

# Quimioterapia intraperitoneal en cáncer de ovario

*Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer*

Ana Santaballa Bertrán, Emilio Soria Hernández

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. València

## Resumen

La administración intraperitoneal de quimioterapia (QT IP) en el cáncer de ovario ofrece ventajas farmacológicas y clínicas sobre la administración intravenosa. Tres estudios aleatorizados, varios metaanálisis y estudios de *real world data* han demostrado la superioridad de la QT IP frente a la quimioterapia intravenosa en las pacientes con cáncer de ovario avanzado y citorreducción óptima. La introducción de las terapias dirigidas, primero el bevacizumab y después los inhibidores de PARP, han cambiado el estándar de tratamiento en primera línea y en la actualidad se considera que la quimioterapia IV sin mantenimiento es una terapia subóptima. La comparación en un estudio aleatorizado de la combinación de QT IV con bevacizumab con la QT IP no demostró beneficio de la QT IP y supuso el abandono de dicho tratamiento. En esta revisión analizaremos los fundamentos de la QT intraperitoneal, los datos que apoyaron su uso en el cáncer de ovario avanzado, y el porqué de su abandono, así como la información disponible sobre el uso de QT intraperitoneal hipertérmica (HIPEC).

### Palabras clave:

Cáncer de ovario.  
Quimioterapia intraperitoneal.  
HIPEC.

## Abstract

Intraperitoneal administration of chemotherapy has pharmacologic and clinical advantages over intravenous administration. Three large phase III trials, several meta-analyses and real-world data have demonstrated that IP QT improved survival in small volume residual advanced ovarian cancer. The introduction of targeted therapies, first bevacizumab and then PARP inhibitors, has changed the standard of first-line treatment, considering IV chemotherapy without maintenance as a suboptimal therapy. The comparison in a randomized study of the combination of IV chemotherapy with bevacizumab and IP chemotherapy did not show any benefit of IP chemotherapy and was the end of this treatment. In this review, we will analyze the rationale of intraperitoneal chemotherapy, the data that supported its use in advanced ovarian cancer and the data that decline its use, as well as the available information about the use of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).

### Keywords:

Ovarian cancer.  
Intraperitoneal chemotherapy.  
HIPEC.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Santaballa Bertrán A, Soria Hernández E. Quimioterapia intraperitoneal en cáncer de ovario. Rev Cáncer 2024;38(6):273-279

DOI: 10.20960/revcancer.00081

### Correspondencia:

Ana Santaballa Bertrán. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106. 46026 València

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) ocupa el noveno puesto en los tumores malignos de la mujer y es la causa más frecuente de muerte por tumores ginecológicos. En España, se estima que unas 3600 mujeres padecen cada año la enfermedad y 2100 fallecieron por ella en 2022 (1). La supervivencia ha mejorado de forma significativa en las últimas décadas gracias a los avances en las opciones de tratamiento y tras la introducción de las terapias dirigidas.

En este capítulo abordamos la quimioterapia intraperitoneal (IP) como estrategia terapéutica en el CO avanzado, así como la última evidencia disponible sobre la eficacia de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC).

## FUNDAMENTOS PARA EL USO DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL EN EL CÁNCER DE OVARIO

La quimioterapia IP es una herramienta de tratamiento teóricamente muy atractiva. Considera tanto la biología del tumor como las características fisiológicas y anatómicas de la cavidad peritoneal y aprovecha la ventaja farmacológica que supone administrar ciertos fármacos por vía intraperitoneal (IP) en lugar de por vía intravenosa (IV) (2) (Tabla I).

Agentes como el cisplatino y el paclitaxel con actividad en cáncer de ovario en su administración IV ofrecen ventajas farmacocinéticas cuando se administran por vía IP: alcanzan concentraciones mucho más elevadas, su vida media en la cavidad peritoneal es mayor y la exposición sistémica es más duradera (3-5).

A pesar de que durante años ha estado investigándose sobre la eficacia de la quimioterapia IP, los factores biológicos que permiten que el tratamiento sea efectivo no son

todavía del todo conocidos. Son necesarios más estudios que aclaren cómo la biología y el microambiente tumoral se modifican debido a la administración de este tipo de tratamiento para poder crear nuevas estrategias y combinaciones terapéuticas (6) con mayor actividad.

