



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA,
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS CON
LA MORBILIDAD POSTOPERATORIA Y LA RECURRENCIA TRAS
CITORREDUCCIÓN Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL
INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC) EN PACIENTES CON
CARCINOMATOSIS PERITONEAL POR CARCINOMA DE OVARIO.**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN
MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Pedro Antonio Cascales Campos

2012

*“Vivir no es sólo existir,
sino existir y crear,
saber gozar y sufrir
y no dormir sin soñar.
Descansar, es empezar a morir.”*

GREGORIO MARAÑÓN

*“...cuando tenía 32 años ya era consciente
de todo ello y de la tormenta que se me venía encima,
pero era demasiado tarde para volver atrás...”*

THOMAS E. STARZL
(En “El Hombre Puzzle”)

A mis padres

A mis hijos

A Isa.

AGRADECIMIENTOS

A todas y cada una de nuestras pacientes.

A Pepe Gil. Mil gracias Pepe.

A Pablo Ramírez. Sabe transmitirme cada día que esto no es más que el final del principio.

Al Profesor Parrilla. Él es uno de los gigantes a los que se refería Galileo.

A mi familia. Mis padres, Antonio y Pascuala, que han hecho un esfuerzo sobrehumano por darme una educación y me han transmitido que el trabajo es la única forma de conseguir lo que uno quiere. Yo no puedo pagarles nunca lo que ellos han hecho por mí. A mis hermanos, Juanjo y Sonia, y a mi sobrina Sonia.

A mis amigos: Juanjo y Esperanza, Víctor y María José, Jose Carlos y Ana, Jose Luis y Fuen, Javi, Victor y Maite y Juanjo. También a Javi, Iria e Ivan. Todos ellos personas importantes en mi vida,

A todos aquellos que creyeron en este proyecto.

Y sobre todo, y por encima de todo, a tí, Isa.

ÍNDICE

	PÁGINAS
1. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	17-22
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	23-122
2.1 CARCINOMATOSIS PERITONEAL	25-74
2.1.1 DEFINICIONES Y ETIOLOGÍA	27
2.1.2 MECANISMOS DE DISEMINACIÓN PERITONEAL	28-29
2.1.3 DIAGNÓSTICO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL.	30-40
2.1.3.1 MARCADORES TUMORALES	30-33
2.1.3.1.1 CEA Y Ca. 19.9	30-31
2.1.3.1.2 Ca. 125	32-33
2.1.3.2 TAC	34-36
2.1.3.3 PET Y PET-TAC	36-37
2.1.3.4 LAPAROSCOPIA DIAGNÓSTICA	38-40
2.1.2 CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL	41-44
2.1.2.1 ÍNDICE DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL (PCI) DE SUGARBAKER	41-42
2.1.2.2 CLASIFICACIÓN DE LYON	43
2.1.2.3 CLASIFICACIÓN MODIFICADA DEL GRUPO HOLANDES	43
2.1.2.4 CLASIFICACIÓN JAPONESA (JRSGS)	44
2.1.3 CIRUGÍA EN LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL.	45-64
2.1.3.1 PROCEDIMIENTOS DE PERITONECTOMÍA.	45-63
2.1.3.1.1 POSICIÓN E INCISIÓN QUIRÚRGICA	45-46
2.1.3.1.2 PERITONECTOMÍA PÉLVICA	47-50
2.1.3.1.3 RESECCIONES DEL TRACTO URINARIO	51-53
2.1.3.1.4 OMENTECTOMÍA MAYOR Y ESPLENECTOMÍA	54-56
2.1.3.1.5 HILIO HEPÁTICO-OMENTECTOMÍA MENOR	56-57
2.1.3.1.6 CITORREDUCCIÓN DEL INTESTINO DELGADO	58-61
2.1.3.1.7 HIPOCONDRIO DERECHO	62-63
2.1.3.1.8 HIPOCONDRIO IZQUIERDO	63
2.1.3.2 CITORREDUCCIÓN E HIPEC POR LAPAROSCOPIA	64
2.1.4 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC)	65-67
2.1.5 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL POSTOPERATORIA PRECOZ (EPIC)	68-70
2.1.6 ESQUEMAS BIDIRECCIONALES DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL	71
2.1.7 CALIDAD DE VIDA TRAS CITORREDUCCIÓN E HIPEC	72-74

