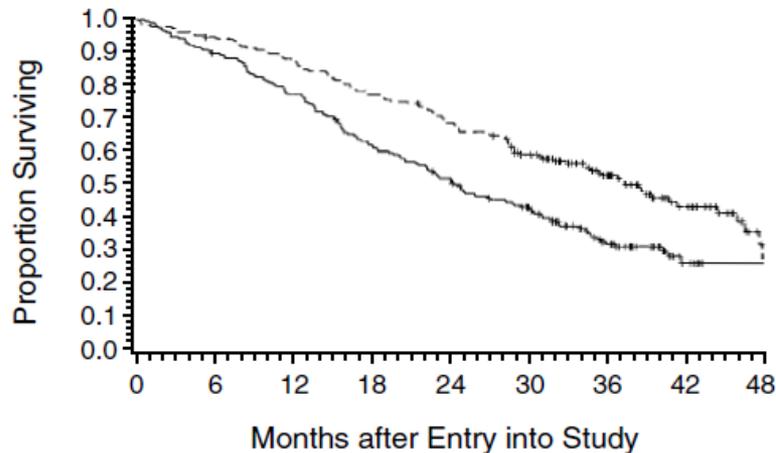
# EORTC-NCIC OV 10

## CYCLOPHOSPHAMIDE AND CISPLATIN COMPARED WITH PACLITAXEL AND CISPLATIN IN PATIENTS WITH STAGE III AND STAGE IV OVARIAN CANCER

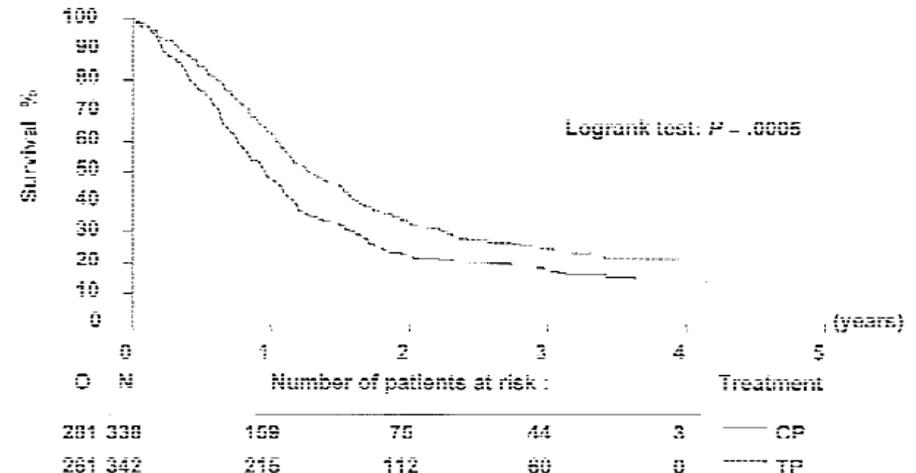
## Randomized Intergroup Trial of Cisplatin–Paclitaxel Versus Cisplatin–Cyclophosphamide in Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Three-Year Results

WILLIAM P. MCGUIRE, M.D., WILLIAM J. HOSKINS, M.D., MARK F. BRADY, B.S., PAUL R. KUCERA, M.D., EDWARD E. PARTRIDGE, M.D., KATHERINE Y. LOOK, M.D., DANIEL L. CLARKE-PEARSON, M.D., AND MARTIN DAVIDSON, M.D.

*Martine J. Piccart, Kamma Bertelsen, Keith James, Jim Cassidy, Constantino Mangioni, Ernst Simonsen, Gavin Stuart, Stan Kaye, Ignace Vergote, René Blom, Robert Grimshaw, Ronald J. Atkinson, Ken D. Swenerton, Claes Tropé, Mario Nardi, Janne Kaern, Salvatore Tumolo, Petra Timmers, Josée-Anne Roy, François Lhoas, Berit Lindvall, Monica Bacon, Angelo Birt, Joern Erik Andersen, Benny Zee, James Paul, Benoît Baron, Sergio Pecorelli*



Treatment	No. Alive	No. Dead	Total	Median Survival (mo)
— Cisplatin + cyclophosphamide	65	137	202	24
- - - Cisplatin + paclitaxel	86	98	184	38



# TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS

- ▶ Bases del tratamiento sistémico standard
  - Estudios que demostraron que el cisplatino/paclitaxel era superior al cisplatino/ciclofosfamida
    - GOG Protocol 111<sup>(1)</sup>
    - EORTC-NCIC OV 10<sup>(2)</sup>
  - Estudios que demostraron que el carboplatino/paclitaxel era, al menos, equivalente al cisplatino/paclitaxel en términos de eficacia
    - AGO TRIAL<sup>(3)</sup>
    - GOG Protocol 158<sup>(4)</sup>

1. McGuire WP, et al. N Eng J Med .1996;334:1-6.
2. Piccart MJ, et al. J Natl Cancer Inst. 2000;92:699-708.
3. DuBois A, et al. J Natl Cancer Inst 2003;95:1320\*1329.
4. Ozols RF, et al. J Clin Oncol. 2003;21:3194-3200.

# TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS

- ▶ Bases del tratamiento sistémico standard
  - Estudios que demostraron que el cisplatino/paclitaxel era superior al cisplatino/ciclofosfamida
    - GOG Protocol 111<sup>(1)</sup>
    - EORTC-NCIC OV 10<sup>(2)</sup>
  - Estudios que demostraron que el carboplatino/paclitaxel era, al menos, equivalente al cisplatino/paclitaxel en términos de eficacia
    - AGO TRIAL<sup>(3)</sup>
    - GOG Protocol 158<sup>(4)</sup>

1. McGuire WP, et al. N Eng J Med .1996;334:1-6.
2. Piccart MJ, et al. J Natl Cancer Inst. 2000;92:699-708.
3. DuBois A, et al. J Natl Cancer Inst 2003;95:1320-1329.
4. Ozols RF, et al. J Clin Oncol. 2003;21:3194-3200.



# Estrategias para mejorar los resultados

- ▶ Triple terapia
- ▶ Dosis densas
- ▶ Otros dobletes con platino:
  - Doxorubicina liposomal
  - Docetaxel

# TRIPLE TERAPIA

Addition of Epirubicin As a Third Drug to Carboplatin-Paclitaxel in First-Line Treatment of Advanced Ovarian Cancer: A Prospectively Randomized Gynecologic Cancer Intergroup Trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens

*Andreas du Bois, Beatrice Weber, Justine Rochon, Werner Meier, Alain Goupil, Sigrid Olbricht, Jean-Claude Barats, Walther Kuhn, Hubert Orfeuvre, Uwe Wagner, Barbara Richter, Hans-Joachim Lueck, Jacobus Pfisterer, Serban Costa, Willibald Schroeder, Rainer Kimmig, and Eric Pujade-Lauraine*

Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup

*Michael A. Bookman, Mark F. Brady, William P. McGuire, Peter G. Harper, David S. Alberts, Michael Friedlander, Nicoletta Colombo, Jeffrey M. Fowler, Peter A. Argenta, Koen De Geest, David G. Mutch, Robert A. Burger, Ann Marie Swart, Edward L. Trimble, Chrisann Accario-Winslow, and Lawrence M. Roth*

Phase III Trial of Carboplatin Plus Paclitaxel With or Without Gemcitabine in First-Line Treatment of Epithelial Ovarian Cancer

