

REVISIÓN

Terapia intraperitoneal paliativa en ascitis maligna refractaria



Mauricio Antonio Castaño Cárcamo^{a,*} y Angélica Viviana Fletcher Prieto^b

^a Departamento de Dolor y Cuidado Paliativo, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^b Departamento de Ginecología Oncología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

Recibido el 28 de marzo de 2016; aceptado el 23 de enero de 2017

Disponible en Internet el 12 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Ascitis;
Neoplasias;
Infusiones
parenterales;
Infusiones
intra-abdominales;
Terapia
intraperitoneal;
Cuidados paliativos;
Supervivencia;
Calidad de vida

KEYWORDS

Ascites;
Neoplasms;
Infusions parenteral;
Intraperitoneal
infusion;
Palliative care;
Survival;
Quality of life

Resumen El tratamiento convencional de la ascitis maligna refractaria es un reto oncológico pues provee mejoría sintomática poco duradera. La terapia intraperitoneal ha sido evaluada principalmente en reportes y series de casos, y en algunos ensayos clínicos, estudiados principalmente en la ascitis por cáncer ovárico y gastrointestinal. Esta terapia incluye: isótopos radioactivos, quimioterapia con hipertermia y sin esta, terapia inmunológica, biológica y otras. Los tratamientos más exitosos con respuestas variables, y aunque la comparación directa no es posible, son: la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (respuesta global entre 85,7% y 100%) y el catumaxomab, que frente a la paracentesis demostró una supervivencia libre de punción de 46 vs 11 días (HR 0,254) y una mediana a la próxima paracentesis de 77 vs 13 días (HR 0,169), con impacto positivo en la calidad de vida, principal fin en el escenario paliativo. La investigación en este campo continúa buscando resultados más duraderos, seguros y costo-efectivos.

© 2017 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Intraperitoneal palliative therapy in refractory malignant ascites

Abstract Conventional treatment of refractory malignant ascites is an oncological challenge since it provides little lasting symptomatic improvement. Intraperitoneal therapy, evaluated mainly through series and case reports, and some clinical trials include the use of radioisotopes, chemotherapy, with and without hyperthermia, immunological and biological therapy and others. It has been studied mainly in ascites from ovarian and gastrointestinal cancer. With variable response rates, and although direct comparison is not possible, the most successfully treatments are hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (overall response rate

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cod991113@hotmail.com (M.A. Castaño Cárcamo).

between 85.7% and 100%), and catumaxomab, which compared to paracentesis, demonstrated a puncture-free survival of 46 vs. 11 days (HR 0.254) and a median time to next paracentesis of 77 vs. 13 days (HR 0.169). This had a positive impact on quality of life, which is the main goal in the palliative setting. Research in this field continues looking for more lasting, safe, and cost-effective results.

© 2017 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La ascitis maligna es una condición en la que hay acumulación anormal de líquido intraabdominal de origen tumoral, comprende el 10% de todas las causas de ascitis y se caracteriza por ser muy sintomática (distensión abdominal, dolor, anorexia, náuseas, vómito, fatiga, edema, disnea), afectando la calidad de vida del paciente. Principalmente se debe al aumento de la producción de células mesoteliales y tumorales. La neovascularización, la permeabilidad vascular aumentada y la obstrucción linfática, son secundarios a estadios tardíos de carcinomatosis peritoneal (53 a 63%) como resultado de metástasis, recurrencia o progresión de ciertos cánceres¹⁻⁵. Las neoplasias más comúnmente asociadas son de ovario (37,7%), pancreato-biliar (21%), gástrica (18,3%), y colorrectal (3,7%), y extra-abdominales (esofágica (4%), mamaria (3%), pulmonar y linfoma).

El primario de origen desconocido es causante hasta en un 8,1% y en más de la mitad de los casos la ascitis representa el primer signo de malignidad. En el 95% de los pacientes cursa concomitantemente con enfermedad metastásica^{4,6-9}. La ascitis maligna es un factor de mal pronóstico independiente según el estudio EVOCAPE (Evolution of Peritoneal Carcinomatosis). Las medianas de supervivencia varían entre 5 y 20 semanas y solo el 11% sobrevive más allá de 6 meses, exceptuando al cáncer de ovario^{1,4,8,10}.

En estadios avanzados de cáncer o recurrencia sin opción curativa, es fundamental proporcionar manejo paliativo enfocado en la calidad de vida⁴. El tratamiento de primera línea es la paracentesis, aunque no hay consenso ni límite de seguridad establecido para la cantidad de líquido drenado por sesión; algunos consideran segura la extracción de hasta 5 litros.

La infusión de albúmina posterior a la misma no está estandarizada, pues no se ha demostrado diferencia en términos de mortalidad^{4,7,11,12}. No obstante, independientemente del volumen extraído, generalmente se requieren paracentesis a repetición con un intervalo medio libre de punción de 7 a 11 días, lo que implica admisiones hospitalarias y riesgo de complicaciones^{4,8,13}. En muchas ocasiones se usan complementariamente los diuréticos, que aunque son principalmente efectivos en ascitis por hipertensión portal no maligna, tienen una respuesta global del 44% en estudios no controlados, perdiendo su eficacia con el tiempo^{4,7-9,11-15}. También se ha considerado el uso de catéteres permanentes de autodrenaje, tunelizados y no tunelizados; estos últimos son una estrategia costo-efectiva cuando un paciente requiere entre 9 y 10 paracentesis puesto que tienen menores tasas de complicación y una mediana de oclusión de

24,7 días, aunque otras series indican una mayor vida útil^{4,7,9,16-18}.

Aunque la definición de ascitis maligna refractaria (AMR) no se encuentra ampliamente difundida, se considera que es aquella que persiste, recurre tempranamente y no puede ser prevenida tras las terapias de primera línea mencionadas¹⁹⁻²¹. Como alternativa se usan las derivaciones peritoneovenosas, con mayor respuesta al 50% en cáncer de mama y ovario y solo del 10 al 15% en gastrointestinal, con permeabilidad de 10 a 12 semanas, aunque con citología peritoneal positiva puede durar solo 3 o 4 semanas. Sin embargo, es un procedimiento con alta morbilidad lo que limita su uso^{1,4,17,22}. El beneficio de la quimioterapia sistémica para AMR se encuentra alrededor de un 30%^{23,24}.

Teniendo en cuenta la supervivencia limitada de la AMR, el tratamiento ideal debe ser sencillo, mínimamente invasivo, ambulatorio o permitiendo el alta temprana, con bajo riesgo de complicaciones y proveer alivio sintomático a un costo razonable¹⁷. Uno de los abordajes terapéuticos que intenta cumplir con estas condiciones es la administración de medicamentos intraperitoneales que permite mayores concentraciones, lo que evitaría efectos adversos sistémicos⁶. Esta revisión se enfoca en el manejo intraperitoneal de la AMR exclusivamente en el escenario paliativo, donde los pacientes no pueden tolerar regímenes terapéuticos agresivos (cirugía citorréductora) y el objetivo primordial es la mejoría en la calidad de vida.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de Pubmed y Lilacs con los términos MeSH y DeCS referidos. Se utilizaron artículos de revisión, reporte y serie de casos y ensayos clínicos. La búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés, español y francés. No hubo restricción en cuanto al año de publicación de los artículos. Se realizó una búsqueda manual de las referencias citadas tanto en artículos originales como de revisión.

Terapia intraperitoneal

Radioisótopos

Los isótopos radioactivos introducidos en 1945 para terapia intraperitoneal tienen efectos letales sobre las células por mecanismos directos e indirectos sobre el ADN, generando fibrosis y obliteración de vasos pequeños en la superficie mesotelial. El oro coloidal radioactivo (Au¹⁹⁸), usado por primera vez en 1947, tiene buena distribución por su

naturaleza, emite rayos gamma y beta; estos últimos con mayor efecto terapéutico (90%), penetrancia de 3,8 mm en el tejido y vida media de 2,7 días. Alternativamente el fósforo crómico (^{32}P) tiene una mayor vida media (14,3 días), sus partículas beta puras son más energéticas y tiene mayor penetrancia a los tejidos (7 mm)²⁵⁻²⁹.

El radioisótopo más empleado en esta terapia es el Au^{198} , con una casuística total en reporte y serie de casos de más de 900 pacientes tratados. La mejor tasa de respuesta completa (RC) es de 78,9%. Sin embargo, Ariel et al. encontraron en 145 pacientes con el uso de P^{32} en terapia única o combinada una paliación de hasta el 54%, que aumentaba hasta un 85% en el subgrupo de patología ovárica; esto lo comprobarían más tarde Jackson et al. con un grupo mayor de pacientes (tabla 1)^{26,27,30}.

Los efectos adversos más frecuentes son náusea, vómito, diarrea, fiebre (20-50%), dolor abdominal, peritonitis, anemia y leucopenia (20%). Se ha descrito el riesgo de necrosis intestinal y de obstrucción intestinal (7%) y en más del 50% de los casos se requiere manejo quirúrgico. Su uso se ha discontinuado debido al perfil de seguridad, la exposición a radiación y a la compleja logística que esta terapia acarrea^{4,7,27,29,31-33}.

Quimioterapia intraperitoneal

Casi simultáneamente al uso de radioisótopos, los quimioterapéuticos intraperitoneales mecloretamina y tiotepa, mostraron resultados similares al Au^{198} con mayor facilidad técnica, menor costo y ausencia de toxicidad por radiación²⁵. El elevado peso molecular evita la reabsorción a la circulación y las concentraciones intraabdominales elevadas del antineoplásico (intraperitoneal/plasma 18-1.000 veces) generan un mayor tiempo de exposición citotóxica minimizando la toxicidad sistémica. En la enfermedad peritoneal extensa no citoreducible se previene la recurrencia de la ascitis por erradicación de las células tumorales sobrenadantes, acción citostática y esclerosis extensa tras la destrucción de células malignas sobre la superficie mesotelial^{1,4,7,52,53}.

La RC y respuesta parcial (RP) con los quimioterapéuticos iniciales en monoterapia o en combinación con radioisótopos oscilaba entre 30 y 70%, pero dejaron de utilizarse 30 años atrás porque generaban irritación peritoneal y adherencias con obstrucciones intestinales masivas (22% en autopsias). Los medicamentos más utilizados actualmente, tanto en monoterapia como en combinación, son: cisplatino, 5-fluoracilo, carboplatino, paclitaxel, mitomicina c, mitoxantrona, bleomicina, docetaxel, entre otros^{4,6,7,54}.

El número acumulado de pacientes tratados con quimioterapia intraperitoneal es menos de la mitad de los reportados para isótopos radioactivos (tabla 2). La tasa de respuesta global (TRG) es de 11,1 a 100%, llamando la atención la respuesta reportada por Maiche con el uso de mitoxantrona y bleomicina, así como el tiempo máximo de respuesta de 73 meses reportado por Markman et al.⁵⁵⁻⁵⁷. La respuesta es más efectiva en pacientes que respondieron previamente a la terapia sistémica, e incluso algunos investigadores han propuesto la combinación de las dos vías^{4,7,52,58,59}. Los principales efectos adversos son: irritación peritoneal severa, leucopenia, anemia y trombocitopenia^{4,6}.

Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)

La HIPEC surgió dado que la hipertermia (41-43 °C) ejerce un efecto sinérgico con antineoplásicos seleccionados, generando mayor penetración, fibrosis y reducción de quimio-resistencia. Además, ofrece actividad citotóxica *per se* y promueve una respuesta inmune mixta y un barrido mecánico de las células tumorales gracias a la tecnología de perfusión^{1,6,8,14,53,69}. En 1992 Gilly et al. fueron los primeros en publicar su experiencia, con resultados alentadores, encontrando varios trabajos publicados a la fecha (tabla 3)^{52,70}.

Originalmente descrita por laparotomía, se divide en: técnica abierta que genera una distribución más homogénea y técnica cerrada que evita la exposición a quimioterapéuticos durante el procedimiento. No hay estudios prospectivos que comparen las diferentes técnicas y algunos las han modificado para combinar los beneficios teóricos de cada una^{69,71-73}. En las pocas series de casos la TRG oscila entre 66,7 y 91,7%^{70,74,75}.

Desde el 2001 y hasta la actualidad, la HIPEC es más utilizada por cirugía mínimamente invasiva dado que en estos pacientes el objetivo no es realizar resección quirúrgica⁷⁶. El número y posicionamiento de los trocates en la laparoscopia es variable, pero genera: menor trauma, menor dolor, una rápida recuperación, la posibilidad de adhesiolisis para mejorar la distribución farmacológica y una profundidad de penetración mayor por la presión intraabdominal⁷⁷⁻⁷⁹. Además ha demostrado efectividad incluso en la paliación de ascitis maligna hemorrágica permitiendo el cese de terapia transfusional, pese a que la TRG en reporte y serie de casos es variable (50 a 100%)^{8,14,33,53,76-78,80-85}. No obstante, los pocos ensayos clínicos aleatorizados documentan respuesta completa de 81,6%, TRG entre 93,3 y 100%, y mejoría estadísticamente significativa en el estado funcional con aumento en el índice de Karnofsky (KPS) entre 10 y 40 puntos, demostrando la alta efectividad de esta técnica^{8,77,85,86}.

