

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL; ES UNA ALTERNATIVA A LA QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA?

Cardozo R¹, García Gerardi C², Alessandria S¹, Gil Deheza E², Nieva A¹, Gomez Cherey F¹, Vitale S¹, Gercovich F², Vidaurreta J¹.
Obra Social de Empleados de Comercio OSECAC¹. Instituto de Oncología Henry Moore²

Si bien el cáncer de ovario es el séptimo cáncer en frecuencia de la mujer, es la primer causa de muerte por cáncer ginecológico¹. Esto es debido a que en más del 75% de los casos, el diagnóstico se realiza en estadios avanzados y todos los estudios de screening propuestos para detectarlo en forma temprana no han tenido el éxito esperados²⁻³⁻⁴

La cirugía de citorreducción completa u óptima, seguida de quimioterapia adyuvante sistémica basada en platino y taxanos es el tratamiento estándar en estadios avanzados⁵⁻⁶. Lamentablemente con este tratamiento, gran parte de estas pacientes presentaran recaídas y morirán por la misma.

En 1989 se comienzan a publicar trabajos de quimioterapia neoadyuvante (NACT) durante tres ó cuatro ciclos, seguida de cirugía de citorreducción y posterior consolidación con quimioterapia por otros tres o cuatro ciclos, con resultados promisorios⁷

Dado que la diseminación natural del cáncer de ovario ocurre dentro de la cavidad peritoneal en la mayoría de los casos, se realizaron estudios con el fin de evaluar primero el uso de quimioterapia intraperitoneal (QIP)⁸, y posteriormente, se realizaron estudios comparando el tratamiento adyuvante entre quimioterapia intravenosa (QIV) versus quimioterapia intravenosa junto a QIP.

En 2006 se presentó el estudio 172 del grupo de ginecología oncológica americano (GOG) que mostro resultados con diferencia significativa en relación a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 24 vs 18 meses y supervivencia global (SG) de 66 vs 50 meses cuando se comparo la QIP vs la QIV⁹.

A partir de estos resultados el instituto nacional del cáncer americano (NCI) lanzó un alerta sobre la utilización de la QIP como tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado (AOC)¹⁰. A pesar de ello esta modalidad ha sido discutida por la dificultad en su aplicación y la baja reproducibilidad del estudio realizado por el GOG 172, llevando a que hasta el día de hoy, no se utiliza habitualmente por la mayoría de los centros.

El propósito del presente trabajo es comparar la SLE y la SG entre la QIP y la QIV en AOC ya sea como quimioterapia adyuvante luego de la cirugía de citorreducción con resección completa o menor de 10mm ó en pacientes con NACT de QIV, seguida de cirugía del intervalo con citorreducción completa o menor de 10mm y posterior QIP ó QIV.

METODOS:

Se presenta un estudio retrospectivo que incluyen pacientes con cáncer de ovario avanzado entre marzo de 2008 y diciembre de 2014 que fueron operadas en forma primaria o durante el intervalo de tratamiento de quimioterapia, y que completaron luego quimioterapia de consolidación. Las pacientes fueron tratadas por el equipo de ginecología oncológica de OSECAC, cuyo tratamiento de quimioterapia fue realizado en el Instituto Henry Moore.

Todas las paciente tenían diagnóstico de AOC epitelial.

Previo al tratamiento todas las pacientes fueron estudiadas con tomografía de tórax, resonancia magnética nuclear de alta resolución con contraste paramagnético y difusión o tomografía con contraste de abdomen y pelvis, videocolonoscopia y video endoscopia digestiva alta, marcadores tumorales CA 125, CA 19-9 y antígeno carcinoembrionario CEA.

En todas aquellas pacientes que realizaron cirugía primaria, la misma fue por medio de incisión mediana supra infra umbilical con cirugía de citorreducción completa o lesión menor a 10mm. Durante el acto operatorio en aquellas pacientes que completaron tratamiento adyuvante con QIP se dejó colocado un portacath.

En la pacientes que realizaron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, el diagnóstico previo fue realizado por punción citológica en 5, laparoscopia en 3, laparotomía en 16 y en un caso por biopsia umbilical. Posteriormente realizaron entre 3 a 7 ciclos de quimioterapia neoadyuvante intravenosa, seguidas de una cirugía del intervalo con la misma técnica a la realizada en la cirugía primaria. Se colocó un portacath durante el acto quirúrgico en aquellas mujeres que completaron QIP, y luego se realizó consolidación con 2 a 6 ciclos de quimioterapia.

