

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL EN CANCER DE OVARIO AVANZADO. REPORTE DE 11 AÑOS DE EXPERIENCIA.

AUTOR: Habich D, García Balcarce TM, Bianchi FL, Ramilo TP, Codoni MJ, Tamburelli M, Gomez Abuin G, Castaño RE, Gori JR.

Servicio de Ginecología del Hospital Alemán de Buenos Aires

RESUMEN

Introducción: La sobrevida de las pacientes con carcinoma avanzado de ovario depende principalmente del resultado de la cirugía de citorreducción primaria y posteriormente de la respuesta a la quimioterapia basada en platino. A pesar de los buenos resultados iniciales logrados, aproximadamente el 75% de las pacientes presentan recurrencias de la enfermedad, habitualmente en los dos primeros años posteriores a la cirugía. Generalmente la enfermedad recae dentro de la cavidad peritoneal. La aplicación de quimioterapia intraperitoneal (QIP) ha demostrado lograr periodos de sobrevida más prolongados, pero su uso se ha visto dificultado por la toxicidad y complejidad de su aplicación. Reportamos la experiencia con QIP del Grupo de Ginecología Oncológica del Hospital Alemán.

Materiales y Métodos: se realizó un estudio observacional retrospectivo primario tomando 76 pacientes operadas en el Servicio de Ginecología del Hospital Alemán con diagnóstico de carcinoma de ovario a quienes se les colocó catéter intraperitoneal entre 1 de Enero de 2006 y el 31 de Diciembre de 2016.

De las 76 pacientes, en el 88,1% se logró citorreducción completa u óptima, se excluyeron del análisis a las 9 pacientes que no lograron esta condición. Para el análisis se excluyeron a aquellas pacientes que por diversas causas extramedicas (cobertura medica, pacientes extranjeras, negativa de la paciente) no fueron sometidas a la modalidad intraperitoneal (22 pacientes) luego de la cirugía. De las 45 restantes se excluyeron a las pacientes con estadios FIGO Ic (6 pacientes) y los estadios IV (2 pacientes).

El seguimiento promedio fue de 43,5 meses (10 – 109,4) considerándose perdida del mismo a aquellas pacientes con más de un año de ausencia desde el último contacto (3 casos). Se estableció como seguimiento mínimo 6 meses, excluyendo a aquellas pacientes que finalizaron el tratamiento primario (cirugía + quimioterapia) luego del 31 de Diciembre de 2016.

En todas las pacientes el acceso intraperitoneal utilizado fue un puerto de titanio con catéter siliconado de luz simple Chemosite 9Fr (Medtronic™). Se evaluaron toxicidad, complicaciones de catéter, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG).

Resultados: se incluyeron 37 pacientes. La edad promedio fue 56,4 años (32 - 74). El 86,4% de las pacientes fueron citorreducciones completas, el 13,6% restante óptimas (enfermedad residual menor a 1 cm). El 42% de las cirugías incluyeron resección intestinal con anastomosis término-terminal. El 83,6% de las pacientes completaron el esquema de QIP planeado (183 ciclos planeados y 153 realizados).

Se detectó una toxicidad G3 en el 50% de las pacientes y en 9 casos se debió suspender la modalidad intraperitoneal (1 infección del Port intraperitoneal, 5 nefrotoxicidad, 3 dolor abdominal). Se detectaron 5 complicaciones del catéter (solo una requirió suspender el tratamiento).

Con un seguimiento promedio de 43,5 meses la SLE promedio en meses fue de 36,8 y la SG fue de 43,5 meses. En el período estudiado la proporción de supervivencia fue del 75,6% (28 de 37 pacientes permanecieron vivas). La proporción de pacientes libres de recaída en el período analizado fue del 54% (20 de 37 pacientes libres de recaídas).

Se analizó la SLE y SG de las pacientes hasta Junio de 2012 (19 pacientes) con el fin de valorar el impacto de la QIP a lo largo de un seguimiento de 5 años. En este subgrupo el PLE fue de 49,6 meses y la SG de 59,1 meses.

Conclusión: el esquema de QIP ha demostrado una alta tasa de finalización del tratamiento con una aceptable incidencia de eventos adversos. Los catéteres intraperitoneales utilizados y su manejo por equipos especializados han evitado que este elemento constituya uno de los principales factores para discontinuar la QIP. Tanto el PLE como la SG alcanzados en esta serie confirman a la QIP como la modalidad con mayor éxito luego de una citorreducción completa u óptima.

INTRODUCCION:

El carcinoma epitelial del ovario es una entidad que se destaca por un desarrollo que inicialmente es indolente, evadiendo la detección precoz, generando que en el 75% de los casos se diagnostique en estadios avanzados, habitualmente con compromiso peritoneal y del abdomen superior.

Su sobrevida es aproximadamente del 30% a los 5 años en mayores de 65 años.

A diferencia de otras neoplasias el cáncer de ovario no está circunscrito a un órgano determinado, sino que su presentación y vía de diseminación obligan a renombrarlo como Carcinoma de Ovario, trompa y peritoneo. Dado el patrón metastásico a través de un tejido difuso como lo es el peritoneo, su estadificación mediante el TNM no siempre se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad.

Hasta la fecha sabemos que el tratamiento del carcinoma de ovario, peritoneo y trompa consiste en la combinación de cirugía de citorreducción y quimioterapia basada en platino ¹⁻².

La cirugía del cáncer de ovario y su esfuerzo por no dejar enfermedad residual macroscópica es el factor pronóstico independiente más importante en términos de sobrevida global (SG) y periodo libre de enfermedad (PLE), es por esta razón que el equipo tratante debe ser idóneo en resear las localizaciones diversas que esta patología presenta.

El beneficio de la quimioterapia endovenosa (QEV) basada en platino como adyuvante a una cirugía de citorreducción completa ha sido el estándar en las últimas décadas. Sin embargo la modalidad de administración de la quimioterapia ha cambiado el paradigma.

La modalidad de quimioterapia intraperitoneal (QIP) en cáncer de ovario no es una novedad, ha sido utilizada desde hace más de 40 años. Ha sido evaluada con múltiples drogas quedando como estándar el cisplatino.

La QIP es una modalidad que presenta su mejor escenario en la paciente sin enfermedad residual, o ésta debe ser inferior a 1 cm ya que las moléculas citotóxicas no penetran a más de 5 mm de profundidad en los tejidos expuestos.

La aplicación del cisplatino IP tiene su beneficio fundamentado en la importante diferencia de concentraciones alcanzadas con respecto a la administrada por vía endovenosa, logrando un efecto citotóxico mayor y por más tiempo en la cavidad abdominal ³⁻⁸.