En los últimos años se ha adoptado la técnica guiada por ultrasonido modo B. Un estudio reciente fase III que incluyó 48 pacientes, comparó quimioterapia sistémica con y sin HIPEC por esta técnica, favoreciendo al grupo experimental con una respuesta de 85,7% vs 30% (p 0,05), mejorando su calidad de vida al brindar una diferencia de 6 meses en la supervivencia libre de enfermedad y una mayor supervivencia global al año (89,3% vs 36,4%)⁸⁷; dichos datos concuerdan con la serie más grande de HIPEC guiada por ultrasonografía publicada por Wu et al., que obtuvo TRG de 94,4%⁵. Al compararse aleatoriamente la vía laparoscópica y la ultrasonográfica, no hay diferencias estadísticamente significativas en eficacia, pero sí en tiempo del procedimiento (85 vs 35 min) y costo, favoreciendo la vía ecográfica, aunque más tarde estos mismos autores publicaron otro trabajo con más pacientes donde el tiempo medio de laparoscopia fue de 45 minutos, señalando la importancia de la curva de aprendizaje en la técnica quirúrgica^{73,86}.

Los efectos secundarios más comunes son: la fiebre, la hiperglicemia, la supresión de médula ósea, la distensión y el dolor abdominal. Adicionalmente se deben tener en cuenta los riesgos asociados a la intervención quirúrgica, sin datos contundentes de la incidencia de estas complicaciones por el reciente uso de la HIPEC en este escenario; aunque es razonable presumir que son menores que aquellas descritas en cirugía más HIPEC. Otra preocupación es el

Tabla 1 Reporte y serie de casos con uso de radioisótopos intraperitoneales para el tratamiento de AMR

Autor	N	Radioisótopo	Neoplasia primaria	Respuesta a la ascitis ^a	Tiempo máximo de respuesta ^a
Clarke TH et al., 1952 ³⁴	1	Au ¹⁹⁸ 110mCi	Seroso papilar de ovario vs. primario de serosas	RC	Mayor a 6 meses
Walton RJ 1952 ³⁵	16	Au ¹⁹⁸	SD ^b	RC 5 (31,3%)	SD
Andrews GA et al. 1953 ³⁶	16	Au ¹⁹⁸ 46.2-659mCi 1-10 aplicaciones en varios meses	Ovario 9; Útero 1; Estómago 2; Páncreas 1; Colon 1; Mesotelioma 1; Desconocido 1	RC 5 (31,25%) RP 4 (25%) I 5 (31,25%) EE o EP 2 (12,5%)	8 meses
Walter J et al. 1953 ²⁸	15	Au ¹⁹⁸ 0.2mCi/ml 100-150 ml	Ovario 8; Cérvix 3; Estómago 1; Testículo 1; Intestino 1; Mama 1	RC 7 (46,6%)	2- 13 meses
Storaasli J et al. 1953 ³⁷	13	Au ¹⁹⁸	SD	RC 7 (53,8%)	SD
Seaman WB et al. 1953 ³⁸	42	Au ¹⁹⁸	SD	RC o RP 20 (47,6%)	SD
Kent EM et al. 1954 ³⁹	51	Au ¹⁹⁸	SD	RC 27 (52,9%)	SD
Moses C et al. 1955 ⁴⁰	51	Au ¹⁹⁸ 100 - 350mCi	SD	RC 24 (47%)	Mayor a 6 meses
Simon N 1955 ⁴¹	39	Au ¹⁹⁸	SD	RC 13 (33,3%)	SD
Russo PE et al. 1955 ⁴²	11	Au ¹⁹⁸	SD	RC 7 (63,6%)	SD
Kligerman MM et al. 1955 ⁴³	14	Au ¹⁹⁸	SD	RC 6 (42,9%)	SD
Kepp RK et al. 1955 ⁴⁴	21	Au ¹⁹⁸	SD	RC 11 (52,4%)	SD
Bonte FJ et al. 1956 ²⁵	38	Au ¹⁹⁸	Ovario 25; Mama 1; Linfoma 1; Otros 11	RC o RP 22 (57,9%) EE o EP 16 (42,1%)	SD
Brennan MJ et al. 1956 ⁴⁵	30	Au ¹⁹⁸	SD	RC 10 (33,3%)	SD
Copeland BE et al. 1956 ⁴⁶	17	Au ¹⁹⁸ 85 - 107mCi	Ovario 10; Mama 2; Trompa uterina 1; Pulmón 1; Mesotelioma 1; Desconocido 2	RC 2 (11,8%) RP 3 (17,6%) EE o EP 7 (41,2%) I 5 (29,4%)	15 meses
Millar O et al. 1956 ⁴⁷	36	Au ¹⁹⁸ 75 - 200mCi	Mama 6; Ovario 14; Desconocido 11; Bronquial 1; Cérvix 3; Útero 1	RC o RP 10 (27%)	SD
Ireton R et al. 1956 ⁴⁸	35	Au ¹⁹⁸	SD	RC 9 (25,7%)	SD
Chang CH et al. 1957 ⁴⁹	17	Au ¹⁹⁸	SD	RC 8 (47,1%)	SD
Hofmann CD 1957 ⁵⁰	50	Au ¹⁹⁸	SD	RC 35 (70%)	SD
Hahn O et al. 1958 ³⁰	38	Au ¹⁹⁸	SD	RC 30 (78,9%)	SD
Dybicki J et al. 1959 ²⁹	20	Au ¹⁹⁸ 124 - 154mCi	Ovario 11; Otros 9	RC 10 (58,8%) RP 3 (17,6%) EE o EP 4 (23,6%) I 3 (17,6%)	9 a 15 meses
Karras BG et al. 1962 ⁵¹	19	Au ¹⁹⁸	SD	RC 5 (26,3%) EE o EP 14 (7,7%)	6 semanas
Ariel IM et al. 1966 ²⁷	145	Au ¹⁹⁸ 100 - 200mCi o ³² P, o su combinación y en 10 casos Y ⁹⁰ (170 tratamientos)	GI 42; GU 31; Mama 9; Melanoma 14; Linfoma 9; Sarcoma 8; Otros 20; Desconocido 12	RC 46 (31,7%) RP 32 (22,1%) EE o EP 30 (20,7%) I 34 (23,5%)	6 o más meses

Tabla 1 (continuación)

Autor	N	Radioisótopo	Neoplasia primaria	Respuesta a la ascitis*	Tiempo máximo de respuesta ^a
Jackson GL et al.1981 ²⁶	178	³² P 15 - 20 mCi + 5 - 10 ml de SSN (200 tratamientos)	Ovario 97; Mama 10; GI 36; Pulmón 1; Otros 11; Desconocido 23	RC o RP 81 (41%) (TRG supervivientes a 3 meses fue 85%)	3 meses
Total	913			TRG 25,7-78.9%	

Au¹⁹⁸: Oro coloidal radioactivo, ³²P: Fosfato Crómico, Y⁹⁰: Itrio, mCi: milicurios, SSN: solución salina normal, GI: gastrointestinal, GU: genitourinario

* Respuesta a la ascitis según criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS): remisión completa (RC): desaparición de la ascitis persistiendo por lo menos 4 semanas; remisión parcial (RP): disminución del volumen de ascitis $\geq 50\%$, persistiendo por lo menos 4 semanas; enfermedad estable (EE): volumen de ascitis ha disminuido $\leq 50\%$ o aumento menor al 25% a las 4 semanas de la inyección intraperitoneal; enfermedad en Progresión (EP): volumen de ascitis aumenta $\geq 25\%$; Indeterminada (I): muerte por enfermedad avanzada muy temprano para evaluación o mejoría explicada por otro tratamiento. La tasa de respuesta global (TRG) es calculada con la sumatoria de RC y RP.

^a Tiempo máximo durante el cual se mantuvo la respuesta RC o RP a la ascitis especificado por el estudio por el estudio, hasta fallecimiento o hasta último seguimiento.

^b SD: Sin dato descrito en artículo o por solo encontrarse disponible el resumen.

riesgo de siembras malignas en los puertos de laparoscopia que se creía podía ser minimizado usando ultrasonido. Sin embargo, hasta el momento los datos no muestran diferencias significativas (10%-15,78% vs 9,375%)^{5,7,72,77,86,88}.

Citoquinas y otras inmunoterapias

Algunas citoquinas poseen actividad inmunomoduladora, antiangiogénica y antitumoral, usadas en el tratamiento de AMR, siendo el caso del interferón alfa y beta (INF α - β), este último menos utilizado pero con la ventaja farmacocinética de mayor permanencia tras inoculación. Los pocos estudios disponibles han mostrado TRG entre 38,5 y 65,9% a 101 días^{7,89-93}. En cambio, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) comparado frente a paracentesis demostró mayores efectos adversos leves a moderados sin beneficio terapéutico. La inmunoterapia puede producir síntomas constitucionales como: fiebre, fatiga, emesis, dolor, peritonitis, anemia y obstrucción intestinal⁹⁴⁻⁹⁶.

También se ha propuesto promover la inmunidad celular mediada por microorganismos como *Corynebacterium parvum*, polvo liofilizado de *Streptococcus pyogenes* (OK-432) o el uso de plásmidos de ADN que codifican la cadena A de la toxina diftérica, con efecto citostático y citotóxico, demostrando que la respuesta clínica para AMR es dependiente de la expresión de TLR4 (*toll like receptor*), por lo menos para OK-432⁹⁷. La disminución y la resolución de la ascitis fluctúa entre 40 a 100%⁹⁸⁻¹⁰². Los efectos adversos fueron similares a los de la inmunoterapia⁹⁹. Se ha estudiado el papel de la perfusión intraperitoneal de células asesinas inducidas por citoquinas (CIK) solas o en combinación, pero la TRG es menor que la lograda en otras inmunoterapias con beneficio mayor frente a la quimioterapia sistémica para estado funcional, tiempo a próxima punción (4 vs 2,5 meses $p=0,001$) y sobrevida (11 vs 6 meses $p=0,006$) (tabla 4)^{103,104}.

Terapia biológica

En 1975 los anticuerpos monoclonales fueron desarrollados por Köhler y Milstein. Estos y otros anticuerpos biespecíficos (BsAb) han mostrado algunos resultados dosis dependientes en el tratamiento intraperitoneal de la AMR (tabla 5)^{7,107-112}. El bevacizumab (BVZ), un anticuerpo monoclonal importante por su papel antiangiogénico que está dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ha demostrado ser efectivo en reportes de caso después de administración parenteral. Debido a que las concentraciones del VEGF en efusiones malignas superan por mucho las séricas, se consideró que la instilación intraperitoneal podría ser una vía más adecuada, comprobándolo en experimentos preclínicos en modelos animales. En humanos ha sido utilizado con una respuesta hasta de 3 meses¹¹³⁻¹¹⁸. Estudios diseñados rigurosamente se encuentran en curso para establecer el verdadero papel del BVZ intraperitoneal en la AMR¹¹⁹⁻¹²³.

Una nueva clase de BsAb no solo crea enlaces con las células tumorales, sino que genera activación simultánea de: células T, macrófagos, granulocitos, células dendríticas y *natural killers*. Los BsAb se consideran anticuerpos trifuncionales (TrAb) capaces de activar citotoxicidad inducida por el complejo mayor de histocompatibilidad no restringido sin requerir preactivación o coestimulación^{6,15,124,125}.