2.2 CÁNCER DE OVARIO	75-122
2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA	77
2.2.2 ETIOPATOGENIA.	77-80
2.2.2.1 FACTORES DE RIESGO	78-79
2.2.2.2 FACTORES PROTECTORES	79-80
2.2.3 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA.	81-84
2.2.3.1 HISTOPATOLOGÍA	81-84
2.2.3.1.1 TUMORES EPITELIALES	81-83
2.2.3.1.2 TUMORES “BORDER LINE”	83
2.2.3.1.3 CARCINOMA SEROSO PERITONEAL PRIMARIO	84
2.2.4 TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE OVARIO AVANZADO	85-113
2.2.4.1 CIRUGÍA CITORREDUCTORA	85-97
2.2.4.1.1 CIRUGÍA PRIMARIA	85-89
2.2.4.1.2 CIRUGÍA DE INTERVALO “DEBULKING”	89-92
2.2.4.1.3 CIRUGÍA DE RESCATE	92-93
2.2.4.1.4 CIRUGÍA DE LAS RECURRENCIAS	94-95
2.2.4.1.5 “SECOND LOOK” EN CANCER DE OVARIO	96-97
2.2.4.2 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO	98-113
2.2.4.2.1 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE	98-101
2.2.4.2.2 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL	102-113
2.2.4.2.2.1 POSTOPERATORIA	102-106
2.2.4.2.2.2 HIPEC	107-112
2.2.4.2.2.3 POSTOPERATORIA PRECOZ (EPIC)	112-113
2.2.5 MORBIMORTALIDAD TRAS CIRUGÍA E HIPEC	114-117
2.2.6 FAST TRACK TRAS CITORREDUCCIÓN E HIPEC	118-119
2.2.7 FACTORES PRONÓSTICOS TRAS CIRUGÍA E HIPEC	120-122
3. PACIENTES Y MÉTODO	123-164
3.1 PACIENTES	125-136
3.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	127
3.1.2 PACIENTES	127-128
3.1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	129
3.1.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	130
3.1.5 VARIABLES DEL ESTUDIO	131-136

3.1.5.1 VARIABLES PREOPERATORIAS	131-132
3.1.5.2 VARIABLES INTRAOPERATORIAS	132-134
3.1.5.3 VARIABLES POSTOPERATORIAS	134-136
3.2 MÉTODO	137-146
3.2.1 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	139-143
3.2.1.1 LAPAROTOMÍA EXPLORADORA	139
3.2.1.2 LAPAROSCOPIA EXPLORADORA	139
3.2.1.3 CIRUGÍA RADICAL CON PROCEDIMIENTOS DE PERITONECTOMÍA	140-141
3.2.1.4 PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE HIPEC	141
3.2.1.5 PROTOCOLO ANESTÉSICO	142-143
3.2.2 PREPARACIÓN PREOPERATORIA. “FAST TRACK”	143-144
3.2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	145-146
3.3 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE	147-164
3.3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICODEMOGRÁFICAS	149
3.3.2 VARIABLES PREOPERATORIAS	150-153
3.3.3 VARIABLES INTRAOPERATORIAS	153-156
3.3.4 VARIABLES POSTOPERATORIAS	157-164
4. RESULTADOS	165-198
4.1 MORBILIDAD POSTOPERATORIA GLOBAL (I-IV)	167-172
4.1.1 ESTUDIO UNIVARIANTE	169-171
4.1.2 ESTUDIO MULTIVARIANTE	172
4.2 MORBILIDAD POSTOPERATORIA GRAVE (III-IV)	173-178
4.2.1 ESTUDIO UNIVARIANTE	175-177
4.2.2 ESTUDIO MULTIVARIANTE	178
4.3 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	179-198
4.3.1 ESTUDIO UNIVARIANTE	181-197
4.3.2 ESTUDIO MULTIVARIANTE	198
5. DISCUSIÓN	199-226
5.1 REFERENTE A LA MORBILIDAD POSTOPERATORIA	201-212
5.2 REFERENTE A LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	213-226
6. CONCLUSIONES	227-230
7. PERSPECTIVAS FUTURAS	231-236
8. BIBLIOGRAFÍA	237-273