La técnica de colocación de portacath fue: incisión en el hipocondrio izquierdo con disección del tejido subcutáneo se colocó un reservorio de titanio (lexus[®]) con tres puntos de anclaje en la aponeurosis y siempre sobre las costillas. El catéter utilizado fue de un lumen, que se tunelizó por un mínimo de 10 centímetros por el tejido celular antes de acceder al abdomen y se dejó a nivel de la pelvis.

La quimioterapia intravenosa fue realizada con esquema de carboplatino área 5 o 6 bajo la curva (AUC) y paclitaxel 175mg/m² día 1 cada 21-28 días.

La quimioterapia intraperitoneal fue realizada con el esquema modificado ambulatorio: día 1 paclitaxel 135mg/m² IV, día 2 cisplatino 75mg/m² IP, y día 8 paclitaxel 80mg/m² IP, cada 21- 28 días con el esquema ambulatorio modificado presentado en la reunión de oncología clínica americana el año 2012¹¹.

La meta primaria fue evaluar SLE y SG. Estos parámetros se midieron desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la recaída, muerte o fecha de último contacto de seguimiento. Los resultados de SLE y SG se estimaron mediante el método de Kaplan –Meier. Se utilizó el Log Rank test para comparar la SLE y SG. Fue considerado estadísticamente significativo una $P < 0,005$.

Se consigna la extensión de la cirugía en relación a resección intestinal, con sus complicaciones, como así también los efectos adversos del tratamiento de quimioterapia en relación a toxicidad hematológica, gastrointestinal nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ototoxicidad . Se consignan las toxicidades grado 3 o mayores.

Se consigno el dolor abdominal con los criterios utilizados por el GOG 172.

Se evaluaron las complicaciones producidas por el portacath, ya sea por complicaciones en su colocación , bloqueo, infecciones o dificultad para el acceso del mismo.

Se evaluó el número de ciclos de quimioterapias adyuvantes completadas en forma intraperitoneal y las razones cuando no se completó la misma.

RESULTADOS:

Entre marzo de 2008 y diciembre de 2014 se incluyeron 43 pacientes, de las cuales 22 realizaron tratamiento con QIP y 21 con QIV. Los grupos son comparables en cuanto a edad, estadio y tipo histológico.(tabla1)

La citorreducción fue completa en 15 (71,4%) pacientes que realizaron QIV y en 11 (50%) QIP, y óptima en 6(28,5) QIV y 11 (50%) QIP

En relación a la extensión de la cirugía realizada en las pacientes con QIV se realizaron 7 resecciones intestinales, de las cuales dos fueron combinadas de colon e intestino delgado, y 2 apendicectomias. En los casos de QIP se realizaron 2 resecciones intestinales, 1 resección gástrica, una esplectomía y 2 apendicectomias. (tabla 2).

Se presentaron 2 complicaciones graves en el grupo de QIV; una filtración de sutura intestinal con reoperación y una sepsis que no requirió cirugía. En el grupo de QIP hubo un sangrado que requirió reintervención quirúrgica y un sangrado manejado en forma médica con transfusión.

Las complicaciones grado 3 o 4 relacionadas a toxicidad hematológica, neurológica, gastrointestinal, dolor abdominal y las relacionadas al cateter se observan en la tabla 3.

El número de quimioterapias totales realizadas fue de 169 ciclos para el grupo de QIP y de 147 ciclos para el de QIV. Cuando se compara el número de quimioterapias adyuvantes realizadas el promedio es de 3,6 para el grupo QIP y de 4,8 para el de QIV (tabla 4).

2 pacientes en el grupo de QIP tuvieron que suspender la vía intraperitoneal por intolerancia luego del segundo ciclo, y una paciente presentó insuficiencia renal luego del primer ciclo por lo que continuó con vía intravenosa.

El seguimiento promedio total, fue de 52 meses (12-109). en el grupo de QIV fue de 45,7 meses (12-109) mientras que en el grupo de QIP fue de 58,1 meses (18-100).