*Andreas du Bois, Jørn Herrstedt, Anne-Claire Hardy-Bessard, et al*

**Epirubicina 2006**

**PLD, gemcitabina y topotecan 2009**

**Gemcitabina 2010**

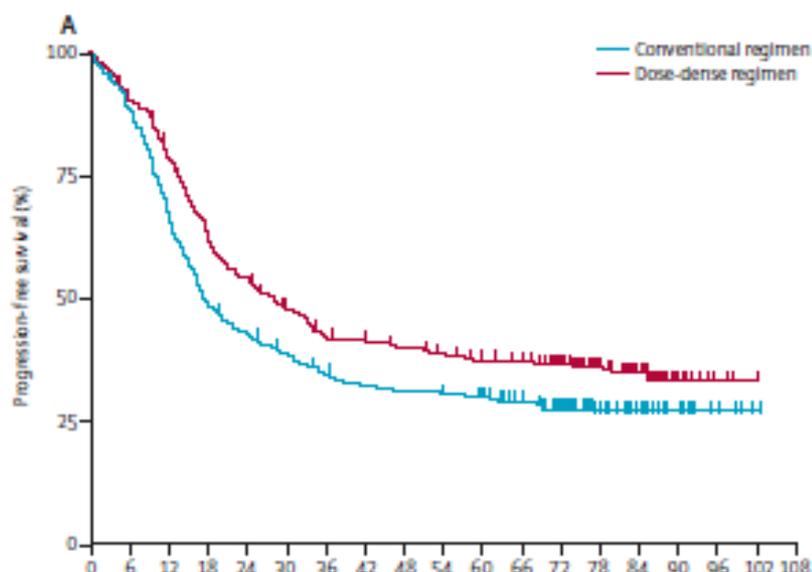


Una iniciativa de la SEOM para Residentes y Adjuntos Jóvenes

# Dosis densas

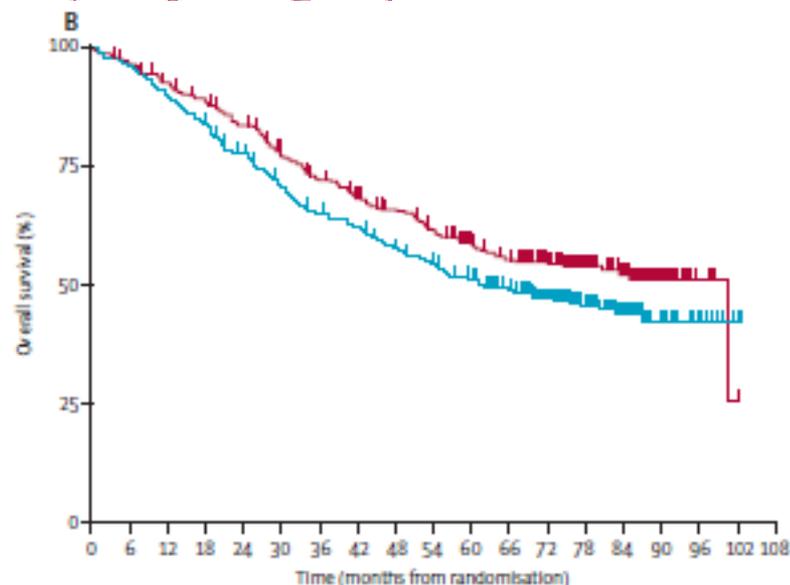
Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial

Noriyuki Katsumata, Makoto Yasuda, Seiji Isonishi, Fumiaki Takahashi, Hirofumi Michimae, Eizo Kimura, Daisuke Aoki, Toshiko Jobo, Shoji Kodama, Fumitoshi Terauchi, Toru Sugiyama, Kazunori Ochiai, for the Japanese Gynecologic Oncology Group\*



Number at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108
Conventional regimen	319	282	212	157	136	122	107	99	96	93	90	79	61	41	22	12	5	1	0
Dose-dense regimen	312	281	242	192	167	143	126	122	117	111	104	100	78	53	37	10	4	1	0



Number at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108
Conventional regimen	319	305	285	266	241	217	199	189	172	161	148	132	108	76	44	21	10	1	0
Dose-dense regimen	312	300	286	272	255	230	213	198	186	171	155	143	118	80	53	21	6	1	0

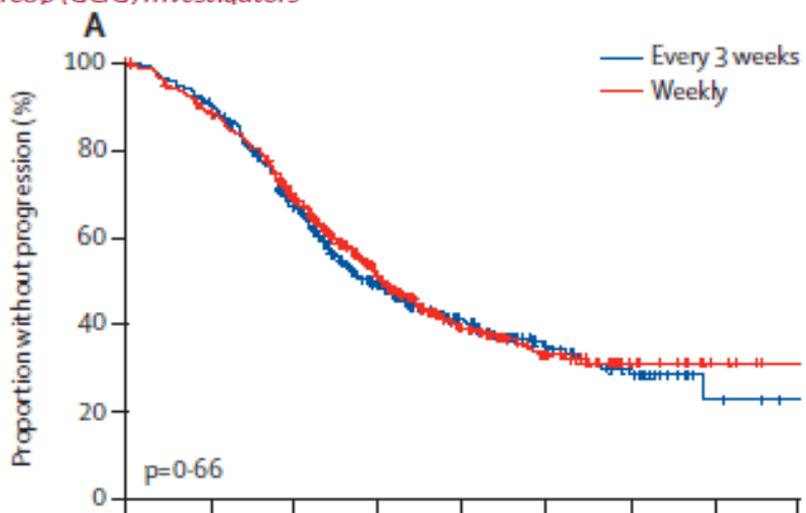
PFS 28,2 m vs 17,5 m HR 0,76

OS 100,5 m vs 62 m HR 0,7

# Dosis Densas

## Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial

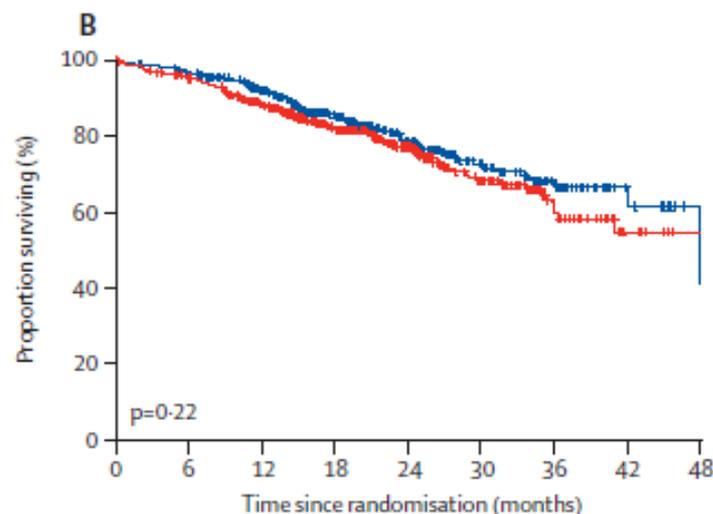
Sandro Pignata, Giovanni Scambia, Dionyssios Katsaros, Ciro Gallo, Eric Pujade-Lauraine, Sabino De Placido, Alessandra Bologna, Beatrice Weber, Francesco Raspagliesi, Pierluigi Benedetti Panici, Gennaro Cormio, Roberto Sorio, Maria Giovanna Cavazzini, Gabriella Ferrandina, Enrico Breda, Viviana Murgia, Cosimo Sacco, Saverio Cinieri, Vanda Salutarì, Caterina Ricci, Carmela Pisano, Stefano Greggi, Rossella Lauria, Domenica Lorusso, Claudia Marchetti, Luigi Selvaggi, Simona Signoriello, Maria Carmela Piccirillo, Massimo Di Maio, Francesco Perrone, on behalf of the Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer (MITO-7), Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens et du sein (GINECO), Mario Negri Gynecologic Oncology (MaNGO), European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-OV-10), and Gynecologic Cancer InterGroup (GCG) Investigators\*