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

El devenir de la ciencia médica y una de sus ramas, la oncología, ha hecho que determinados subgrupos de pacientes con patologías consideradas como incurables o con un pronóstico desfavorable en la mayoría de los casos, vean mejorado su pronóstico con el desarrollo de nuevas aplicaciones terapéuticas. Un ejemplo muy demostrativo lo podemos encontrar en el tratamiento del hepatocarcinoma o en las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal. El desarrollo de la cirugía del trasplante hepático y las mejoras en las técnicas de resección hepática y la tecnología aplicada a las mismas, bajo la base de una adecuada selección de enfermos, ha permitido alcanzar supervivencias antes inimaginables en los mismos, relegados en su día de forma genérica a una actitud abstencionista basada, a lo sumo, en la quimioterapia sistémica con intención paliativa. A pesar de que no existe en la actualidad ningún estudio prospectivo y randomizado que demuestre que la supervivencia alcanzada con la resección de las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal es superior a la quimioterapia sistémica aislada, las supervivencias conseguidas con la cirugía no dan lugar a dudas; más de un 40% de los pacientes seleccionados para cirugía de resección hepática sobreviven a los 5 años y en torno a un 20% la hacen a los 10 años.

De igual forma, los pacientes con diseminación peritoneal de neoplasias digestivas y ginecológicas han sufrido una actitud abstencionista durante mucho tiempo. Aunque la utilización local en la cavidad peritoneal de sustancias citostáticas es un concepto relativamente antiguo, no es hasta mediados de los años 80 cuando se comienza a considerar seriamente tras la realización de procedimientos quirúrgicos extensos de citorreducción. La utilización de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) se ha posicionado como una opción terapéutica muy importante en la mejora de la supervivencia en un subgrupo seleccionado de pacientes con enfermedad maligna peritoneal.

Es evidente que el esquema propuesto para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal, basado en una máxima citorreducción quirúrgica y administración posterior de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC), no está exenta de complicaciones en el postoperatorio de estos pacientes. Las complicaciones quirúrgicas a priori, van en contra de los fundamentos oncológicos básicos, pues determinan indefectiblemente un retraso en la administración de la terapia sistémica que estos

pacientes precisan como tratamiento integral de su enfermedad. Sin embargo la realización de estos procedimientos en centros con experiencia en grandes cirugías oncológicas y la restrictiva selección de los mismos, hace que los riesgos derivados del procedimiento sean perfectamente asumibles en relación a sus potenciales beneficios.

El carcinoma de ovario avanzado presenta unas connotaciones diferentes a otras entidades nosológicas contempladas dentro de este esquema terapéutico. En primer lugar, la diseminación peritoneal en el cáncer de ovario no se clasifica dentro de un estadio IV de la enfermedad, sino en el estadio III de la clasificación de la FIGO. En segundo lugar, la cirugía, especialmente en el carcinoma de ovario avanzado primario representa un papel crucial ampliamente aceptado y estudiado por la comunidad científica. Sin embargo, no existen estudios prospectivos y randomizados que pongan de manifiesto si el uso HIPEC tras una citorreducción extensa en cáncer de ovario supone una mejora de los resultados respecto a la citorreducción aislada. Además, los trabajos publicados ofrecen una gran heterogeneidad en cuanto a pacientes y método se refieren, siendo este aspecto una debilidad para la generalización del procedimiento. Aún así, el cáncer de ovario cumple escrupulosamente los requisitos teóricos a priori propuestos para el éxito de esta terapia: el tratarse de una neoplasia con clara tendencia a la diseminación peritoneal en su historia natural, el ser una neoplasia quimiosensible y por último, el ser una neoplasia que permanece durante largos periodos de tiempo confinada en el abdomen, principal sitio de recurrencias, aún en las enfermas tratadas de forma óptima.