La evidencia que sustenta el uso de QIP ha ido creciendo, sus primeras apariciones fueron en trabajos randomizados con un número de pacientes pequeño y sin casos controles,

hasta que finalmente se publicaron tres trabajos que avalaron la aplicación de esta modalidad en forma sistemática. Estos son los publicados por Alberts, Markman y Armstrong^{9, 18, 21}.

Desde el año 2006 en nuestra institución se ofrece el esquema de quimioterapia intraperitoneal para el tratamiento de las pacientes con estadios II y III de carcinoma ovárico en quienes se logró una citorreducción primaria completa u óptima (lesión residual menor a 1 cm), siguiendo la recomendación realizada ese mismo año por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos¹⁴.

Nuestro objetivo primario es presentar los resultados en términos SG y PLE de las pacientes incluidas en el protocolo de QIP luego de haber sido sometidas a citorreducción completa u óptima. Como objetivo secundario se analizan las variables que puedan impactar en el resultado del primer objetivo; estadio FIGO, número de ciclos completados y extensión de la cirugía.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio observacional prospectivo en el cual se analizó SG y PLE en aquellas pacientes tratadas por cáncer de ovario, peritoneo y trompa en estadios II y III (incluyendo todos sus subestadios) con citorreducción primaria completa u óptima (enfermedad residual < 1 cm), en el Hospital Alemán de Buenos Aires, durante el período comprendido entre el 1 de Enero de 2006 y el 31 de Diciembre de 2016.

El 97,3% de las pacientes fueron abordadas por vía laparotómica evaluando minuciosamente la cavidad peritoneal, en un solo caso se realizó la citorreducción completa por vía laparoscópica. En el mismo acto quirúrgico se colocó el catéter intraperitoneal.

El catéter intraperitoneal utilizado fue de 9 French de luz simple siliconado (ChemoSite, Medtronic™), realizando un bolsillo subcutáneo a nivel del reborde costal y línea medioclavicular izquierda para la colocación del puerto de titanio y realizando un trayecto subcutáneo para el catéter siliconado, ingresando este último a la cavidad peritoneal aproximadamente 5 cm por debajo y lateral al ombligo, y dejando una longitud del catéter libre en el abdomen de unos 10 cm aproximadamente. El puerto de titanio fue fijado a la aponeurosis subyacente con tres puntos simple de sutura de reabsorción lenta, para facilitar su retiro al finalizar el tratamiento. Previo a la finalización del acto operatorio se realizó el lavado

del sistema de aplicación IP con solución fisiológica heparinizada, para evitar la oclusión del catéter.

A lo largo del desarrollo del protocolo el esquema de QIP ha sido modificado. Inicialmente el esquema incluía 2 ciclos por vía endovenosa y 4 ciclos por vía intraperitoneal. A partir de Junio de 2013 se comenzó a programar la totalidad de los ciclos (6) en forma intraperitoneal.

Ciclo EV: Paclitaxel 135mg/m² en infusión de 3hs y Carboplatino AUC 6 en día 1.

Ciclo IP: Paclitaxel EV 135mg/m² en día 1 (infusión de 3hs), Cisplatino IP 75mg/m² en día 2 y Paclitaxel IP 60mg/m² en día 8.

La aplicación de las drogas en forma IP se realizó mediante la instilación por el catéter inicialmente de 1000cc de Solución Fisiológica a temperatura ambiente continuado por otros 1000cc conteniendo el agente antineoplásico. La infusión se realizó por simple gravedad, estando explícitamente contraindicado el uso de bombas de infusión continua. El procedimiento completo se logró generalmente en el término de 3 horas, y en la hora posterior a la finalización de la infusión se realizaron cambios de decúbito cada 15 minutos para facilitar la distribución homogénea del volumen de dilución. Para más detalles de la aplicación de los ciclos de QIP ver el Apéndice.

Tanto los datos de seguimiento clínico, los protocolos quirúrgicos y la aplicación de quimioterapia fueron obtenidos de la historia clínica informatizada de la Institución, siendo cargados en una base de datos específica desde su inicio tanto por Ginecólogos Oncólogos como por Oncólogos Clínicos.

Se consignaron los motivos para discontinuar los ciclos de quimioterapia y fueron categorizados según su relación con el catéter, la infusión o la quimioterapia.

Se evaluaron toxicidad, complicaciones de catéter, sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG).

El análisis de las variables se llevó a cabo en el área de estadística del Instituto de Oncológica del Hospital Alemán, considerando como datos estadísticamente significativos aquellos con una P igual o menor a 0.05. Se calcularon curvas de Kaplan-Meier para evaluar sobrevida y las comparaciones entre las variables analizadas se llevaron a cabo utilizando la prueba de rangos logarítmicos (Log-rank test) utilizando XStat Software™.

