

III JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN PATOLOGÍA
GINECOLÓGICA

Manejo práctico multidisciplinar de la patología ovárica

**UTILIDAD DE LA
RADIOTERAPIA EN EL
CÁNCER DE OVARIO**

Pedro Pablo Escolar Pérez
Oncología Radioterápica

Cartagena, 3-4 Abril 2014

INTRODUCCIÓN

La radioterapia ha sido abandonada del cáncer de ovario por dos razones principales:

- Toxicidad de la radioterapia**
- Avances en la quimioterapia.**

PARADOJA: Tumores radiosensibles

EXPLICACIÓN: Patrón de diseminación abdominal



ACCEPTABLE RECURRENCE THERAPIES (1 OF 2)†

Agents	Cytotoxic Therapy	Hormonal Therapy	Targeted Therapy	Radiation Therapy														
Preferred Agents	<p>Combination if platinum sensitive ‡ ¶ Carboplatin/paclitaxel (category 1)¹ Carboplatin/weekly paclitaxel² Carboplatin/docetaxel^{3,4} Carboplatin/gemcitabine⁵ Carboplatin/gemcitabine/bevacizumab* (category 2B)⁶ Carboplatin/liposomal doxorubicin⁷ Cisplatin/gemcitabine⁸</p> <p>Single-agent if platinum sensitive Carboplatin⁵ Cisplatin¹</p> <p>Single-agent non-platinum-based if platinum resistant Docetaxel⁹ Etoposide, oral¹⁰ Gemcitabine^{11,12} Liposomal doxorubicin^{11,12} Paclitaxel, weekly¹³ Topotecan^{14,15}</p>		<p>Bevacizumab^{16,17}</p> <p><i>Radiation Therapy</i> Whole abdominal radiation therapy is rarely used in NCCN Member Institutions. It is not included as a treatment recommendation in the NCCN Guidelines for Ovarian Cancer. Palliative localized RT is an option for symptom control in patients with recurrent disease (see <i>Acceptable Recurrence Therapies</i> in the NCCN Guidelines for Epithelial Ovarian Cancer).²¹⁹⁻²²³ Patients who receive radiation are prone to vaginal stenosis, which can impair sexual function. Women can use vaginal dilators to prevent or treat vaginal stenosis. Dilator use can start 2 to 4 weeks after RT is completed and can be done indefinitely</p>															
Other Potentially Active Agents	<p>Single agents¹⁸</p> <table border="0"> <tr> <td>Altretamine</td> <td>Oxaliplatin</td> </tr> <tr> <td>Capecitabine</td> <td>Paclitaxel</td> </tr> <tr> <td>Cyclophosphamide</td> <td>Paclitaxel, albumin bound (nab-paclitaxel)</td> </tr> <tr> <td>Doxorubicin</td> <td>Pemetrexed</td> </tr> <tr> <td>Ifosfamide</td> <td>Vinorelbine</td> </tr> <tr> <td>Irinotecan</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Melphalan</td> <td></td> </tr> </table>	Altretamine	Oxaliplatin	Capecitabine	Paclitaxel	Cyclophosphamide	Paclitaxel, albumin bound (nab-paclitaxel)	Doxorubicin	Pemetrexed	Ifosfamide	Vinorelbine	Irinotecan		Melphalan		<p>Anastrozole Letrozole Leuprolide acetate Megestrol acetate Tamoxifen</p>		<p>Palliative localized radiation therapy</p>
Altretamine	Oxaliplatin																	
Capecitabine	Paclitaxel																	
Cyclophosphamide	Paclitaxel, albumin bound (nab-paclitaxel)																	
Doxorubicin	Pemetrexed																	
Ifosfamide	Vinorelbine																	
Irinotecan																		
Melphalan																		

INTENCION DE LA RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE OVARIO

- **Intención radical** → Radioterapia adyuvante:

- Radioterapia abdominopélvica (WART)
 - * WART primaria tras cirugía
 - * WART tras quimioterapia.

- **Intención paliativa:**

- WART paliativa.
 - Radioterapia ganglionar aislada.
 - Radioterapia pélvica.
 - Radioterapia de las metástasis.
-
-

INTENCION DE LA RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE OVARIO

- Intención radical--> Radioterapia adyuvante:
 - Radioterapia abdominopélvica (WART)
 - * WART primaria tras cirugía
 - * WART tras quimioterapia.

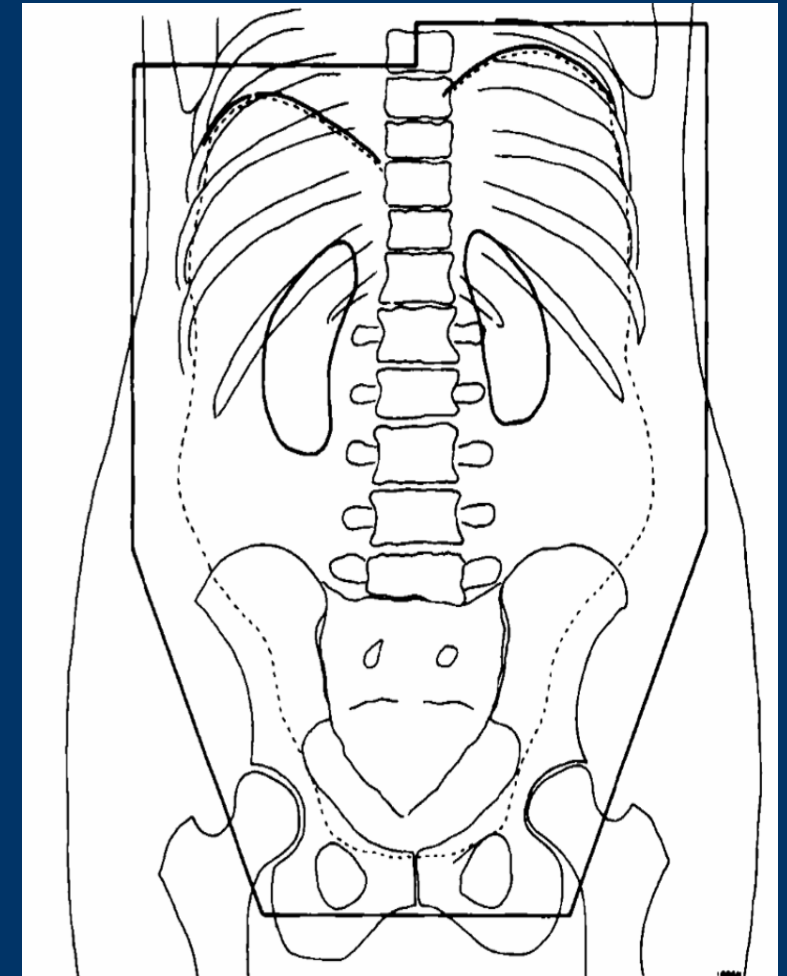
 - Intención paliativa:
 - WART paliativa.
 - Radioterapia ganglionar aislada.
 - Radioterapia pélvica.
 - Radioterapia de las metástasis.
-
-