Varios estudios de fase II en la década de los ochenta y en el inicio de la de los noventa del siglo pasado demostraron que la administración de cisplatino IP en segunda línea en pacientes con enfermedad residual de pequeño volumen podía obtener remisiones completas y algunas largas supervivientes (7-9). Estos estudios fueron la base para ensayos de fase III en primera línea de cáncer de ovario.

## QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL EN PRIMERA LÍNEA TRAS CIRUGÍA CITORREDUCTORA PRIMARIA

### QT IP frente a QT IV

Existen 8 estudios aleatorizados que incluyeron a 1819 pacientes que comparaban la quimioterapia IV con la quimioterapia combinada (IV e IP) en primera línea de cáncer de ovario tras cirugía citorreductora primaria (10-17) (Tabla II).

Cinco de estos estudios, los de menor tamaño muestral, no demostraron beneficio con el uso de la quimioterapia intravenosa. A continuación, se exponen los 3 estudios con mayor número de pacientes incluidas, que demuestran superioridad del tratamiento intraperitoneal:

- El estudio SWOG 8501/GOG 104, publicado en 1996, contó con 546 pacientes elegibles, con estadios III y resto tumoral > 2 cm tras la cirugía citorreductora. Comparó cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> por vía IP o IV sumado a 6 ciclos de ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>. La mediana de supervi-

**Tabla I.** Consideraciones biológicas y farmacológicas del tratamiento de quimioterapia intraperitoneal en cáncer de ovario

Consideraciones biológicas	Consideraciones farmacológicas
La mayoría de las mujeres tienen metástasis en los ganglios intraabdominales y en el peritoneo	Alto grado de seguridad con la administración de la QT directamente en la cavidad peritoneal
Puede realizarse citorreducción, dejando un volumen pequeño de enfermedad	Volúmenes pequeños de tumor se exponen a altas concentraciones del fármaco, que penetra a una profundidad de 0,5-1 mm
El peritoneo es una gran superficie muy vascularizada	Se promueve la absorción de la droga a la circulación sistémica a través de los vasos tumorales
Respuesta a la quimioterapia con platino y taxanos	IP / IV ventaja farmacológica es 20 para los platinos y 1000 para taxanos

vencia fue 41 meses en el grupo de tratamiento IV por 49 meses en el grupo de tratamiento IP (HR para la quimioterapia IP frente a la IV fue 0,76; IC 95 %, 0,61-0,96;  $p = 0,02$ ) (12).

- El ensayo GOG 114, publicado en 2001, con 462 pacientes con estadio III y cirugía citorreductora con resto tumoral  $\leq 1$  cm, comparaba una rama estándar con seis ciclos de paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> en 24 horas y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> IV frente a dos ciclos de carboplatino (AUC 9) IV cada 28 días, seguidos de seis ciclos de paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> IV en 24 horas y cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> IP. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 27,9 meses para el brazo IP frente a 22,2 meses en el brazo IV (HR brazo IP comparado con el IV fue de 0,78; IC 90 %, 0,66-0,94). La supervivencia global fue superior en el brazo IP: 63,2 meses frente a 52,2 meses ( $p = 0,05$ ). La HR de la quimioterapia IP frente a la IV fue 0,81 (IC 90 %, 0,65-1) (16). Las críticas a este último estudio se centraron en las diferencias en intensidad de dosis entre ambas ramas de tratamiento y en la mayor toxicidad de la rama experimental (de hecho, el 18 % recibió dos o menos ciclos de quimioterapia intraperitoneal por toxicidad), lo que hacía dudar de si el beneficio de la rama experimental se debía realmente a la administración IP o a la intensidad de dosis alcanzada. Los propios autores concluyen que la rama experimental no puede recomendarse en la práctica habitual por beneficio marginal y mayor toxicidad.

En ambos estudios la neutropenia de grado 4, leucopenia, trombopenia de grado 3-4, el dolor abdominal y las alteraciones metabólicas fueron muy superiores en el grupo de tratamiento IP. Sin embargo, los acúfenos, la pérdida de audición y la toxicidad neuromuscular fueron superiores en el grupo de tratamiento IV.