Bajo estas premisas nos planteamos las siguientes **HIPÓTESIS DE TRABAJO**:

1. La tasa de morbilidad postoperatorias tras la cirugía citoreductora y la aplicación posterior de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC) en pacientes con cáncer de ovario es asumible y puede realizarse sin mortalidad.
2. La citorreducción completa de la enfermedad y la administración HIPEC retrasa la aparición de recidivas postoperatorias en pacientes con carcinomatosis peritoneal ovárica primaria y recurrente, condicionando un impacto favorable en las mismas

Para contrastar estas hipótesis hemos analizado los resultados obtenidos con el tratamiento de 100 pacientes evaluadas con el diagnóstico de carcinomatosis peritoneal ovárica primaria o recurrente, candidatas a citorreducción quirúrgica de máximo esfuerzo e HIPEC, marcándonos los siguientes **OBJETIVOS**:

1. Analizar los índices de morbilidad y mortalidad asociados a la cirugía con procedimientos de peritonectomía e HIPEC.
2. Establecer los factores pre e intraoperatorios que se han asociado con la aparición de complicaciones en el postoperatorio.
3. Estudiar la tasa de recurrencias, determinando la supervivencia libre de enfermedad.
4. Analizar los factores pronósticos asociados a la recurrencia de enfermedad.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 CARCINOMATOSIS PERITONEAL

2.1.1 DEFINICIONES Y ETIOLOGÍA

El término “carcinomatosis peritoneal” (CP) es definido como la diseminación dentro de la cavidad peritoneal de neoplasias primarias que se asientan sobre órganos abdominales (de origen digestivo o ginecológico), o extraabdominales (como el cáncer de mama, el melanoma, etc.). Si consideramos además de esta circunstancia a los tumores malignos primitivos del peritoneo (carcinoma peritoneal primario, mesotelioma peritoneal maligno) y la clínica derivada de todos ellos, puede establecerse el concepto de “enfermedad maligna peritoneal”, terminología esta última ya acuñada por Sampson¹ en 1931.

La CP se encuadra, en la clasificación por estadios de la TNM, dentro de los estadios IV de la enfermedad, siendo por tanto una condición de mal pronóstico. Para el carcinoma de ovario, en la clasificación de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO) la extensión peritoneal está incluida dentro de los estadios III.

La afectación peritoneal metastásica es variable, presentándose en el debut de la enfermedad hasta en un 7-10% de los casos², siendo éste un lugar frecuente de recidiva tumoral. De todos los pacientes con cáncer colorrectal (CCR), se ha comunicado en algunas series que hasta un 25% de los mismos son diagnosticados de recidiva peritoneal localizada o extensa en el transcurso de su enfermedad, con o sin metástasis a distancia asociadas³. Justo antes de la era de la quimioterapia sistémica y selectiva para el cáncer de colon, el estudio multicéntrico europeo EVOCAPE I describió en esta circunstancia una mediana de supervivencia de 5,2 meses².

Hasta un 60-70% de las pacientes con carcinoma de ovario presentan diseminación peritoneal ya en el momento del diagnóstico o durante la realización de una primera laparotomía⁴.

2.1.2 MECANISMOS DE DISEMINACIÓN PERITONEAL

A priori, la extensión directa de la enfermedad en la cavidad peritoneal, bien de forma espontánea o durante las maniobras quirúrgicas realizadas por el cirujano, constituye el mecanismo más frecuente de diseminación peritoneal de la enfermedad primaria. La descamación de células tumorales tras la rotura del tumor y su implantación no sigue una distribución anárquica, siendo predecible la distribución de la enfermedad peritoneal⁵. Carmignani et al⁶ comprobó que la diseminación de las células tumorales seguía un determinado patrón, aprovechando el movimiento de circulación intraperitoneal del líquido ascítico, que tendía a proyectar las células tumorales hacia los espacios subfrénicos, estando también afectas las áreas de reabsorción del mismo, independientemente de la etiología del tumor. Además, este mismo autor observó que regiones como la serosa del intestino delgado eran regiones que por su movilidad, veían reducidas las posibilidades de implantación por una cuestión meramente física, al impedir el peristaltismo el asiento de las células tumorales. Otras regiones menos móviles, como son la región ileocecal, el antro gástrico o la superficie peritoneal del meso del intestino delgado, no poseen este mecanismo “protector”, y frecuentemente están afectas por depósitos tumorales.