RADIOTERAPIA ABDOMINOPÉLVICA ADYUVANTE (SIN QT)

- WART fue muy popular antes de los 90 en pacientes con enfermedad mínima residual.

Dosis: 20-30 Gy (1-1,5 Gy/ses)

Stage	Residuum*	Patient no.	Actuarial survival† (%)	
			5-yr	10-yr
I	0	79	76	76
II	0/?	108	74	62
II	<2 cm	36	58	52
II	≥2 cm	20	39	(30)§
III	0/?	46	48	42
III	<2 cm	55	43	39
III	≥2 cm	71	18	7



Ensayos clínicos: Superior OS: QT vs WART:
- Pocos pacientes y técnica 2D

Dembo. Cancer 552:285-2290, 1985.

TOXICIDAD:

- Aguda:

* Gastrointestinal: >75 %. Grado 3--> 5-10%.

* Hematológica: >75 %. Grado 3-4--> 10-20%.

- Crónica:

* Obstrucción intestinal y hematológica (5-15 %).

* Tumores radioinducidos: 10% en 20 años (Mosalaei 2008, European Journal of Cancer Care, 17: 371-376)

RIESGO:

- Nº laparatomías previas.
- Linfadenectomía retroperitoneal.
- Dosis>30 Gy en abdomen.
- Asociación de Pelvis a 50 Gy.

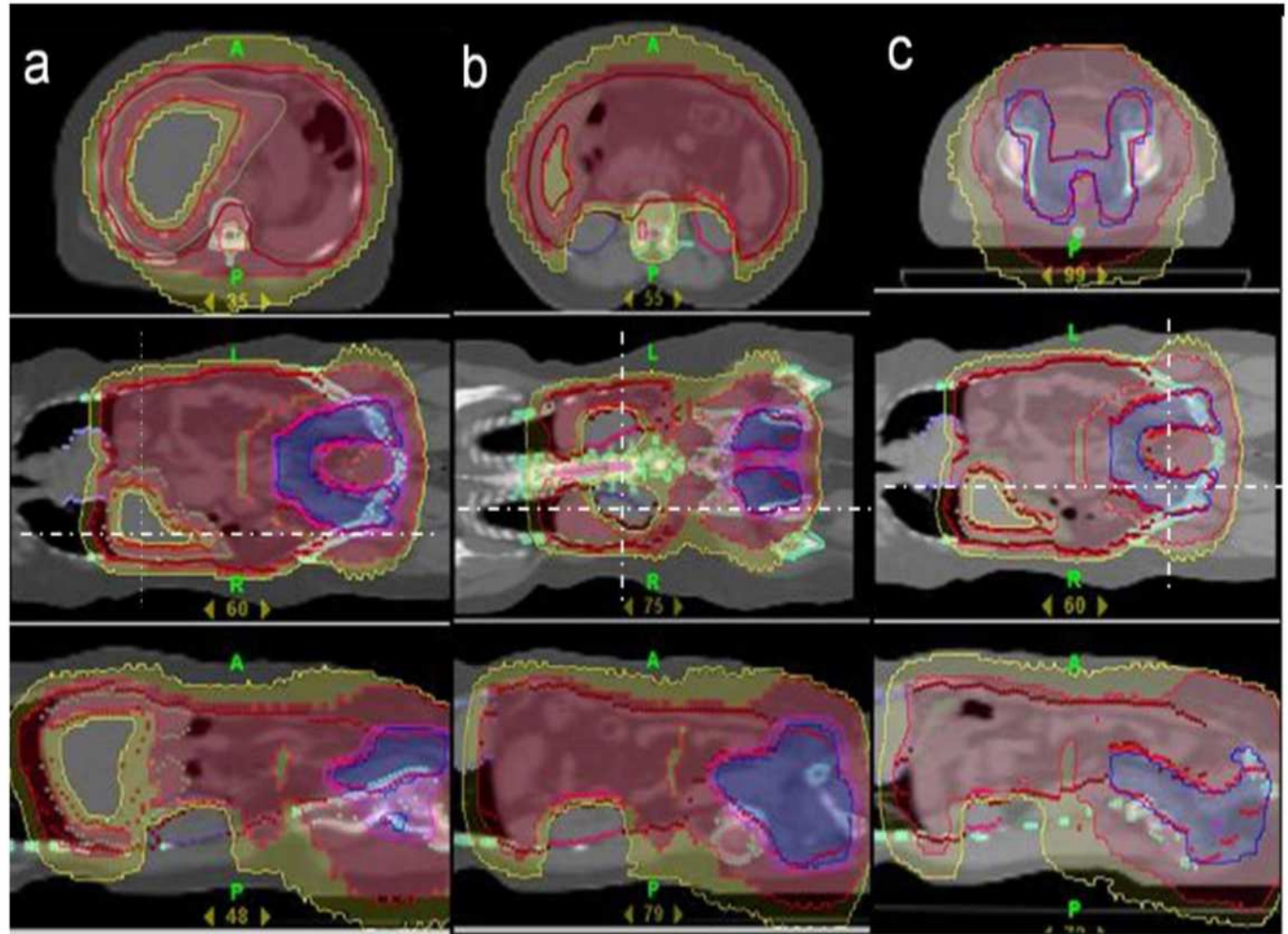
Table 5 – Bowel toxicity after adjuvant radiotherapy in ovarian cancer.