El TrAb más estudiado es el catumaxomab (CA), derivado híbrido dirigido contra la molécula de adhesión de las células epiteliales (EpCAM). La EpCAM es indispensable para procesos de proliferación, diferenciación y adhesión, encontrándose sobreexpresada entre el 70 y 100% de las células tumorales en AMR, pero no se expresa en células mesoteliales normales, por lo que la administración intraperitoneal del CA ofrece la ventaja de una terapia locorregional específica sobre células tumorales EpCAM+ en

Tabla 2 Reporte y serie de casos con uso de quimioterapia intraperitoneal para el tratamiento de AMR

Autor	N	Quimioterapéutico	Neoplasia primaria	Respuesta a la ascitis ^a	Tiempo máximo de respuesta ^a
Weisberger AS et al. 1955 ⁶⁰	11	MN 0.4 mg/kg + 10 ml SSN por vial	Ovario 7; Fibrosarcoma 2; Trompa uterina 1; Desconocida 1	RC 4 (36,4%) RP 4 (36,4%) EE o EP 3 (27,3%)	13 meses
Bonte FJ et al. 1956 ²⁵	10	MN 0.4 mg/kg + 50-100 ml SSN	Ovario 7; Otros 3	RC o RP 7 (70%) EE o EP 3 (30%)	SD ^b
	7	MN 0.4 mg/kg + 50-100 ml SSN + Au ¹⁹⁸	Ovario 7	RC o RP 3 (42,9%) EE o EP 4 (57,1%)	SD
Andersen AP et al. 1968 ³³	50	tiotepa 45-60 mg en 10 ml de agua	Mama 2; Ovario 34; Genital 6; Gl 2; Otros 6	RC 16 (32%) EE o EP 17 (34%) i 17 (34%)	2- 4 meses
Paladine W et al. 1976 ⁶¹	11	B 60-120 mg en 100 ml de SSN	Ovario 5; Gástrico 1; Wilms 1; Colon 1; Pulmón 1; Linfoma 1; Hipernefoma 1	RC 2 (18,2%) RP 2 (18,2%) EE o EP 7 (63,6%)	180 días
Appelqvist P et al. 1982 ⁵⁴	23	tiotepa	Mama, Ovario, Gl, Páncreas, Útero, Biliar, Riñón, Vejiga	RP 8 (35%)	SD
Ostrowski MJ 1986 ²²	16	B 60-180 mg en 100 ml SSN por 20 min	Ovario 6; Mama 5; Leiomiomasarcoma uterino 1; Desconocido 3; Carcinoma de cuerpo uterino 1	RC 7 (43,7%) RP 3 (37,5%) EE o EP 6 (37,5%)	12 meses
Koda K et al. 1988 ⁵⁹	10	CDDP 50-150 mg/m2 + quimioterapia sistémica	Gástrico	RC 2 (20%) RP 3 (30%) EE o EP 5 (50%)	SD
Lind SE et al. 1988 ⁶²	3	CDDP	Ovario	RC	SD
Schilsky RL et al. 1990 ⁵⁵	15	CDDP 90 mg/m2 + 5FU 5 - 20 mmol/L en 2 L de LR por 4 h c/28 días	Ovario, Colon, Mesotelioma, Gástrico, Endometrial, Uraco, Carcinoide, Desconocido	RC o RP 9 (60%)	SD
Markman M et al. c 1992 ⁵⁷	15	CDDP 100 mg/m2 c/28 días + Mit-C 5-10 mg 7 días después	Mesotelioma 15	RC 7 (47%)	73 meses
Hagiwara A et al. 1993 ⁶³	13	Microesferas CDDP 100-200 mg	Gl	RC 8 RP 4	SD
Maiche AG 1994 ⁵⁶	18	bleomicina	SD	RC o RP 18 (100%)	12 meses
	23	mitoxantrona		RC o RP 23 (100%)	14 meses
Lorusso v et al. 1994 ⁶⁴	19	mitoxantrona 20-30 mg/m2 c/28 días si ascitis persistente	Ovario 19	RC o RP 15 (78,9%) EE o EP 4 (21,1%)	SD

la cavidad peritoneal. Además se une al CD3 de los linfocitos T por la IgG2b proveniente de la rata, uniendo y activando los receptores Fcγ tipo I y III de las células accesorias por medio de la porción híbrida de la región Fc^{6,15,107,126}.

Las dosis empleadas surgieron de estudios con CA en carcinomatosis peritoneal cuyo objetivo no fue evaluar la respuesta a la AMR, pero que comprobaron que las dosis altas escalonadas conferían mayor actividad antitumoral sin

Tabla 2 (continuación)

Autor	N	Quimioterapéutico	Neoplasia primaria	Respuesta a la ascitis [*]	Tiempo máximo de respuesta ^a
Link KH et al. 1996 ⁶⁵	27	mitoxantrona 10mcg/ml	Tumores solidos	RC o RP 52%	SD
Link KH et al. 2003 ⁶⁶	143	mitoxantrona 30 mg en 1 L SSN ([] mínima de 10mcg/ml) (257 infusiones)	Ginecológicos 106 Mama 37	RC 14-25% RP 35-38%	47-131 días
Kitayama J et al. 2010 ⁵⁸	33	PTX 20 mg/m2 en 1 L SSN por 1 hr + PXT 50 mg/m2 iv d1,8 + S-1 80 mg/m2/día VO por 14 días ciclos c/3 sem	Gástrico	RC Y RP 23 (70%)	6-12 sem
Huang XE et al. 2013 ⁶⁷	1	lobaplatino 30 mg en 50 ml DAD5% + docetaxel 60 mg d2,8 iv + pemetrexed 0.8 gr d4 iv	Ovario	RP	SD
Tsubamoto H et al. 2015 ⁶⁸	18	docetaxel 40-70 mg/m2 en 1 L SSN por 1 hr c/3 sem	Ovario 14 Primario peritoneal 2 Endometrio 2	RC o RP 11,1%	6 meses
Total	443			TRG 11,1-100%	

CDDP: cisplatino, MN: mostaza nitrogenada, B: bleomicina, 5FU: 5- fluoracilo, Mit-C: mitomicina C, PTX: paclitaxel, min: minutos, sem: semanas, LR: lactato de ringer, []: concentración, DAD: dextrosa en agua destilada, d: día, h: horas, GI: gastrointestinal

^{*} Respuesta a la ascitis: remisión RC (RC): desaparición de la ascitis persistiendo por lo menos 4 semanas; remisión RP (RP): disminución del volumen de ascitis $\geq 50\%$, persistiendo por lo menos 4 semanas; enfermedad estable (EE): volumen de ascitis ha disminuido $\leq 50\%$ o aumento menor al 25% a las 4 semanas de la inyección intraperitoneal; enfermedad en Progresión (EP): volumen de ascitis aumenta $\geq 25\%$; Indeterminada (I): muerte por enfermedad avanzada muy temprano para evaluación o mejoría explicada por otro tratamiento. La tasa de respuesta global (TRG) es calculada con la sumatoria de RC y RP.

^a Tiempo máximo durante el cual se mantuvo la RC o RP a la ascitis especificado por el estudio, hasta fallecimiento o último seguimiento.

^b SD: Sin dato descrito en artículo o por solo encontrarse disponible el resumen.

^c Algunos pacientes fueron llevados a resección quirúrgica previo HIPEC y en escenario adyuvante. Se exponen de esta forma los resultados cuando no es posible extraer los datos exclusivos de los pacientes con manejo paliativo.

comprometer el perfil de seguridad en contraposición a las dosis bajas constantes^{13,127,128}. En AMR su uso fue publicado por primera vez en el 2005, donde este y otro estudio fase I/II mostraron TRG del 100% y disminución en el 99,9% de las células tumorales EpCAM⁺^{15,107,124,125}.

En el 2010 un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (75 centros de 13 países) en pacientes con AMR por distintos cánceres epiteliales¹²⁶. La asignación fue 2:1 para comparar paracentesis con o sin infusión intraperitoneal de CA con un seguimiento a 7 meses. Como desenlace primario se encontró una mediana de supervivencia libre de punción (SLP) de 46 vs 11 días para toda la cohorte (HR 0,254; IC95% 0,185-0,350 correspondiente a una reducción del riesgo de punción o muerte del 75%). Una SLP de 52 vs 11 días (p 0<001) para cáncer de ovario y de 37 vs 14 días (p<0,001) para otros cánceres, siendo también significativos los resultados al evaluar el subgrupo de cáncer gástrico (44 vs 15 días, HR 0,289; IC95% 0,151-0,554). La mediana del

tiempo a la próxima paracentesis terapéutica (TPPT) fue significativamente mayor para el grupo de CA (77 vs 13 días; HR 0,169 IC95% 0,114-0,251), indicando que el CA evita la necesidad de aproximadamente 5 punciones. En el análisis estratificado por cánceres, se observó la mayor diferencia en TPPT para el cáncer gástrico (118 vs 15 días; HR 0,143 IC95% 0,057-0,359). La mediana de supervivencia global (SG) fue solo estadísticamente significativa para cáncer gástrico (71 vs 4 días; p 0,0313)^{126,129-135}. Utilizando el cuestionario validado EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items*) se evidenció un deterioro más rápido en los puntajes de calidad de vida para el grupo control vs CA con un tiempo al primer deterioro de 19 a 26 días vs 47 a 49 días (HR entre 0,08-0,24)^{136,137}. El impacto positivo en la calidad de vida concuerda con los resultados encontrados más tarde por Berek et al. en un estudio fase II específico para cáncer de ovario o primario

Tabla 3 Estudios con uso de HIPEC para el tratamiento de AMR

Autor	N	Quimioterapéutico	Técnica °C	Neoplasia primaria	Respuesta a la ascitis*	Tiempo máximo de respuesta ^a
<i>Reporte y serie de casos</i>						
Gilly FN et al. 1992 ⁷⁰	12 ^c	Mit-C 10 mg/L o CDDP 15-25 mg/L en 6 L de dializado peritoneal	Laparotomía técnica cerrada 46-49 °C (influjo)	Digestiva 2; Ovárica 10	RC 11 (91,7%)	SD ^b
Kusano H et al. 1993 ⁷⁴	5	CDDP + E por 40 a 50 min	Laparotomía 41.5-42 °C	Gástrico 10; Colon 1	RC 4 (80%)	12 meses
François Y et al. 1997 ⁷⁵	12 ^c	Mit-C 10 m/L por 90 min	Laparotomía 46-49 °C (influjo)	Gástrico	RC o RP 8 (66,7%)	2 meses
Chang E et al. 2001 ⁷⁶	2	CDDP 250 mg/m2	Laparoscopia 40 °C	Mama 1; Mesotelioma 1	RC 1 (50%) EE o EP1 (50%)	> 12 meses
Hager ED et al. 2001 ⁵³	17	CDDP 100 mg o carboplatino 450 mg o mitoxantrona 30 mg en 3-4L SSN a 190-220 ml/min por 60 min c/5 a 7 días por 2 a 3 ciclos	Por catéter vía aguja de Veress 42-43 °C	Ovario	RC o RP numero no especificado tras 3-5 ciclos (1,4 promedio)	SD
Garofalo A et al. 2006 ¹⁴	14	doxorubicina 15 mg/m2 + CDDP 50 mg/m2 en 2 L dializado peritoneal por 90 min Mit-C 12,5 mg/m2 en 2 L dializado peritoneal por 90 min	Laparoscopia 39.5 - 42 °C	Ovario 3; Mama 2; Mesotelioma 1	RC 6 (100%)	21-667 días
Patriti A et al. 2008 ⁸¹	1	doxorubicina 7 mg/m2/L + CDDP 25 mg/m2/L en DAD5% a 800 ml/min por 60 min	Laparoscopia 42 -43 °C	Colorrectal 3; Gástrico 5 Mesotelioma	RC 8 (100%) RC	6 meses
Facchiano E et al. 2008 ⁸²	5	Mit-C 120 mg/m2 + CDDP 200 mg/m2 en 6 L de solución neutral por 60 a 90 min	Laparoscopia 41-43 °C	Gástrico	RC 5 (100%)	33-144 días
Graziosi L et al. 2009 ⁸³	1	doxorubicina 7 mg/m2/L + CDDP 25 mg/m2/L en DAD5% a 800 ml/min por 60 min	Laparoscopia 42-43 °C	Mesotelioma	RC	11 meses
Valle M et al. 2009 ⁷⁸	52	CDDP 50 mg/m2 + doxorubicina 15 mg/m2 2 L DAD1,5% por 90 min Mit-C 12.5 mg/m2 en 2 L DAD1.5% por 90 min ** En 10 pacientes del total, se uso doxorubicina 20 mg/m2 independientemente del primario	Laparoscopia 42 °C	Ovario 13; Mama 8; Mesotelioma 4 Gástrico 15; Colon 11; Melanoma 1	RC 49 (94,2%)	21-796 días

Tabla 3 (continuación)

Autor	N	Quimioterapéutico	Técnica °C	Neoplasia primaria	Respuesta a la ascitis ^a	Tiempo máximo de respuesta ^a
Ba MC et al. 2010 ⁷⁷	16	5-FU 1500mg + oxaliplatino 200 mg en DAD5% 4,5-6L por 90 min a 400-600 ml/min d1 (Salas de cirugía) d2 y 3 (UCI)	Laparoscopia 43 ± 0.2 °C	Gástrico	RC 14 (90.5%) RP 2 (9.5%)	Mínimo 4 semanas
De Mestier L et al. 2012 ⁸⁰	2	Mit-C 75mg + CDDP 184- 250 mg por 20-30 min	Laparoscopia 43 °C	Gástrico; Ovario	RC 2 (100%)	3-5 meses
Di Giorgio 2013 (Datos no publicados, referenciados por Sibio S et al.) ⁸	13	Mit-C + 5-FU + oxaliplatino CDDP por 60 min	Laparoscopia SD	GI 4; Pseudomixoma peritoneal 1; Ovario 8	RC 92.3%	SD
van den Houten MM et al. 2015 ⁸⁴	1	Mit-C 35 mg/m2 por 90 min	Laparoscopia 41-42 °C	Rectal	RC	8 meses
Valle SJ et al. 2015 ⁸⁵	12	CDDP 21mg-200mg + Mit-C 13mg-100 mg o CDDP 100-120 mg o CDDP 75mg + doxorrubicina 22 mg o Mit-C 25 mg o oxaliplatino 120-500 mg en 2 L por 30 a 90 min	Laparoscópica 41-43 °C	Gástrico 2; Colorrectal 2; Ovárico 1; Apéndice 1; Biliar 1; Mesotelioma 5	RC 10 (83%)	124-283 días
Wu Y et al. 2016 ⁵	36	5-FU 1500mg + 3,5-6L de SSN a 400-600 ml/min por 90 min ** En el tercer ciclo se adiciona carboplatino 80 mg (GIST y ovario), Mit-C 10 mg (hígado, gástrico, colon y páncreas) d1 (Salas de cirugía) d2 y 3 (Sala solo bajo premedicacion)	Guiada por ultrasonido 43 ± 0.2 °C	Gástrico 12; Ovario 12; Colon 8; Páncreas 2; Hepático 1; GIST 1	RC 26 (72,2%) RP 8 (22,2%) EE o EP2 (5,6%)	Mínimo 4 semanas
Total	201				TRG 50-100%	