### Number at risk

Every 3 weeks	404	357	240	142	82	39	20	4	1
Weekly	406	352	255	151	80	43	20	9	3

PFS



### Number at risk

Every 3 weeks	404	383	328	231	142	80	43	13	2
Weekly	406	377	323	231	140	80	38	12	4

OS



Lancet Oncol 2014; 15: 396-405

SEOM  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

# Otros dobles de platino

## Carboplatin Plus Paclitaxel Versus Carboplatin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin As First-Line Treatment for Patients With Ovarian Cancer: The MITO-2 Randomized Phase III Trial

*Sandro Pignata, Giovanni Scambia, Gabriella Ferrandina, Antonella Savarese, Roberto Sorio, Enrico Breda, Vittorio Gebbia, Pietro Musso, Luigi Frigerio, Pietro Del Medico, Alessandra Vernaglia Lombardi, Antonio Febbraro, Paolo Scollo, Antonella Ferro, Stefano Tamberi, Alba Brandes, Alberto Ravaioli, Maria Rosaria Valerio, Enrico Aitini, Donato Natale, Laura Scaltriti, Stefano Greggi, Carmela Pisano, Domenica Lorusso, Vanda Salutati, Francesco Legge, Massimo Di Maio, Alessandro Morabito, Ciro Gallo, and Francesco Perrone*

- Primera línea. Estadio IC - IV
- Carboplatino + Paclitaxel VS PLD + carboplatino
- Carboplatino/PLD no superior a Carboplatino/paclitaxel
- Similar tasa de respuestas con mejor perfil de toxicidad

## Phase III Randomized Trial of Docetaxel–Carboplatin Versus Paclitaxel–Carboplatin as First-line Chemotherapy for Ovarian Carcinoma

*Paul A. Vasey, Gordon C. Jayson, Alan Gordon, Hani Gabra, Rob Coleman, Ronnie Atkinson, David Parkin, James Paul, Andrea Hay, Stan B. Kaye*

*On behalf of the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group*

- Primera línea. Estadio IC - IV
- Carboplatino + Paclitaxel VS Docetaxel + carboplatino
- Similar en términos de FPS y tasa de respuestas



# Terapia de primera línea con fármacos antiangiogénicos.

Fármaco	Diana	Nº Ensayos Fase III	Reclutamiento	Resultados	Publicación
<b>Bevacizumab</b>	VEGF-A	2	Cerrado	Maduros	SI
<b>Pazopanib</b>	VEGFR, PDGFR, c-KIT	1	Cerrado	Preliminares	NO
<b>Nintedanib</b>	VEGFR, PDGFR, FGFR	1	Cerrado	NO	NO
<b>Trebananib</b>	Tie2, angiopoyetinas	1	Abierto	NO	NO

# Bevacizumab

# Bevacizumab

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer

Robert A. Burger, M.D., Mark F. Brady, Ph.D., Michael A. Bookman, M.D., Gini F. Fleming, M.D., Bradley J. Monk, M.D., Helen Huang, M.S., Robert S. Mannel, M.D., Howard D. Homesley, M.D., Jeffrey Fowler, M.D., Benjamin E. Greer, M.D., Matthew Boente, M.D., Michael J. Birrer, M.D., Ph.D., and Sharon X. Liang, M.D., for the Gynecologic Oncology Group\*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer

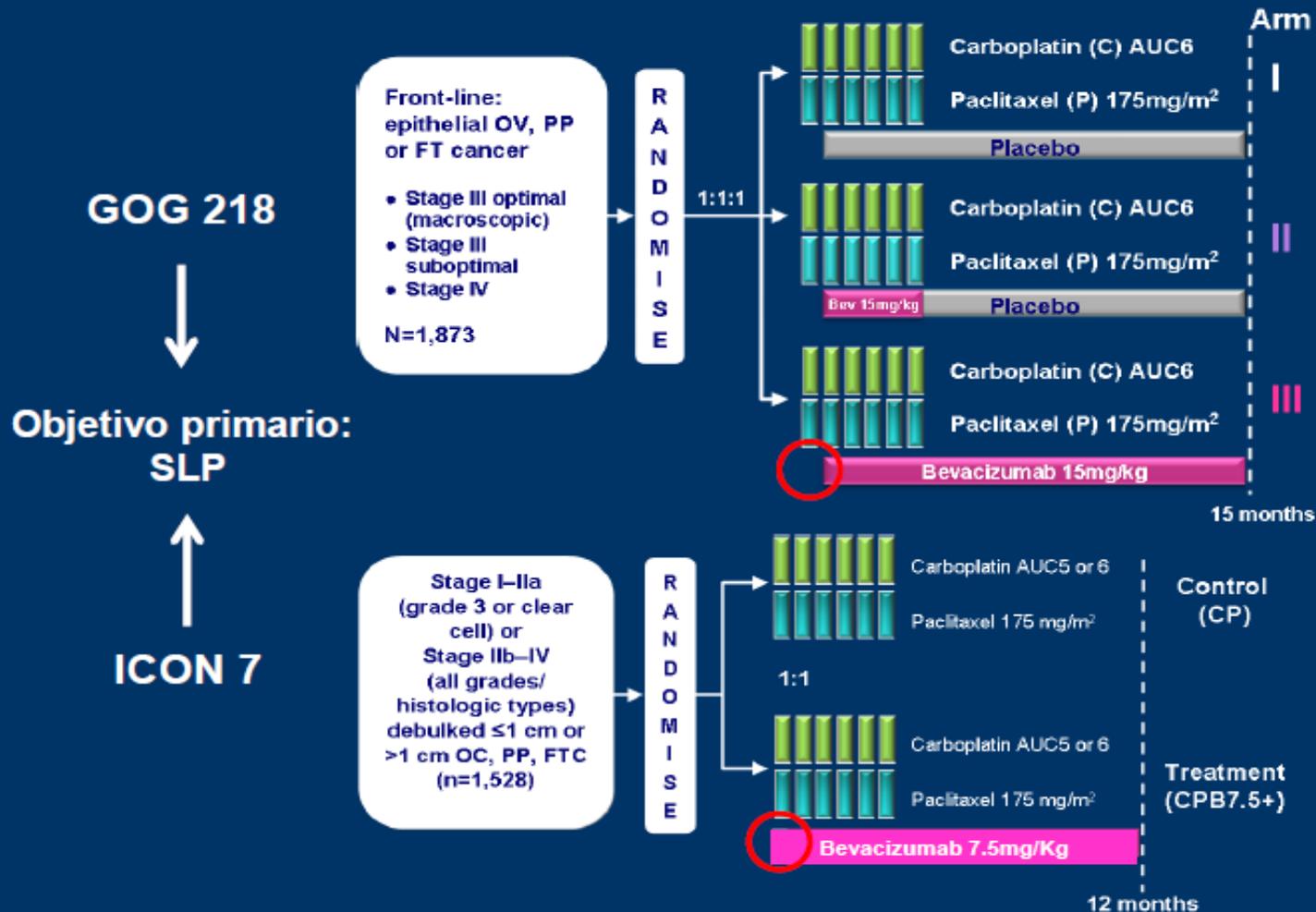
Timothy J. Perren, M.D., Ann Marie Swart, M.D., Jacobus Pfisterer, M.D., Jonathan A. Ledermann, M.D., Eric Pujade-Lauraine, M.D., Gunnar Kristensen, M.D., Mark S. Carey, M.D., Philip Beale, M.D., Andrés Cervantes, M.D., Christian Kurzeder, M.D., Andreas du Bois, M.D., Jalid Sehouli, M.D., Rainer Kimmig, M.D., Anne Stähle, M.D., Fiona Collinson, M.D., Sharadah Essapen, M.D., Charlie Gourley, M.D., Alain Lortholary, M.D., Frédéric Selle, M.D., Mansoor R. Mirza, M.D., Arto Leminen, M.D., Marie Plante, M.D., Dan Stark, M.D., Wendi Qian, Ph.D., Mahesh K.B. Parmar, Ph.D., and Amit M. Oza, M.D., for the ICON7 Investigators\*