Este mecanismo explica la génesis de la mayoría de las carcinomatosis peritoneales pero no explica todas las situaciones. Sabemos que los pacientes con adenocarcinoma de colon perforado no presentan tasas significativamente mayores de incidencia de carcinomatosis peritoneal⁷, que determinados tumores rectales bajos, sin comunicación con la cavidad peritoneal, pueden presentar enfermedad peritoneal al diagnóstico y que determinados tumores extraabdominales pueden manifestarse en forma de carcinomatosis peritoneal.

La vía de diseminación linfática se ha propuesto como alternativa. Estudios recientes realizados por Yonemura et al⁸ han proporcionado nuevos conocimientos acerca de la anatomía linfática peritoneal. La caracterización histológica del sistema linfático peritoneal incluye la presencia de estomas linfáticos que conectan la superficie peritoneal con el sistema linfático sub-peritoneal, así como agregados de neovasos linfáticos, macrófagos y linfocitos, denominados “milky spotts”, presentes en el epiplón mayor además del peritoneo. De acuerdo con varias observaciones independientes⁹⁻¹²,

las células tumorales pueden pasar a través de estos estomas linfáticos y quedar atrapados en estos “milky spots”. Los factores de crecimiento y los factores angiogénicos permitirían la implantación de las células tumorales en la superficie peritoneal. Así pues, la extensión y diseminación de la enfermedad se vería favorecida por la presencia de una mayor cantidad de vasos y estomas linfáticos, como ocurre en el epiplón mayor, las regiones diafragmáticas y la pelvis⁷.

2.1.3 DIAGNÓSTICO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL

2.1.3.1 MARCADORES TUMORALES.

La fiabilidad de los marcadores tumorales para el diagnóstico y el seguimiento de terapias oncológicas ha sido ampliamente debatido en la literatura médica. Hasta la fecha no existen recomendaciones generales sobre el valor taxativo de los mismos¹³.

2.1.3.1.1 CEA y Ca 19.9

El antígeno carcinoembrionario (CEA), fue descrito¹⁴ en 1965 y es en la actualidad un marcador rutinario en la evaluación del CCR metastásico. En el CCR metastásico, como en las metástasis hepáticas, los niveles de CEA confieren una alta sensibilidad y especificidad al diagnóstico^{15,16}, presentando también un marcado valor pronóstico, relacionándose niveles elevados del mismo con peores pronósticos de la enfermedad¹⁷. La normalización de los niveles de CEA tras la quimioterapia sistémica o la cirugía¹⁸ de las metástasis hepáticas de CCR se ha relacionado con un mejor pronóstico, indicativo de la eficacia del tratamiento aplicado.

El marcador Ca19.9 es un antígeno tumoral que es reconocido por el anticuerpo monoclonal 116NS-19.9¹⁴. El uso del Ca. 19.9 se utiliza de rutina en el manejo de neoplasias biliopancreáticas¹⁹ y es expresado también por tumores de estirpe mucinosa como el carcinoma colorrectal y el carcinoma mucinoso de ovario. No obstante, su baja sensibilidad lo hace insuficiente como herramienta diagnóstica, ya que enfermedades benignas y defectos del metabolismo pueden presentarse con niveles elevados de Ca. 19.9.

En el cáncer colorrectal, el Ca19.9 muestra menos sensibilidad pero una especificidad mayor en comparación con el CEA. Especialmente en estadios avanzados, la elevación de Ca. 19.9 es un

factor de mal pronóstico independiente^{20,21}. Nakayama et al²² recomienda el uso de terapias más activas en relación con la positividad de este marcador. El establecimiento de un punto de corte pronóstico no está suficientemente establecido actualmente.

La medición del CEA se ha comunicado útil en el seguimiento de pacientes con pseudomixoma peritoneal, y la elevación de Ca. 19.9 se ha comunicado elevada con frecuencia²³⁻²⁶.