RESULTADOS

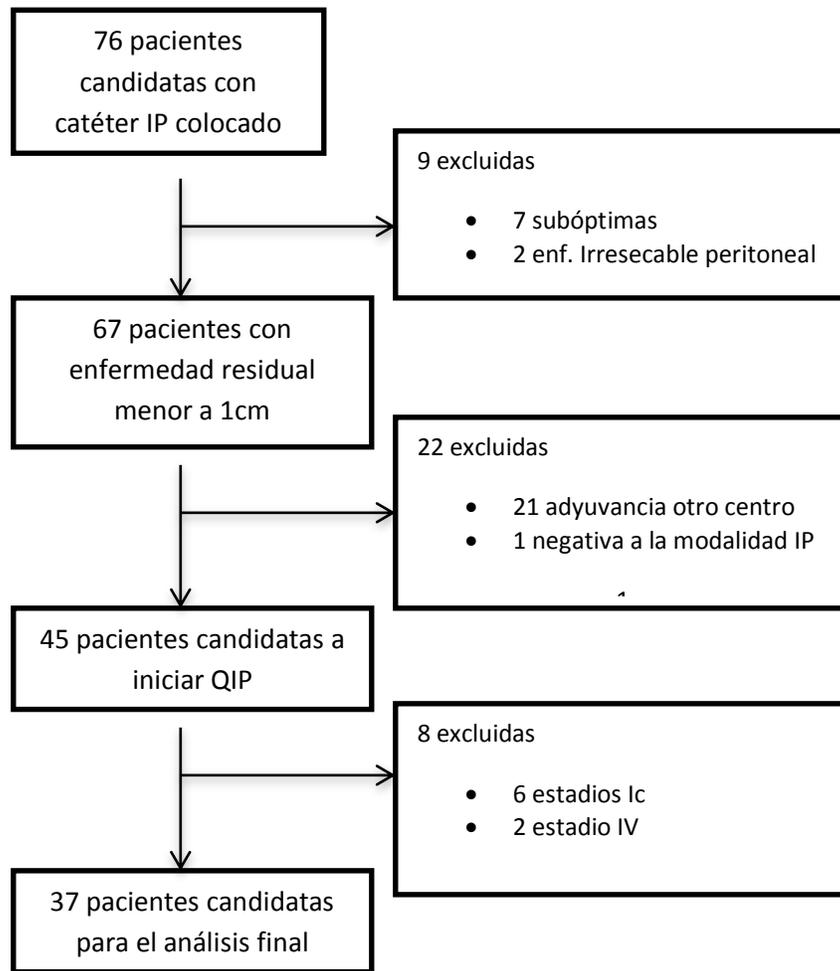
Características de la selección

Para el estudio fueron inicialmente elegibles 76 pacientes operadas en el Servicio de Ginecología del Hospital Alemán con diagnóstico de carcinoma de ovario a quienes se les colocó catéter intraperitoneal entre 1 de Enero de 2006 y el 31 de Diciembre de 2016.

De las 76 pacientes, en el 88,1% se realizó citorreducción completa u óptima, se excluyeron del análisis a las 9 pacientes que no lograron esta condición. Para el análisis se excluyeron a aquellas pacientes que por diversas causas extramédicas (cobertura médica, pacientes extranjeras, negativa a la modalidad QIP) no fueron sometidas a la modalidad intraperitoneal (22 pacientes) luego de la cirugía (cuadro 1). De las 45 restantes se excluyeron las pacientes con estadios FIGO Ic (6 pacientes) y los estadios IV (2 pacientes).

Características de las pacientes

Las características de las pacientes incluídas en el estudio se detallan en la tabla 1. La edad de las pacientes analizadas fue de entre 32 a 74 años con un promedio de 56,4 años. El Índice de Masa Corporal promedio fue de 25,8 (rango de 19 a 38).



Cuadro 1. Selección de la cohorte estudiada.

Características de la enfermedad:

La distribución de los estadios FIGO de la enfermedad fue: Estadios IIa 2 pacientes (5,4%), IIb 6 (16,2%), IIIa 3 (8,1%), IIIb 8 (21,6%) y IIIc 18 (48.6%).

La Histología se distribuyó de la siguiente manera: Seroso papilar 31 casos (83,7%), Mucinoso 2 (5,4%), Células Claras 2 (5,4%), Endometroide 2 (5,4%).

Características de las pacientes	
Edad	56,4 (32-74)
IMC, Kg/m2	25,8 (19-38)
Estadio FIGO	
Ila	2 (5.5%)
Ilb	6 (16.2%)
IIla	3 (8.1%)
IIlb	8 (21.6%)
IIlc	18 (48.6%)
Histología	
SP	31 (83.7%)
M	2 (5.4%)
CC	2 (5.4%)
En	2 (5.4%)
Citorreducción	
Completa	32 (86.4%)
Óptima	5 (13.6%)
SP: Serosopapilar; M: Mucinoso; CC: Células Claras; Endometroide; IMC: Índice de masa corporal	

Tabla 1. Características de las pacientes, estadios, citorreducción y tipo histológico.

Características de la cirugía

Se logró citorreducción completa (ausencia de lesión residual macroscópica) en el 86.4% de los casos (32 pacientes) y óptima en 5 casos. El 42% de los casos requirió resección intestinal para lograr la citorreducción, realizando re-anastomosis término-terminal con sutura mecánica, en ningún caso de la cohorte estudiada se requirió ileostomía en asa de protección.

Se llevó a cabo cirugía del abdomen superior en 12 pacientes (32 %) esto implicó; esplenectomía y/o desperitonización subdiafragmática y/o resección de metástasis superficiales hepáticas. En la figura 1 se detallan la distribución del tipo de citorreducción según estadio.

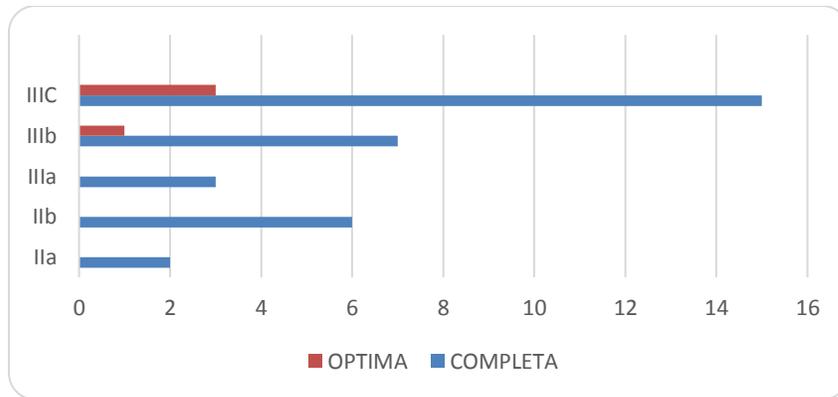


Fig.1 Distribución del tipo de citorreducción según estadio.

Características del tratamiento QIP

Se colocó el catéter IP en la cirugía primaria en el 100% de los casos. El 83,6% de las pacientes completaron el esquema de QIP planeado (183 ciclos planeados y 153 realizados). La tasa de realización de los ciclos de QIP planeados fue del 88% cuando el esquema administrado era 2 ciclos QEV – 4 ciclos QIP y del 79,6% con el esquema 6 ciclos QIP.

Se detectó una toxicidad G3 en el 50% de las pacientes y en 9 casos se debió suspender la modalidad intraperitoneal (1 infección del Port intraperitoneal, 5 nefrotoxicidad, 3 dolor abdominal). Se detectaron 5 complicaciones del catéter (sólo una requirió suspender el tratamiento).

La distribución de las complicaciones del catéter fueron; 3 rotaciones del puerto de titanio requiriendo su recolocación en el lado opuesto por abordaje laparoscópico, una infección del sitio que requirió su remoción y 1 caso de exteriorización de su tubuladura por vagina que requirió su extracción y recolocación.

Seguimiento

El seguimiento promedio fue de 43,5 meses (10 a 109) considerándose pérdida del mismo a aquellas pacientes con más de un año de ausencia desde el último contacto (3 casos). Se estableció como seguimiento mínimo 6 meses, excluyendo a aquellas pacientes que finalizaron el tratamiento primario (cirugía + quimioterapia) luego del 31 de Diciembre de 2016.