**GOG 218**  
**EEUU**

**ICON 7**  
**GCIG (Europa, Canadá,...)**



# GOG 218 VS ICON7 DISEÑO

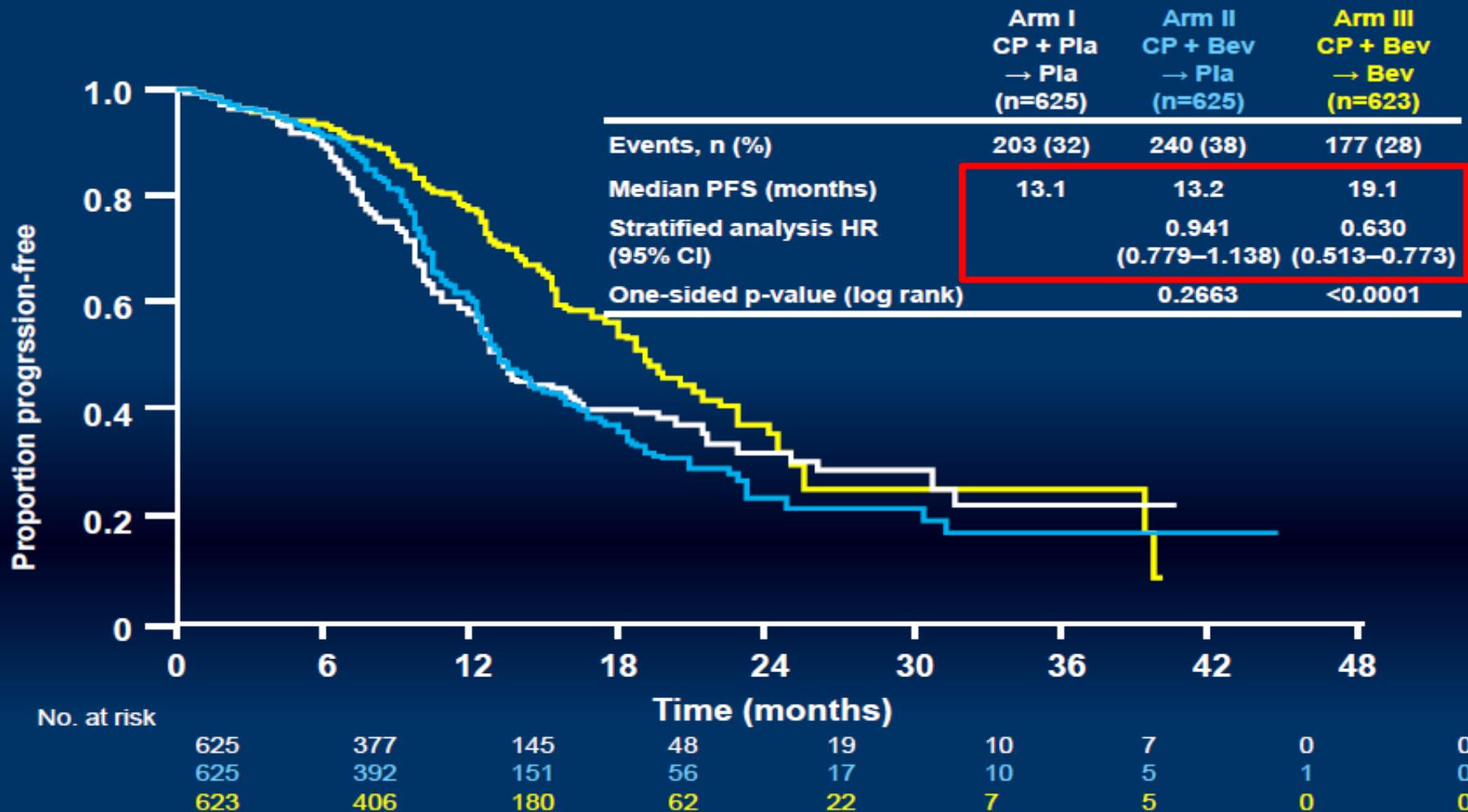


**GOG 218**

**ICON 7**

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE  
PROGRESIÓN**

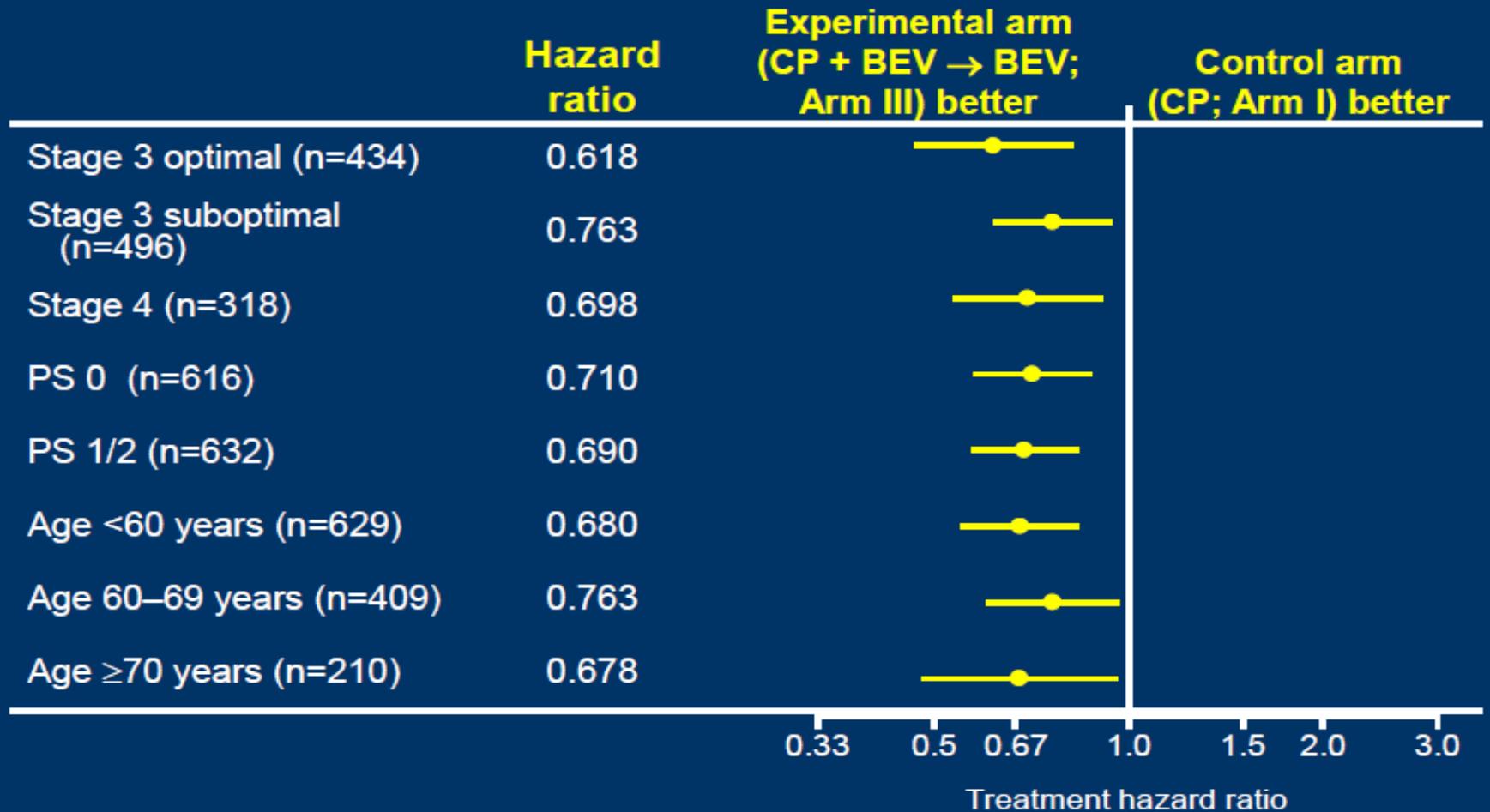
# GOG 218 SLP



<sup>a</sup>Events prior to cycle 7 from arms II and III pooled for analysis.