Study	FIGO stage	n	Adjuvant radiotherapy	Follow-up median + range (years)	Bowel toxicity (%)	Bowel surgery (%)
[20]	IA–IIC	132	Lower abdomino-pelvic	8.7	12	3
		83	WART	4.8–22	13	8.4
[22]	I–III	94	WART followed by melphalan	24	12	9
				21–29		
[27]	I–III	71	WART, in 31 + CTX ^a	4.8	21	11
				0.2–23		
[3]	I–III	1068	WART	?	?	5.6
Present study	I–II	39	WART	18.5	18	15
				3.3–23		

a CTX = chemotherapy: L-PAM or cyclophosphamide (and cisplatin in two pts).

RADIOTERAPIA ABDOMINOPÉLVICA ADYUVANTE II: TECNICA

IMRT



The isodose distribution at various axial sections: (a) at the level of the liver; (b) at the level of the kidneys; (c) at the level of the rectum and bladder. Red indicates 25Gy, yellow 20Gy, Blue 45Gy.

INTENCION DE LA RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE OVARIO

- Intención radical--> Radioterapia adyuvante:
 - Radioterapia abdominopélvica (WART)
 - * WART primaria tras cirugía
 - * WART tras quimioterapia.

 - Intención paliativa:
 - WART paliativa.
 - Radioterapia ganglionar aislada.
 - Radioterapia pelvica.
 - Radioterapia de las metástasis.
-
-

RADIOTERAPIA ABDOMINOPÉLVICA ADYUVANTE tras QT

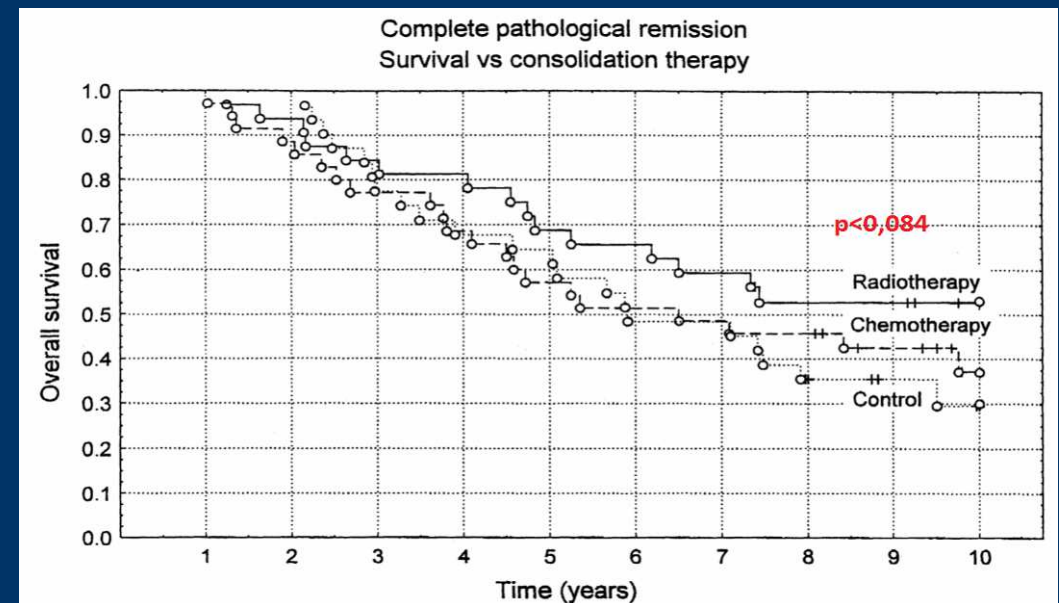
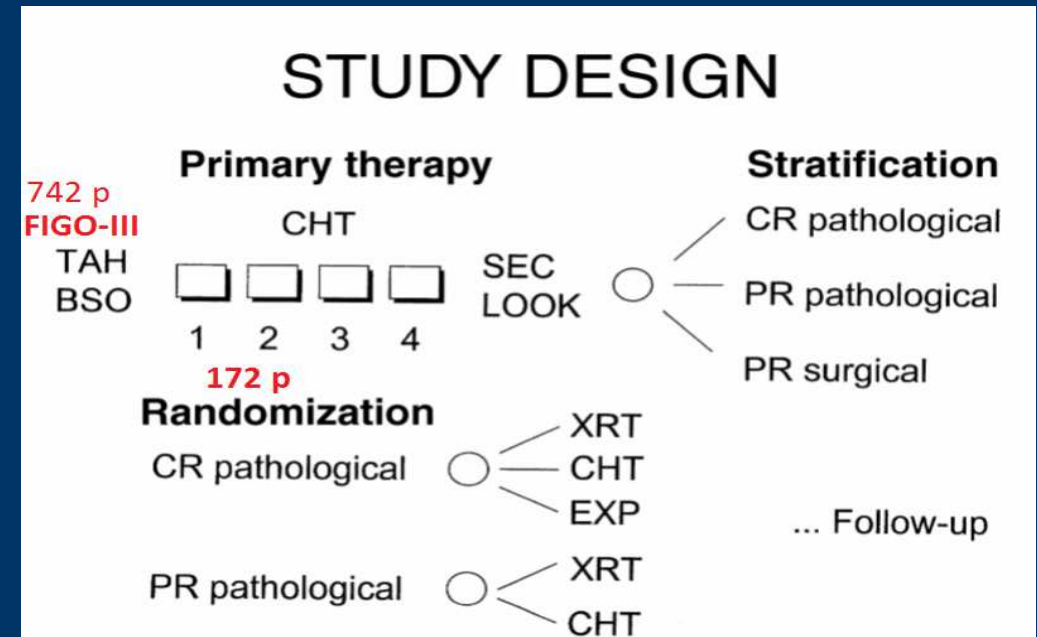
* Sólo 23%: FIGO-III fueron aleatorizados.