Sobrevida Global y Periodo libre de enfermedad

Se consideró periodo libre de enfermedad al comprendido entre el día de la citorreducción y la fecha en el que se detectó recaída tanto en forma clínica y/o en imágenes (TAC, PET o RMN). Sobrevida global se considera el periodo abarcado entre el día de la cirugía y el último contacto con la paciente. El PLE promedio fue de 36,8 meses (6,7 – 109,7) y la SG fue de 43,5 meses (10 – 109,4).

En el periodo estudiado, la proporción de supervivencia fue del 75,6% (28 de 37 pacientes permanecen vivas). La proporción de pacientes libres de recaída en el periodo analizado fue del 55% (17 de 37 pacientes recaídas) Fig. 2 A y B.

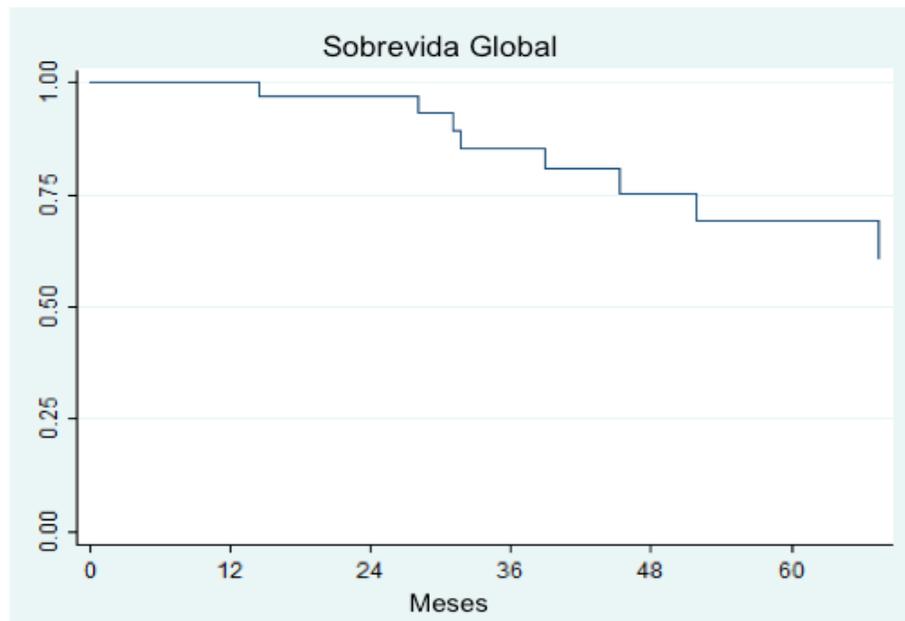


Fig. 2-A. Análisis estadístico de SG mediante curvas de Kaplan-Meier.

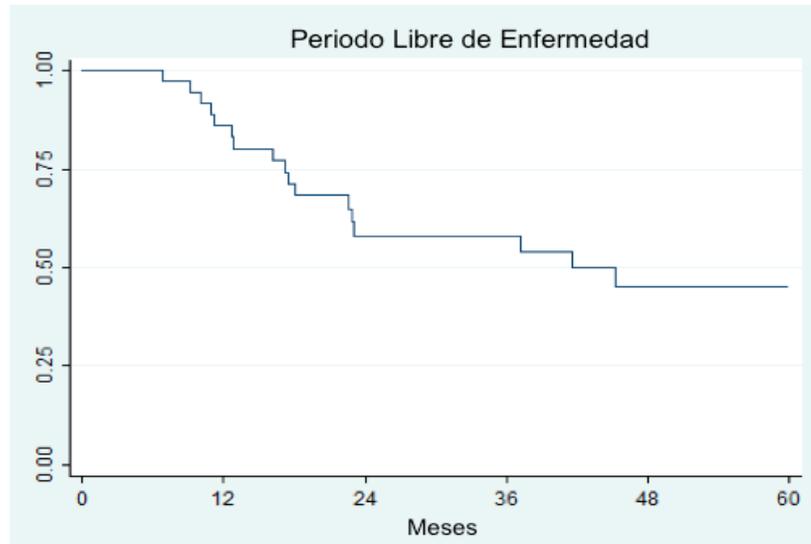


Fig. 2-B. Análisis estadístico de PLE mediante curvas de Kaplan-Meier.

Se analizaron la SLE y SG de las pacientes hasta Junio de 2012 (19 pacientes) con el fin de valorar el impacto de la QIP a lo largo de un seguimiento de 5 años. En este subgrupo el PLE fue de 49,6 meses y la SG de 59,1 meses.

Se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier (Fig. 3) el PLE comparando la cantidad de ciclos realizados; 4 vs. 6 ciclos completados no hallando diferencias significativas ($p=0,03$). En cuanto a la SG no contamos a la fecha con un seguimiento suficiente como para apreciar el impacto de los 6 ciclos vs. 4 ciclos.

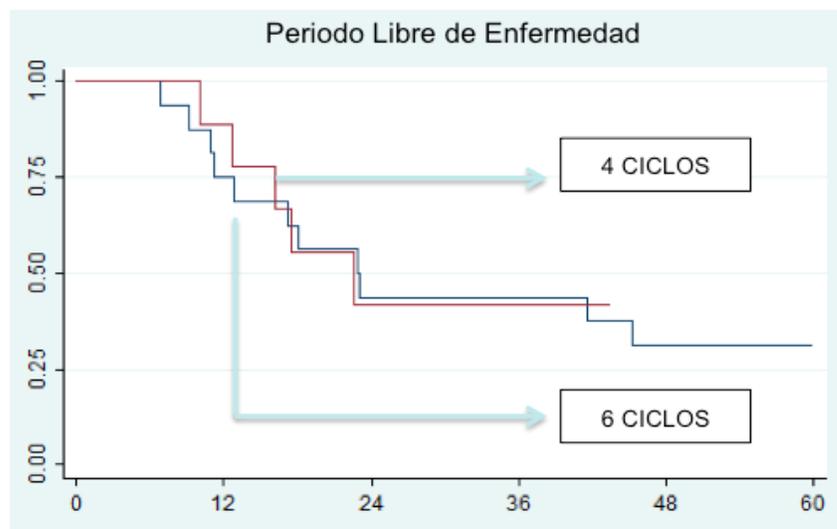


Fig. 3. Análisis estadístico de PLE mediante curvas de Kaplan – Meier entre 4 ciclos IP vs. 6 ciclos IP

En el análisis del impacto de la enfermedad residual (citorreducción óptima vs. Completa) en el PLE encontramos diferencias significativas ($p= 0,001$) como se puede observar en la Figura 4.