La SLE fue de 32,1 meses para la QIV (8-109) y de 42,2 meses (11-91) para la QIP (figura 1) y la SG fue de 45,7 meses (12-109) para la QIV y de 58,1 meses (18-100) para la QIP (figura 2) observadas mediante las curvas de Kaplan meier. Tanto la SLE y la SG no fueron significativas analizadas por Log Rank test

Se realizó un análisis de subgrupo de cirugía primaria seguido de QIP donde se observó una SLE e 45 meses (figura 3) y una SG 71% con una media de 59 meses (figura4) mientras que en QIV la SG fue de 58% con media de 40 meses y SLE 34 meses. En el subgrupo de neoadyuvancia seguido de QIP la SLE fue de 41 meses (11-91) (figura 5) con una SG de 53,3% con una media de 57,7 meses (18-100) y mientras que en QIV la SG 44,4% con media de 53 meses (33-83) y SLE 30 meses (15-72) (figura 6). En ambos subgrupos los resultados no fueron significativos

TABLA 1 CARACTERISTICAS DE LAS PACIENTES

	Convencional 21	IP 22	valor P
EDAD MEDIA (rango)	56,9 (46-76)	52,2 (26-72)	0,154
ESTADIO FIGO			NS
Iic	1	1	
IIla	1	1	
IIlb	2		
IIlc	16	19	
Iva	1		
HISTOLOGIA			NS
Seroso	13	18	0.19
Endometroide	1	1	1
Mixtos/otros	7	3	0.16
CITORREDUCCION CX 1ª N	12	7	0,13
Completa	10	4	0,36
Optima	2	3	1
CITORREDUCCION CX INTERVALO	9	15	0,13
Completa	5	7	0,8
Optima	4	8	0,31
SEGUIMIENTO (rango)	45,7 (12-109)	58,1 (18-100)	

TABLA 2

RESECCIONES QUIRURGICAS

COLECTOMIA	7 (33,3%)	2 (9%)
RESEC. GASTRICA		1 (4,5%)
ESPLENECTOMIA		1 (4,5%)
APENDICECTOMIAS	2 (9,5%)	2 (9%)
TOTAL	9 (42,8%)	6 (27,2)

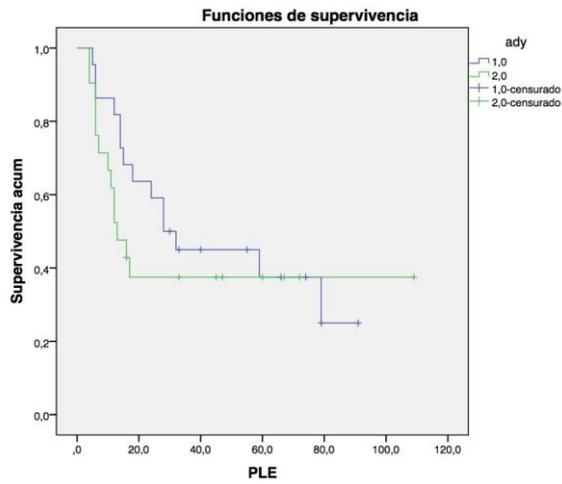
TABLA 3

	IP (n:22)		EV (n:21)	
	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4
Anemia	17 (77%)	0	19 (90%)	0
Neutropenia	5 (23%)	3 (14%)	8 (38%)	4 (19%)
Plaquetopenia	0	1 (4%)	2 (9%)	2 (9%)
Insuf. Renal	3 (14%)	1 (4%)	0	0
Dolor abdominal	11 (50%)	0	8 (28%)	0
Mucositis	7 (32%)	0	5 (24%)	0
Diarrea	1 (4%)	0	0	0
Cateter	2 (8%)	0	0	0
Mialgias	10 (40%)	0	12 (57%)	0
Alopecia	22 (100%)	0	21 (100%)	0
Náuseas/vómitos	12 (54%)	1 (4%)	11 (52%)	0
Alergia	1 (4%)	0	0	0
Astenia	12 (54%)	1 (4%)	13 (59%)	1 (5%)
Parestesias	14 (64%)	1 (4%)	15 (71%)	0