Toxicidad:

- 5,8 % de ileo-colostomía.
- Resto toxicidad similar a QT.

• Crítica

- Pocos pacientes
- QT: CDDP+ADR.
- WART--> 2D.



INTENCION DE LA RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE OVARIO

- Intención radical--> Radioterapia adyuvante:
 - Radioterapia abdominopélvica (WART)
 - * WART primaria tras cirugía
 - * WART tras quimioterapia.

 - Intención paliativa:
 - WART paliativa.
 - Radioterapia ganglionar aislada.
 - Radioterapia pelvica.
 - Radioterapia de las metástasis.
-
-

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES DE RADIOTERAPIA PALIATIVA

- Recaída tras cirugía máxima y QT adyuvante.
 - Platino resistente.
 - Descartada cirugía de la recaída.
 - PS <2.
 - Volumen abarcable con radioterapia.
 - Series retrospectivas.
-
-

RADIOTERAPIA EN RECURRENCIA ABDOMINOPELVICA II

Autor	n	SV pacientes con enfermedad residual micro	SV pacientes con enfermedad residual macro	SV total %
Sedlacek ¹²	27	--	--	15% 5 años
Baker ³⁶	51	42	11	32% 4 años
Cmelak ³⁷	41	40	0	47% 5 años
Eifel ³⁸	37	10	0	24% 3 años
Fein ³⁹	28	27	18	21% 5 años
Bolis ⁴⁰	26	50	25	34% 3 años
Kurten ⁴¹	43	66	5	----
Schray ⁴²	53	34	28	30% 3 años

- Series de casos pequeñas publicadas en los 90.
- Técnica 2D.

QTRT EN RECURRENCIA ABDOMINOPELVICA III

- QT-WART (quimioradioterapia): 13 pacientes (Fase I)
 - Dosis bajas de WART (60 cGy/2 veces al día/2 días semana).
 - Docetaxel: la dosis 25 mg/m² los días 1, 8 , 15, 22, 29, 36.

CONCLUSIONES PARA POSIBLES ESTUDIOS

- * La radioterapia es un “quimiosensibilizante” al docetaxel en el tratamiento del cáncer de ovario.
- * La quimiorradiación produce enfermedad estable en las mujeres con cáncer de ovario recurrente.
- * La radioterapia con docetaxel es tolerable en mujeres con cáncer recurrente

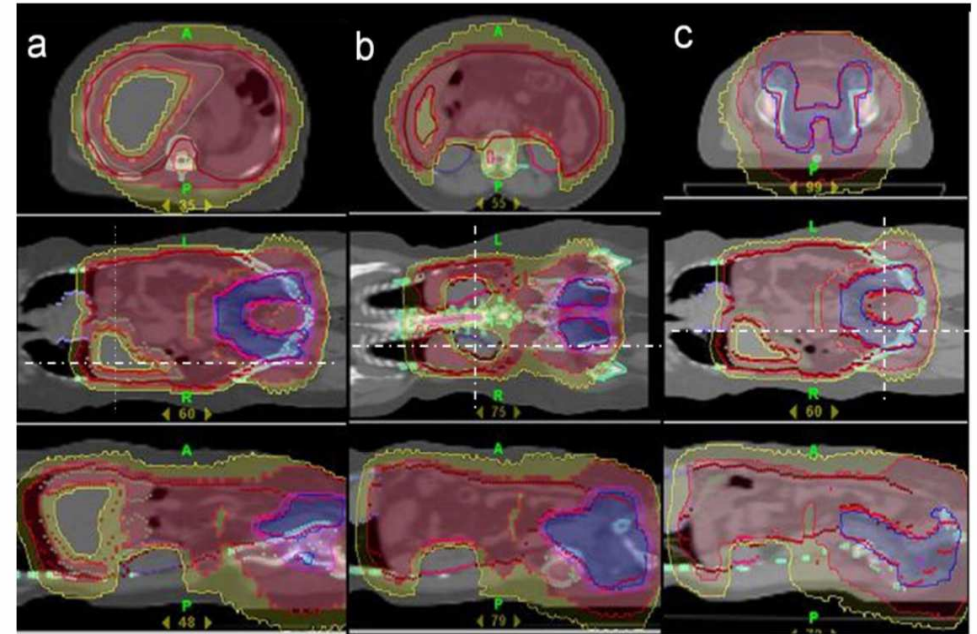
RADIOTERAPIA EN RECURRENCIA ABDOMINOPELVICA IV

Es posible IMRT:

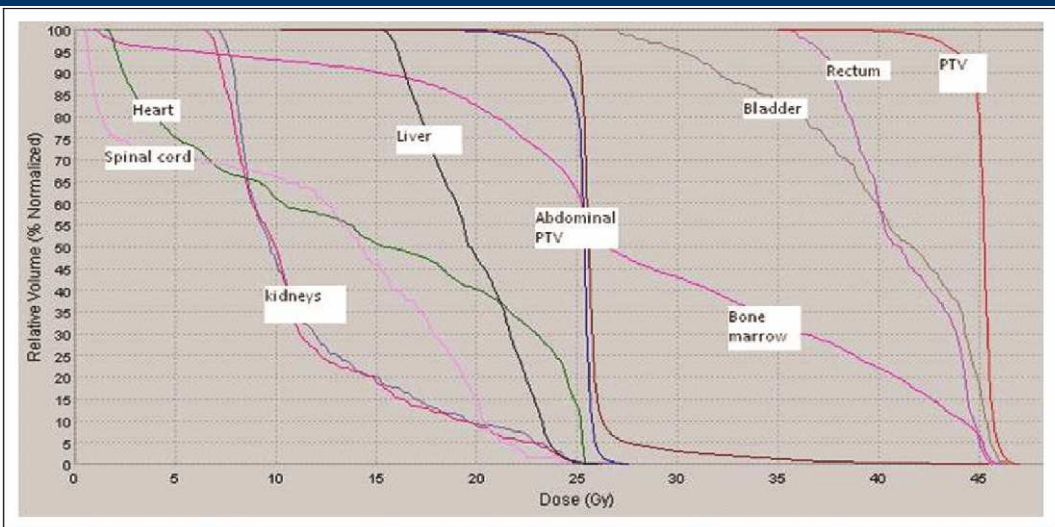
- Estudio con 8 pacientes platinoresistente.
- Mediana de seguimiento de 15 meses:

12 enfermedad estable

3 recaídas en peritoneo, una con obstrucción intestinal.



The isodose distribution at various axial sections: (a) at the level of the liver; (b) at the level of the kidneys; (c) at the level of the rectum and bladder. Red indicates 25Gy, yellow 20Gy, Blue 45Gy.



RADIOTERAPIA ABDOMINOPELVICA PALIATIVA

Serie de 13 pacientes tratadas con IMRT (33 Gy a 1,5 Gy):

- Estadios III-IV refractarias y sintomáticas

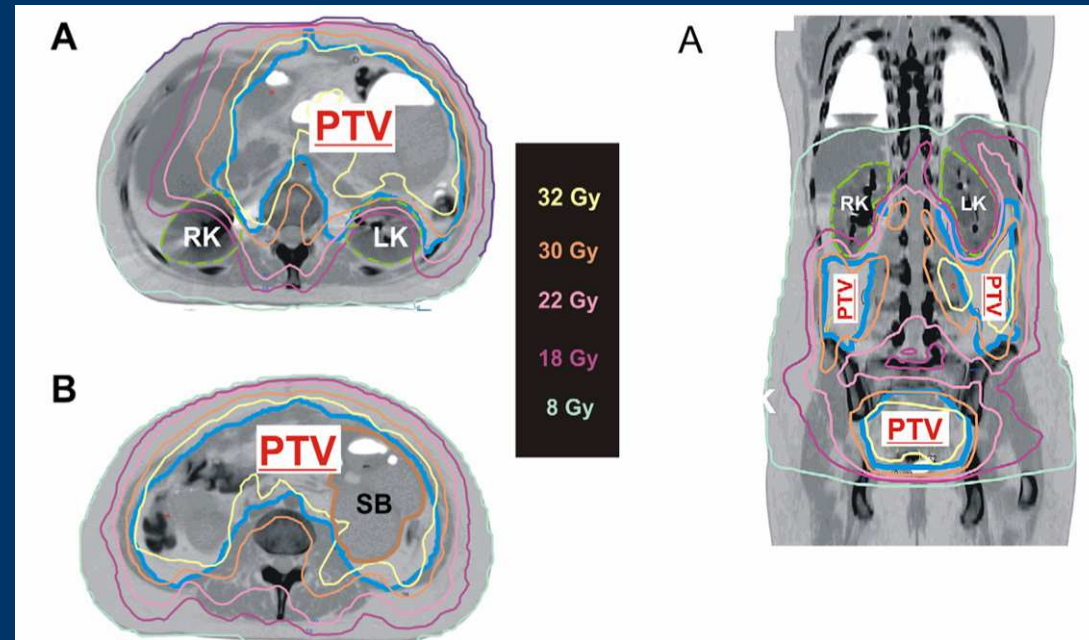
6 con Suboclusión intestinal.

4 con Dolor abdominal.

1 con ascitis

2 con sangrado vaginal

9 pacientes completaron WART con RCompleta sintomática.



- Mediana seguimiento: 21 semanas.
- Duración de respuesta 16 semanas.
- 4 /6 con suboclusión intestinal resuelta.

INTENCION DE LA RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE OVARIO

- Intención radical--> Radioterapia adyuvante:
 - Radioterapia abdominopélvica (WART)
 - * WART primaria tras cirugía
 - * WART tras quimioterapia.

 - Intención paliativa:
 - WART paliativa.
 - Radioterapia ganglionar aislada.
 - Radioterapia pélvica.
 - Radioterapia de las metástasis.
-
-

RADIOTERAPIA EN RECAÍDA GANGLIONAR AISLADA I

La recaída ganglionar aislada es poco frecuente (4,2%).

- **Mejor pronóstico: Mediana OS--> 26 meses.**

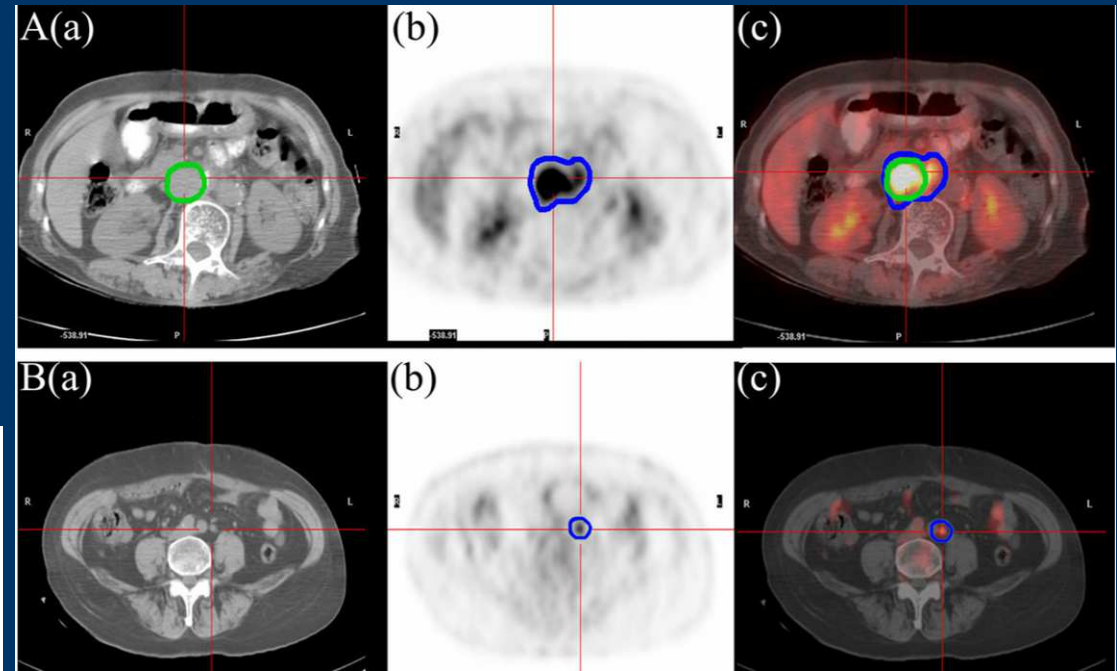
Estudio retrospectivo: 67 p (50 RT y 17 QT).