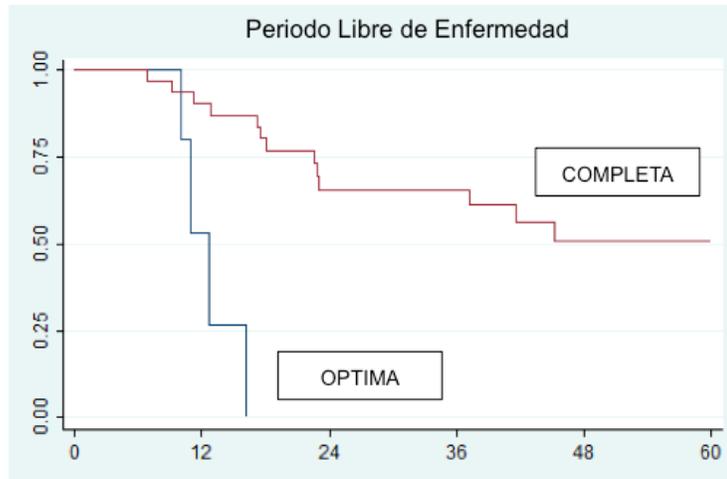


Fig. 4. Análisis estadístico de PLE mediante curvas de Kaplan – Meier entre Óptima vs. Completa.

Se exponen las curvas en términos de PLE en la comparación entre estadios II vs. estadios III (Fig. 5-A) evidenciando diferencias significativas ($p=0,02$). La curva de SG se expone en la figura 5-B con una $p= 0.03$.

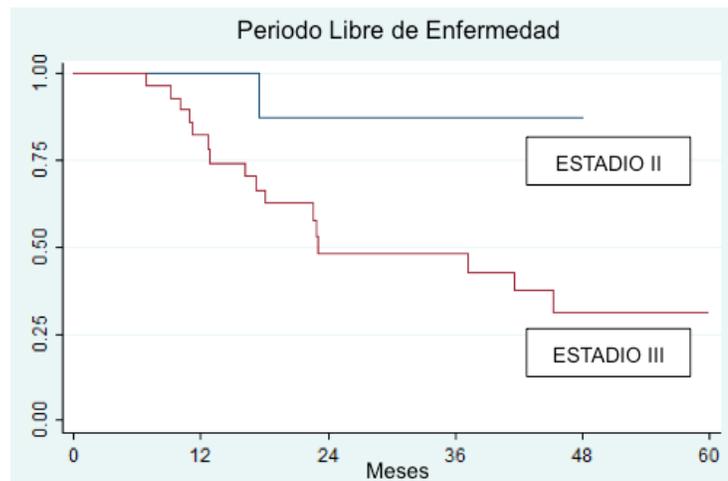


Fig. 5-A. Análisis estadístico de PLE mediante curvas de Kaplan – Meier entre Estadio II vs. Estadio III

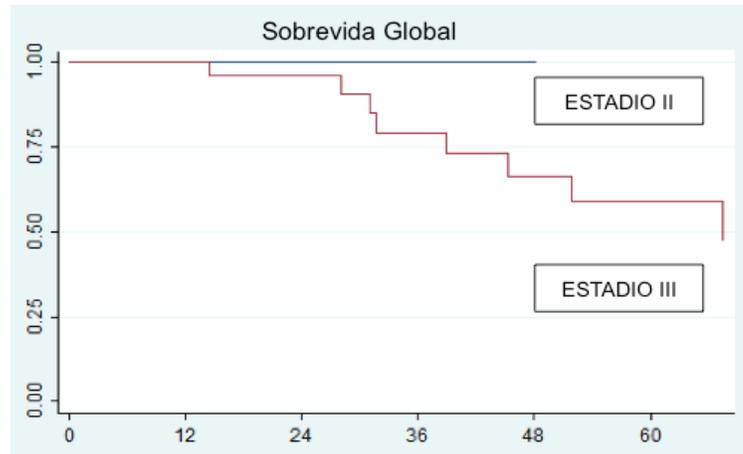


Fig. 5-B. Análisis estadístico de SG mediante curvas de Kaplan – Meier entre Estadio II vs. Estadio III

DISCUSION

En los últimos años se relaciona al carcinoma seroso de alto grado con el carcinoma in situ seroso de trompa (STIC) ¹³ y a mutaciones de p53, BCRA1 -2 y KRAS entre otras, las cuales le confieren un fenotipo agresivo (alto grado histológico) sin una cascada mutacional progresiva como otros carcinomas epiteliales. Este perfil genético le otorga la característica diseminación peritoneal difusa y el compromiso de órganos extrapélvicos aún sin tumores en el ovario.

Por lo expuesto se denomina a esta entidad carcinoma de ovario, peritoneo y trompa. Con este comportamiento biológico en consideración, diversos autores han propuesto hace décadas su tratamiento mediante la infusión de agentes antineoplásicos de manera directa a la cavidad peritoneal.

En la década del 70, Robert Dedrick, del *National Cancer Institute*, USA, publicó un modelo teórico en el cual planteaba que algunos agentes antitumorales podrían tener una ventaja farmacocinética al aplicarse directamente en la cavidad peritoneal en lugar de su aplicación sistémica. Este estudio fue la piedra fundamental para llevar a cabo ensayos pre-clínicos y clínicos de fase I, que permitieron llegar al conocimiento actual de la quimioterapia intraperitoneal ¹⁴. En el año 2006 fue publicado un estudio realizado por Armstrong y cols. ⁹, que representaba el tercer ensayo randomizado demostrando mejores sobrevidas libre de enfermedad y global en las pacientes que recibieron el tratamiento combinado QEV /QIP versus el tratamiento QEV solo. Adicionalmente reportaron una mayor tasa de efectos adversos, en la rama intraperitoneal, los cuales llevaron a que en este grupo sólo el 42% de las pacientes

realizaran los 6 ciclos de quimioterapia previstos. Entre las principales razones de esta situación se encontraron las complicaciones relacionadas con el catéter IP ¹⁰.

Un metaanálisis presentado en el año 2006, combinó la información de las comparaciones directas e indirectas de todos los regímenes de quimioterapia utilizados en los ensayos randomizados de cáncer de ovario en los últimos 40 años. Los tratamientos se clasificaron por el uso o no de platino y/o taxanos, las combinaciones quimioterápicas y la administración intraperitoneal. Se encontraron 198 ensayos (38.440 casos) con 120 regímenes de quimioterapia publicados entre 1971 y 2006, mostrando una probabilidad del 92%, en que el régimen que más prolongó la supervivencia es la combinación de platino – taxano, administrados en forma intraperitoneal ¹¹.