En pseudomixoma peritoneal, en el estudio de Van Ruth et al²⁵, con 63 pacientes tratados con citorreducción y HIPEC, tanto el CEA como el Ca. 19.9 preoperatorios se presentaron elevados en un porcentaje elevado de pacientes (75% y 58%, respectivamente). Las recidivas de la enfermedad fueron precedidas de elevaciones del Ca 19.9 nueve meses antes de que fueran detectables por las pruebas de imagen, siempre que el paciente tuviera niveles preoperatorios elevados. Carmignani et al²⁶, en una serie mucho más amplia, con 532 pacientes con pseudomixoma peritoneal, cifró la elevación de CEA y Ca 19.9 en el 56% y 67,1% respectivamente. Aunque el estudio cuantitativo del marcador tumoral no se correlacionó con el pronóstico, los pacientes con valores normales presentaron un mejor pronóstico de la enfermedad que aquellos con cifras elevadas. La elevación del CEA durante la recidiva de la enfermedad caracterizó al subgrupo de peor pronóstico (49% versus 88% de supervivencia a 5 años). Baratti et al²⁷ comunicó que la elevación del Ca. 19.9 determinó una menor tasa de supervivencia libre de enfermedad aunque no fue determinante para predecir la calidad de la citorreducción. En este estudio, la elevación del marcador Ca. 125 redujo las posibilidades de citorreducción frente al grupo de pacientes en los que el marcador Ca. 125 fue normal.

2.1.3.1.2 Ca 125

El marcador Ca 125 es una glicoproteína antigénica de elevado peso molecular que se expresa en los tejidos derivados del epitelio celómico (peritoneo, pleura y pericardio) y en los tejidos derivados del epitelio Mülleriano (trompas, endometrio y endocérvix). Fue detectado inicialmente en 1981²⁸ y clonado por primera vez en 2001 tras la caracterización del gen MUC 16²⁹.

Concentraciones elevadas en el suero de Ca 125 las podemos encontrar en el 80% de las mujeres con carcinoma de ovario, pero también en el 26% de las mujeres con tumores ováricos benignos y en el 66% de las pacientes con condiciones no neoplásicas incluyendo estados como el primer trimestre del embarazo, menstruación, endometriosis, cirrosis hepática y en inflamaciones benignas del peritoneo, pericardio y pleura³⁰. En las mujeres postmenopáusicas, una elevación sérica del Ca. 125 por encima de 35 U/ml con una ecografía sugestiva, supone una especificidad del 99.6% para el diagnóstico de cáncer de ovario.

El marcador Ca 125 ha sido ampliamente utilizado en la monitorización de procedimientos terapéuticos quirúrgicos y quimioterápicos³¹. En pacientes con cáncer de ovario, una disminución >50% en la concentración de Ca 125 confiere una supervivencia del 45% en los 2 primeros años de seguimiento comparado con un 22% en pacientes cuya disminución fue <50% tras el tratamiento. Hoy en día, no existe consenso en la utilización del Ca 125 en la monitorización de la respuesta a la quimioterapia sistémica. Originalmente, Rustin^{32,33} definió como criterios de respuesta la disminución del Ca 125 entre el 50% y el 75% posterior al tratamiento quimioterápico sistémico. Por lo general, una respuesta del 50% significa la disminución de los niveles de Ca 125 en 50% de pacientes, de forma sostenida durante 20 días cuando se realizan 2 determinaciones, siempre que los valores antes del análisis estuviesen elevados. Así mismo, la definición de “progresión” ha sido tomada en base a los cambios en los niveles de Ca 125. La progresión se

ha definido dependiendo de la concentración pre-tratamiento de CA125 y su valor al final del tratamiento.

Teniendo en cuenta los datos anteriores, podemos establecer los siguientes criterios de recurrencia-progresión basados en el Ca 125:

1. Elevación del Ca 125 $>70\text{U/ml}$, sí después del tratamiento descendió $<35\text{U/ml}$.
2. Elevación al doble del valor más bajo obtenido tras el tratamiento, sí el Ca 125 no se normalizó después del tratamiento.
3. Elevación al doble del valor más bajo, si Ca 125 después del tratamiento fue $<35\text{U/ml}$.