- **Resultados:**

- **RT Menor toxicidad que QT: (30% vs 50%)**
- **Mayor respuesta global: 64% vs 16,7%.**
- **Misma OS y PFS.**

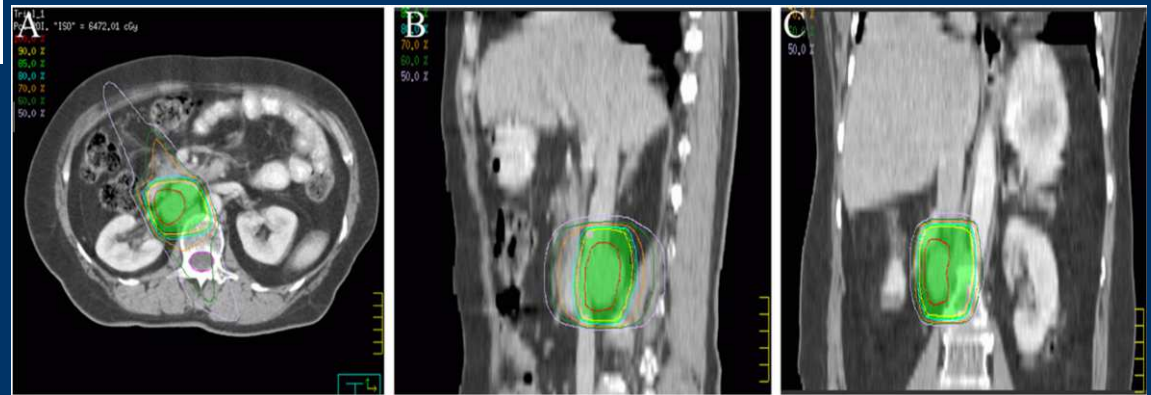
RADIOTERAPIA EN RECAÍDA GANGLIONAR AISLADA II

- * Serie de 58 p:
28 p: PET-TC-IMRT.
30 p: CT-IMRT.
- * Dosis: 55-65 Gy.
- * 35% de cambios en la delimitación del GTV.
- * Mediana seguimiento: 36 m.



RESPUESTA TUMORAL				
	PET/CT-IMRT (n=28)	CT-IMRT (n=30)	χ^2 value	P-value
CR	65.0% (13/20)	52.6% (20/38)	5.072	0.021
PR	25.0% (5/20)	18.4% (7/38)	3.155	0.036
CR+PR	90.0% (18/20)	71.1% (27/38)	16.316	0.008

OS a 3 años:
34,1% vs 13,2% (p=0,014)



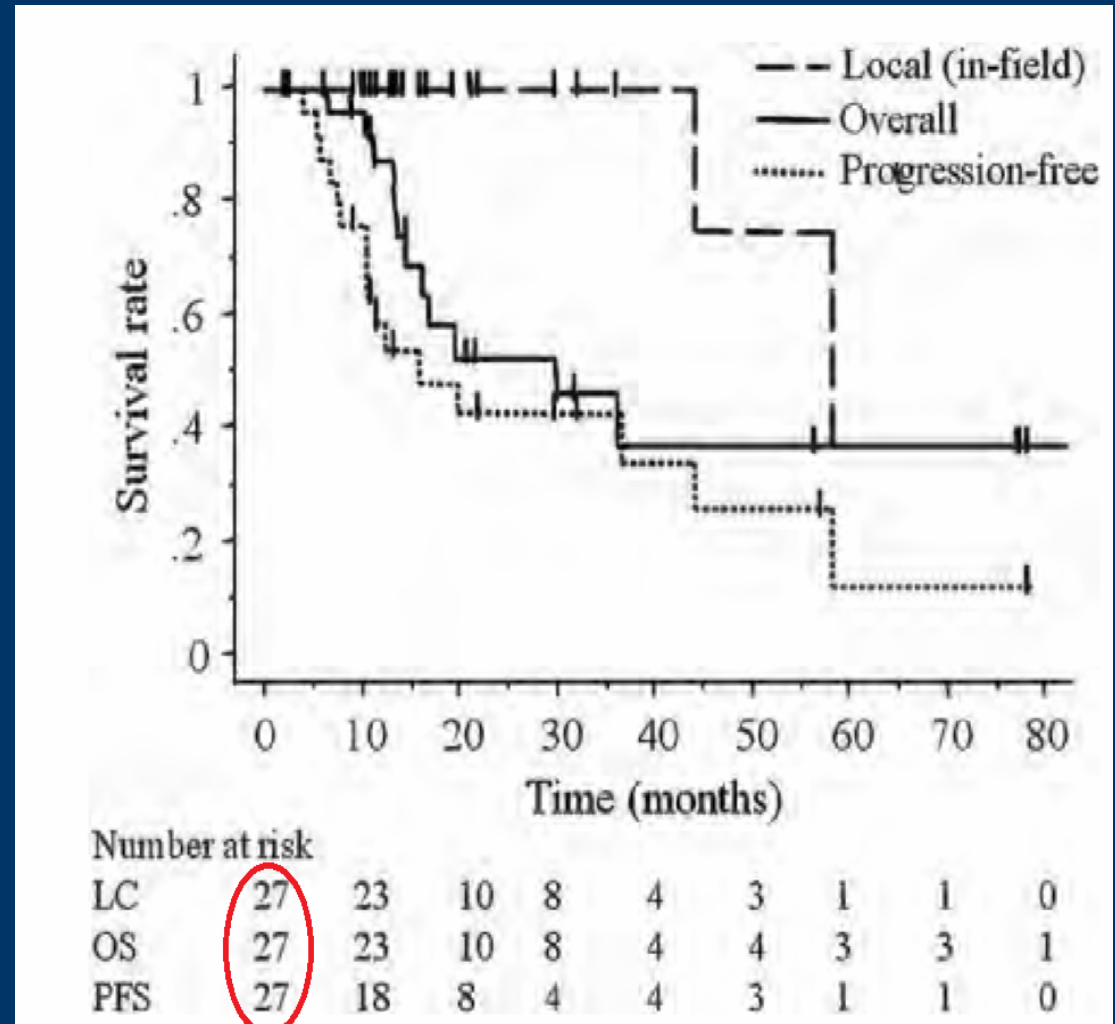
INTENCION DE LA RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE OVARIO

