

# Quimioterapia intraperitoneal en el cáncer de ovario epitelial avanzado

Intraperitoneal chemotherapy in  
advanced epithelial ovarian  
cancer. *Full text.*

Sabia, Domenico  
Quimioterapia intraperitoneal en el cáncer  
de ovario epitelial avanzado  
Intraperitoneal chemotherapy in advanced  
epithelial ovarian cancer/ Román Villegas  
Portero, Sebastián Rufián Peña (revisor).-  
Sevilla: Agencia de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias de Andalucía;  
Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo,  
2007.  
48 p.; 24 cm.  
1. Agentes Antineoplásicos 2.  
Quimioterapia 3. Neoplasias Ováricas I.  
Villegas Portero, Román II. Rufián Peña,  
Sebastián III. Andalucía. Agencia de  
Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV.  
España. Ministerio de Sanidad y Consumo.

**Autores:** Domenico Sabia y Román Villegas Portero

**Traducido por:** Monica Murphy

**Revisores:** Sebastián Rufián Peña, profesor titular de cirugía de la Universidad de Córdoba; Hospital Reina Sofía (Córdoba)

**Dirección técnica y edición:**

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

Avda. de la Innovación s/n

Edificio ARENA 1

41020 Sevilla

España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

©de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

©de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

**ISBN:**

**NIPO:**

**Depósito Legal:**

**Imprime:**

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

# Quimioterapia intraperitoneal en el cáncer de ovario epitelial avanzado

Intraperitoneal chemotherapy in  
advanced epithelial ovarian  
cancer. *Full text.*



# Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

# Índice

Puntos clave .....	7
Descripción de la tecnología .....	9
Características clínicas .....	11
Eficacia, efectividad y seguridad .....	13
Aspectos económicos .....	17
Referencias .....	19
Anexos .....	21
Estrategias de búsqueda .....	21
Estudios analizados.....	23
Estadios .....	24
Tasas de supervivencia .....	26
Calidad de vida.....	27
Efectos adversos .....	28
Intraperitoneal chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. <i>Full text in English</i> .....	31



## Puntos clave

- El 65% de las mujeres con cancer de ovario se diagnostican en estadios avanzados, III y IV según la clasificación FIGO. El tratamiento recomendado exige la cirugía primaria para diagnosis, estadiaje y citoreducción (remover la masa tumoral) seguida por quimioterapia intravenosa con un platino y un taxano. La tasa relativa de supervivencia a 5 años en lo estadio III es de 35% y por el estadio IV del 17,5%.
- La quimioterapia intravenosa se realiza mediante inserción de una aguja en una vena del cuerpo mientras que la intraperitoneal se realiza con un implante quirúrgico de un cateter intraabdominal que permite el paso de liquidos. Para la administración intraperitoneal los quimioterapicos se disuelven en dos litros de solucion fisiológica y se perfunden en cavidad abdominal a una temperatura de 42°C.
- Se han encontrado una revisión sistematica y dos ensayos clínico de fase III, de buena calidad.
- De acuerdo con este estudios, la mujeres que reciben combinación de quimioterapia intravenosa y intraperitoneal, tienen un tiempo de supervivencia media de 16 meses (21%) mas largo que aquellas que reciben solo quimioterapia intravenosa. Ademas el tiempo libre de enfermedad es mayor en el grupo intraperitoneal
- El grupo intraperitoneal tuvo una menor calidad de vida durante y poco después de la quimioterapia pero cuando la calidad de vida se evaluó tras un año del tratamiento, los resultados fueron similares para ambos grupos.
- Los inconvenientes mas importantes observados con la via intraperitoneal son debidos al uso del cateter como fiebre, infección, dolor, bloqueo, perdida de liquido por el cateter, perforación intestinal y formación de fistula. Estos problemas pueden reducirse mediante un cateter de uso único y sistema de cateter como Tenckhoff, Puerto-A-Cath o BardPort.





# Descripción de la tecnología

## Nombre de la tecnología:

Quimioterapia intraperitoneal en cáncer de ovario epitelial avanzado.

## Descripción de la tecnología:

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica es una alternativa a la administración intravenosa (terapia convencional) de fármacos antineoplásicos. En esta técnica los medicamentos se disuelven, aproximadamente, en dos litros de solución salina o fisiológica a una temperatura de 42° C. Esta solución puede perfundirse directamente en la cavidad abdominal a diferentes tiempos; tanto en el mismo acto operatorio (**intraoperatoria**), como antes (**neoadyuvante**) y/o después (**adyuvante**) de la cirugía citorreductora, previo implante quirúrgico de un catéter flexible.

Además de los diferentes esquemas de quimioterapia que analizamos en este estudio, el tratamiento recomendado en el cáncer ovárico epitelial avanzado (estadios III y IV, FIGO) es la cirugía primaria para diagnosticar, estadiar y conseguir una citoreducción óptima<sup>1</sup>. La cirugía citorreductora tiene como objetivo extirpar la mayor cantidad de masa tumoral visible (“debulking”) y para considerarse “óptima” tiene que dejar como máximo un centímetro de tumor residual<sup>2</sup>.