Un metaanálisis más específico fue presentado en mayo del año 2007. Se analizaron 6 trabajos randomizados de QIP efectuados entre 1990 y 2006, incluyendo 1716 casos. Concluyeron que la incorporación de cisplatino intraperitoneal para estadios III con citorreducción quirúrgica óptima, fue beneficiosa para sobrevida libre de enfermedad y global ¹².

El último análisis del GOG 172, realizado en el año 2013, demostró para los casos de citorreducción completa una mediana de PLE de 43,2 meses y de supervivencia global de 110 meses. Esta supervivencia excede holgadamente las tasas observadas en los trabajos publicados hasta el momento con tratamientos sistémicos exclusivos ¹³.

Fue tal el impacto de la administración de droga por vía IP que, aún en aquellas pacientes que habían recibido un solo ciclo IP, presentaron beneficios en términos de SG.

El éxito de la QIP como una opción de primera línea de tratamiento depende de la selección del paciente, la entrega efectiva de las dosis apropiadas y la gestión eficiente de las complicaciones.

Son especialmente importantes las características del agente a utilizar evitando que sea vesicante o irritante, dado que se ha demostrado que el proceso inflamatorio subsecuente genera intenso dolor y potencialmente formación de adherencias ¹⁵. En lo agudo, este hecho limitaría la adecuada distribución del volumen intraperitoneal influenciando su eficacia, pero aún más importante resulta la posibilidad de la aparición de obstrucción intestinal secundaria al tratamiento.

Otra característica a considerar es que el agente tenga una lenta absorción de la cavidad peritoneal y que sea rápidamente metabolizado al pasar al compartimento vascular, removiéndolo de la circulación sistémica. En este sentido, las drogas que sufren un extenso

primer paso hepático transformándose en metabolitos no activos resultarían ideales, dado que la mayor absorción sistémica de la aplicación intraperitoneal se hace por la circulación portal ¹⁵⁻¹⁶.

Otra factor indispensable, es que la droga elegida haya demostrado ser biológicamente activa contra la neoplasia a tratar, y que esa eficacia pueda aumentar substancialmente al exponer al tumor a mayor concentraciones de la misma, durante un tiempo más prolongado (mayor área bajo la curva de tiempo – concentración AUC) ¹⁷.

Las diferencias en las concentraciones intraperitoneales en relacion a las plasmaticas son la razon fundamental de esta modalidad. En el caso de los taxanos los niveles intraperitoneales alcnzas 1000 veces mas el valor sérico. Si bien para los platinos esta relación no es tan alta (20 para el cisplatino y 18 para el Carboplatino), no deja de ser trascendente, considerando que por vía sistémica sería imposible lograr esas concentraciones por la severidad de los efectos adversos, especialmente supresión medular, toxicidad renal y neurotoxicidad ¹⁷.

Durante las dos últimas décadas se realizaron siete estudios de fase III evaluando la aplicación de quimioterapia combinada endovenosa/ intraperitoneal vs. quimioterapia endovenosa en el tratamiento adyuvante del carcinoma de ovario ^{7,8,18-22}. El análisis combinado de los siete trabajos comparativos mostró un incremento en la sobrevida global de 9 meses a favor del esquema combinado EV/IP, con un riesgo relativo de muerte 21,6% menor (HR 0.79; IC95%: 0.70-0.89). En el más reciente de estos trabajos (GOG-172), las mujeres que realizaron la modalidad intraperitoneal tuvieron una sobrevida promedio 15 meses mayor que las pacientes que recibieron el esquema únicamente endovenoso. Posteriormente tres meta-análisis confirmaron los beneficios de la estrategia intraperitoneal para pacientes con citorreducciones óptimas o completas ^{11, 12,23}.

Los efectos adversos asociados a QIP pueden separarse en tres categorías: las relativas al catéter, las relativas a la administración del líquido a la cavidad peritoneal y las relativas al efecto mismo del quimioterápico.

En cuanto a los relativos al catéter, represento en la mayoría de los estudios publicados una de las principales causas de discontinuación del tratamiento intraperitoneal. En el estudio GOG 172 ⁹ la discontinuación por problemas relacionados con el catéter se presentó en el 34% de las pacientes. Más específicamente, en el 17% de los casos por infección del catéter, en 9% por obstrucción del mismo y en 7% por fugas/filtraciones en el sistema de administración.

Posteriormente, en el año 2008, se presentaron dos publicaciones reportando menores tasas de complicaciones relativas al catéter al estandarizar la técnica de colocación y elegir catéteres siliconados de luz simple o fenestrados ^{24, 25}. Black y cols. reportaron en una serie de 342 pacientes, únicamente 9 casos (3%) de discontinuación del esquema por complicaciones del catéter, siendo el motivo más común la obstrucción del flujo. Esta experiencia refleja una gran disminución en las complicaciones respecto de una publicación previa del mismo grupo ²⁶, donde utilizaban un catéter de poliuretano (Port-a-Cath), y reportaban una tasa global de complicaciones referidas al catéter de 17,6%, específicamente producidas el 5,3% por infección, 8,8% por obstrucción al flujo y 3,5% por perforación intestinal. Ya en 2001, Makhija y cols ²⁷ habían reportado una disminución de las complicaciones al utilizar catéteres siliconados, con una tasa final de complicaciones de 10% y un 93% de las pacientes completando el esquema intraperitoneal. La otra publicación del año 2008, por Landrum y cols ²⁵, evaluó una serie de 83 pacientes utilizando un catéter siliconado de luz simple 9,6 French similar al de acceso vascular venoso, reportando una tasa de discontinuación del esquema IP de 13% y una tasa de finalización del esquema de 60% con una mediana de 5 ciclos aplicados. Es de resaltar que nuestra serie incluyó la colocación en la cirugía primaria aún cuando en el 42% de los casos se requirió una resección intestinal para lograr la citorreducción requerida.

Las complicaciones referentes a la administración del volumen del agente antineoplásico están principalmente centradas en el dolor abdominal. En la serie de pacientes publicada por Piccart y cols ³⁰, la frecuencia fue de 38% para una intensidad grado I/II, siendo de grado II/III en el 18 y 11% respectivamente en las series de Alberts y cols ¹⁸ y Armstrong y cols ⁹. De estos estudios surgen las recomendaciones de aplicación buscando la reducción del dolor, a saber: calentamiento del volumen a infundir a temperatura corporal, dilución en solución salina isotónica, dilución en un volumen de 2000 ml, goteo por gravedad (está contraindicado el uso de bombas de infusión continua).