- Intención radical--> Radioterapia adyuvante:
 - Radioterapia abdominopélvica (WART)
 - * WART primaria tras cirugía
 - * WART tras quimioterapia.

 - Intención paliativa:
 - WART paliativa.
 - Radioterapia ganglionar aislada.
 - Radioterapia pelvica.
 - Radioterapia de las metástasis.
-
-

RADIOTERAPIA EN RECURRENCIA PELVICA AISLADA

- Series <50 pc.
- Dosis RT alta: 50-60 Gy.
- Se consigue:
 - Control local.
 - Baja toxicidad.



INTENCION DE LA RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE OVARIO

- Intención radical--> Radioterapia adyuvante:
 - Radioterapia abdominopélvica (WART)
 - * WART primaria tras cirugía
 - * WART tras quimioterapia.

- Intención paliativa:
 - WART paliativa.
 - Radioterapia ganglionar aislada.
 - Radioterapia pelvica.
 - Radioterapia de las metástasis.

RADIOTERAPIA DE LAS METÁSTASIS:

- * Las metástasis aisladas sin afectación abdominopélvica son raras: Menos del 2%.
 - * Múltiples localizaciones:
 - Metástasis pulmonares: No bibliografía.
 - Metástasis hepáticas: No bibliografía.
 - Metástasis cutáneas.
 - Metástasis cerebrales.
 - Metástasis óeas.
-
-

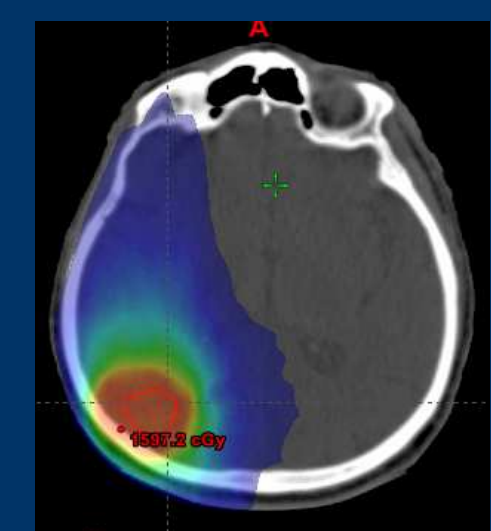
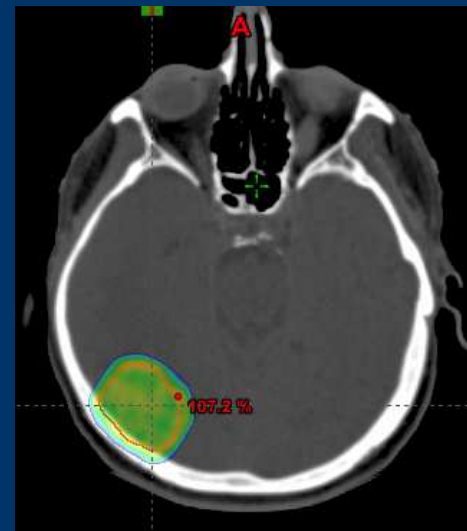
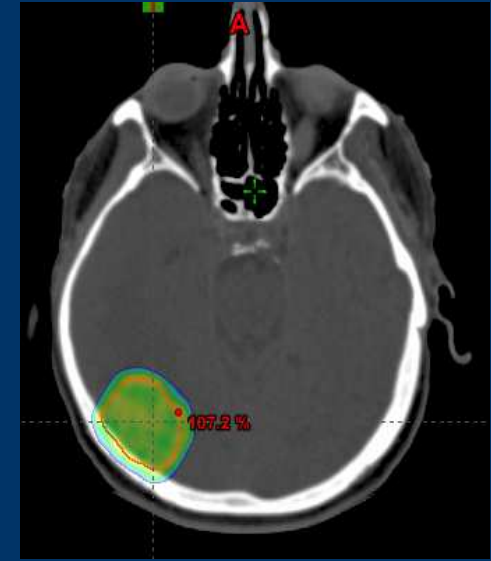
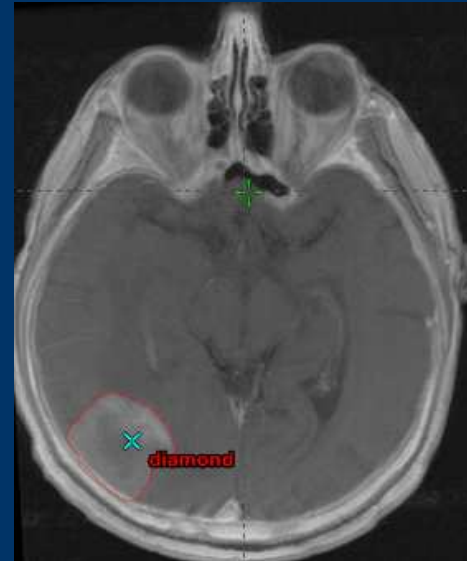
RADIOTERAPIA PALIATIVA DE METÁSTASIS CUTÁNEAS.