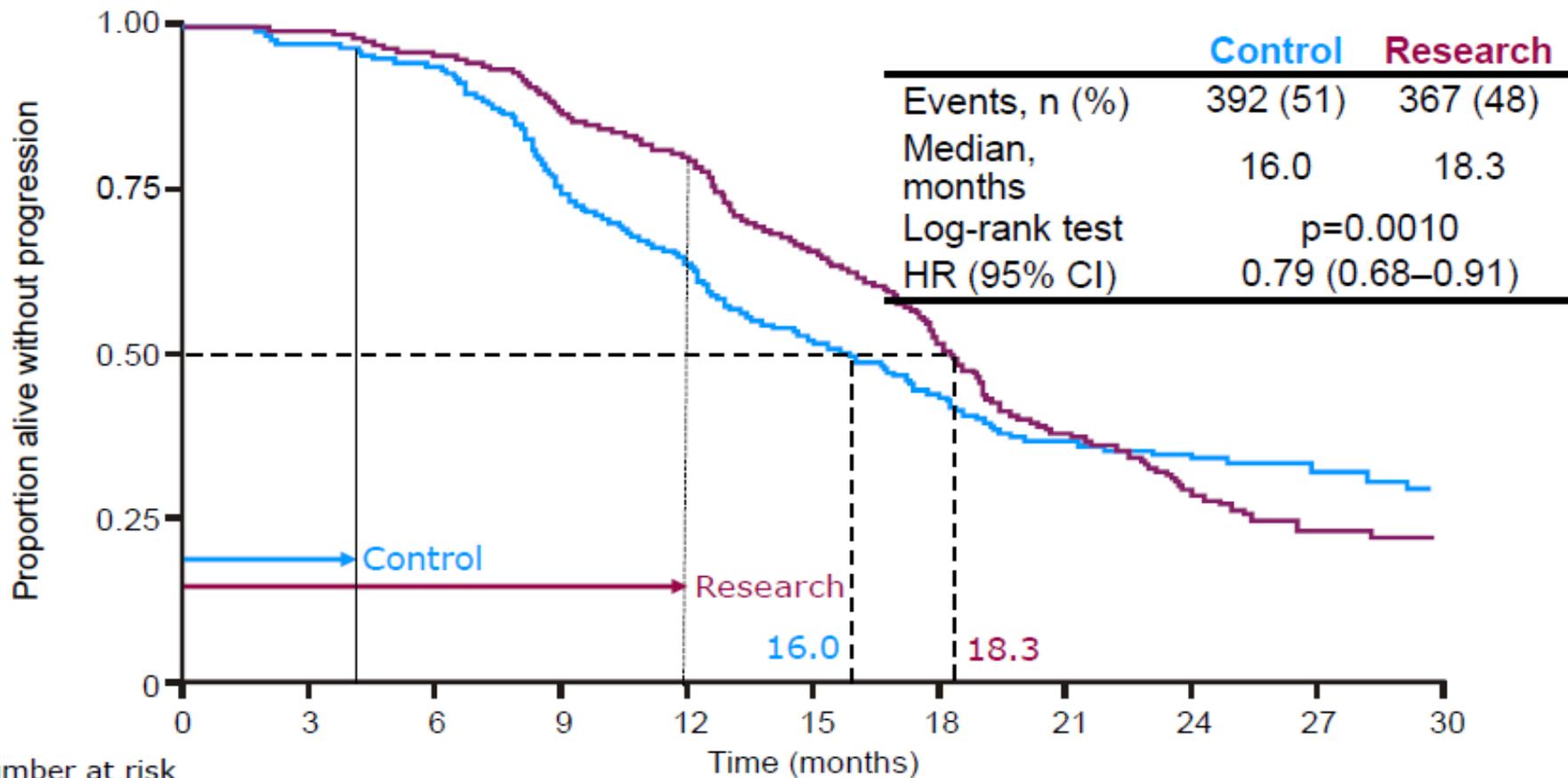
Censored for non-protocol therapy

# GOG 218 SLP por subgrupos



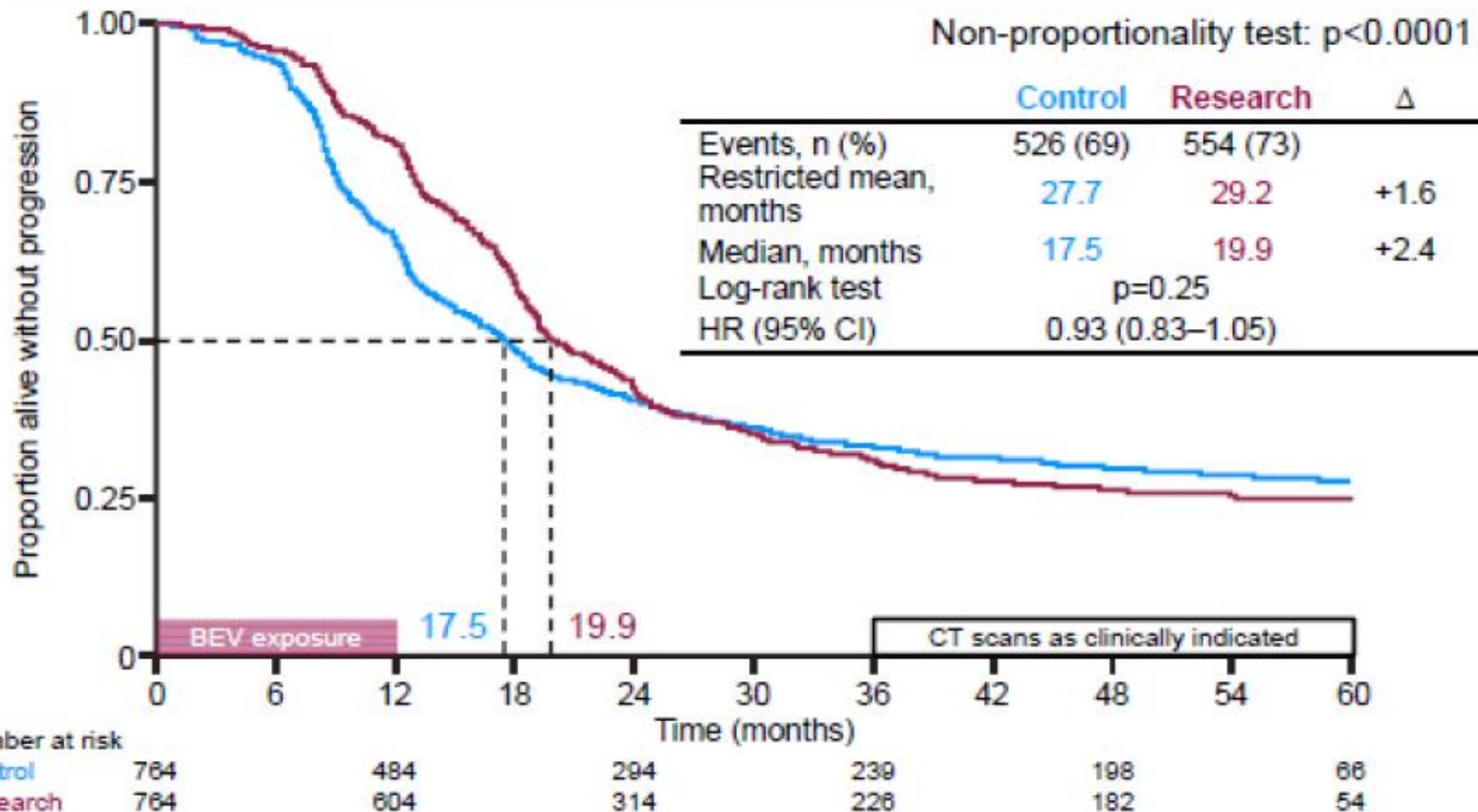
# ICON 7 SLP (2010)