Tabla 3 (continuación)

Autor	N	Quimioterapéutico	Técnica °C	Neoplasia primaria	Respuesta a la ascitis [*]	Tiempo máximo de respuesta ^a
<i>Ensayos clínicos aleatorizados</i>						
Ba MC et al. 2013 ⁷³ Cui S et al. 2012 ⁷²	32	1. Cáncer ovario: CDDP 50 mg/m ² + doxorrubicina 50 mg/m ² en 3-6L SSN por 90 min a 450-600 ml/min d1	Guiada por ultrasonido 41,5-42,5 °C	Gástrico 19; Ovario 20; Colorrectal 20; Pancréatico 3	RC 27 (84,38%) RP 3 (9,38%) EE o EP 2 (6,25%)	Mínimo 4 semanas
	30	(Salas de cirugía) d2 y 3 (UCI) Otros: Mit-C 12.5 mg/m ² en 3-6L SSN por 90 min a 450-600 ml/min d1 (Salas de cirugía) d2 y 3 (UCI)	Laparoscopia 41,5-42,5 °C		RC 26 (86,67%) RP 2 (6,67%) EE o EP 2 (6,67%)	
Lu C et al. 2016 ⁸⁷	48	HIPEC + quimioterapia sistémica	Guiada por ultrasonido	Gástrico	RC o RP 85,7%	12 meses
Ba MC et al. 2016 ⁸⁶	13	Quimioterapia sistémica Ra 3 mg/m ² d1 (salas de cirugía) + oxaliplatino 125 mg/m ² d2 y 3 (UCI) en 4.5-6L DAD5% a 450-600 ml/min	SD Laparoscopia 41-42 °C	Gástrico	RC o RP 30% RC 13 (100%)	4 semanas
	13	Ra 3 mg/m ² d1 (salas de cirugía) + CDDP 75 mg/m ² d2 y 3 (UCI) en 4,5-6L SSN a 450-600 ml/min			RC 9 (69,2%) RP 4 (30,8%)	
	12	Ra 3 mg/m ² d1 (salas de cirugía) + Mit-C 6 mg/m ² d2 y 3 (UCI) en 4,5-6L SSN a 450-600 ml/min ** Todos los pacientes recibieron FOLFOX4 iv a partir 2nda sem HIPEC (1-6 ciclos)			RC 9 (75%) RP 3 (25%)	
Total	148				TRG 85,7% - 100%	

MIT-C: mitomicina C, CDDP: cisplatino, E: etoposido, 5FU: 5- fluoracilo, Ra: raltitrexed, FOLFOX4: Acido folínico, fluoracilo y oxaliplatino, SSN: solución salina normal, min: minutos, DAD: dextrosa en agua destilada, UCI: unidad de cuidados intensivos, d: día, GI: gastrointestinal

* Respuesta a la ascitis: remisión RC (RC): desaparición de la ascitis persistiendo por lo menos 4 semanas; remisión RP (RP): disminución del volumen de ascitis $\geq 50\%$, persistiendo por lo menos 4 semanas; enfermedad estable (EE): volumen de ascitis ha disminuido $\leq 50\%$ o aumento menor al 25% a las 4 semanas de la inyección intraperitonea; enfermedad en progresión (EP): volumen de ascitis aumenta $\geq 25\%$; Indeterminada (I): muerte por enfermedad avanzada muy temprano para evaluación o mejoría explicada por otro tratamiento. La tasa de respuesta global (TRG) es calculada con la sumatoria de RC y RP.

^a Tiempo máximo durante el cual se mantuvo la RC o RP a la ascitis especificado por el estudio, hasta fallecimiento o último seguimiento.

^b SD: Sin dato descrito en artículo o por solo encontrarse disponible el resumen.

^c Algunos pacientes fueron llevados a resección quirúrgica previo HIPEC y en escenario adyuvante. Se exponen de esta forma los resultados cuando no es posible extraer los datos exclusivos de los pacientes con manejo paliativo.

Tabla 4 Estudios con inmunoterapia para el tratamiento de AMR

Autor	N	Inmunoterapia	Neoplasia primaria	Respuesta a la ascitis*	Tiempo máximo de respuesta ^a
<i>Serie de casos</i>					
Webb HE et al. 1978 ⁹⁹	5	<i>Corynebacterium parvum</i> sepa CN 6134 (batch EZ 174) 7 mg de peso seco/ml suspendidos en 0,01 tiomersalate de 0,5 ml a 2 ml	Ovario 4; Ovario vs Útero 1	RC 2 (40%) RP 2 (40%) I 1 (20%)	2 meses
Currie JL et al. 1983 ⁹⁸	15 ^c	<i>Corynebacterium parvum</i>	Ovario 13; Endometrio 2	RC o RP 6 (40%) I 3 (20%) EE o EP 6 (40%)	3 meses
Katano M et al. 1983 ¹⁰⁰	12	Preparación de Streptococo OK-432	Gástrico	RC 12 (100%)	SD ^b
Torisu M et al. 1983 ¹⁰¹	134	Preparación de <i>Streptococcus pyogenes</i> OK-432	GI	RC 76 (56,7%) RP 8 (6%) EE o EP 50 (37,3%)	36 meses
Rambaldi A et al. 1985 ⁸⁹	7	INF β 3 $\times$ 10 ⁶ u dos veces por sem en 500 ml de SSN por 30 min	Ovario	RC 4 (57,1%) EE o EP 3 (42,9%)	15 meses
Bezwoda WR et al. 1989 ⁹⁰	13	INF α 5 M UI/m2 en 200 ml de dializado peritoneal en 20 a 40 min c/15 días con escalamiento de dosis en 4 sem a 15 M UI/m2	Ovario	RC 1 (7,7%) RP 4 (30,8%) EE o EP 8 (61,5%)	7,2 meses (mediana)
Kaufmann M et al. 1990 ¹⁰⁵	23	0,08-0,14 mg TNF/m2.	Ovario	RC 20 (87%) EE o EP 3 (13%); 2/3 ascitis mucinosa	Mínimo 4 semanas
Räth U et al. 1991 ⁹⁵	29	rhTNF- α 40-350mcg/m2 semanal por 2 meses	Ovario, GI, Útero, Hepático, Mama	RC 16 (55,2%) RP 6 (20,7%) EE o EP 6 (20,7%) I 1 (3,4%)	SD
Räth U et al. 1991 ⁹⁶	20	rhTNF- α 0,08 mg/m2	Ovario	RC o RP 20 (100%)	SD
Stuart GCE et al. 1993 ⁹¹	10	INF α 10 M UI/m2 en 500 ml de SSN por 20 min cada 2 sem por 2 a 4 ciclos	Ovario	RC 2 (20%) RP 3 (30%) EE o EP 5 (50%)	6-13 semanas
Gebbia N et al. 1994 ⁹²	14	INF α -2B	Mama, Gástrico, Ovario, Pulmonar Colorrectal,	RC o RP 6 (43%)	4 semanas
Yamaguchi Y et al. 1995 ¹⁰⁶	22	10 KE de OK-432 + 200,000 u. Jurkat de IL-2	Gástrico	RP 18 (81%)	SD
Sartori S et al., 2001 ⁹³	41	INF α 6-9 M UI por 6 horas cada 4 días por 6 ciclos	Ovario, Gástrico, Hígado, Renal, Páncreas, Colon	RC 12 (29,3%) RP 15 (36,6%) EE o EP 14 (41,1%)	101 días (promedio)
Hironaka K et al. 2006 ⁹⁷	12	OK-432 d1 y d8 si no había rta	Gástrico	RC 8 (67%) EE o EP 4 (33%)	Mínimo 4 semanas

Tabla 4 (continuación)

Autor	N	Inmunoterapia	Neoplasia primaria	Respuesta a la ascitis*	Tiempo máximo de respuesta ^a
Yamaguchi Y et al. 2003 ¹⁰²	16 ^c	OK-432 0,2-5KE en 10 ml SSN (n = 11)	Colorrectal	RC 7 (64%) RP 2 (18%) EE o EP 2 (18%)	1-16 meses
		OK-432 0,2-5KE en 10 ml SSN + 100000IU interleukina-2 (n = 5)		RC 4 (80%) RP 1 (20%)	3 a 16 meses
Ai YQ et al. 2014 ¹⁰⁴	22	Células dendríticas + CIK	Colon 6; Ovario 3; Gástrico 1; Células claras 1; Hepático 2; Biliar 1; Páncreas 2; Endometrio 1; Cérvix 1; Recto 3; Sarcoma uterino 1	RC 2 (9%) RP 7 (31,8%) EE 8 (36,4%) EP 5 (22,7%)	Mínimo 4 semanas
Total	395			TRG 38,5–100%	
<i>Ensayo clínico no aleatorizado</i>					
Wang ZM et al. 2013 ¹⁰³	20	capecitabina IV + oxaliplatino IV + perfusión intraperitoneal de CIK	Gástrico	–	Tiempo de progresión 4,0 vs. 2,5 meses (P = 0.001)
	22	capecitabina IV + oxaliplatino IV			
<i>Ensayo clínico aleatorizado</i>					
Hirte HW et al. 1997 ⁹⁴	18	rhTNF- α 60 mcg/m2 en 1 L SSN + 0,5% (i.e. 25 ml de 20%) de albumina sérica humana en infusión por 2 horas semanal hasta 3 ciclos + paracentesis	Ovario	EE o EP 17 (94,4%) I 1 (5,6%)	4 semanas
	21	Paracentesis sola		EE o EP 17 (81%) I 4 (19%)	

INF β : interferón beta, INF α : interferón alfa, TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, rhTNF- α : TNF α recombinante humano, CIK: células asesinas inducidas por citoquinas, sem: semanas, SSN: solución salina normal, min: minutos, GI: gastrointestinal

* Respuesta a la ascitis: remisión RC (RC): desaparición de la ascitis persistiendo por lo menos 4 semanas; remisión RP (RP): disminución del volumen de ascitis $\geq 50\%$, persistiendo por lo menos 4 semanas; enfermedad estable (EE): volumen de ascitis ha disminuido $\leq 50\%$ o aumento menor al 25% a las 4 semanas de la inyección intraperitonea; enfermedad en progresión (EP): volumen de ascitis aumenta $\geq 25\%$; Indeterminada (I): muerte por enfermedad avanzada muy temprano para evaluación o mejoría explicada por otro tratamiento. La tasa de respuesta global (TRG) es calculada con la sumatoria de RC y RP.

^a Tiempo máximo durante el cual se mantuvo la RC o RP a la ascitis especificado por el estudio, hasta fallecimiento o último seguimiento.

^b SD: Sin dato descrito en artículo o por solo encontrarse disponible el abstract.

^c Algunos pacientes fueron tratados para derrame pleural con inyección intrapleural. Se exponen de esta forma los resultados cuando no es posible extraer los datos exclusivos de los pacientes con manejo paliativo intraperitoneal.

de serosas platino refractario, donde hubo mejoría sintomática en 9 de 13 categorías al aplicar la escala FACIT-AI (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Ascites Index*)^{138,139}.

Más del 80% de los pacientes reciben el esquema completo de CA reflejando aceptable tolerabilidad. Los efectos adversos se presentan generalmente el día de la infusión secundarios al mecanismo de acción inmunológico, siendo