TABLA 4

	Grupo IP (n:22)		Grupo EV (n:21)	
	totales	IP	Totales	EV
Ciclos de quimioterapia	169 (5 - 11)	80 (1-6)	147 (4 - 11)	101 (2 - 6)
Promedio de ciclos	7,68	3,63	7	4,8

FIGURA 1

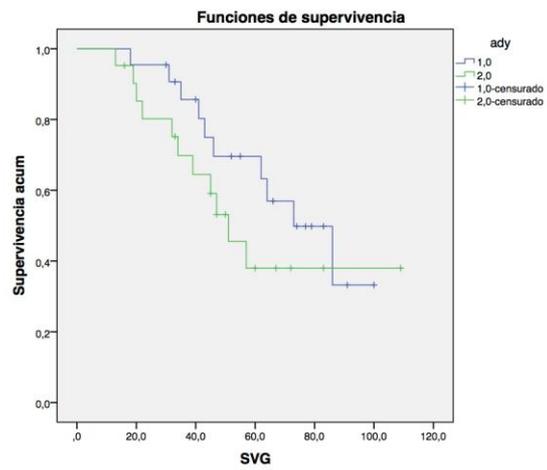


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,649	1	,421

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de ady.

FIGURA2

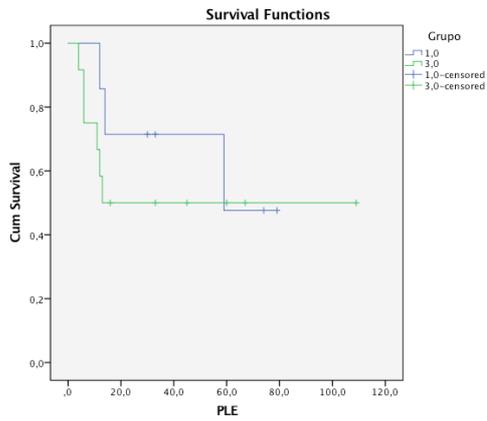


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,358	1	,244

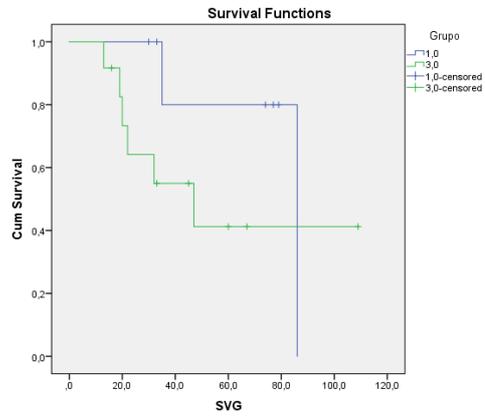
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de ady.

FIGURA 3



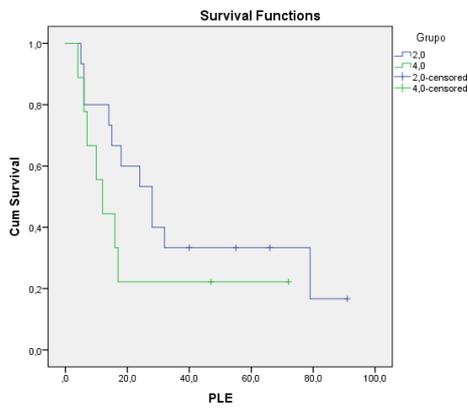
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,448	1	,503

FIGURA 4



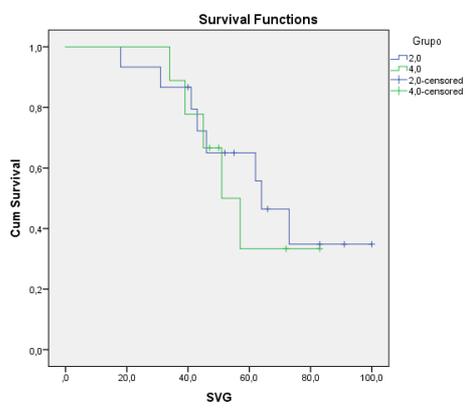
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,376	1	,241

FIGURA 5



	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,423	1	,233

FIGURA 6



	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,135	1	,713

DISCUSION

El cáncer de ovario representa probablemente el mayor desafío dentro de los cánceres ginecológicos, dado que es un tumor que generalmente se diagnóstica en estadios avanzados en más del 70% de los casos, y donde la mayoría de las pacientes mueren por su enfermedad dentro de los 5 años.