No obstante, es muy importante mencionar que el diagnóstico definitivo de recurrencia debe ir acompañado por la aparición de nuevas lesiones en los estudios de imagen y/o por confirmación histopatológica de los mismos y, aún cuando la recurrencia clínica puede ser precedida de elevaciones del Ca 125 en un intervalo corto de 3-4 meses, no es recomendable iniciar el tratamiento quimioterápicosistémico sin tener la evidencia definitiva por imagen y/o biopsia de la recurrencia. Además, un resultado negativo, es decir, un valor de Ca 125 normal, no excluye la presencia de una recaída, pues la mitad de las pacientes que tienen un resultado negativo presentan enfermedad residual no detectable en las pruebas de imagen.

2.1.3.2 TAC

La utilidad de la tomografía axial computerizada (TAC) en el estadiaje de los tumores gastrointestinales está fuera ya de cualquier consideración. La cuantificación con precisión de la presencia de enfermedad peritoneal en cualquier región abdominal está supeditada al tamaño de los implantes, de tal forma que implantes menores de un centímetro, especialmente en localizaciones complejas como el mesenterio, se hacen muy difíciles de detectar. En general, la sensibilidad para la detección de metástasis en órganos sólidos o en el sistema linfático es superior a la sensibilidad para la detección de implantes peritoneales.

La presencia de ascitis en el TAC en un paciente diagnosticado de un tumor primario gastrointestinal nos debe hacer pensar en la diseminación peritoneal del mismo como primera posibilidad. Esta ascitis en pacientes con carcinomatosis peritoneal se ha descrito hasta en un 74% de los casos en series ya clásicas³⁴.

La sensibilidad de la TAC en el diagnóstico de CP varía según las series consultadas entre el 60 y el 93%^{35, 36}. La mayoría de los implantes peritoneales aparecen como nódulos sólidos en la TAC. El engrosamiento difuso o segmentario del peritoneo o la hiperdensidad del peritoneo parietal y las distorsiones anatómicas pueden ser también indicadores de CP. La eficacia de la TAC para la detección de enfermedad peritoneal depende de múltiples factores: el diámetro y la densidad del implante tumoral, la presencia o no de ascitis, la correcta opacificación del tubo digestivo con contraste oral, el grosor de las imágenes obtenidas en función de la técnica utilizada y por supuesto la tecnología y resolución inherentes al propio tomógrafo. En el mejor de los escenarios posibles, la principal limitación de la TAC sigue siendo la detección de implantes menores de 1 cm de diámetro³⁷. De Bree et al³⁵ describe una sensibilidad para detectar implantes menores de 1 cm entre el 9,1% y el 24,3% siendo del 59,3-66,7% para implantes mayores de 5 cm. Del mismo modo, Jacquet et al³⁸ comunicó en su estudio una sensibilidad de sólo el 28% cuando los nódulos tumorales eran menores de 0,5 cm y una menor sensibilidad cuando se estudiaba la región pélvica. La sensibilidad para la detección del tumor en la

región epigástrica, el epiplón mayor y regiones subdiafragmáticas varían del 60 a 90%^{39, 40}, mientras que la sensibilidad fue del 50-70% en el retroperitoneo. Low et al⁴¹ comunicó una sensibilidad del 58% y una especificidad del 89%.

Además de con un fin diagnóstico, el estudio mediante TAC tiene un objetivo bien definido: el de cuantificar y mostrar la distribución de la enfermedad peritoneal, siendo una herramienta de primera línea a la hora de seleccionar a los pacientes con enfermedad potencialmente resecable, especialmente en la evaluación de áreas claves como son la raíz del mesenterio, la superficie serosa del intestino delgado y el territorio periportal. Quizás, una de las mayores aportaciones en cuanto a la valoración radiológica preoperatoria por TAC fue comunicada por Yan et al⁴², inicialmente en pacientes con mesotelioma peritoneal, dividiendo los pacientes en 3 niveles de afectación en función de los hallazgos en el TAC preoperatorio y que hacían referencia a la presencia o no de ascitis, la afectación del intestino delgado y la afectación de la arquitectura tomográfica de los vasos mesentéricos. Estableció así las siguientes tipos (Tabla 1):