Tabla 5 Estudios con terapia biológica para el tratamiento de AMR

Autor	N	Terapia biológica	Neoplasia primaria	Respuesta a la ascitis ^a	Tiempo máximo de respuesta ^a
<i>Reporte y serie de casos</i>					
Ward B et al. 1988 ¹⁰⁹	5	HMFG2 o AUA1 radiomarcado con ¹³¹ I 75-170 mCi en dializado peritoneal 1,5-2L	Colon 2; Ovario 2; Mesotelioma 1	RC 3 (60%) I 1 (20%) EE o EP 1 (2%)	4 meses
Buckman R et al. 1992 ¹⁰⁸	11	mAb radiomarcado con ¹³¹ I 2 mCi - dosis máxima acumulada 150 mCi	Ovario 8; Mama 2; Trompa Falopio 1	RC 3/4 (75%) dosis >50mCi	2-4 meses
Marme A et al. 2002 ¹¹⁰	10	BsAb HEA125xOKT3 1 mg en 500 ml SSN cada 4 sem	Ovario	RC 8 (80%) RP 2 (20%)	SD ^b
Ng T et al. 2002 ¹¹²	1	rituximab 375 mg/m ² en 250 ml de DAD5% en 4 h c/3 d por 4 dosis	Linfoma linfocítico	RC	8 meses
Heiss MM et al. 2005 ¹²⁴	8	TrAb anti-EPCAMXantiCD3 + antiHER2/neuXantiCD3 5-10ug con dosis escalonadas o cada uno por separado interdiarios por 4 a 6 dosis	Ovario 2; Mama 3 Bronquial 1; Gástrico 1; Desconocido 1	RC 7 (87,5%) RP 1 (12,5%)	38 semanas
Crysanndt M et al. 2007 ¹¹¹	1	Rituximab 11 dosis	Linfoma de células del manto	RC	Mayor a 6 meses
Burges A et al. 2007 ¹⁵	23	CA 5-200 mcg escalonados ^{10,20,50,150} por 6 h c/3 días por 4 a 5 ciclos	Ovario	RC 22 (95,7%) RP 1 (4,3%)	37 días
El-Shami et al., 2007 ¹¹⁴	9	BVZ 5 mg/kg/mes	Colon 3; Mama 3 Útero 2; Ovario 1	RC 100%	Mínimo 2 meses
Hamilton CA et al. 2008 ¹¹⁷	1	BVZ 5 mg/kg en 250 ml SSN por 2 ciclos	Ovario	Parcial	24 días
Bellati F et al. 2010 ¹¹⁸	1	BVZ 5 mg/kg en 250 ml SSN cada 3 sem por 4 ciclos	Ovario	RC	12 semanas
Krawczyk M et al. 2012 ¹⁴⁹	1	CA	Vejiga + cirrosis hepática	RC	SD
Pietzner K et al. 2012 ¹⁴⁴	1	ReCA 10, 20, 50 y 150 mcg por 3 h en 800 ml de SSN en d0,3,7 y 10 respectivamente + paracentesis en d0,3,7,10 y 11	Mama	RC	SLP 45 días
Thomaidis T et al. 2014 ¹⁴⁷	2	ReCA 10, 20, 50 y 150 mcg por 3 h en 800 ml de SSN en d0,3,7 y 10 respectivamente + paracentesis en d0,3,7,10 y 11 ** 1 paciente recibió solo 3 dosis	Gástrico	RC 1 (50%) I 1 (50%)	TPPT y SLP 113 días
Pietzner K et al. 2014 ^{145,146} SECIMAS	8	ReCA 10, 20, 50 y 150 mcg por 3 h en 800 ml de SSN en d0,3,7 y 10 respectivamente + paracentesis en d0,3,7,10 y 11	Ovario 5; Mama 2; Uraco 1	RC 8 100%	SLP 48 días TPPT 60 días

Tabla 5 (continuación)

Autor	N	Terapia biológica	Neoplasia primaria	Respuesta a la ascitis*	Tiempo máximo de respuesta ^a
Berek JS et al. 2014 ¹³⁸	32	CA 10, 20, 50 y 150 mcg por 3 h en d0,3,7 y 10 respectivamente + paracentesis en mismos días	Ovárico 28; Primario serosas 4	-	SLP 29,5 días TPPT 52 días
Total	114			TRG 50-100%	
<i>Ensayos clínicos aleatorizados</i>					
Heiss MM et al. 2010 ¹²⁶	170	CA 10, 20, 50 y 150mcg en 800 ml de SSN en d0,3,7 y 10 respectivamente en 6h + paracentesis en d0,3,7,10 y 11	Ovario 129; Colon 8; Gástrico 66; Mama 13; Páncreas 9; Endometrial 6	-	SLP 46 vs 11 días TPPT 77 vs 13 días
Sehouli J et al. 2014 ¹⁴⁰ CASIMAS	88 111	Paracentesis única D0 CA 10, 20, 50 y 150 mcg por 3 h en 800 ml de SSN en d0,3,7 y 10 respectivamente + paracentesis en d0,3,7,10 y 11 + prednisolona 25 mg IV premedicación para cada dosis 30 min antes	Ovario 109 Mama 26 Gástrico 18 Pancreático 11 Colon 11 Endometrio 9 Pulmonar 2 Otros 33	-	SLP 30 vs 37 (p 0,402) TPPT 78 vs 102 (p 0,59)
	108	CA 10, 20, 50 y 150 mcg por 3 h en 800 ml de SSN en d0,3,7 y 10 respectivamente + paracentesis en d0,3,7,10 y 11			

HMFG2: Anticuerpo monoclonal murino IgG1, AUA1: Antígeno glicoproteico expresado en adenocarcinomas de ovario e intestino, ¹³¹I: Isotopo sintético del yodo, mAb: Anticuerpo monoclonal anti-mucina 2G3, BsAb HEA125xOKT3: Anticuerpo monoclonal bispecifico contra antígeno glicoproteico de superficie epitelial, TrAb: anticuerpo trifuncional, BVZ: bevacizumab, CA: catumaxomab, ReCA: re exposición a catumaxomab, TPPT: mediana tiempo a próxima paracentesis terapéutica, mCi: milicurios, SSN: solución salina normal, sem: semanas, d: días, h: horas, min: minutos, SLP: mediana supervivencia libre de punción que es definida como el tiempo desde el retiro del catéter hasta la primera paracentesis terapéutica o muerte, la que ocurriera primero

* Respuesta a la ascitis: remisión RC (RC): desaparición de la ascitis persistiendo por lo menos 4 semanas; remisión RP (RP): disminución del volumen de ascitis $\geq 50\%$, persistiendo por lo menos 4 semanas; enfermedad estable (EE): volumen de ascitis ha disminuido $\leq 50\%$ o aumento menor al 25% a las 4 semanas de la inyección intraperitoneal; enfermedad en progresión (EP): volumen de ascitis aumenta $\geq 25\%$; Indeterminada (I): muerte por enfermedad avanzada muy temprano para evaluación o mejoría explicada por otro tratamiento. La tasa de respuesta global (TRG) es calculada con la sumatoria de RC y RP.

^a Tiempo máximo durante el cual se mantuvo la RC o RP a la ascitis especificado por el estudio, hasta fallecimiento o último seguimiento.

^b SD: Sin dato descrito en artículo o por solo encontrarse disponible el abstract.

leves a moderados en el 85% (fiebre, náuseas, vómito, linfopenia, dolor abdominal) y severos en un 15% (elevación de enzimas hepáticas, infecciones en piel y catéter, extravasación, gastritis erosiva hemorrágica, obstrucción intestinal, rash e íleo)^{9,15,126}.

Con el objetivo de reducir los efectos secundarios asociados a la liberación de citoquinas por medio de corticoides, se desarrolló el ensayo clínico multicéntrico CASIMAS (*Catumaxomab Safety with Intraperitoneal infusion in Malignant Ascites*), que empleó aleatorizadamente el CA con prednisolona y sin esta, aunque no demostró inferioridad en la resolución de ascitis y falló en demostrar reducción e intensidad de los efectos adversos¹⁴⁰.

Por el potencial inmunogénico del CA se ha comprobado el desarrollo de anticuerpos antidroga (anticuerpos anti-ratón humanos: HAMA) con la preocupación teórica no solo de inhibición de la actividad citotóxica hacia las células tumorales, sino de reacciones alérgicas graves como choque anafiláctico. No obstante, lo anterior no ha sido evidenciado en los diferentes estudios a pesar de una seroconversión a HAMA+ del 95% de los pacientes que reciben todas las dosis de CA. De hecho parece que estos anticuerpos potenciaran la respuesta inmune antitumoral, pues en un análisis *post hoc* el beneficio clínico fue incluso mayor para pacientes HAMA+ vs HAMA- con una SLP de 64 vs 27 días (HR 0,330; $p < 0,0001$), TPPT de 104 vs 46 días (HR 0,307; $p = 0,0002$) y una SG de 129 vs 64 días (HR 0,433; $p = 0,0003$)^{110,126,141}.

Tabla 6 Estudios con terapia IP combinada para el tratamiento de AMR

Autor	N	Combinación IP	Neoplasia primaria	Respuesta a la ascitis*	Tiempo máximo de respuesta ^a
<i>Serie de Casos</i>					
Mäenpää J et al. 1994 ¹⁵¹	19	INF α 2b 20-50mU + mitoxantrone 20-50 mg	Ovario	RC 1 (5,3%) RP 7 (36,8%) EE 4 (21,1%) EP 7 (36,8%)	1-12 meses (5 meses)
Xue SL et al. 2013 ¹⁹	18	5FU 600 mg/m ² d1-3 en 500 ml SSN + CDDP 30 mg/m ² d1-3 en 500 ml SSN + endostar 60 mg d4 en 250 ml SSN previa inyección de 10 mg dexametasona i.p. en 100 ml SSN dejado en cavidad hasta próxima infusión c/3 sem por 4 ciclos	Gástrico 9; Colorrectal 8; Páncreas 1	RC 4 (22,2%) RP 6 (33,3%) EE 4 (22,2%) EP 4 (22,2%)	Mínimo 4 semanas
Zhao J et al. 2014 ¹⁵⁰	23	PTX 100 mg/m ² por 3 h en 1 L de DAD5% d1 + 5FU 600 mg/m ² d1 a 3 en 500 ml SSN + endostar 60 mg en 250 ml de SSN d4 previa administración de 10 mg de dexametasona i.p. c/4 sem hasta 4 ciclos, toxicidad o progresión	Ovario	RC 6 (26,1%) RP 8 (34,8%) EE 5 (21,7%)	Mínimo 4 semanas
<i>Ensayo clínico aleatorizado</i>					
Jia W et al. 2013 ¹⁵²	41	1. Cáncer colorrectal: oxaliplatino 150-200 mg IV + 2 hrs después verapamilo 5 mg en 50 ml SSN + 5-FU i.p. 1-1.5 gr en 150 ml SSN Otros: verapamilo 25 mg en 50 ml SSN por 5min + CDDP 70-90 mg i.p. + 5FU 1 gr i.p. en 150 ml SSN + IL-2	Gástrico 20; Mama 2; Colorrectal 5; Vejiga 1; Páncreas 7; Biliar 1; Esofago 2; Vesícula 1; Desconocido 3	RC 13 (31,7%) RP 22 (53,6%) EE 4 (9,8%) EP 2 (4,9%)	4 semanas
	31	1. Cáncer colorrectal: oxaliplatino 150-200 mg IV + 5-FU i.p. 1-1.5 gr en 150 ml SSN Otros: CDDP 70-90 mg i.p. + 5FU 1 gr i.p. en 150 ml SSN + IL-2	Gástrico 20; Laringe 1; Colorrectal 4; Esófago 2; Páncreas 1; Desconocido 3	RC 1 (3,2%) RP 2 (6,5%) EE 16 (51,6%) EP 12 (38,7%)	
Zhao H et al. 2015 ¹⁵³	31	(n = 31) CDDP 40 mg/m ² + BVZ 300 mg en 20 ml SSN cada 2 semanas **	Ovario	RC 18 (58,0%) RP10 (32,3%) EE o EP3 (9,7%)	Mayor a 6 semanas
	27	cisplatino (n= 27) 40 mg/m ² cada 2 semanas** ** Todos los pacientes reciben PTX 135 mg/m ² d1 + carboplatino 5 AUC d1 iv		RC 11 (40,7%) RP 5 (18,5%) EE 8 (29,6%) EP 3 (11,1%)	

IP: intraperitoneal, INF α 2b: Interferón alfa 2 b, 5FU: 5 fluoracilo, CDDP: cisplatino, endostar: endostatina humana recombinante, PTX: paclitaxel, BVZ: bevacizumab, SSN: solución salina normal, DAD: dextrosa en agua destilada

* Respuesta a la ascitis: remisión RC (RC): desaparición de la ascitis persistiendo por lo menos 4 semanas; remisión RP (RP): disminución del volumen de ascitis $\geq$ 50%, persistiendo por lo menos 4 semanas; enfermedad estable (EE): volumen de ascitis ha disminuido $\leq$ 50% o aumento menor al 25% a las 4 semanas de la inyección intraperitoneal; enfermedad en progresión (EP): volumen de ascitis aumenta $\geq$ 25%; Indeterminada (i): muerte por enfermedad avanzada muy temprano para evaluación o mejoría explicada por otro tratamiento. La tasa de respuesta global (TRG) es calculada con la sumatoria de RC y RP.

^a Tiempo máximo durante el cual se mantuvo la RC o RP a la ascitis especificado por el estudio, hasta fallecimiento o último seguimiento.

Basados en el estudio esencial, desde abril de 2009 el CA fue aprobado por la Agencia de Medicina Europea para tratamiento intraperitoneal de AMR en pacientes EpCAM+ cuando el tratamiento estándar no está disponible o no es posible, convirtiéndola en la única droga aprobada para esta entidad. Generalmente es ofrecida a pacientes con expectativa de vida mayor a 3 meses^{17,107,142}. En la actualidad no está disponible para Colombia.

Posteriormente surgió la pregunta si un segundo ciclo de CA era factible y efectivo para pacientes que se beneficiaron de la primera aplicación pero que eventualmente recurrieron con la ascitis, siendo la preocupación principal si los HAMA interferirían con la eficacia y seguridad. Los resultados alentadores de un reporte de caso motivaron la realización del estudio fase I/II SECIMAS (*Safety Study of Second Intraperitoneal Infusion Cycle of Catumaxomab in Patients With Malignant Ascites*) que re-exponía a CA pacientes del estudio CASIMAS. En total, 8 mujeres fueron analizadas, encontrando SLP de 48 días, TPPT de 60 días y una SG de 407 días. La calidad de vida y el puntaje de los síntomas de ascitis (FACIT-AI) permanecieron estables. Todas presentaron algún evento adverso pero ninguna reacción alérgica^{139,143-147}.

Otro antiangiogénico que probablemente pueda ser usado intraperitonealmente en el futuro es el aflibercept, de uso endovenoso pero que hasta el momento ha mostrado resultados positivos para resolución de ascitis maligna en modelos murinos tras aplicación intraperitoneal^{11,125,148}.