Se han planteado diferentes estudios para tratar de validar la quimioterapia intraperitoneal en carcinomatosis peritoneal primaria y/o secundaria. Las principales ventajas que presentaría esta técnica serían<sup>3</sup>:

- 1) Se consigue una distribución uniforme de los fármacos en toda la superficie del abdomen y la pelvis.
- 2) La exposición de la dosis de los medicamentos al tumor es directa, mas alta y prolongada.
- 3) Se reducen las náuseas y vómitos frente a la infusión endovenosa.
- 4) El calor, por sí mismo, tiene efecto antitumoral e incrementa la citotoxicidad y además facilita la penetración de los medicamentos en los tejidos.

Estado de desarrollo de la tecnología:

EMERGENTE

Tecnologías alternativas:

*Actuales:*

- Cirugía; Quimioterapia Intravenosa; Radioterapia.

*Experimental:*

- Radiocoloides; Genoterapia; Tratamiento biológico; Radioisotopos; Factores de crecimiento vascular; Fármaco inmunomoduladores; Inhibidores de metaloproteínasas; Anticuerpos monoclonales radiomarcados.

# Características clínicas

Tipo de Tecnología:

TERAPEUTICA

Ámbito de aplicación de la Tecnología:

HOSPITALARIO

Indicaciones:

CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL PRIMARIO AVANZADO  
(*ESTADIO III y IV FIGO y CÁNCER RECURRENTE*)

Número de pacientes:

Aunque es el cuarto cáncer más frecuente en ginecología oncológica (tras mama, endometrio y cervix), sigue siendo la primera causa de muerte. Ésto se debe a la gran dificultad de un diagnóstico precoz por lo que el 65% de las pacientes se diagnostican en estadios avanzados, III y IV, según la clasificación FIGO<sup>4</sup>. (Ver anexo 3).

Según el Registro de Cáncer de Granada, entre el año 1998 y 2000, la incidencia, de cancer de ovario, estimada por 100.000 habitantes fue de 13,2, suponiendo 156 casos nuevos en dicho periodo. La tasa estandarizada por población mundial es de 9,0. La mortalidad estimada por el Plan de Oncológica de Andalucía en el año 1999 es de 6,4 por 100.000 habitantes. Según la Unidad de Estadísticas Vitales de Andalucía la tasa de supervivencia a los 5 años es de un 31%.

En el Anexo 4 se muestra la supervivencia por estadios según el Centro Nacional de Datos de la “American College of Surgeons”. Dicha clasificación es muy importante porque el cáncer de ovario ofrece pronósticos diferentes y se trata de forma distinta dependiendo de lo estadio que se encuentra en el momento del diagnóstico.



# Eficacia, efectividad y seguridad

## Efectividad clínica:

### **Revisiones sistematicas:**

Se ha encontrado una revisión sistemática Cochrane<sup>5</sup>, publicada en febrero de 2006. La calidad de la revisión fue buena. La revisión incluyó ocho ensayos clínico aleatorizados relevantes y 4 de ellos multicéntricos.

Entre todos los ensayos se evaluaron 1.819 mujeres con un diagnóstico de cáncer de ovario epitelial primario, después de una cirugía citorreductora primaria. Seis ensayos incluyeron tumores con estadio III, uno con estadios desde IIC a IV y otro con estadios de II a IV.

En todos los ensayos se compararon la quimioterapia intravenosa estándar con quimioterapia que incluía un componente de la administración intraperitoneal.

Esta revisión estableció el beneficio de la quimioterapia intraperitoneal junto con la quimioterapia intravenosa frente a la administración única de quimioterapia intravenosa. Las mujeres tenían una menor probabilidad de morir si recibían junto a la quimioterapia intravenosa un componente intraperitoneal (cociente de riesgo [CR] = 0,79; IC 95%: 0,70 - 0,90). El tiempo libre de enfermedad fue significativamente mayor (CR = 0,79; IC 95%: 0,69 - 0,90) en el grupo de quimioterapia intraperitoneal.

Sin embargo debe considerarse la posibilidad de complicaciones relacionadas con el catéter y que la vía intraperitoneal presente mayor toxicidad gastrointestinal que la vía intravenosa, pero menor toxicidad sistémica.

La dosis óptima, el momento y el mecanismo de administración no han sido analizados en este metanálisis.

### **Ensayos clinicos:**

Se han encontrado dos ensayos clínicos<sup>6-7</sup>.

El primer ensayo<sup>6</sup>, llevado a cabo por el Southwest Oncology Group y Gynecologic Oncology Group (GOG), publicado en enero de 2006, fue un aleatorizado en fase III, de una moderada calidad.