Regulatory analysis



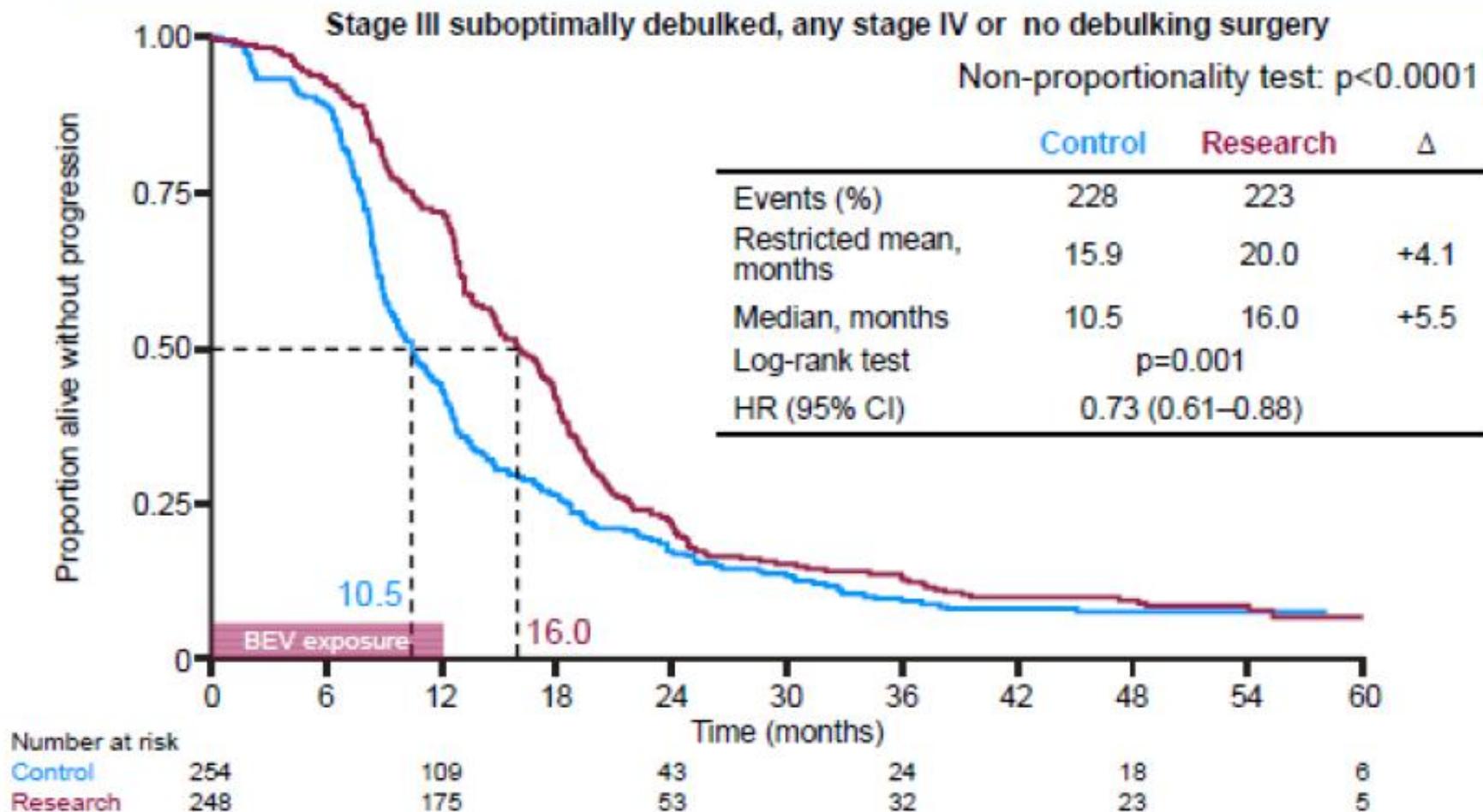
# ICON 7

## SLP (Actualización 2013)



# ICON 7

## SLP (2013) Subgrupo de alto riesgo



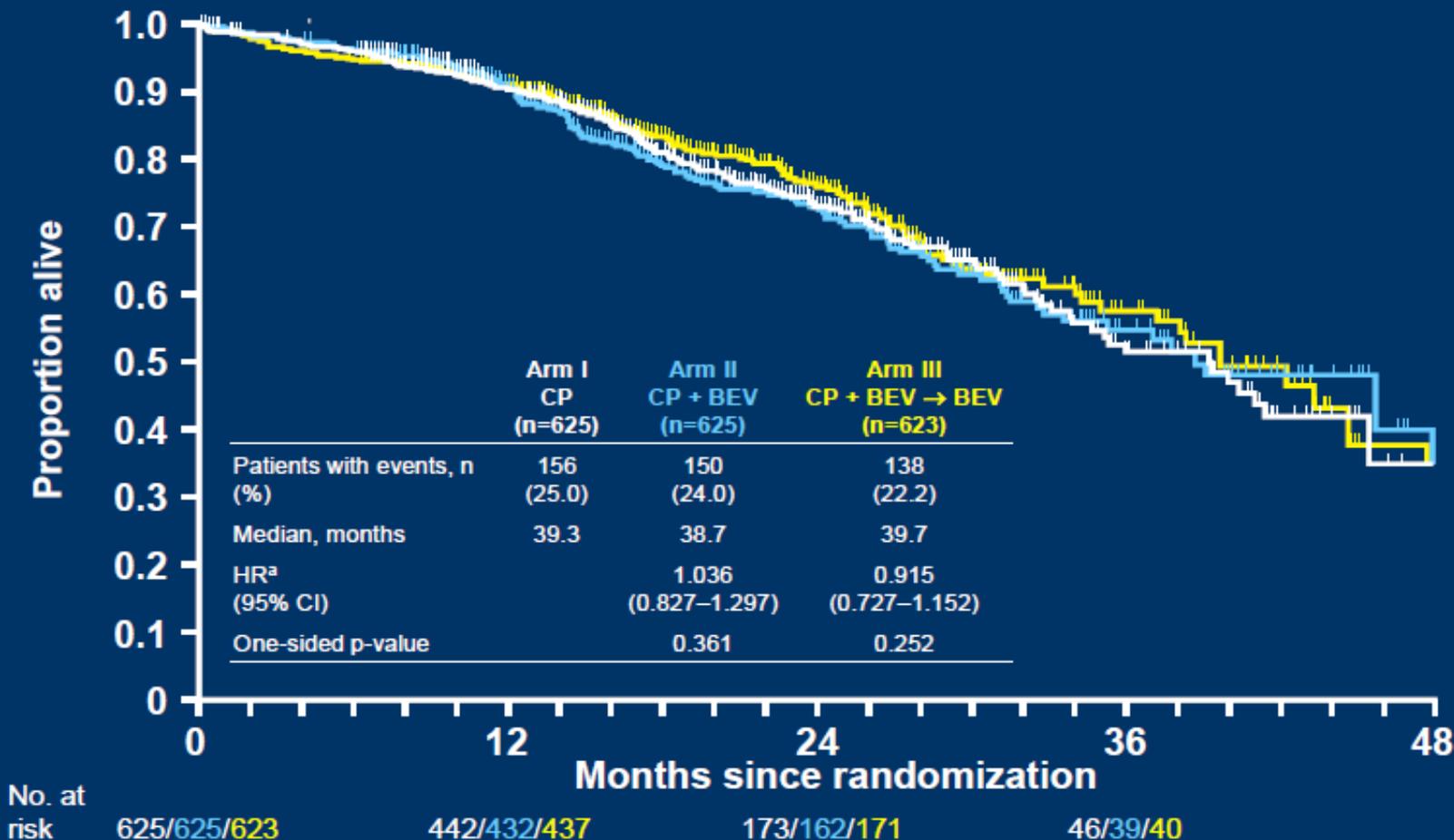
**GOG 218**

**ICON 7**

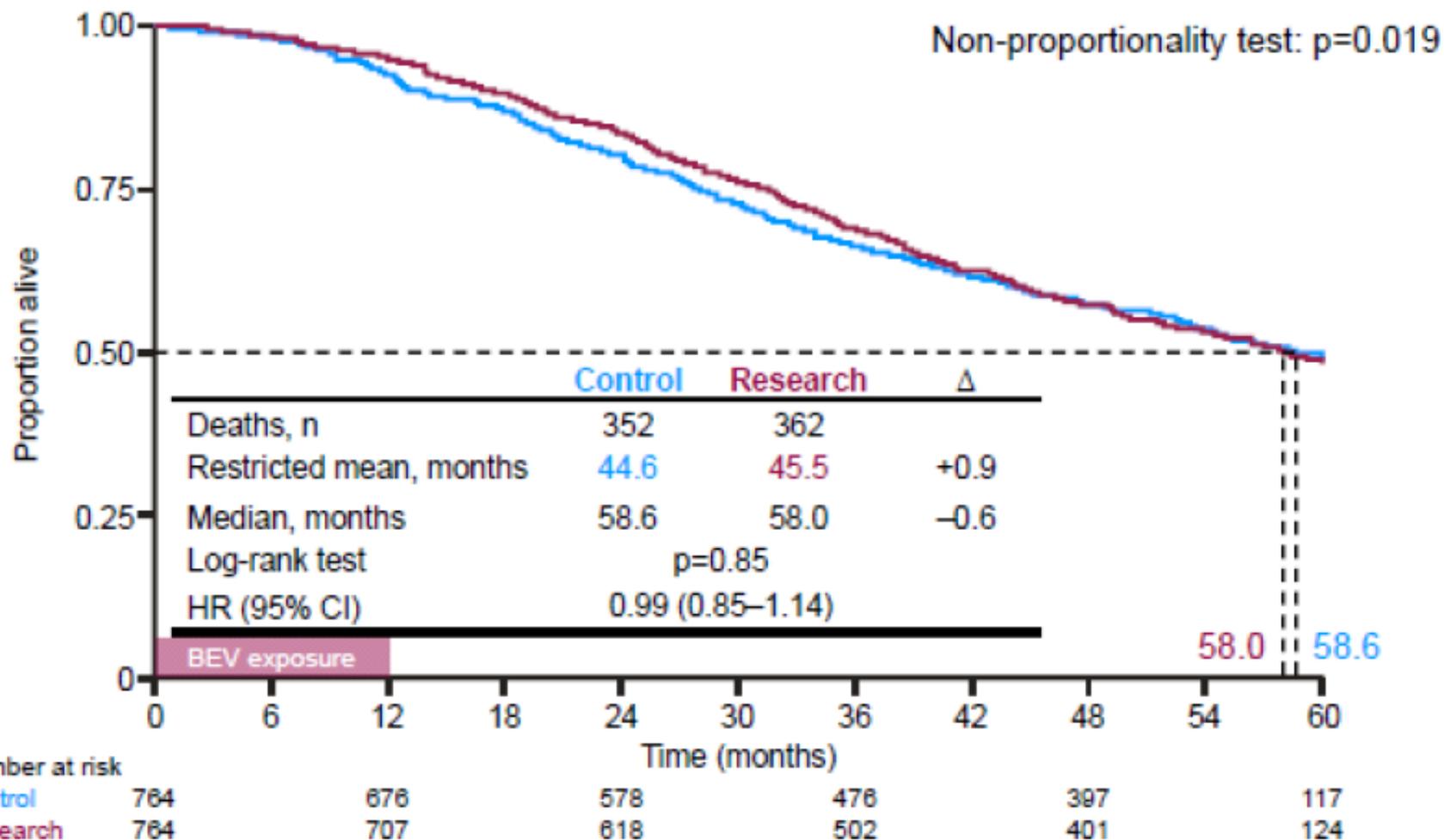
**SUPERVIVENCIA GLOBAL**

# GOG 218

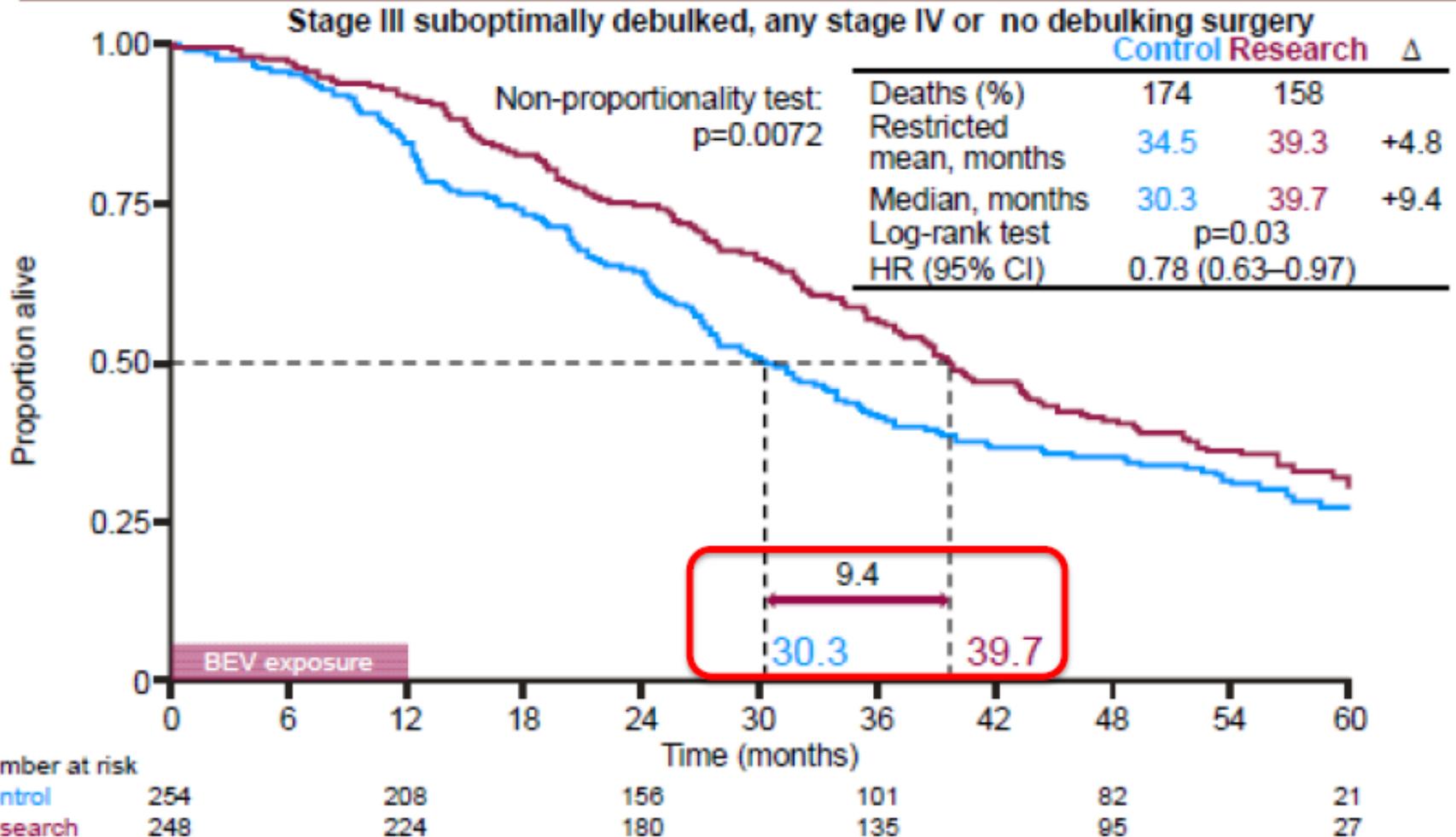
## Supervivencia Global



# ICON 7 Supervivencia global (2013)



# ICON 7 SG Alto riesgo (2013)



# Toxicidad 3/4

Grado $\geq 3$ AE, %	GOG-0218		ICON7	
	Brazo I CP (n=601)	Brazo III CP + Bev $\rightarrow$ Bev (n=607)	Control CP (n=763)	CP + Bev $\rightarrow$ Bev (n=746)
Hipertension	2.0	9.9	0.3	6.2
GI perforation/fistula/abscess	1.0	2.1	0.4	1.5
Proteinuria	0.8	1.6	0.1	0.5
Complicación cicatrización	1.3	1.6	0.1	1.2
Sangrado no-SNC	1.0	2.0	0.4	0.9
Sangrado SNC	0	0.2	0	0.4
Trombo-embolismo arterial	2.3	3.0	1.4	2.7
Trombo-embolismo venoso	2.7	2.3	1.6	4.0
Neutropenia	87.9	86.8	14.9	16.5
Neutropenia febril	3.5	4.4	1.8	2.5
Fallo cardiaco	0	0.5	0.4	0.3