- Los resultados expuestos del GOG 114 y de un estudio de fase II explorando la combinación del CDDP IP y paclitaxel IP / IV (18) llevaron al diseño del ensayo GOG 172. Se reclutaron 429 pacientes, elegibles solo 415, con estadio III y enfermedad residual inferior a 1 cm, que se asignaron aleatoriamente a recibir seis ciclos de paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> IV y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> IV o paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> en 24 horas el día 1 y cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 2 IP, seguido de paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> IP día 8 del ciclo. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 23,8 meses en el grupo IP y de 18,3 meses en el de IV ( $p = 0,05$ ). La mediana de supervivencia global fue de 65,6 meses en el grupo IP y de 49,7 meses

en el grupo IV. Es de destacar la mayor toxicidad que presenta el brazo de tratamiento intraperitoneal. Las pacientes de este brazo presentaron mayor toxicidad hematológica y no hematológica de grado 3-4. Destaca la toxicidad nefrológica (7 % frente al 2 %) y gastrointestinal (incluso posibilidad de peritonitis u obstrucción intestinal). Sin embargo, al año no había diferencias entre IP e IV (17). Otras toxicidades descritas fueron la astenia, las infecciones y las alteraciones metabólicas en el brazo de IP. La neurotoxicidad fue la principal toxicidad limitante de dosis durante la administración de la quimioterapia y persistía un año después del tratamiento. La selección adecuada del catéter y el momento de colocación son determinantes para la buena tolerancia del tratamiento, ya que unas de las causas más importantes de abandono del tratamiento en el estudio GOG 172 fueron las complicaciones relacionadas con el catéter IP (solo el 42 % del grupo IP recibió 6 ciclos del tratamiento asignado). El esquema IP empeoró la calidad de vida durante el tratamiento. Sin embargo, a los 12 meses no se encontraron diferencias en ninguna de las escalas de calidad de vida estudiadas, salvo en la neurotoxicidad ya mencionada, en la que persistía la diferencia (19).

La publicación en 2006 de este ensayo suscitó un gran número de críticas en cuanto a la elección del brazo control, la toxicidad presentada en la rama experimental y algunos aspectos estadísticos. Muchos autores consideraban que el esquema con carboplatino y paclitaxel debería haberse elegido con rama estándar en lugar de paclitaxel en 24 horas y cisplatino IV. El esquema con carboplatino y paclitaxel se tolera mejor y un análisis a largo plazo del estudio GOG 158 (paclitaxel-cisplatino frente a paclitaxel-carboplatino en pacientes con citorreducción óptima) (20) mostró una tendencia en mejoría de la supervivencia global para la rama con carboplatino y paclitaxel (RR 0,84 %; IC 95 %, 0,7-1,82). La publicación del estudio no aclara si el análisis se hizo por intención de tratar y, aunque el número de pacientes que no se incluyó es pequeño, es posible que su inclusión cambiara la significación estadística, ya que el límite superior del intervalo de confianza es 0,96.

A pesar de estas cuestiones, los resultados de este estudio, junto con los resultados consistentes de los dos anteriores, motivaron que en enero de 2006 el National Cancer Institute de EE. UU. emitiera una alerta informativa en la que recomendaba considerar la quimioterapia IP como opción de tratamiento en las pacientes con cáncer de ovario avanzado y citorreducción óptima (21).

Los resultados de seguimiento a 10 años de este estudio siguen mostrando que el beneficio del tratamiento con quimioterapia IP se extiende más allá de 10 años sobre

la IV La mediana de supervivencia para el grupo IP es de 61,8 meses (IC 95 %, 55,5-69,5) comparada con los 51,4 meses (IC 95 %, 46,0-58,2) para la IV A su vez, el tratamiento IP se ha asociado con un 23 % de disminución del riesgo de muerte (HR: 0,77; IC 95 %, 0,35-90;  $p = 0,002$ ). Los factores que se han asociado con una peor supervivencia son: enfermedad residual visible frente a enfermedad residual no visible (HR: 1,89; IC 95 %, 1,48-2,43;  $p < 0,001$ ), histología mucinosa / células claras frente a serosa (HR: 2,79; IC 95 %, 1,83-4,24;  $p < 0,001$ ) y menos frente a más ciclos de quimioterapia IP (HR: 0,88; IC 95 %, 0,83-0,94;  $p < 0,001$ ) (22).