Para el estudio se reclutaron 429 mujeres con cáncer de ovario y únicamente aquellas mujeres con estadio III de FIGO, confirmado tras ser sometidas a cirugía primaria y con menos de 1 centímetro de tumor residual

(cirugía citorrreductora óptima), fueron incluidas en el estudio. De las 429 mujeres, 415 fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos. Uno recibió quimioterapia intravenosa estándar con paclitaxel y cisplatino y el otro una combinación de fármacos, paclitaxel intravenoso e intraperitoneal más cisplatino intraperitoneal en dosis más altas de las administradas al grupo de sólo intravenoso. En ambos grupos se programaron seis ciclos de tratamiento para ser administrados aproximadamente cada tres semanas. Solo el 42% del grupo intraperitoneal completó los seis ciclos de terapia intraperitoneal, aunque la mayoría (83%) finalizó el esquema intravenoso de la quimioterapia. Según los investigadores, las razones más comunes para interrumpir la terapia intraperitoneal derivaron del uso del catéter. La calidad de vida fue evaluada en cuatro ocasiones (al inicio de lo estudio; antes del cuarto ciclo; 3-6 semanas después del sexto ciclo y 12 meses después del sexto ciclo) con escala FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian). El grupo intraperitoneal tuvo una menor calidad de vida durante y poco después de la quimioterapia. No obstante, cuando la calidad de vida se evaluó tras un año del tratamiento, los resultados fueron similares para ambos grupos. (Anexo 5)

El tiempo promedio de supervivencia fue de 16 meses más para las mujeres que recibieron terapia intraperitoneal. Según los investigadores, si bien las mujeres que recibieron quimioterapia intravenosa tuvieron un tiempo medio de supervivencia de 49,7 meses, las mujeres del grupo de combinación tuvieron una supervivencia media de 65,6 meses ( $p= 0,03$ ). El estudio halló que el tiempo promedio antes de que reapareciera la enfermedad también fue más largo para las mujeres que recibieron la terapia de combinación, 23,8 meses comparados con 18,3 meses ( $p= 0,05$ ) para las mujeres que sólo estaban en la terapia intravenosa.

El segundo<sup>7</sup>, fue un estudio, multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado de fase III, publicado en abril 2005, de moderada calidad.

En este estudio se reclutaron 51 mujeres con cáncer ovárico epitelial primario con estadio IIIB y IIIC FIGO. Todas fueron sometidas a cirugía citorrreductora primaria completa y/o óptima y después a seis ciclos de quimioterapia endovenosa con cisplatino y ciclofosfamida.

De las 51 mujeres, 32 aceptaron ser sometidas a una segunda laparotomía (second-look laparotomy), para reestadiarlas y recibir quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria, y las restantes 19, que rechazaron la relaparotomía, sirvieron como grupo control.

Los dos grupos eran homogéneos por edad, características del tumor y por el tipo de citorrreducción primaria que se llevó a cabo.

Las 32 mujeres fueron reintervenidas 4–8 semanas después de completar el esquema quimioterapéutico estándar y no se encontraron nódulos macroscópicos, aunque en 4 casos se encontró un lavado peritoneal positivo y entre ellos 2 casos con nódulos microscópicos positivos. Todas fueron sometidas en el mismo acto

operatorio a quimioterapia intraperitoneal con cisplatino disuelto en solución fisiológica a 41-43°C, y 3 mujeres fueron excluidas del estudio por problemas técnico-instrumentales a la hora de la administración intraoperatoria.

Ni la tasa de recurrencia, ni la tasa de mortalidad fueron significativas.

### Riesgos y seguridad:

Los inconvenientes principales de la quimioterapia intraperitoneal, antes y/o después de la cirugía, están fundamentalmente asociados a la presencia del catéter intraperitoneal, a las administraciones de la quimioterapia y a los agentes quimioterápicos mismos<sup>8-9</sup>. (Anexo 6)

- El catéter intraperitoneal constituye un cuerpo extraño, incrementando el riesgo de fiebre, infecciones, formación de adherencia intrabdominal que pueden complicar una posible reintervención, de perforaciones de vísceras abdominales y posible suya obstrucción<sup>8</sup>.
- Molestias, dolor abdominal, náuseas y vómitos tras la administración intrabdominal.
- Junto con la quimioterapia intravenosa se incrementan los efectos adversos hematológicos, metabólicos y neurológicos frente a la única administración intravenosa<sup>9</sup>.

La mayoría de los efectos adversos son temporales y fácilmente manejables.

En la quimioterapia intraperitoneal durante el mismo acto quirúrgico no se han encontrado inconvenientes.

### Estudios en marcha

- Intraperitoneal tgDCC-E1 and intravenous paclitaxel in women with platinum-resistant ovarian cancer.
- Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in epithelial ovarian carcinoma.
- Phase II study of gemcitabine hydrochloride and intraperitoneal carboplatin in patients with persistent or recurrent platinum-sensitive ovarian epithelial, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.
- Phase I study of intraperitoneal carboplatin in combination with intravenous docetaxel versus paclitaxel followed by ip paclitaxel in

patients with stage III or IV ovarian epithelial, fallopian tube, or primary peritoneal cavity carcinoma.