Leucoencefalopatía	0	0	0	0

# Primera línea de tratamiento en Cáncer de ovario estadios precoces.

## ► Estadios precoces:

– Cirugía óptima seguida de:

- Observación Estadios IA IB G1 G2
- Qt adyuvante Estadios IC-IIA IA-IB G3  
CC

– Carboplatino-Paclitaxel cada 3 s, al menos 3 ciclos

# Primera línea de tratamiento en Cáncer de ovario estadios avanzados.

- ▶ Standard: Cirugía óptima seguida de
  - Paclitaxel + Carboplatino cada 3s x 6 ciclos
- ▶ Otras opciones:
  - Quimioterapia intraperitoneal
  - Dosis densas Paclitaxel semanal y carboplatino cada 3s

# Primera línea de tratamiento en Cáncer de ovario estadios avanzados.

- Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab.
  - Gran beneficio en mal pronóstico (EIII t.r > 1 cm y EIV)
  - Bevacizumab 15mg/kg trisemanal del ciclo 2 al 22 (15 meses) + Paclitaxel y carboplatino trisemanal por 6 ciclos
- Doxorrubicina liposomal pegilada + Carboplatino
  - Opción en pacs con neuropatía o que no deseen alopecia
  - DLP + carboplatino trisemanal por 6 ciclos