Varios metaanálisis han confirmado el beneficio de la QT IP para las pacientes con cáncer de ovario avanzado y cirugía óptima, así como la importancia de combinar platinos y taxanos para mejorar la supervivencia (23-25). El metaanálisis de la Cochrane, que incluye 8 estudios aleatorizados con un total de 2026 pacientes con diagnóstico *de novo* que recibieron tratamiento tras una cirugía primaria citorreductora, demostró beneficio en supervivencia libre de progresión (HR: 0,78; IC 95 %, 0,7-0,86) y de supervivencia (HR: 81; IC 95 %, 0,70-0,9) en las pacientes que recibieron QT IP (24).

Hasta 2013 se sugería que el esquema estándar de quimioterapia intraperitoneal debía ser la rama experimental del ensayo GOG 172: cisplatino IP (75-100 mg/m<sup>2</sup>) y 3 horas de infusión de paclitaxel semanal intravenoso (60 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 e intraperitoneal el día 8 (17). La toxicidad reportada con este esquema de tratamiento, que dificultaba la administración de las dosis asignadas, ha hecho que se diseñen esquemas de tratamiento menos tóxicos, intentando mantener el beneficio demostrado con la administración IP. Las principales estrategias utilizadas han sido cambios en la dosis y en la pauta de administración del paclitaxel IV y del cisplatino IP y la sustitución del cisplatino por carboplatino:

- El Grupo Español de Investigación de Cáncer de Ovario (GEICO) valoró la toxicidad de un tratamiento modificado ambulatorio que consistía en paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 3 horas (día 1) seguido por cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> IP (o 75 mg/m<sup>2</sup> a criterio del investigador) el día 2. El día 8 se administraba paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> IP en una serie de 51 pacientes. El estudio mostró que el esquema era menos tóxico y que un mayor número de pacientes completaba el tratamiento planteado.
- En 2008, Fujiwara y cols. publicaron los datos de supervivencia de 165 pacientes con cáncer de ovario a las que se les había administrado un esquema de quimioterapia con carboplatino IP en primera línea (26). Aunque se trata de un estudio retrospectivo, muestra la importancia de la dosis del carboplatino IP, ya que la supervivencia fue peor para

las pacientes que reciben menos de 400 mg/m<sup>2</sup> de carboplatino IP y que el carboplatino IP es efectivo también en pacientes que tenían enfermedad voluminosa. Los mismos autores han publicado los resultados de un estudio de fase II con carboplatino IP (AUC 6) y paclitaxel IV (175 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con cáncer de ovario de estadios II y resto tumoral  $\geq 2$  cm (27-29). La tasa de respuestas fue del 83,3 % (IC 95 %, 62,6-95,3 %) y la mediana de supervivencia libre de enfermedad, de 25 meses. La toxicidad limitante de dosis fue la trombocitopenia.

### QT IP tras la introducción del bevacizumab

En 2019 se comunicaron los resultados del estudio GOG 252. Se trata de un estudio de fase III que incluyó a 1560 pacientes con CO avanzado y cirugía óptima. Todas las pacientes recibían bevacizumab 15 mg/kg IV en los ciclos 2-22 y se asignaban aleatoriamente a recibir seis ciclos de: rama 1: carboplatino AUC 6 (IV) / paclitaxel semanal 80 mg/m<sup>2</sup> (IV); o rama 2: carboplatino AUC 6 (IP) / paclitaxel semanal 80 mg/m<sup>2</sup> (IV) / rama de carboplatino IP; o rama 3: paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> día 1 (IV) / cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 2 (IP) / paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> día 8 (IP) (rama de cisplatino IP). No se han encontrado diferencias significativas en términos de supervivencia libre de progresión. Tanto la rama IV como la IP de carboplatino con dosis densas de paclitaxel semanal fueron mejor toleradas que la rama de cisplatino IP. La neurotoxicidad fue la toxicidad principal en todas las ramas (27).