Terapia intraperitoneal combinada

Lo estudios piloto en los cuales se combinó quimioterapia e inmunoterapia o terapia biológica no mostraron superioridad al compararse con los resultados en monoterapia (tabla 6)^{19,150,151}. Vale la pena resaltar los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados que favorecieron las combinaciones sin aumentar efectos secundarios; el primero evaluó quimioterapia más interleuquina 2 con o sin verapamilo intraperitoneal, teniendo en cuenta que este último revierte el efecto de resistencia multidroga en células tumorales *in vitro* a dosis que no pueden ser usadas por vía endovenosa por el riesgo de efectos cardíacos. Mostró TRG de 85% vs 9,7% ($p < 0,05$), mejoría significativa en la calidad de vida (83,5% vs 13,7%) por incremento en KPS ≥ 10 y supervivencia aumentada a los 3,6,9 y 12 meses¹⁵². El segundo evaluó quimioterapia sistémica más intraperitoneal con o sin BVZ en cáncer de ovario, demostrando TRG de 90,32% vs 59,26% ($p = 0,0143$) y mejoría en el KPS ≥ 10 (93,55% vs 48,15%), aunque se debe puntualizar que el 22,5% de los pacientes no se encontraban en manejo paliativo¹⁵³.

Otras terapias intraperitoneales

Las metaloproteinasas comprenden un grupo de enzimas usadas por el tumor para degradación y remodelación de matrices tisulares durante la diseminación metastásica, las cuales pueden ser inhibidas por el inhibidor de matriz de metaloproteinasas (MMPis) batimastat (BB94), que además bloquea la angiogénesis, convirtiéndose en opción terapéutica³. Dos estudios fase I y II con 32 pacientes con diferentes neoplasias evaluados en conjunto evidenciaron TRG de 65,6%, donde el 15,6% de los pacientes no presentó reacumulación de líquido hasta por 112 días. Los efectos

adversos reportados fueron leves a moderados en las primeras 24 horas^{6,154,155}.

Los corticosteroides han demostrado regulación a la baja del VEGF, explicando la respuesta a la triamcinolona intraperitoneal en pacientes con ascitis refractaria secundaria a enfermedad renal terminal. Basado en esto, se estudió el acetónido de triamcinolona en AMR mediante dos estudios piloto que consideraban a 41 pacientes. Aunque la mayoría experimentó recurrencia de la ascitis, hubo prolongación del TPPT estadísticamente significativo entre 7 y 8 días y mejoría sintomática. Concordantemente ocurrió respuesta a la AMR por linfoma no-Hodgkin en un reporte de caso. Los efectos adversos reportados son: dolor abdominal, astenia, herpes zóster, peritonitis bacteriana y cuatro casos de perforaciones intestinales sin poderse confirmar o descartar como secundario al medicamento. Se requieren más estudios, ya que esta podría ser una terapia más costo efectiva que otras¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

La terapia fotodinámica (PTD) intraperitoneal utiliza un fotosensibilizador que captura la energía de la luz y la transfieren al oxígeno, generando especies reactivas que conllevan a necrosis o apoptosis celular, daño vascular y estimulación de inmunidad antitumoral. Se ha encontrado respuesta para ascitis en modelos murinos y, aunque los estudios disponibles en humanos no han tenido como objetivo primario el manejo paliativo de la ascitis, si se ha evidenciado disminución en el requerimiento de paracentesis en carcinomatosis peritoneal^{6,159,160}.

Conclusión

La AMR continúa siendo un problema clínico difícil de afrontar, donde las terapias convencionales proporcionan alivio sintomático temporal, con supervivencias que van desde 1 a 6 meses. Varios investigadores han enfocado su atención en la terapia intraperitoneal utilizando diversas técnicas para la infusión de medicamentos dentro de la cavidad abdominal luego del drenaje del líquido ascítico. Este tipo de técnicas han evolucionando a través del tiempo, desde punciones guiadas por puntos anatómicos, métodos quirúrgicos abiertos y laparoscópicos, así como la colocación de los catéteres por vía ultrasonográfica, haciendo de esta una excelente alternativa para los pacientes en escenario paliativo teniendo en cuenta que es un manejo local que disminuye los efectos adversos sistémicos. Múltiples fármacos han sido utilizados y aunque el abordaje no está estandarizado y la comparación directa no es posible, los tratamientos más prometedores por sus tasas de éxito (principalmente en cáncer de ovario y GI) y los estudios epidemiológicos más sólidos comprenden la HIPEC y el uso de CA, siendo este último el único medicamento aprobado para esta indicación por una entidad reguladora. Pese a que este no está disponible en Colombia, aun así debe continuarse la investigación en este campo con el fin de lograr resultados más duraderos, seguros y costo-efectivos enfocados en la calidad de vida.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Bibliografía

- Sangisetty SL, Miner TJ. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World J Gastrointest Surg.* 2012;4:87–95.
- Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology.* 1988;8:1104–9.
- Adam RA, Adam YG. Malignant ascites: past, present, and future. *J Am Coll Surg.* 2004;198:999–1011.
- Chung M, Kozuch P. Treatment of malignant ascites. *Curr Treat Options Oncol.* 2008;9(2–3):215–33.
- Wu Y, Pan M, Cui S, Ba M, Chen Z, Ruan Q. Efficacy and safety of ultrasound-guided continuous hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for the treatment of malignant ascites: a midterm study of 36 patients. *Onco Targets Ther.* 2016;9:403–7.
- Barni S, Cabiddu M, Ghilardi M, Petrelli F. A novel perspective for an orphan problem: old and new drugs for the medical management of malignant ascites. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79:144–53.
- Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, Franceschini MS, Donini A. Malignant ascites: pathophysiology and treatment. *Int J Clin Oncol.* 2013;18:1–9.
- Sibio S, Fouad Atta JM, Biacchi D, Naticchioni E, Cardì M. Palliative Treatments in Treatment of Peritoneal Surface Malignancies. Di Giorgio A, Pinto E, editors. Milano: Springer Milan; 2015. 349–360; chap 23 p.
- Ammouri L, Prommer EE. Palliative treatment of malignant ascites: profile of catumaxomab. *Biologics.* 2010;4:103–10.
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000;88:358–63.
- Kipps E, Tan DSP, Kaye SB. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. *Nat Rev Cancer.* 2013;13:273–82.
- Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology.* 2012;55:1172–81.
- Woope H, Sehouli J. Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2009;29:3353–9.
- Garofalo A, Valle M, Garcia J, Sugarbaker PH. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:682–5.
- Burges A, Wimberger P, Kümper C, Gorbounova V, Sommer H, Schmalfeldt B, et al. Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody: a phase I/II study. *Clin Cancer Res.* 2007;13:3899–905.
- Bohn KA, Ray CE. Repeat Large-Volume Paracentesis Versus Tunneled Peritoneal Catheter Placement for Malignant Ascites: A Cost-Minimization Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205:1126–34.
- Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, Jordan K, Bokemeyer C, Atanackovic D. Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites? *Oncologist.* 2009;14:1242–51.
- Narayanan G, Pezeshkmehr A, Venkat S, Guerrero G, Barbary K. Safety and efficacy of the PleurX catheter for the treatment of malignant ascites. *J Palliat Med.* 2014;17:906–12.
- Xue SL, Deng X, Liu Y, Su HF, Hu ML, Xie CY. Intraperitoneal recombinant human endostatin combined with chemotherapy for refractory malignant ascites due to gastrointestinal cancer: a pilot study. *Hepatogastroenterology.* 2013;60:118–23.
- Fleming ND, Alvarez-Secord A, Von Gruenigen V, Miller MJ, Abernethy AP. Indwelling Catheters for the Management of Refractory Malignant Ascites: A Systematic Literature Overview and Retrospective Chart Review. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38:341–9.
- Saâda E, Follana P, Peyrade F, Mari V, François É. Physiopathologie et prise en charge des ascites malignes réfractaires. *Bull Cancer.* 2011;98:679–87.
- Ostrowski MJ. An assessment of the long-term results of controlling the reaccumulation of malignant effusions using intracavity bleomycin. *Cancer.* 1986;57:721–7.
- Oh SY, Kwon H-C, Lee S, Lee DM, Yoo HS, Kim S-H, et al. A Phase II study of oxaliplatin with low-dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFOX-4) for gastric cancer patients with malignant ascites. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:930–5.
- Yonemori K, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Takesako Y, Ikeda M. FP therapy for controlling malignant ascites in advanced pancreatic cancer patients. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:2383–6.
- Bonte FJ, Storaasli JP, Weisberger AS. Comparative evaluation of radioactive colloidal gold and nitrogen mustard in the treatment of serous effusions of neoplastic origin. *Radiology.* 1956;67:63–6.
- Jackson GL, Blosser NM. Intracavitary chromic phosphate (³²P) colloidal suspension therapy. *Cancer.* 1981;48:2596–8.
- Ariel IM, Oropeza R, Pack GT. Intracavitary administration of radioactive isotopes in the control of effusions due to cancer. Results in 267 patients. *Cancer.* 1966;19:1096–102.
- Walter J. Radioactive gold in malignant effusions. *Proc R Soc Med.* 1953;46:466–71.
- Dybicki J. Treatment of Pleural and Peritoneal Effusion with Intracavitary Colloidal Radiogold (Au 198). *Arch Intern Med.* American Medical Association. 1959;104:802.
- Hahn PF, Meneely GR, Carothers EL. The use of gold and silver-coated radioactive gold colloids in the palliation of ascites and pleural effusions. *Br J Radiol. The British Institute of Radiology.* 1958;31:240–5.
- Vergote IB, Winderen M, De Vos LN, Tropé CG. Intraperitoneal radioactive phosphorus therapy in ovarian carcinoma. Analysis of 313 patients treated primarily or at second-look laparotomy. *Cancer.* 1993;71:2250–60.
- Taylor A, Baily NA, Halpern SE, Ashburn WL. Loculation as a contraindication intracavitary ³²P-chromic phosphate therapy. *J Nucl Med.* 1975;16:318–9.
- Andersen AP, Brincker H. Intracavitary thiotepa in malignant pleural and peritoneal effusions. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1968;7:369–78.
- Clarke TH. Radioactive colloidal gold AU¹⁹⁸ in the treatment of neoplastic effusions. *Q Bull Northwest Univ Med Sch.* 1952;26:98–104.
- Walton RJ. The palliative treatment of malignant pleural and peritoneal effusions with radio-active colloidal gold. *J Fac Radiol.* 1952;4:130–3.
- Andrews GA, Root SW, Kerman HD, Bigelow RR. Intracavitary colloidal radiogold in the treatment of effusions caused by malignant neoplasms. *Ann Surg.* 1953;137:375–81.
- Storaasli JP, Bonte FJ, King DP, Friedell HL. The use of radioactive colloidal gold in the treatment of serous effusions of neoplastic origin. *Surg Gynecol Obstet.* 1953;96:707–10.
- Seaman WB. Radioactive gold in the treatment of malignant effusions. *JAMA J Am Med Assoc.* American Medical Association; 1953;153:630.
- Kent EM, Moses C, Ford WB, Kutz ER, George RS. Radioactive isotopes in management of carcinomatous serous body cavities. *AMA Arch Intern Med.* 1954;94:334–40.