- Docetaxel + carboplatino
  - Pacientes que no pueden recibir paclitaxel
- Quimioterapia neoadyuvante:
  - 3-4 ciclos → Cirugía de intervalo → Qt

**GRACIAS**  
**ARIGATO**  
**SHUKURIA**  
**JUSPAXAR**  
**DANKSCHEEN**  
**TASHAKKUR ATU**  
**YAQHANYELAY**  
**SUKSAMA**  
**EKHMET**  
**THANK**  
**YOU**  
**BOLZIN**  
**MERCI**  
**BIYAN**  
**SHUKRIA**  
**GRAZIE**  
**MEHRBANI**  
**PALDIES**  
**GOZAIMASHITA**  
**EFCHARISTO**  
**TINGKI**  
**ATTO**  
**MAAKE**  
**LAH**  
**KOMAPSUMNIDA**  
**SPASSIBO**  
**SNACHALHIYA**  
**CHALTY**  
**MEHUN**  
**WABEJJA**  
**MAITEKA**  
**YUSPAGARATAM**  
**MI**  
**HATUR SI**  
**UNALCHREESI**  
**SPASSIBO**  
**DENKAUJIA**  
**HEHACHALHIYA**  
**EROU**  
**SIWONO**  
**BAIKO**  
**MEBASTIRNHY**  
**GAEJTHO**  
**TAYTAPUCH**  
**MEDAMAGSE**  
**BAIKO**  
**AGUYJE**  
**FAKAAUE**  
**BAIKO**  
**MAKETA**  
**MINMOHCHAB**



Una iniciativa de la SEOM para Residentes y Adjuntos Jóvenes

SEOM  
Sociedad Española de Oncología Médica