Por un lado todos los intentos de mejorar el screening no han tenido buenos resultados a la fecha.

Por otro lado si bien es un tumor que se extiende mayoritariamente dentro del abdomen, su gran progresión peritoneal impide un tratamiento quirúrgico correcto en gran parte de los casos, y el tratamiento sistémico durante años no ha logrado mejorar la supervivencia.

La quimioterapia intraperitoneal intenta ofrecer una ventaja sobre la quimioterapia IV, dada la mayor exposición de las células tumorales a una alta dosis de quimioterapia en la cavidad peritoneal por un tiempo prolongado que llevaría a mayor eliminación de células tumorales, pero por el contrario la QIP tendría una baja penetrancia, no mayor a los 10mm, mayor toxicidad y también una mayor dificultad en el manejo del catéter. Por esta razón, se plantea el beneficio de la QIP cuando la citorrreducción es completa o con lesión menor a los 10mm

Otro problema atribuible a la QIP es la menor acción en la enfermedad extraperitoneal.

Dos protocolos prospectivos randomizados en cáncer de ovario avanzado mostraron una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y global, pero fueron realizados previo al inicio de los taxanos dentro del armamento terapéutico.¹²⁻¹³

El GOG 172 mostró un importante impacto en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global cuando se utiliza la combinación de QIV con QIP utilizando en este caso el cisplatino y el paclitaxel.

Las críticas a este protocolo han sido la dificultad en la aplicación por la dosis utilizada y la necesidad de internación y sus resultados de difícil reproducción.

En nuestro caso realizamos una modificación en el esquema ambulatorio de aplicación y la reducción de la dosis de cisplatino de 100mg/m² a 75 mg/m².¹¹

Con este esquema encontramos que el índice de toxicidad debido a la quimioterapia fue menor y se mejoró el desconfort del esquema de internación de 24 horas por el esquema ambulatorio.

Cuando uno evalúa los resultados de los dos esquemas utilizados, en nuestro caso no pudimos observar una diferencia significativa como muestra el GOG 172. Eso puede ser debido a diferentes alternativas. Por un lado no se alcanzó aun el tiempo de seguimiento, el número de pacientes es bajo, pero también debería evaluarse la posibilidad que en nuestro esquema se redujo la dosis de platino de 100mg/m² a 75mg/m². Estos datos también fueron evaluados por el

grupo de Memorial Sloan Kattering donde la SLE cuando la citorreducción fue optima, fue menor que los datos presentados por el GOG 172.¹⁴

Un punto a tener en cuenta es la SLE y la SG. En general se observan diferencias llamativas entre los trabajos realizados por el GOG 172 y el GOG 252¹⁵

El gog 252 no muestra resultados diferentes de lo que se han encontrado durante años con el tratamiento de QIV, con una SLE 33.8 meses mientras el gog 172 encontro una SLE de 60.4 meses. En nuestro caso tambien observamos que la SLE fue de 32 meses para el grupo IV mientras que el grupo de QIP fue de 43 meses, con una $p=0,48$ que si bien no es significativa muestra una tendencia de mayor SLE de la QIP en relacion a la QIP

También la SG vario entre la QIV de 46 meses QIP de 59 meses cuyos resultados tampoco fueron significativos, pero muestran una tendencia de la QIP sobre la QIV.

Otro punto a considerar en el cáncer de ovario son los resultados obtenidos en los últimos años a partir de diferentes protocolos, que evalúan el uso de quimioterapia neoadyuvante cuando se considera la no posibilidad de citorreducción primaria en forma completa u optima¹⁶, con el alerta realizado por el colegio americano de oncología clínica y de ginecología oncológica acerca de utilizar como alternativa la NACT cuando hay dudas en la resección del tumor en un primer momento¹⁷

Con este fin realizamos un estudio de subgrupo para conocer la respuesta con QIP ya sea en forma primaria o cuando se utiliza luego de la cirugía del intervalo En nuestros resultados la QIP tuvo mejor respuesta que la QIV en los dos grupos, pero sobre todo cuando se la utiliza en adyuvancia de la cirugía primaria con una SG de 71% y una media de 59 meses, vs 58% con una media de 40 meses en la QIV. A pesar de la diferencia observada, los resultados no son significativos. Creemos que probablemente la causa pueda ser el bajo número de pacientes y no haber alcanzado el tiempo de seguimiento.