- Clinical and pharmacokinetic trial of intra-abdominal irinotecan.



# Aspectos económicos

Estudios de Evaluación económica:

No se localizaron estudios de evaluación económica



# Referencias

- 1) Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-59.
- 2) Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974-9
- 3) Markman M, Walker J L. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer: a review, with a focus on practical aspects of treatment. *J Clin Oncol*. 2006; 24(6): 988-994.
- 4) Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer (FIGO). Edited by F. Pettersson, Vol 21: *Int J Gynecol and Obstet* 1991; 36 (suppl 1): 238-255.
- 5) Jaaback K, Johnson N. Quimioterapia intraperitoneal para el tratamiento inicial del cáncer de ovario epitelial primario (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 2. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
- 6) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA. (Gynecologic Oncology Group). Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354(1): 34-43.
- 7) Gori J, Castano R, Toziano M, Habich D, Staringer J, De Quiros DG, Felci N. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2005; 15(2): 233-9.
- 8) Walker JL, Armstrong DA, Huang DQ et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian or primary peritoneal cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 27-32.
- 9) Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194-3200.
- 10) Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong D et al. Validation of a FACT/GOG Abdominal Discomfort subscale: a Gynecologic Oncology Group Study. *Proc ASCO*; 2005; Abstract 8101.



# Anexos

## Estrategias de búsqueda

### MEDLINE

```
#1 ovarian and ((cancer or tumor? or neoplasm? or carcinoma or malign* or metastas*) in ti)
#2 "Ovarian-Neoplasms"/ drug-therapy, surgery, therapy
#3 #1 or #2
#4 explode "Antineoplastic-Agents"/administration-and-dosage, agonists, antagonists-and-inhibitors, contraindications, poisoning, standards, toxicity, therapeutic-use
#5 "Anticarcinogenic-Agents"/administration-and-dosage, adverse-effects, antagonists-and-inhibitors, contraindications, poisoning, supply-and-distribution, standards, toxicity, therapeutic-use
#6 "Chemotherapy-Cancer-Regional-Perfusion"/adverse-effects, contraindications, methods, standards, trends, utilization
#7 "Antineoplastic-Combined-Chemotherapy Protocols"/administration-and-dosage, adverse-effects, antagonists-and-inhibitors, contraindications, pharmacology, poisoning, standards, toxicity, therapeutic-use
#8 #4 or #5 or #6 or #7
#9 (intra?peritoneal or intra?operative) in ti
#10 "Intraoperative-Care"/all subheadings
#11 "Intraoperative-Period"/all subheadings
#12 "Injections-Intraperitoneal"/all subheadings
#13 #9 or #10 or #11 or #12
#14 #1 and ((#9 and (chemotherapy or chemoperfus?ion or injection or therapy or hyperthermi*)) in ti)
#15 #3 and #8 and #13
#16 #14 or #15
#17 #16 and (PY >= "2005")
```

## EMBASE

- #1. 'antineoplastic agent'/exp
- #2. 'ovary cancer'/exp/dm\_co,dm\_cn,dm\_di,dm\_dm,dm\_dr,  
dm\_dt,dm\_ep,dm\_et,dm\_pc,dm\_rt,dm\_rh,dm\_si,dm\_su,dm\_  
th
- #3. ovarian:ti AND (cancer:ti OR tumor:ti OR  
neoplasm\*:ti OR carcinoma:ti OR malign\*:ti OR  
metastas\*:ti)
- #4. 'chemotherapy'/exp
- #5. #2 OR #3
- #6. #1 OR #4
- #7. intra\*peritoneal:ti OR intra\*operative:ti
- #8. 'intraperitoneal drug administration'/exp/mj
- #9. 'intraoperative period'/exp/mj
- #10. #7 OR #8 OR #9
- #11. #5 AND #6 AND #10
- #12. #3 AND (#10 AND (chemotherapy:ti OR  
chemoperfus\*ion:ti OR injection:ti OR therapy:ti OR  
hyperthermi\*:ti OR chemohyperthermi\*:ti))
- #13. #11 OR #12
- #14. #13 AND [2005-2006]/py