### QT IP tras neoadyuvancia

Tras valorar el beneficio de la quimioterapia IP en el cáncer de ovario con citorreducción óptima era lógico pensar que pudiera existir un beneficio de esta modalidad de tratamiento en pacientes con enfermedad voluminosa inicial en las que se realiza una citorreducción óptima tras recibir una quimioterapia neoadyuvante. El estudio OV21/PETROC intentaba demostrar el beneficio de la QT IP en pacientes con resto  $\leq 1$  cm tras cirugía de intervalo. En este estudio las pacientes se asignaban aleatoriamente a tres ramas incluyendo dos esquemas de platino IP: 153 pacientes recibieron 3-4 ciclos de quimioterapia con platino IV en estadios IIB-III seguidos por una cirugía de citorreducción óptima ( $< 1$  cm) y se asignaron aleatoriamente a: rama 1: día 1, paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> (IV) + carboplatino (IV) AUC 5/6, con día 8: paclitaxel (IV) 60 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días durante 3 ciclos; rama 2: día 1, paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> (IV) + cisplatino (IP) 75 mg/m<sup>2</sup>, con día 8: paclitaxel (IP) 60 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días durante 3 ciclos; rama 3: día 1, paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> (IV) + carboplatino

(IP) AUC 5/6; con día 8: paclitaxel (IP) 60 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días durante 3 ciclos. La tasa de progresión de enfermedad a los 9 meses fue menor para la rama de carboplatino IP (23,3 % frente a 42,2 %), pero el estudio no se diseñó para demostrar beneficio en supervivencia libre de progresión ni supervivencia global (28).

### Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) en cáncer de ovario

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) presenta una serie de ventajas respecto a la quimioterapia IP, puesto que requiere de una única administración en un momento muy concreto, tras la cirugía citorreductora, que permite una completa exposición al fármaco del peritoneo, aprovechando el efecto de la hipertermia (41-43 °C durante 30-120 min) para incrementar su citotoxicidad.

### HIPEC en primera línea de cáncer de ovario

Filis P y cols. recogieron en un metaanálisis los resultados de los cuatro ensayos clínicos que han estudiado el uso de HIPEC en la primera línea de cáncer de ovario, incluyendo un total de 519 pacientes. En 2 de estos estudios, la cirugía con HIPEC fue precedida por quimioterapia neoadyuvante, mientras que en otro de ellos solo un 42 % de los pacientes la recibieron, para un total de 393 pacientes (191 en el grupo experimental y 202 en el grupo control) (29).

Entre los 393 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorreductora, el uso de HIPEC aumentó significativamente la supervivencia global a 5 años (RR = 0,77; IC 95 %, 0,67-0,90;  $p = 0,001$ ). Este beneficio no se cumple en el grupo de 126 pacientes que no recibió quimioterapia neoadyuvante antes de su inclusión en cualquiera de las dos ramas (RR = 1,14; IC 95 %, 0,69-1,88;  $p = 0,599$ ). Por otra parte, se observó que este beneficio en supervivencia global se materializaba a partir del segundo año desde el procedimiento, con una reducción de la posibilidad de muerte del 36 %, que disminuía con el paso de los años. Ocurre algo similar con la supervivencia libre de enfermedad, con lo que se concluye que el HIPEC permite disminuir el riesgo de recaída en pacientes que han recibido QT neoadyuvante a corto plazo. Solo se mantiene parte de ese beneficio con el tiempo. La HR para SLE en pacientes que reciben HIPEC tras QT neoadyuvante y cirugía de intervalo en estos estudios es de 0,60 (IC 95 %, 0,41-0,87;  $p = 0,008$ ).

- En el ensayo clínico de Lim y cols. (2022) se asignaron aleatoriamente a 184 pacientes con cáncer de ovario de estadio III o IV con enfermedad residual menor de 1 cm a recibir HIPEC (cisplatino de

75 mg/m<sup>2</sup> durante 90 minutos) o no tras cirugía citorreductora. Después de una mediana de seguimiento de 64,9 meses, la mediana de SLP fue de 18,8 meses en el grupo control frente a 19,8 meses en el grupo con HIPEC. En el subgrupo de pacientes que recibieron HIPEC tras QT neoadyuvante y cirugía de intervalo el beneficio fue mayor, con mediana de SLP de 15,4 frente a 17,4 meses en favor del grupo experimental (HR = 0,60; IC 95 %, 0,37-0,99;  $p = 0,04$ ) (30).