- Ocurren en el 5 %.
- Localizadas: cirugía.
- RT: lesiones extensas: dolor, picor y sangrado.



METÁSTASIS CEREBRALES:

- * Incidencia < 1%.
- * Aumenta con nº de líneas de quimioterapia.
- * Radiocirugía: <4 metas.
- * Mediana supervivencia:
 - 25,6 meses con Radiocirugía.
 - 6 m con holocráneo.



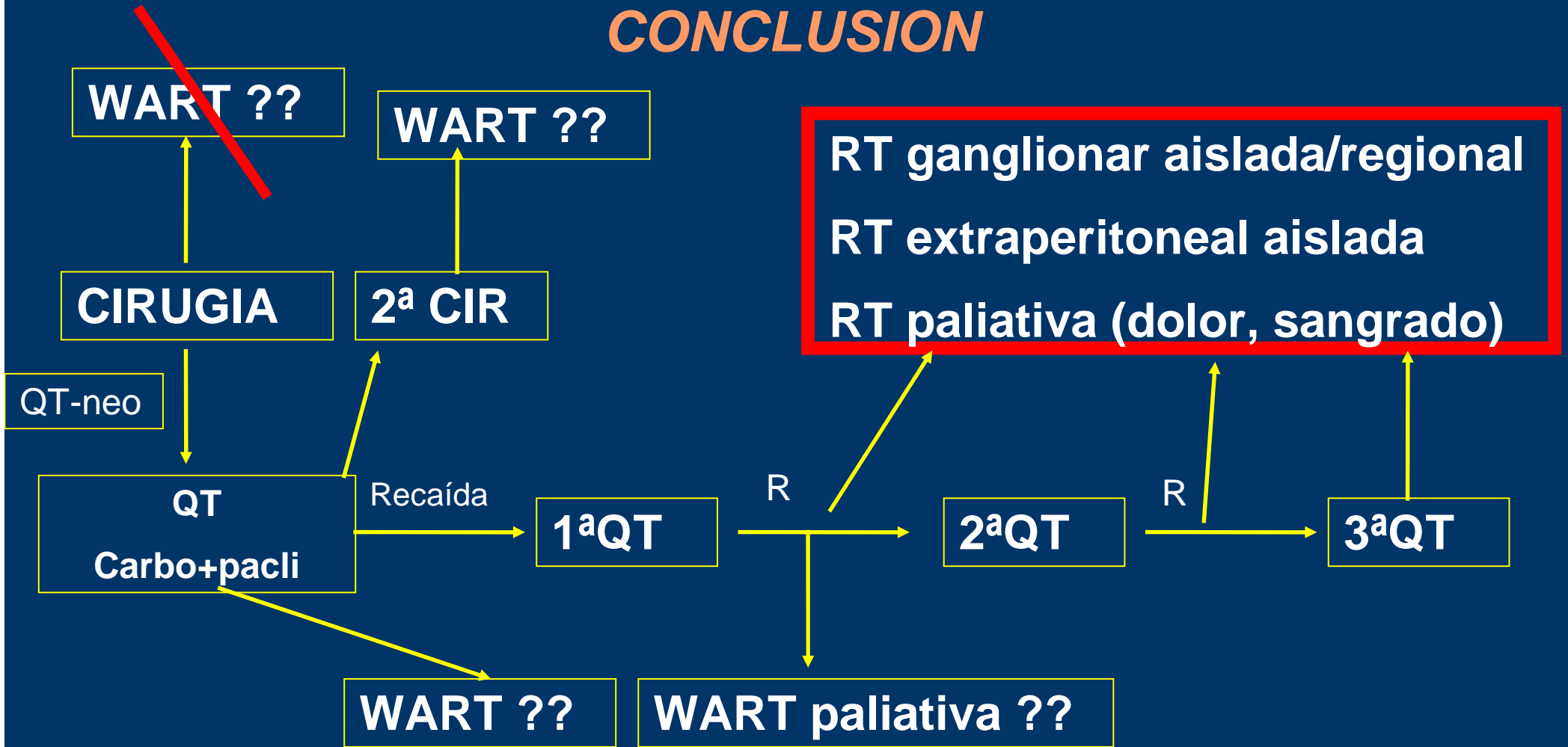
METÁSTASIS ÓSEAS

- * Incidencia: <1%.
- * 50% asintomáticas al diagnóstico.
- * Aumenta con metástasis ganglionares y en otras localizaciones.
- * Localización: raquis y pelvis.

RADIOTERAPIA PALIATIVA SINTOMÁTICA

- Radioterapia antiálgica.
 - Radioterapia hemostática.
 - Series de casos: 60-80% de respuesta global (parcial+completa)
-
-

CONCLUSION



CONCLUSIÓN:

- WART adyuvate primaria: NO.
 - * Posible en estadio III tras QT o second look con residuo < 2 cm: Pacientes dentro de un estudio prospectivo con técnicas modernas de irradiación (IMRT).
 - RT en recaídas localizadas a dosis altas.
 - RT paliativa en pacientes sintomáticas.
 - Necesidad de ensayos clínicos que demuestren la utilidad de RT: Difícil
 - La RT sólo es útil en casos muy seleccionados en las series retrospectivas.
 - Ausencia de financiación de la industria farmacéutica.
 - Sesgo de especialidad.
-
-

Gracias por vuestra atención