## Estudios analizados

Autor, año y fase	Sujetos	Pauta Intervención	Pauta Control	Mediciones	Resultados (eficacia y seguridad)	
Autor: <b>Armstrong</b> <sup>6</sup> Año: 2006 Fase: III	- GI:205 - GC: 210 <b>Criterios de inclusión</b> - Cáncer ovárico epitelial primitivo, estadio III FIGO - Masa tumoral residual < 1 cm después cirugía primaria - Función hematológica, renal y hepática adecuada - GOG <i>Performance Status</i> desde 0 a 2	<b>Esquema quimioterápico administrado</b> cada tres semanas por seis ciclos: - Paclitaxel 135 mg/m2 i.v. (día 1) - Cisplatino 100mg/m2 i.p. (día 2) - Paclitaxel 60mg/m2 i.p. en dos litros de suero fisiológico a 42°C (día 8)	<b>Esquema quimioterápico administrado</b> cada tres semanas por seis ciclos: - Paclitaxel 135 mg/m2 i.v. (día 1) - Cisplatino 75 mg/m2 i.v. (día 2)	<b>Medida Principal</b> - Supervivencia Global - Supervivencia libre de enfermedad <b>Medida Secundaria</b> - RR de supervivencia - RR de recurrencia - Calidad de vida con escala FACT-O	<b>GI</b> <b>Supervivencia Global:</b> 65,6 meses <b>Supervivencia libre de enfermedad:</b> 23,8 meses <b>Riesgo Relativo (RR) de supervivencia:</b> 0,77 <b>Riesgo Relativo (RR) de recurrencia:</b> 0,73	<b>GC</b> <b>Supervivencia Global:</b> 49,7 meses <b>Supervivencia libre de enfermedad:</b> 18,3 meses <b>Riesgo Relativo (RR) de supervivencia:</b> 0,80 <b>Riesgo Relativo (RR) de recurrencia:</b> 0,75
Autor: <b>Gori</b> <sup>7</sup> Año: 2005 Fase: III	- GI:29 - GC: 19 <b>Criterios de inclusión</b> - Cáncer ovarico epitelial primitivo, estadio IIIB - IIIC FIGO - Masa tumoral residual < 2 cm después cirugía primaria	6 ciclos de quimioterapia i.v.: - Cisplatino 75-100 mg/m2 i.v. - Ciclofosfamida 600 mg/m2 i.v. Despues 4 – 8 semanas de quimioterapia sistémica: - <i>Second-look surgery</i> + cisplatino 100 mg/ m2 i.p. a 41-43°C	6 ciclos de quimioterapia i.v.: - Cisplatino 75-100 mg/m2 i.v. - Ciclofosfamida 600 mg/m2 i.v.	<b>Medida Principal</b> - Supervivencia Global <b>Medida Secundaria</b> - Tasa de mortalidad - Recurrencia	<b>GI</b> <b>Supervivencia Global:</b> 64,4 meses <b>Tasa de mortalidad:</b> 44,8% <b>Recurrencia:</b> 68,9 meses	<b>GC</b> <b>Supervivencia Global:</b> 60,1 meses <b>Tasa de mortalidad:</b> 57,9% <b>Recurrencia:</b> 63,1 meses

## Estadios

Los estadios que se describen a continuación son las estadios patológicas, no las estadios clínicas (exámenes físicos y estudios por imágenes). Éstas se determinan según el informe patológico que indica los hallazgos de su cirugía<sup>4</sup>.

**Sistema FIGO** (International Federation of Gynecologists and Obstetricians)

- **Estadio I:** el cáncer continúa dentro del ovario (o ovarios).
- **Estadio IA:** el cáncer se originó en un ovario, y no se ha propagado a la superficie externa del ovario. No se encontraron células cancerosas en los análisis de laboratorio de los lavados del abdomen y la pelvis.
- **Estadio IB:** el cáncer se originó en los dos ovarios sin propagación a sus superficies externas. No se encontraron células cancerosas en los análisis de laboratorio de los lavados del abdomen y la pelvis.
- **Estadio IC:** el cáncer está presente en uno o ambos ovarios, y una o más de las siguientes características está presente:
  - El cáncer se encuentra en la superficie externa de al menos uno de los ovarios.
  - En el caso de los tumores *quisticos*, la *cápsula* (la pared externa del tumor) se rompió.
  - Mediante los análisis de laboratorio se encontraron células cancerosas en el líquido o lavados del abdomen.
  
- **Estadio II:** el cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios y ha afectado otros órganos dentro de la pelvis (como el útero, trompas de Falopio, vejiga, colon sigmoide o el recto).
- **Estadio IIA:** el cáncer se ha propagado, o crecido, al útero, o a las trompas de Falopio o a ambos. No se encontraron células cancerosas en los análisis de laboratorio de los lavados del abdomen.
- **Estadio IIB:** el cáncer se ha propagado, o crecido, a los órganos cercanos a la pelvis, como la vejiga, el colon sigmoide o el recto. No se encontraron células cancerosas en los análisis de laboratorio del líquido del abdomen.
- **Estadio IIC:** el cáncer se ha propagado, o crecido, a los órganos pélvicos como en los estadios IIA o IIB, y se encontraron células cancerosas en los análisis de laboratorio de los lavados o el líquido del abdomen.