- También en 2022 se publicaron los resultados de Cascales y cols., que llevaron a cabo un ensayo clínico de fase III que asignó aleatoriamente a 71 pacientes con cáncer de ovario tratadas con QT neoadyuvante a recibir cirugía y HIPEC (cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>) frente a cirugía únicamente. Los resultados mostraron un claro beneficio de recibir HIPEC en esta circunstancia, con una HR para SLE de 0,12 (IC 95 %, 0,02-0,89,  $p = 0,038$ ), sin empeorar calidad de vida (31).
- Van Driel y cols. (2018) mostraron los resultados de otro ensayo clínico de fase III que asignó aleatoriamente a 245 pacientes con CO tratadas con 3 ciclos de QT neoadyuvante a continuar tratamiento con cirugía con o sin HIPEC (cisplatino de 100 mg/m<sup>2</sup>). El estudio fue positivo para su objetivo primario de SLP (HR 0,66; IC 95 %, 0,50-0,87,  $p = 0,003$ ). También fue positivo para su objetivo secundario de supervivencia global, con una mediana de SG de 33,9 meses frente a 45,7 meses para el grupo de HIPEC (32).
- Por último, Díaz-Montes y cols. condujeron un pequeño ensayo clínico de fase II que incluyó a 19 pacientes con cáncer de ovario, asignadas aleatoriamente a recibir cirugía y HIPEC con carboplatino o cirugía y combinación de QT IP-IV. Ambas ramas recibían posteriormente 6 ciclos de quimioterapia adyuvante (33).

### HIPEC en la recaída de cáncer de ovario

Dos ensayos clínicos han estudiado el uso de HIPEC en la recaída del cáncer de ovario.

- Zivanovic y cols. mostraron los resultados de un ensayo clínico de fase II en el que 98 pacientes, a las que se practicó cirugía de citorreducción secundaria, se asignaron aleatoriamente a recibir o no HIPEC con carboplatino de 800 mg/m<sup>2</sup> durante 90 minutos. El estudio fue negativo tanto para SLP como SG. LA mediana de SLP fue de 12,3 meses en el grupo de HIPEC frente a 15,7 meses en el grupo control (HR = 1,54; IC 95 %, 1-2,37,  $p = 0,05$ ) (34).
- Por otra parte, 120 pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento con cirugía de citorreducción secundaria seguida de HIPEC y QT sistémica o cirugía y QT sistémica únicamen-

te. La mediana de supervivencia fue de 26,7 frente a 13,4 meses a favor del grupo tratado con HIPEC. Además, en este grupo de pacientes el beneficio fue independiente de la situación de platinosensibilidad (35).

No se observó beneficio en supervivencia global para el uso de HIPEC en este escenario dentro del metaanálisis referenciado anteriormente. A la luz de estos resultados, y a falta de nuevos estudios en esta circunstancia, el tratamiento con HIPEC en la recaída debe considerarse experimental.