Una de las principales críticas a la quimioterapia intraperitoneal es la dificultad encontrada para completar la totalidad de los ciclos propuestos. El trabajo más referido al respecto fue el de Armstrong y cols. ⁹, donde solamente el 42% de las pacientes pudieron completar el esquema intraperitoneal versus el 83% en la rama endovenosa. Sin embargo, la mejoría en sobrevida global fue observada aun en aquellas pacientes que recibieron un solo ciclo de quimioterapia IP para después cruzar a la rama endovenosa. Los efectos adversos han sido consistentemente más frecuentes en las pacientes tratadas con el esquema IP versus el IV.

En 2013 el Grupo Japonés de Ginecología Oncológica dirigido por Katsumata N ³¹, demostró un beneficio al comparar 312 pacientes sometidas a la modalidad de Paclitaxel semanal (densidad de dosis - DD) versus 319 con el esquema QEV convencional cada 21 días. La SG fue de 100,5 meses en el grupo DD en contraste con 62,2 meses en el grupo convencional, proponiendo este esquema como el nuevo estándar. En 2015 ³² actualizó sus resultados reafirmando su postura de establecer el nuevo estándar en quimioterapia adyuvante en cáncer de ovario. Sin embargo este beneficio se vio más marcado en las pacientes con citorreducciones subóptimas (> de 1 cm de enfermedad residual), siendo la recomendación en este escenario.

Este beneficio reportado en el esquema de densidad de dosis, con un seguimiento de 6,7 años, contrasta con un trabajo publicado previamente por el GOG que evidencia que duplicar la dosis de cisplatino y ciclofosfamida no mejora sobrevida, de hecho la estrategia puede aumentar la toxicidad no hematológica del platino y la trombocitopenia del carboplatino ³³.

Sin embargo en el escenario de la citorreducción completa u óptima, el esquema IP propuesto por el GOG 172 es el que mayor seguimiento presenta.

En mayo de 2015, Tewari D y cols. ³⁴ presentó una actualización de las series presentadas en el GOG 114 y GOG 172 incluyendo 876 pacientes con un seguimiento de 10,7 años. La sobrevida global promedio fue de 61,8 meses en la rama IP vs. 51,4 meses en la rama QEV. La QIP presentó un 23% de reducción de muerte con respecto a la otra rama y cada ciclo IP cumplido otorga una reducción del 12% de muerte. Esta publicación confirma el beneficio de esta modalidad a lo largo de más de una década de seguimiento.

Aceptada la evidencia que muestra a la modalidad de quimioterapia intraperitoneal como el tratamiento que mayor sobrevida global otorga a las pacientes con estadio III de carcinoma ovárico con citorreducciones óptimas o completas, el desafío se ha constituido en mejorar su perfil de toxicidad y resolver las causas de la baja tasa de culminación de la totalidad de ciclos propuestos.

La modalidad intraperitoneal exige una infraestructura que permita, al menos en el esquema propuesto por nuestro grupo, la internación de las pacientes en los días 1 y 2 de cada ciclo, la capacitación del personal de enfermería en esta nueva modalidad terapéutica, y una fluida interacción entre el ginecólogo oncólogo, el oncólogo clínico, psico-oncología, y demás participantes de la atención de la paciente oncológica.

CONCLUSION

Los resultados obtenidos fueron: una tasa de logro del esquema IP planeado del 83,6% obteniendo una SG de 43,5 meses implicando una supervivencia del 75,6% y un PLE de 36,8 meses. La razón de estos resultados estriba en; una alta tasa de citorreducción completa, la infraestructura hospitalaria adecuada, personal de enfermería entrenado y una fluida interacción entre el ginecólogo oncólogo, el oncólogo clínico, psico-oncología, y demás participantes de la atención de la paciente. Esta evidencia confirma que la QIP demostró ser la mejor opción luego de la citorreducción completa u óptima.

Agradecimientos: Dr. Juan Martín Criniti, encargado del análisis estadístico del Instituto de Oncología del Hospital Alemán.

REFERENCIAS

1. 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.
2. 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 –1259.
3. Mohamed FM, Stuart OA, Sugarbaker P. Pharmacokinetics and tissue distribution of intraperitoneal paclitaxel with different carrier solutions. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52:
4. Dedrick R, Myers C, Bungay PM, et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1–11.
5. Markman M. Intraperitoneal antineoplastic agents for tumors principally confined to the peritoneal cavity. *Cancer Treat Rev* 1986;13:219 –242.
6. Markman M, Francis P, Rowinsky E, et al. Intraperitoneal paclitaxel: A possible role in the management of ovarian cancer? *Semin Oncol* 1995; 22(suppl 6):84–87.
7. Howell SB, Pfeifle CL, Wung, WE, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982; 97: 845– 851.
8. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 338 –344.
9. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L , et al. Gynecologic Oncology Group: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
10. Walker JL, Armostrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 27- 32.
11. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N ,et al. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: Meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1655–1663.
12. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ ,et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 561–570.
13. Robert J. Kurman, M.D. and le-Ming Shih, M.D., Ph.D. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer- a Proposed Unifying Theory. *Am J Surg Pathol*. 2010 Mar; 34(3): 433–443.
14. Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian Cancer NCI Announcement. Disponible Enero 2006 en ctep.cancer.gov/highlights/docs/clin_annnc_010506.pdf.
15. Kraft AR, Tompkins RK, Kaplan RA. Peritoneal electrolyte absorption: Analysis of portal, systemic venous and lymphatic transport. *Surgery* 1968; 64: 148-53.
16. Lukas G, Brindle SD, Greengard P. The route of absorption of intraperitoneally administered compounds. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 178: 562-4.
17. Alberts DS, Young L, Mason N, Salmon SE. In vitro evaluation of anticancer drugs against ovarian cancer at concentrations achievable by intraperitoneal administration. *Semin Oncol* 1985; 12: 38-42.
18. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950–1955.
19. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999; 56: 291–296.
20. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: A randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000; 76:157–162.

21. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. 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. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1001–1007.
22. Yen MS, Juang CM, Lai CR, et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72: 55– 60.
23. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005340.
24. Black D, Levine DA, Nicoll L, et al. Low risk of complications associated with the fenestrated peritoneal catheter used for intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 39 – 42.
25. Landrum LM, Gold MA, Moore KN, et al. Intraperitoneal Chemotherapy for patients with advanced epithelial ovarian cancer: a review of complications and completion rates. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 342 – 7.
26. Davidson SA, Rubin SC, Markman M, et al. Intraperitoneal Chemotherapy: analysis of complications with an implanted subcutaneous port and catheter system. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 101 – 6.
27. Makhija S, Leitao M, Sabbatini P, et al. Complications associated with intraperitoneal chemotherapy catheters. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 77 – 81.
28. Ivy JJ, Geller M, Pierson SM, et al. Outcomes associated with different intraperitoneal chemotherapy delivery systems in advanced ovarian carcinoma: a single institution’s experience. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 420 – 3.
29. Sakuragi N, Nakajima A, Nomura E, et al. Complications relating to intraperitoneal administration of cisplatin or carboplatin for ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 420 – 3.
30. Piccart MJ, Floquet A, Scarfone G, et al. Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(suppl 2): 196 –203.
31. Katsumata N, Makoto Yasuda, Seiji Isonishi, Fumiaki Takahashi, Hirofumi Michimae, Eizo Kimura, Daisuke Aoki 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. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1020–26
32. Katsumata N, MD Dose-Dense Approaches to Ovarian Cancer Treatment Current Treatment Options in Oncology (2015) 16:21
33. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al: Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 13:1589-1599, 1995
34. Tewari D, James J. Java, Ritu Salani, Deborah K. Armstrong, Maurie Markman, Thomas Herzog, Bradley J. Monk, and John K. Chan Long-Term Survival Advantage and Prognostic Factors Associated With Intraperitoneal Chemotherapy Treatment in Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study . *Journal of Clinical Oncology*. Volume 2 number 13 may 1 2015

APENDICE

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL PARA CARCINOMA DE OVARIO PLATINO – PACLITAXEL

(Paclitaxel D1 135 mg/m² EV, Cisplatino 75 mg/m² D2 IP, Paclitaxel 60 mg/m² D8 IP)

Paciente: ejemplo	HC Peso:	Ingreso:
Fecha: 03/01/2017	SC: 1.96 m ²	Hab:

Fase Intraperitoneal. Día 1 (Paclitaxel EV).

1. Dieta para Quimioterapia.
2. PHP en paralelo con SF a 14 gotas por minuto.
3. Premedicación 30-60 minutos antes de la infusión de Paclitaxel:
 - Dexametasona 8 mg EV.
 - Ranitidina 50mg EV.
 - Benadryl (Difenhidramina Amp x 10cc) 5cc EV.
4. **Paclitaxel** __221__ mg en 500 cc de Dex5% o SF, pasar EV por bomba de infusión continua a 170ml/hora en frasco de vidrio con guía de infusión de polietileno o siliconada (ej. Tipo Abbott N°1772).
5. En caso de náuseas o vómitos aplicar Reliveran (Metoclopramida Amp x 10mg) 2 amp EV (hasta cada 4 horas).
6. Control de TA y FC cada 15 minutos la primera hora de infusión y luego cada 30 minutos.
7. En caso de bradicardia, hipotensión o alguna manifestación compatible con alergia medicamentosa:
 - Suspender infusión de Paclitaxel.
 - Aumentar PHP a 84 gotas por minuto.
 - Avisar a médico de guardia y equipo de Oncología.

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL PLATINO – PACLITAXEL

Fase Intraperitoneal. Día 2 (Platino IP).

1. Dieta para Quimioterapia.
2. Emend (Aprepitant Comp x 125mg) 1 comp VO.
3. Hidratación con Frasco 1 (Dex5% SF) y Frasco 2 (SF) a pasar EV en 2 horas, luego
4. Manitol 15%, administrar 200cc EV en 30 minutos.
5. Premedicación 30 - 60 minutos antes de la infusión de Platino:
 - Dexametasona 8 mg EV
 - Ondansetron 8 mg EV
 - Ranitidina 50mg EV.
 - Benadryl (Difenhidramina Amp x 10cc) 5cc EV.
6. Reposo en cama con cabecera entre 0 a 30°.
7. Cisplatino_119___ mg en SF 2000cc, pasar vía intraperitoneal con goteo rápido (Aproximadamente 3 horas).
8. PHP a 42 gotas alternando frascos Dex 5% 500cc y SF 500cc mas K10 en cada frasco (mantener hasta 4 horas después de finalizada la infusión de platino.)
9. Control horario de diuresis. Si <100cc/hora aplicar Lasix (Furosemida Amp x 20mg) 1 amp EV y avisar a médico de guardia y equipo de Oncología.
10. Control de TA horario. Si > 160/100 administrar Adalat (Nifedipina Comp x 10mg) 1 comp VO y avisar a médico de guardia y equipo de Oncología.
11. En caso de nauseas o vómitos aplicar Reliveran (Metoclopramida Amp x 10mg) 1 amp EV (hasta cada 4 horas).
12. Al finalizar infusión IP de Platino administrar por esa vía Heparina Sódica 1cc diluído en SF 10cc, y luego retirar vía IP.
13. Al finalizar infusión IP de Platino realizar cambios de decúbito cada 15 minutos por 2 horas.
14. Al alta Indicar Emend (Aprepitant Comp x 80mg) 1 comp VO día 3 y 4 y Dexameral (Dexametasona Comp x 4mg) 1 comp VO día 3 y 4.

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL PLATINO – PACLITAXEL

Fase Intraperitoneal. Día 8 (Paclitaxel IP).

1. Dieta para Quimioterapia.
2. PHP a 28 gotas/minuto con frascos alternos de Dex5% 500cc y SF 500cc.
3. Premedicación 30 minutos antes de la infusión de Paclitaxel:
 - Decadron (Dexametasona Amp x 2cc) 2 amp EV.
 - Zofran (Ondansetron Amp x 8mg) 1 amp EV
 - Ranitidina 50mg EV.
 - Benadryl (Difenhidramina Amp x 10cc) 5cc EV.
4. Reposo en cama con cabecera entre 0 a 30°.
5. Infusion intraperitoneal con 1500 cc pasar vía con goteo rápido y luego Paclitaxel 102 mg en SF 500cc Intraperitoneal. (Aproximadamente 3 horas).
6. Control de TA y FC cada 15 minutos la primera hora de infusión y luego cada 30 minutos.
7. En caso de bradicardia, hipotensión o alguna manifestación compatible con alergia medicamentosa:
 - Suspender infusión de Paclitaxel.
 - Aumentar PHP a 84 gotas por minuto.
 - Avisar a médico de guardia y equipo de Oncología.
8. En caso de nauseas o vómitos aplicar Reliveran (Metoclopramida Amp x 10mg) 2 amp EV (hasta cada 4 horas).
9. Al finalizar infusión IP de Paclitaxel administrar por esa vía Heparina Sódica 1cc diluído en SF 10cc, y luego retirar vía IP.
10. Al finalizar infusión IP de Paclitaxel realizar cambios de decúbito cada 15 minutos por 2 horas.