- **Estadio III:** el cáncer está afectando uno o ambos ovarios, y una o ambas de las siguientes características está presente:
  - El cáncer se ha propagado más allá de la pelvis a la membrana que recubre al abdomen.
  - El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos.
- **Estadio IIIA:** durante la operación para la clasificación por estadios, el cirujano puede ver el cáncer que está afectando al ovario o los ovarios, pero no puede ver otras áreas con la enfermedad fuera de los ovarios. Sin embargo, cuando se examinan las biopsias bajo el microscopio, se detectan depósitos diminutos de cáncer en la membrana que recubre el abdomen. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos.
- **Estadio IIIB:** se detecta cáncer en uno o ambos ovarios, y se detectan en el abdomen depósitos de cáncer lo suficientemente grandes como para que el cirujano los vea, pero más pequeños de 2 cm de diámetro (aproximadamente 3/4 de pulgada). El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos.
- **Estadio IIIC:** el cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios, y una o ambas de las siguientes características está presente:
  - El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos.
  - Se detectan en el abdomen depósitos de cáncer mayores de 2 cm de diámetro (aproximadamente 3/4 de pulgada).
- **Estadio IV:** esta es la estadio más avanzada del cáncer del ovario. El cáncer se ha propagado a áreas distantes, como al interior del hígado (el exterior puede seguir siendo estadio III), a los pulmones o a otros órganos localizados fuera de la pelvis o el abdomen. La detección de células cancerosas ováricas en el líquido pleural (alrededor de los pulmones) constituye también una prueba de que la enfermedad se encuentra en estadio IV.
- **Cáncer recurrente del ovario:** la enfermedad ha recurrido después de finalizado el tratamiento.

## Tasas de supervivencia

Los números a continuación provienen del Centro Nacional de Datos de la “American Collage of Surgenos” y están basados en pacientes diagnosticados desde 1995 hasta 1998

<b>Estadio</b>	<b>Tasa relativa de supervivencia a 5 años</b>
IA	92.7%
IB	85.4%
IC	84.7%
IIA	78.6%
IIB	72.4%
IIC	64.4%
IIIA	50.8%
IIIB	42.4%
IIIC	31.5%
IV	17.5%

*Tasa relativa de supervivencia a 5 años por etapas según clasificación FIGO*

## Calidad de vida

	Grupo terapia intravenosa		Grupo terapia intraperitoneal		Diferencia principales (95% CI)	p
	Pacientes	Puntuación	Pacientes	Puntuación		
<b>Antes cuarto ciclo</b>	172	114,7±18,6	148	103,3±19,2	8,9 (5,3 a 12,5)	<0,001
<b>3-6 semanas después del sexto ciclo</b>	171	118,4±18,6	148	110,5±21,0	5,2 (1,3 a 9,1)	0,009
<b>12 meses después del sexto ciclo</b>	140	127,2±19,1	139	125,5±19,2	1,2 (5,1 a 2,8)	0,56

Puntuación de la calidad de vida con escala FACT-O<sup>10</sup> (Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian). en el grupo intervención y control.

## Efectos adversos

Efectos adversos	Nº de estudios	Nº de participantes	Tamaño del efecto (RR [IC 95%])
<b>Anemia</b>	4	812	0,97 [0,74 - 1,26]
<b>Trombocitopenia</b>	7	1779	1,16 [0,33 - 4,06]
<b>Leucopenia</b>	7	1779	0,94 [0,75 - 1,19]
<b>Fiebre</b>	4	1503	1,92 [1,20 - 3,06]
<b>Fatiga</b>	2	877	3,63 [1,95 - 6,74]
<b>Eventos Gastrointestinales</b>	4	1045	1,60 [1,13 - 2,25]
<b>Infección</b>	2	877	2,78 [1,60 - 4,82]
<b>Metabólicos</b>	2	877	4,38 [2,68 - 7,15]
<b>Neurológicos</b>	5	1571	1,19 [0,64 - 2,21]
<b>Dolor</b>	2	941	8,13 [4,11 - 16,1]

*Resumen de los principales efectos adversos de grado 3-4 de los estudios incluidos en el metanálisis 1 (terapia intraperitoneal versus terapia intravenosa).*





# Intraperitoneal chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer

The translation of this report is focused just on its contents. The charts, graphics and bibliography should be looked-up on in the Spanish version









# Table of contents

Key points .....	37
Description of the technology.....	39
Clinical features .....	41
Efficacy, effectiveness and safety.....	43
Economic issues.....	47



# Key points

- 65% of women presenting with ovarian cancer are diagnosed at advanced stages of the disease – III and IV, according to the FIGO classification. Recommended treatment demands primary surgery for diagnosis, staging and cytoreduction (i.e. removal of tumour mass), followed by intravenous chemotherapy using platinum and taxane. The relative survival rate at five years for Stage III is 35% and 17.5% for Stage IV.
- Chemotherapy can be delivered intravenously - by insertion of a needle into one of the body's veins – or intraperitoneally, by implanting an intra-abdominal catheter surgically, enabling a free flow of fluid through it. With intraperitoneal delivery, chemotherapy agents are dissolved in two litres of physiological solution for perfusion into the abdominal cavity at a temperature of 42°C.
- One systematic review and three Phase III clinical trials of good quality have been identified.
- According to these studies, women receiving a combination of intravenous and intraperitoneal chemotherapy attained average survival rates of sixteen months (21%), i.e. longer than those who received intravenous chemotherapy alone. In addition, it was found that disease-free periods were longer for patients in the intraperitoneal group.
- The intraperitoneal group reported lower quality of life during and shortly after chemotherapy administration. However, when assessing quality of life one year after treatment was initiated, the results were similar for both groups.
- The most significant drawbacks noted for intraperitoneal delivery are ascribed to catheter usage, and include fever, infection, pain, blockades, catheter fluid leakages, intestinal perforation and fistulae. These problems may be curbed by using a single-use catheter and catheter systems such as Tenckhoff, Puerto-A-Cath or BradPort.