En el grupo neoadyuvante los resultados fueron menores pero favoreciendo la QIP con una SG 53,3% media 57,7 meses vs la QIV con 44.4% y una media de 53 meses.

CONCLUSIONES

La quimioterapia intraperitoneal en nuestro estudio, si bien no mostró diferencias significativas en terminos de SLE y SG, muestra una mejoría de 11 meses de SLE y 13 meses de SG.

Cuando se la utiliza como tratamiento adyuvante luego de la cirugía de citorreducción primaria la SG tiene mejores resultado; 71% vs 58% aumentando una media de 19 meses, mientras que cuando se la utiliza luego de la cirugía del intervalo, los resultados son menores, pero favreciendo al la QIP.

Las complicaciones entre ambos tipos de quimioterapia no tuvieron diferencias significativas

Consideramos a la QIP una alternativa valida en el tratamiento del AOC

BIBLIOGRAFIA

- 1- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
- 2- Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009;361:170-177.
- 3- Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2015;65:30-54.
- 4- Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-956.
- 5- Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Anton-Culver H. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol* 2013;121:1226-1234.
- 6- du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIg OCC 2004). *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 8:viii7-viii12.
- 7- Jacob J, Gershenson D, Morris M, Copeland L, Burke T, Wharton J. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 1991;42:146-150,
- 8- Speyer J, Sugarbaker P, Collins J, et al Portal Levels and Hepatic Clearance of 5-Fluorouracil after Intraperitoneal Administration in Humans. *Cancer Reserchs* 1981;41: 1916-1922.

- 9- Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, Huang H, Baergen R, et al., Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer, *N. Engl. J. Med.* 2006;354:34–43
- 10- InstituteNC,NCIClinicalAnnouncementonIntraperitonealChemotherapyinOvarian Cancer, http://ctep.cancer.gov/highlights/20060105_ovarian.htm2006
- 11- Garcia Gerardi C, Vidaurreta J, Gil Deza E, Kohen N, Levit C, Morgenfeld E, Alessandria S, Rivarola E, Gercovich F; Outcome research: Ambulatory intraperitoneal chemotherapy in stage iiic ovarian cancer. Abstract #92502 American Society of Clinical Oncology 2012
- 12- D.S.Alberts,E.V.Hannigan,R.O'Toole,S.D.Williams,J.A.Young,E.W.Franklin,etal., Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer, *N. Engl. J. Med.* 1996;335:1950–1955.
- 13- M. Markman, B.N. Bundy, D.S. Alberts, J.M. Fowler, D.L. Clark-Pearson, L.F. Carson, 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.
- 14- Sioulas V, Schiavone M, Kadouri D, Zivanovic O, Roche K, O'Ceirbhail R, Abu-Rustum, Levine D, Sonod Y, Gardner G, Leitao M, Chi D, Optimal primary management of bulky stage IIIC ovarian, fallopian tube and peritoneal carcinoma: Are the only options complete gross resection at primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy? *Gyn Oncol* 2017;145: 15–20
- 15- Grabosch S, Tseng G, Edwards RP, Lankes HA, Moore K, Odunsi K, Vlad A, Ma T, Strange M, Brozick J, Lugade A, Omilian A, Bshara W, Stuckey AR, Walker JL, Birrer M. Multiplex profiling identifies distinct local and systemic alterations during intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group.*Gynecol Oncol.* 2017;146:137-145.
- 16- Mueller J, Zhou Q, Iasonos A, O'Ceirbhail R, Alvi F, El Haraki A, Zahl Eriksson A, Gardner G, Sonoda Y, Levine D, Aghajanian C, Chi D, Abu-Rustum N, Zivanovic O. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol* 2016;140:436-442
- 17- Wright A, Bohlke K, Armstrong D, Bookman M, Cliby W, Coleman R, Dizon D, Kash J, Meyer L, Moore K, Olawaiye A, Oldham J, Salani R, Sparacio D, Tew W, Vergote I, and Edelson M. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol.* 2016 October ; 143(1): 3–15