40. Moses C, Kent E, Boatman JB. Experimental and clinical studies with radioactive colloidal gold in the therapy of serous effusions arising from cancer. *Cancer*. 1955;8:417-23.
41. Simon N. Radioactive gold treatment: results in 85 effusions due to cancer. *J Mt Sinai Hosp N Y*. 1955;22:96-8.
42. Russo PE, Coin CG, Evans WW. Use of radioactive gold in pleural effusion and ascites. *J Okla State Med Assoc*. 1955;48:369-71.
43. Kligerman MM, Habib DV. The use of radioactive gold in the treatment of effusion due to carcinomatosis of the pleura and peritoneum. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1955;74:651-6.
44. Kepp RK, Hartl H, Muller K. The value of radio-gold 198 in gynecological radiotherapy. *Dtsch Med Wochenschr*. 1955;80:19-21.
45. Brennan MJ, McGinnis KD, Preuss L. Experience with intracavitary radio-gold at Henry Ford Hospital. *Henry Ford Hosp Med Bull*. 1956;4:89-93.
46. Copeland BE, Osborne MP. Intracavitary administration of radioactive colloidal gold (Au 198) for the treatment of malignant effusions; a report of thirty-one cases and an appraisal of results. *N Engl J Med*. 1956;255:1122-8.
47. Millar O, Macdonald JC. Radioactive gold in malignant effusions. *Can Med Assoc J*. 1956;74:783-8.
48. Ireton RJ, Ullery JC. The management of ascites with radioactive gold. *Surg Gynecol Obstet*. 1956;103:437-42.
49. Chang CH, Janzen AH, Skorneck AB, Rosenbaum PJ. Treatment of malignant effusions by intracavitary injection of radioactive colloidal gold. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1957;77:486-92.
50. Hofmann-Credner D. En: Domanig E, editor. *Bisherige Ergebnisse der Krebsbehandlung mit Radiogold in Zehnte Österreichische Ärztagung Wien*. Vienna: Springer Vienna; 1957. p. 188-202.
51. Karras BG, Moss WT. Radioactive gold in the control of malignant serous effusions. *Q Bull Northwest Univ Med Sch*. 1962;36:57-9.
52. Maeda H, Kobayashi M, Sakamoto J. Evaluation and treatment of malignant ascites secondary to gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21:10936-47.
53. Hager ED, Dziambor H, Höhmann D, Mühe N, Strama H. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11 Suppl 1:57-63.
54. Appelqvist P, Silvo J, Salmela J, Kostianen S. On the treatment and prognosis of malignant ascites: is the survival time determined when the abdominal paracentesis is needed? *J Surg Oncol*. 1982;20:238-42.
55. Schilsky RL, Choi KE, Grayhack J, Grimmer D, Guarnieri C, Fullem L. Phase I clinical and pharmacologic study of intraperitoneal cisplatin and fluorouracil in patients with advanced intraabdominal cancer. *J Clin Oncol*. 1990;8:2054-61.
56. Maiche AG. Management of peritoneal effusions with intracavitary mitoxantrone or bleomycin. *Anticancer Drugs*. 1994;5:305-8.
57. Markman M, Kelsen D. Efficacy of cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy as treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1992;118:547-50.
58. Kitayama J, Ishigami H, Kaisaki S, Hidemura A, Kato M, Otani K, et al. Weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for malignant ascites due to advanced gastric cancer. *Oncology*. 2010;78:40-6.
59. Koda K, Nakazawa O, Terada S, Kure T, Morita K, Hirayama M, et al. Intraperitoneal (Ip) administration of cisplatin in combination with systemic chemotherapy in patients with malignant ascites of gastrointestinal cancer: clinical evaluation and pharmacokinetics. *Gan No Rinsho*. 1988;34:191-5.
60. Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *J Am Med Assoc*. American Medical Association. 1955;159:1704-7.
61. Paladine W, Cunningham TJ, Sponzo R, Donovan M, Olson K, Horton J. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Cancer*. 1976;38:1903-8.
62. Lind SE, Cashavelly B, Fuller AF. Resolution of malignant ascites after intraperitoneal chemotherapy in women with carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet*. 1988;166:519-22.
63. Hagiwara A, Takahashi T, Sawai K, Sakakura C, Tsujimoto H, Osaki K, et al. Clinical trials with intraperitoneal cisplatin microspheres for malignant ascites—a pilot study. *Anticancer Drug Des*. 1993;8:463-70.
64. Lorusso V, Catino A, Gargano G, Fioretto A, Berardi F, de Lena M. Mitoxantrone in the treatment of recurrent ascites of pretreated ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1994;15:75-80.
65. Link KH, Hepp G, Staib L, Butzer U, Böhm W, Beger HG. Intraperitoneal regional chemotherapy with mitoxantrone. *Cancer Treat Res*. 1996;81:31-40.
66. Link KH, Roitman M, Holtappels M, Runnebaum I, Urbanzyk H, Leder G, et al. Intraperitoneal chemotherapy with mitoxantrone in malignant ascites. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:865-72, xvi-xvii.
67. Huang X-E, Wei G-L, Huo J-G, Wang X-N, Lu Y-Y, Wu X-Y, et al. Intrapleural or intraperitoneal lobaplatin for treatment of patients with malignant pleural effusion or ascites. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:2611-4.
68. Tsubamoto H, Takeuchi S, Ito K, Miyagi Y, Toyoda S, Inoue K, et al. Feasibility and efficacy of intraperitoneal docetaxel administration as salvage chemotherapy for malignant gynecological ascites. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35:69-73.
69. Mura G, Federici O, Garofalo A. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Gastric Cancer: Indications and Technical Notes in Surgery in the Multimodal Management of Gastric Cancer. de Manzoni G, Roviello F, Siquini W, editors. Milano: Springer Milan; 2012. 107-112.
70. Gilly FN, Carry PY, Brachet A, Sayag AC, Panteix G, Salle B, et al. Treatment of malignant peritoneal effusion in digestive and ovarian cancer. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1992;9:177-81.
71. Benoit L, Cheynel N, Ortega-Deballon P, Giacomo G Di, Chauffert B, Rat P. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:542-6.
72. Cui S, Ba M, Tang Y, Liu J, Wu Y, Wang B, et al. B ultrasound-guided hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for the treatment of malignant ascites. *Oncol Rep*. 2012;28:1325-31.
73. Ba MC, Long H, Cui SZ, Tang YQ, Wu YB, Zhang XL, et al. Multivariate comparison of B-ultrasound guided and laparoscopic continuous circulatory hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for malignant ascites. *Surg Endosc*. 2013;27:2735-43.
74. Kusano H, Miyashita K, Matsuo T, Jibiki M, Nakagoe T, Miura T, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP) for prevention or treatment of peritoneal dissemination. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1993;20:1622-5.
75. François Y, Grandclément E, Sayag-Beaujard AC, Glehen O, Sadeghi-Looyeh B, Bienvenu J, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C in cancer of the stomach with peritoneal carcinosis. *J Chir (Paris)*. 1997;134(5-6):237-42.
76. Chang E, Alexander HR, Libutti SK, Hurst R, Zhai S, Figg WD, et al. Laparoscopic continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *J Am Coll Surg*. 2001;193:225-9.
77. Ba MC, Cui SZ, Lin SQ, Tang YQ, Wu YB, Wang B, et al. Chemotherapy with laparoscope-assisted continuous circulatory hyperthermic intraperitoneal perfusion for malignant ascites. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1901-7.

78. Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: A multi-institutional retrospective analysis in 52 patients. *J Surg Oncol*. 2009;100:331–4.
79. Gesson-Paute A, Ferron G, Thomas F, de Lara EC, Chatelut E, Querleu D. Pharmacokinetics of oxaliplatin during open versus laparoscopically assisted heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): an experimental study. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:339–44.
80. De Mestier L, Volet J, Scaglia E, Msika S, Kianmanesh R, Bouché O. Is palliative laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy effective in patients with malignant hemorrhagic ascites? *Case Rep Gastroenterol*. 2012;6:166–70.
81. Patrìti A, Cavazzoni E, Graziosi L, Pisciaroli A, Luzi D, Gullà N, et al. Successful palliation of malignant ascites from peritoneal mesothelioma by laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2008;18:426–8.
82. Facciano E, Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Castel B, Flamant Y, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:154–8.
83. Graziosi L, Bugiantella W, Cavazzoni E, Donini A. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic perfusion in palliation of malignant ascites. *Case report. G Chir*. 2009;30:237–9 [citado el 18 de febrero de 2016].
84. Van den Houten MML, van Oudheusden TR, Luyer MDP, Nienhuijs SW, de Hingh IHJT. Respiratory distress due to malignant ascites palliated by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7:39–42.
85. Valle SJ, Alzahrani NA, Alzahrani SE, Liauw W, Morris DL. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for refractory malignant ascites in patients unsuitable for cytoreductive surgery. *Int J Surg*. 2015;23 Pt A:176–80.
86. Ba MC, Long H, Zhang XL, Gong YF, Tang YQ, Wu YB, et al. Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Chemotherapy for Patients with Malignant Ascites Secondary to Unresectable Gastric Cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016;26:32–9.
87. Lu C, Li L, Luo Z, Cui Y, Fu P, Zhou J, et al. Clinical efficacy of type-B ultrasound-guided intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with systemic chemotherapy in advanced gastric cancer patients with malignant ascites. *Neoplasma*. 2016;63.
88. Ba MC, Long H, Cui SZ, Tang YQ, Wu YB, Zhang XL, et al. Erratum to: Multivariate comparison of B-ultrasound guided and laparoscopic continuous circulatory hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for malignant ascites. *Surg Endosc*. 2014;28:1401–1401.
89. Rambaldi A, Introna M, Colotta F, Landolfo S, Colombo N, Mangioni C, et al. Intraperitoneal administration of interferon beta in ovarian cancer patients. *Cancer*. 1985;56:294–301.
90. Bezvoda WR, Seymour L, Dansey R. Intraperitoneal recombinant interferon-alpha 2b for recurrent malignant ascites due to ovarian cancer. *Cancer*. 1989;64:1029–33.
91. Stuart GC, Nation JG, Snider DD, Thunberg P. Intraperitoneal interferon in the management of malignant ascites. *Cancer*. 1993;71:2027–30.
92. Gebbia N, Mannino R, Di Dino A, Maxhouni L, Bellone N, Cinque L, et al. Intracavitary treatment of malignant pleural and peritoneal effusions in cancer patients. *Anticancer Res*. 1994;14(2B):739–45.
93. Sartori S, Nielsen I, Tassinari D, Trevisani L, Abbasciano V, Malacarne P. Evaluation of a standardized protocol of intracavitary recombinant interferon alpha-2b in the palliative treatment of malignant peritoneal effusions. A prospective pilot study. *Oncology*. 2001;61:192–6.
94. Hirte HW, Miller D, Tonkin K, Findlay B, Capstick V, Murphy J, et al. A randomized trial of paracentesis plus intraperitoneal tumor necrosis factor-alpha versus paracentesis alone in patients with symptomatic ascites from recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1997;64:80–7.
95. Räh U, Kaufmann M, Schmid H, Hofmann J, Wiedenmann B, Kist A, et al. Effect of intraperitoneal recombinant human tumour necrosis factor alpha on malignant ascites. *Eur J Cancer*. 1991;27:121–5.
96. Räh U, Schmid H, Karck U. Phase II trial of recombinant human tumor necrosis factor in patients with malignant ascites from ovarian carcinomas and non-ovarian tumors with intraperitoneal spread. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1991;10:187 (abstract).
97. Hironaka K, Yamaguchi Y, Okita R, Okawaki M, Nagamine I. Essential requirement of toll-like receptor 4 expression on CD11c+ cells for locoregional immunotherapy of malignant ascites using a streptococcal preparation OK-432. *Anticancer Res*. 2006;26(5B):3701–7.
98. Currie JL, Gall S, Weed JC, Creasman WT. Intracavitary *Corynebacterium parvum* for treatment of malignant effusions. *Gynecol Oncol*. 1983;16:6–14.
99. Webb HE, Oaten SW, Pike CP. Treatment of malignant ascitic and pleural effusion with *Corynebacterium parvum*. *Br Med J*. 1978;1:338–40.
100. Katano M, Torisu M. New approach to management of malignant ascites with a streptococcal preparation, OK-432. II. Intraperitoneal inflammatory cell-mediated tumor cell destruction. *Surgery*. 1983;93:365–73.
101. Torisu M, Katano M, Kimura Y, Itoh H, Takesue M. New approach to management of malignant ascites with a streptococcal preparation, OK-432. I. Improvement of host immunity and prolongation of survival. *Surgery. Elsevier*. 1983;93:357–64.
102. Yamaguchi Y, Miyahara E, Ohshita A, Kawabuchi Y, Ohta K, Shimizu K, et al. Locoregional immunotherapy of malignant effusion from colorectal cancer using the streptococcal preparation OK-432 plus interleukin-2: induction of autologous tumor-reactive CD4+ Th1 killer lymphocytes. *Br J Cancer*. 2003;89:1876–84.
103. Wang Z, Zhuang R, Chen Y, Feng Y, Li Q, Liu T. A pilot study of chemotherapy combined with intraperitoneal perfusion of cytokine-induced killer cells for advanced gastric cancer patients with ascites. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2013;16:28–31.
104. Ai YQ, Cai K, Hu JH, Jiang LW, Gao YR, Zhao H, et al. The clinical effects of dendritic cell vaccines combined with cytokine-induced killer cells intraperitoneal injected on patients with malignant ascites. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:4272–81.
105. Kaufmann M, Schmid H, Raeth U, Grischke EM, Kempeni J, Schlick E, et al. Therapy of ascites with tumor necrosis factor in ovarian cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1990;50:678–82.
106. Yamaguchi Y, Satoh Y, Miyahara E, Noma K, Funakoshi M, Takashima I, et al. Locoregional immunotherapy of malignant ascites by intraperitoneal administration of OK-432 plus IL-2 in gastric cancer patients. *Anticancer Res*. Jan;15(5B):2201–6.
107. Ströhllein MA, Heiss MM. The trifunctional antibody catumaxomab in treatment of malignant ascites and peritoneal carcinomatosis. *Future Oncol*. 2010;6:1387–94.
108. Buckman R, de Angelis C, Shaw P, Covens A, Osborne R, Kerr I, et al. Intraperitoneal therapy of malignant ascites associated with carcinoma of ovary and breast using radioiodinated monoclonal antibody 2G3. *Gynecol Oncol. Elsevier*. 1992;47:102–9.
109. Ward B, Mather S, Shepherd J, Crowther M, Hawkins L, Britton K, et al. The treatment of intraperitoneal malignant disease