# Description of the technology

## Name of the Technology:

Intraperitoneal chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer.

## Description of the Technology:

Hyperthermal intraperitoneal chemotherapy is an alternative to intravenous administration (conventional therapy) of anti-neoplastic medication. In this technique, drugs are dissolved in roughly two litres of saline or physiological solution at a temperature of 42° C. The solution can be perfused directly into the abdominal cavity at different times; either during surgery (**intraoperative**), before surgery (**neoadjuvant**) and/or after cytoreductive surgery (**adjuvant**), requiring prior surgical implant of a flexible catheter.

As well as the various chemotherapy approaches analysed in this study, the treatment of choice in advanced epithelial ovarian cancer (Stages III and IV, FIGO) is primary surgery to perform diagnosis, staging and to achieve optimal cytoreduction<sup>1</sup>. The aim of cytoreductive surgery is to remove as much of the visible tumour mass as possible (“debulking”). For cytoreductive surgery to be considered “optimal”, only one centimetre of residual tumour should remain<sup>2</sup>.

A number of studies have been conducted in an attempt to validate intraperitoneal chemotherapy for primary and/or secondary peritoneal carcinomatosis. The primary advantages of this technique are<sup>3</sup>:

1. Uniform distribution of medication in the entire abdomen and pelvic surface.
2. Exposure to drug dosage is direct, higher, and more prolonged.
3. Reduced nausea and vomiting compared with endovenous infusion.
4. Heat by itself has an antitumoral effect, increasing cytotoxicity while assisting in the penetration of medication into target tissue.

## Development Status of the Technology:

EMERGING

## Alternative Technologies:

### *Current:*

- Surgery; intravenous chemotherapy; Radiotherapy.

### *Experimental:*

- Radiocolloids; gene therapy; biological treatment; radioisotopes; vascular growth factors; immunomodulating drugs; metalloproteinase inhibitors; radiolabelled monoclonal antibodies.



# Clinical features

Type of Technology:

THERAPEUTICAL

Scope for application of the Technology:

HOSPITAL SETTING

Indications:

ADVANCED PRIMARY EPITHELIAL OVARIAN CANCER  
(*FIGO STAGE III & IV AND RECURRING CANCER*)

Number of patients:

Although this is the fourth most frequent cancer in gynaecological oncology – after breast, endometrial and cervix cancers – it still ranks as the first cause of death. This is due to the enormous difficulty in achieving early diagnosis. As a result, 65% of patients are diagnosed when the disease has already reached advanced stages – III and IV according to the FIGO classification<sup>4</sup> (see Appendix 3).

According to the Cancer Registry in Granada, between 1998 and 2000, the incidence of ovarian cancer – estimate per 100,000 inhabitants – was 13.2, assuming that 156 new cases were detected over that period of time. The standard rate for the world population is 9.0. According to the Andalusian Oncology Plan, mortality estimates for 1999 stood at 6.4 per 100,000 inhabitants, and the Andalusian Unit for Vital Statistics estimates five-year survival rates of 31%.

Appendix 4 shows survival rates by stages, according to the National Data Centre of the American College of Surgeons. This classification is highly significant because prognosis for ovarian carcinoma varies greatly, and different treatment options apply, depending on the stage of the disease at the time of diagnosis.



# Efficacy, effectiveness and safety

Clinical effectiveness:

## **Systematic reviews:**

A Cochrane systematic review<sup>5</sup>, published in February 2006, was identified. The review, of good quality, includes eight, very relevant randomised clinical trials, four of which are multi-centre studies.

Overall, the trials assessed 1,819 women diagnosed with primary epithelial ovarian cancer, following primary cytoreductive surgery. Six trials included Stage III tumours; one covered stages IIC to IV, and another stages II to IV.

All trials compared standard intravenous chemotherapy with chemotherapy that included intraperitoneal delivery.

This review established the benefits of intraperitoneal chemotherapy together with intravenous delivery, as opposed to intravenous chemotherapy alone. Women were less likely to die if they received intravenous chemotherapy together with an intraperitoneal component (hazard ratio [HR] = 0.79; 95% CI: 0.70 – 0.90). Disease-free periods were significantly higher (hazard ratio [HR] 0.79; 95% CI: 0.69 – 0.90) for the intraperitoneal chemotherapy group.