## CONCLUSIONES

En los últimos años hemos vivido el avance espectacular de nuevas terapias sistémicas para el tratamiento del CO. Primero surgieron los antiangiogénicos (bevacizumab, estudios GOG-218 e ICON7) (36,37); más recientemente, con el auge de la biología molecular, la determinación de BRCA y el estado de deficiencia de recombinación homóloga (HRD/HRP) y el tratamiento de mantenimiento con inhibidores de PARP (olaparib, niraparib y rucaparib) (38-41), se ha conseguido obtener medianas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global nunca antes vistas. La introducción de terapias dirigidas, como bevacizumab y los inhibidores de PARP, ha redefinido el estándar de tratamiento, considerando la quimioterapia IV sin mantenimiento como subóptima. Por todo ello, el uso de la quimioterapia IP se ha abandonado en favor del uso de estas nuevas estrategias de tratamiento. Asimismo, con la información disponible hasta la fecha y a la luz de los resultados de los estudios publicados, tampoco puede recomendarse de forma general el uso de HIPEC tras la cirugía de intervalo, salvo en casos seleccionados individualmente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España; 2024.
- Rao G, Crispens M, Rothenberg ML. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: Overview and perspective. *J Clin Oncol* 2007;25:2867-72. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.8167
- Markman M. Intraperitoneal antineoplastic agents for tumors principally confined to the peritoneal cavity. *Cancer Treat Rev* 1986;13:219-42. DOI: 10.1016/0305-7372(86)90007-1
- McClay EF, Howell SB. A review: Intraperitoneal cisplatin in the management of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;36:1-6. DOI: 10.1016/0090-8258(90)90099-7
- 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):84-7.
- Bookman MA, Brady MF. Intraperitoneal chemotherapy: long-term outcomes revive a long-running debate. *J Clin Oncol* 2015;33:1424-1426. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.2797
- Markman M, Reichman B, Hakes T, et al. Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: Influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:1801-5. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.1801
- Recio FO, Piver MS, Hempling RE, et al. Five-year survival after second-line cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998;68:267-273. DOI: 10.1006/gyno.1998.4940
- Barakat RR, Sabbatini P, Bhaskaran D, et al. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian carcinoma: Results of long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:694-8. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.694
- Zylberberg B, Ravina JH, Salat-Baroux J, et al. Polichemotherapy of ovarian cancer via combined intraperitoneal routes. Technique and preliminary results. *J Gynecol Obstet Bio Reprod (Paris)* 1986;15:671-6.
- 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(3):338-44. DOI: 10.1006/gyno.1994.1220
- 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;335:1950-5. DOI: 10.1056/NEJM199612263352603
- 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(4):291-6. DOI: 10.1159/000011980
- Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal vs. iv cisplatin in combination with iv cyclophosphamide and epirubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000;76:157-62.
- 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(1):55-60. DOI: 10.1016/S0020-7292(00)00340-4
- 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;19:1001-7. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.4.1001
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. DOI: 10.1056/NEJMoa052985
- Rothenberg ML, Liu PY, Braly PS, et al. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: Results from an intergroup phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1313-9. DOI: 10.1200/JCO.2003.07.031
- Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, et al. Health-Related Quality of Life During and After Intraperitoneal Versus Intravenous Chemotherapy for Optimally Debulked Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:437-43. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3494
- Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG 182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(6):735-40. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200311000-00002
- Clinical advisory: NCI issues clinical announcement for preferred method of treatment for advanced ovarian cancer [accessed March 1, 2006]. Available at [www.nlm.nih.gov/databases/alerts/ovarian\\_ip\\_chemo.html](http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/ovarian_ip_chemo.html)
- Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1460-6. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.9898
- Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane*

- Database Syst Rev 2006(1):CD005340. DOI: 10.1002/14651858.CD005340.pub2
24. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Syst Rev* 2016(1):CD005340. DOI: 10.1002/14651858.CD005340.pub4
  25. 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(3):561-70. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00846.x
  26. Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, et al. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: a Sankai Gynecology Cancer Study Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):834-7. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a29dfe
  27. Walker JL, Brady MF, DiSilvestro PA, et al. A phase III clinical trial of bevacizumab with iv versus ip chemotherapy in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma, a GOG/NRG trial (GOG 252). *SGO 2016;Abstract 6*. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.535
  28. Mackay H, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) phase II study of intraperitoneal (ip) versus intravenous (iv) chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer (EOC). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):bstr LBA5503. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.18\_suppl.LBA5503
  29. Filis P, Mauri D, Markozannes G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open* 2022;7(5):100586. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100586
  30. Lim MC, Chang S, Park B, et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2022;157(5):374-83. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.0143
  31. Antonio CCP, Alida GG, Elena GG, et al. Cytoreductive Surgery With or Without HIPEC After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer: A Phase 3 Clinical Trial. *Ann Surg Oncol* 2022;29:2617-25. DOI: 10.1245/s10434-021-11087-7
  32. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378(3):230-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1708618
  33. Díaz-Montes TP, El-Sharkawy F, Gushchin V, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as initial treatment of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: preliminary results of a phase II randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2018;149:35. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.04.079
  34. Zivanovic O, Chi DS, Zhou Q, et al. Secondary cytoreduction and carboplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an MSK team ovary phase II study. *J Clin Oncol* 2021;39(23):2594-604. DOI: 10.1200/JCO.21.00605
  35. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1570-5. DOI: 10.1245/s10434-014-4157-9
  36. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83. DOI: 10.1056/NEJMoa1104390
  37. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799
  38. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
  39. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2416-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361
  40. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962
  41. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol* 2022;40(34):3952-64. DOI: 10.1200/JCO.22.01003