- with monoclonal antibody guided ¹³¹I radiotherapy. *Br J Cancer*. 1988;58:658–62.
110. Marmé A, Strauss G, Bastert G, Grischke E-M, Moldenhauer G. Intraperitoneal bispecific antibody (HEA125xOKT3) therapy inhibits malignant ascites production in advanced ovarian carcinoma. *Int J Cancer*. 2002;101:183–9.
 111. Crysandt M, Neumann B, Das M, Engelbertz V, Bendel M, Galm O, et al. Intraperitoneal application of rituximab in refractory mantle cell lymphoma with massive ascites resulting in local and systemic response. *Eur J Haematol*. 2007;79:546–9.
 112. Ng T, Pagliuca A, Mufti GJ. Intraperitoneal rituximab: an effective measure to control recurrent abdominal ascites due to non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2002;81:405–6.
 113. Luo JC, Toyoda M, Shibuya M. Differential inhibition of fluid accumulation and tumor growth in two mouse ascites tumors by an antivascular endothelial growth factor/permeability factor neutralizing antibody. *Cancer Res*. 1998;58:2594–600.
 114. El-Shami K, Elsaid A, El-Kerm Y. Open-label safety and efficacy pilot trial of intraperitoneal bevacizumab as palliative treatment in refractory malignant ascites. *ASCO Meet Abstr*. 2007;25 18_suppl:9043.
 115. Kesterson JP, Mhawech-Fauceglia P, Lele S. The use of bevacizumab in refractory ovarian granulosa-cell carcinoma with symptomatic relief of ascites: a case report. *Gynecol Oncol*. 2008;111:527–9.
 116. Numnum TM, Rocconi RP, Whitworth J, Barnes MN. The use of bevacizumab to palliate symptomatic ascites in patients with refractory ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2006;102:425–8.
 117. Hamilton CA, Maxwell GL, Chernofsky MR, Bernstein SA, Farley JH, Rose GS. Intraperitoneal bevacizumab for the palliation of malignant ascites in refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;111:530–2.
 118. Bellati F, Napoletano C, Ruscito I, Pastore M, Pernice M, Antonilli M, et al. Complete remission of ovarian cancer induced intractable malignant ascites with intraperitoneal bevacizumab. *Immunological observations and a literature review*. *Invest New Drugs*. 2010;28:887–94.
 119. Sjoquist KM, Friedlander M, Mileschkin LR, Quinn M, Goh JC, Shannon CM, et al. The REZOLVE phase II trial to evaluate the safety and potential palliative benefit of intraperitoneal bevacizumab in patients with symptomatic ascites due to advanced, chemotherapy-resistant ovarian cancer. *ASCO Meet Abstr*. 2014;32 15_suppl:TPS5627.
 120. Eastern Regional Medical Center. Feasibility Study of Intraperitoneal Bevacizumab for Palliation of Intractable Malignant Ascites [Internet]. *Clinical Trials* NCT02496286. 2015 [consultado el 1 de julio de 2015]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02496286?term=bevacizumab&cond=ascites&rank=4>
 121. DuNan CPGH. Clinical Study in Treatment of Malignant Ascites of Ovarian Cancer With Intraperitoneal Injection Bevacizumab Combined With Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion Chemotherapy [Internet]. *Clinical Trials* NCT01838538. [consultado el 19 de abril de 2013]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01838538?term=bevacizumab&cond=ascites&rank=5>
 122. Shen Lin PU. Phase I Trial of Intraperitoneal Bevacizumab in Refractory Malignant Ascites [Internet]. *Clinical Trials* NCT01852409. [citado el 8 de mayo de 2013]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01852409?term=bevacizumab&cond=ascites&rank=2>
 123. AIO-Studien-gGmbH. Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Phase II-study Investigating the Efficacy of Bevacizumab for Symptom Control in Patients With Malignant Ascites Due to Advanced-stage Gastrointestinal Cancers [Internet]. *Clinical Trials* NCT01200121. [consultado el 9 de octubre de 2010]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01200121?term=bevacizumab&cond=ascites&rank=3>
 124. Heiss MM, Ströhlein MA, Jäger M, Kimmig R, Burges A, Schoberth A, et al. Immunotherapy of malignant ascites with trifunctional antibodies. *Int J Cancer*. 2005;117:435–43.
 125. Smolle E, Taucher V, Haybaeck J. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics. *Anticancer Res*. 2014;34:1553–61.
 126. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer*. 2010;127:2209–21.
 127. Belau A, Pfisterer J, Wimberger P, Kurzeder C, Du Bois A, Sehouli J, et al. Randomized, multicenter, two-dose level, open-label, phase IIa study with the intraperitoneally infused trifunctional bispecific antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) to select the better dose level in platinum refractory epithelial ovarian cancer. *ASCO Meet Abstr*. 2007;25 18_suppl:5556.
 128. Stroehlein MA, Gruetzner KU, Tarabichi A, Jauch KW, Bartelheim K, Lindhofer H, et al. Efficacy of intraperitoneal treatment with the trifunctional antibody catumaxomab in patients with GI-tract cancer and peritoneal carcinomatosis: A matched-pair analysis. *ASCO Meet Abstr*. 2006;24 18_suppl.
 129. Parsons SL, Kutarska E, Koralewski P, Gore M, Wimberger P, Burges A, et al. Treatment of ovarian cancer patients with malignant ascites using the trifunctional antibody catumaxomab: Results of a phase II/III study. *ASCO Meet Abstr*. 2007;25 18_suppl:5520.
 130. Parsons S, Kutarska E, Koralewski P, Gore M, Wimberger P, Burges A. Intraperitoneal administration of the trifunctional antibody catumaxomab for treatment of malignant ascites due to ovarian carcinoma: results of a phase II/III study. *Eur J Cancer*. 2007;Suppl 5(4):311.
 131. Parsons S, Murawa P, Kolesnik O, Ivanchenko V, Koralewski P, Razbadauskas A. Treatment of epithelial cancer patients with malignant ascites using catumaxomab: results of the non-ovarian stratum of a phase II/III study. *Gastrointest-Cancer-Sympos*. 2008, abstr. 106.
 132. Fareed K, Parsons S, Koralewski P, Kutarska E, Stroehlein M, Gore M. Intraperitoneal treatment of malignant ascites due to epithelial tumors using the trifunctional antibody catumaxomab: results of a phase II/III study. *19th-Int-Cong-AntiCan-Treat*. 2008;292.
 133. Parsons S, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik O, Stroehlein M. Intraperitoneal treatment of malignant ascites due to epithelial tumors with catumaxomab: a phase II/III study. *4th-Ann-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol*. 2008;abstr. 3000.
 134. Parsons S, Kutarska E, Koralewski P, Gore M, Wimberger P, Burges A. Treatment of ovarian cancer patients with malignant ascites using the trifunctional antibody catumaxomab: results of a phase II/III study. *J Clin Oncol*. 2007;25 Suppl 18, abstr 5520.
 135. Heiss M, Linke R, Frickius-Quecke H, Klein A, Hennig M, Lindhofer H. Catumaxomab treatment in gastric-cancer patients with malignant ascites - subgroup-analysis of a pivotal trial. *15th-ECCO-34th-ESMO-2009*. 2009;abstr. PD-6507.
 136. Gonschior A, Gilet H, Heiss M, Hennig M, Moehler M, Schmalfeldt B. Quality of Life in Patients With Malignant Ascites and Ascites Symptoms After Treatment With Catumaxomab: Results From a Multicenter Phase II/III Study Comparing Paracentesis Plus Catumaxomab With Paracentesis Alone. *Eur Mentor Coach Counc*. 2011, abstr. 3004.
 137. Wimberger P, Gilet H, Gonschior A-K, Heiss MM, Moehler M, Oskay-Oezcelik G, et al. Deterioration in quality of life (QoL) in patients with malignant ascites: results from a phase II/III

- study comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone. *Ann Oncol.* 2012;23:1979–85.
138. Berek JS, Edwards RP, Parker LP, DeMars LR, Herzog TJ, Lentz SS, et al. Catumaxomab for the treatment of malignant ascites in patients with chemotherapy-refractory ovarian cancer: a phase II study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:1583–9.
 139. Cella D, Neubauer N, Thomas J, Kutner J, Seiden MV. The FACIT-AI, a new tool for assessing symptoms associated with malignant ascites. *Gynecol Oncol.* 2013;128:187–90.
 140. Sehouli J, Pietzner K, Wimberger P, Vergote I, Rosenberg P, Schneeweiss A, et al. Catumaxomab with and without prednisolone premedication for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of the randomised phase IIb CASIMAS study. *Med Oncol.* 2014;31:76.
 141. Ott MG, Marmé F, Moldenhauer G, Lindhofer H, Hennig M, Spannagl R, et al. Humoral response to catumaxomab correlates with clinical outcome: results of the pivotal phase II/III study in patients with malignant ascites. *Int J Cancer.* 2012;130:2195–203.
 142. Seeber A, Braicu I, Untergasser G, Nassir M, Fong D, Botta L, et al. Detection of soluble EpCAM (sEpCAM) in malignant ascites predicts poor overall survival in patients treated with catumaxomab. *Oncotarget.* 2015;6:25017–23.
 143. Pietzner K, Linke R, Jäger M, Lindhofer H, Friccius-Quecke H, Chen F, et al. Phase II clinical trial to evaluate the safety of repeated cycles of intraperitoneal catumaxomab for the treatment of malignant ascites (SECIMAS). *J Clin Oncol.* 2010;28(15s), abstr TPS155.
 144. Pietzner K, Jäger M, Schoberth A, Oskay-Özcelik G, Kuhberg M, Lindhofer H, et al. First patient treated with a re-challenge of catumaxomab in recurrent malignant ascites: a case report. *Med Oncol.* 2012;29:1391–6.
 145. Pietzner K, Vergote I, Santoro A, Chekerov R, Marmé F, Rosenberg P, et al. Re-challenge with catumaxomab in patients with malignant ascites: results from the SECIMAS study. *Med Oncol.* 2014;31:308.
 146. Pietzner K, Vergote I, Santoro A, Marmé F, Rosenberg P, Friccius-Quecke H, et al. Results of a phase II clinical trial to evaluate a re-challenge of intraperitoneal catumaxomab for treatment of malignant ascites (MA) due to epithelial cancer (SECIMAS). *J Clin Oncol - 2013 ASCO Annu Meet.* 2013;31:suppl; abstr 5582.
 147. Thomaidis T, Wörns MA, Galle PR, Möhler M, Schattenberg JM. Treatment of malignant ascites with a second cycle of catumaxomab in gastric signet cell carcinoma—a report of 2 cases. *Oncol Res Treat.* 2014;37:674–7.
 148. Teng LS, Jin KT, He KF, Zhang J, Wang HH, Cao J. Clinical applications of VEGF-trap (aflibercept) in cancer treatment. *J Chin Med Assoc.* 2010;73:449–56.
 149. Krawczyk M, Zimmermann S, Vidacek D, Lammert F. Intraperitoneal catumaxomab therapy in a cirrhotic patient with malignant ascites due to urethelial carcinoma: a case report. *Onkologie.* 2012;35:592–4.
 150. Zhao J, Chen X, Zhang A, Xu F, Hu M, Xie C, et al. A pilot study of combination intraperitoneal recombinant human endostatin and chemotherapy for refractory malignant ascites secondary to ovarian cancer. *Med Oncol.* 2014;31:930.
 151. Mäenpää J, Kivinen S, Räisänen I, Sipilä P, Väyrynen M, Gröhn P. Combined intraperitoneal interferon alpha-2b and mitoxantrone in refractory ovarian cancer. *Ann Chir Gynaecol Suppl.* 1994;208:25–7.
 152. Jia W, Zhu Z, Zhang T, Fan G, Fan P, Liu Y, et al. Treatment of malignant ascites with a combination of chemotherapy drugs and intraperitoneal perfusion of verapamil. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71:1585–90.
 153. Zhao H, Li X, Chen D, Cai J, Fu Y, Kang H, et al. Intraperitoneal administration of cisplatin plus bevacizumab for the management of malignant ascites in ovarian epithelial cancer: results of a phase III clinical trial. *Med Oncol.* 2015;32:292.
 154. Parsons SL, Watson SA, Steele RJ. Phase I/II trial of batimastat, a matrix metalloproteinase inhibitor, in patients with malignant ascites. *Eur J Surg Oncol.* 1997;23:526–31.
 155. Beattie GJ, Smyth JF. Phase I study of intraperitoneal metalloproteinase inhibitor BB94 in patients with malignant ascites. *Clin Cancer Res.* 1998;4:1899–902.
 156. Mackey JR, Wood L, Nabholz J-M, Jensen J, Venner P. A Phase II Trial of Triamcinolone Hexacetanide for Symptomatic Recurrent Malignant Ascites. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19:193–9.
 157. Jenkin RP, Bamford R, Patel V, Kelly L, Stern S. The use of intraperitoneal triamcinolone acetone for the management of recurrent malignant ascites in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36:e4–5.
 158. Shoji T, Takatori E, Miura Y, Takada A, Omi H, Kagabu M, et al. Pilot study of intraperitoneal administration of triamcinolone acetone for cancerous ascites in patients with end-stage gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:1093–7.
 159. Hahn SM, Fraker DL, Mick R, Metz J, Busch TM, Smith D, et al. A phase II trial of intraperitoneal photodynamic therapy for patients with peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Clin Cancer Res.* 2006;12:2517–25.
 160. Tochner Z, Mitchell JB, Smith P, Harrington F, Glatstein E, Russo D, et al. Photodynamic therapy of ascites tumours within the peritoneal cavity. *Br J Cancer.* 1986;53:733–6.