However, the possibility of catheter-related complications should not be overlooked. In addition, intraperitoneal delivery could lead to greater gastrointestinal toxicity than intravenous administration, albeit with lower systemic toxicity.

This meta-analysis does not assess optimum dosage, delivery route or timing of administration.

## **Clinical trial:**

Two clinical trials have been identified<sup>6-7</sup>.

The first<sup>6</sup>, conducted by the Southwest Oncology Group and the Gynaecologic Oncology Group (GOG), published in January 2006, was a Phase III randomised trial, of moderate quality.

This trial recruited 429 women presenting with ovarian cancer. The study only included those with FIGO Stage III carcinoma, confirmed after primary surgery, and with less than 1 cm of residual tumour (i.e. optimal cytoreductive surgery). Of the 429 women, 415 were randomly allocated to two groups. One arm received standard intravenous chemotherapy with paclitaxel and cisplatin,

and the other a combination of drugs – intravenous and intraperitoneal paclitaxel together with intraperitoneal cisplatin at higher dosages than those administered to the intravenous-only group. Six treatment cycles were scheduled for both groups, for delivery roughly every three weeks. Only 42% of patients in the intraperitoneal group completed the six intraperitoneal therapy cycles, although the majority (83%) completed the intravenous chemotherapy regimen. According to researchers, the most common reasons for discontinuation of intraperitoneal therapy have to do with catheter use. Quality of life was assessed on four occasions – at study base-line, before the fourth cycle, three to six weeks after the sixth cycle and twelve months after the sixth cycle – using the FACT-O score (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian). The intraperitoneal group reported lower quality of life during and shortly after chemotherapy administration. However, outcomes were similar for both groups when quality of life was assessed a year after therapy was initiated (Appendix 5).

Average survival was sixteen months longer for women who received intraperitoneal therapy. According to researchers, while it is true that women who received intravenous chemotherapy achieved average survival of 49.7 months, women in the combined therapy group attained average survival of 65.6 months ( $p=0.03$ ). The study determined that the average time that elapsed before disease recurrence was also longer for women receiving combined therapy – 23.8 months compared with 18.3 ( $p=0.05$ ) for patients on intravenous therapy alone.

The second trial<sup>7</sup> was a Phase III, non-randomised, multi-centre prospective study published in April 2005, and judged of moderate quality.

This study recruited 51 women presenting with primary epithelial ovarian cancer at FIGO stages IIIB and IIIC. They had all undergone complete and/or optimal primary cytoreductive surgery, and subsequently received six endovenous chemotherapy cycles with cisplatin and cyclophosphamide.

Of the 51 women, 32 consented to a second-look laparotomy for re-staging, and accepted administration of hyperthermal intraoperative intraperitoneal chemotherapy. The remaining 19, who refused relaparotomy, were included in the control group.

Both groups were similar, in terms of age, tumour characteristics and the type of primary cytoreduction performed.

All 32 women underwent revision surgery four to eight weeks after completion of the standard chemotherapy regimen and no macroscopic nodes were detected. However, four cases showed positive peritoneal washing and of these, two showed positive microscopic nodes. They all received intraoperative intraperitoneal chemotherapy based on cisplatin dissolved in a physiological solution at 41-43°C. Three patients were excluded from the study for technical-instrumental problems that arose during intraoperative delivery.

Neither recurrence nor mortality rates were noteworthy.

## Risks and safety:

The main drawbacks of intraperitoneal chemotherapy before and/or after surgery are essentially associated to the presence of an intraperitoneal catheter, to chemotherapy delivery and to the chemotherapy agents themselves<sup>8-9</sup>. (Appendix 6)

- 1) An intraperitoneal catheter is a foreign body, increasing the risk of fever, infections, formation of intra-abdominal adhesences which may complicate further surgery, perforation of abdominal viscera, and its possible obstruction<sup>8</sup>
- 2) Discomfort, abdominal pain, nausea and vomiting following intra-abdominal administration.
- 3) With intravenous chemotherapy, there was an increase in haematological, metabolic and neurological adverse effects as opposed to intravenous delivery alone<sup>9</sup>

Most of the adverse effects are temporary in nature and easily managed. No drawbacks were identified with intraoperative intraperitoneal chemotherapy.

## Trials underway

- Intraperitoneal tgDCC-E1 and intravenous paclitaxel in women with platinum-resistant ovarian cancer.
- Intraperitoneal hyperthermal chemotherapy in epithelial ovarian carcinoma.
- Phase II study of gemcitabine hydrochloride and intraperitoneal carboplatin in patients with persistent or recurrent platinum-sensitive ovarian epithelial, primary peritoneal, or Fallopian tube cancer.
- Phase I study of intraperitoneal carboplatin in combination with intravenous docetaxel versus paclitaxel followed by ip paclitaxel in patients with stage III or IV ovarian epithelial, Fallopian tube, or primary peritoneal cavity carcinoma.
- Clinical and pharmacokinetic trial of intra-abdominal irinotecan.



# Economic issues

No economic assessment studies were identified.