1. Tipo 1: presencia solamente de ascitis, sin hallazgos patológicos en el intestino delgado o los vasos mesentéricos.
2. Tipo 2: ascitis, con alteraciones del intestino delgado y depósitos tumorales o engrosamiento de la serosa y/o mesenterio. La arquitectura de los vasos mesentéricos permanece reconocible y sin alteraciones.
3. Tipo 3: ascitis, con alteraciones del intestino delgado con depósitos o engrosamiento de la serosa y/o mesenterio. La arquitectura de los vasos mesentéricos está completamente desestructurada. Esta situación clínica ofrece una imagen radiológica característica y denominada en “huevos revueltos” y supone una posibilidad casi nula de conseguir una citorreducción óptima.

Tabla 1: Clasificación de Yan referente al grado de afectación del intestino delgado en la evaluación preoperatoria con TAC de pacientes con carcinomatosis peritoneal.

TIPO	ASCITIS	INTESTINO DELGADO MESENTERIO	VASOS MESENTÉRICOS
0	NO	NO	NORMALES
I	SI	NO	NORMALES
II	SI	ENGROSAMIENTO	NORMALES
III	SI	ENGROSAMIENTO NODULAR OBSTRUCCIÓN SEGMENTARIA	PERDIDA ARQUITECTURA

2.1.3.3 PET Y PET-TAC

La tomografía por emisión de positrones (PET), es una técnica no invasiva de diagnóstico e investigación "in vivo" por imagen, capaz de medir la actividad metabólica del cuerpo humano. Al igual que el resto de técnicas diagnósticas en medicina nuclear, la PET se basa en la detección y análisis de la distribución tridimensional que adopta en el interior del cuerpo un radiofármaco de vida media ultracorta, administrado a través de una inyección intravenosa.

Existen varios radiofármacos emisores de positrones de utilidad médica. El más importante de ellos es el ^{18}F Flúor, que es capaz de unirse a la 2-O-trifluorometilsulfonil manosa para obtener el trazador ^{18}F Flúor-Desoxi-Glucosa (18-FDG). El valor de captación estandarizado "SUV" (Standardized Uptake Value) de una determinada región, determina la intensidad de captación y el consumo de glucosa en dicha área. Esto constituye un arma de capital importancia al diagnóstico médico, puesto que la PET muestra qué áreas del cuerpo tienen un metabolismo glucídico elevado, característica esencial de los tejidos neoplásicos. La utilización de la ^{18}F FDG en los procesos oncológicos se basa en que en el interior de las células tumorales se produce un metabolismo fundamentalmente anaerobio que incrementa la expresión de moléculas transportadoras de glucosa (de la GLUT-1 a la GLUT-9), el aumento de la isoenzima de la hexokinasa y la disminución de la glucosa-6-fosfatasa. La ^{18}F FDG sí es captada por las células con avidéz pero al no poder ser

metabolizada, sufre un atrapamiento metabólico gracias al cual se obtienen las imágenes de captación.

Entre las limitaciones del estudio PET y su combinación con la TAC, están todas las inherentes al estudio por imagen propiamente dicho y además las derivadas de ser un estudio funcional. Así se describen con la técnica falsos positivos derivados de la detección de zonas con actividad inflamatoria que se detectan con altos valores de SUV y falsos negativos, es decir, lesiones tumorales que o bien por su baja captación del trazador, como ocurre en tumores mucinosos⁴³ o tumores con quimioterapia previa, no son detectados durante la realización de la técnica.

Además de la localización de las lesiones en el abdomen, la PET es capaz de detectar la presencia de enfermedad fuera del abdomen, que en principio contraindicaría la cirugía citorreductora e HIPEC⁴⁴.

En carcinoma de ovario, estudios previos han puesto de manifiesto la superioridad de la PET frente a la TAC y la RNM en la detección de recurrencias en pacientes con cáncer de ovario, con una sensibilidad para la PET del 83-91% frente al 45-91% de la TAC y la RNM respectivamente. Del mismo modo, la especificidad de la PET se sitúa entre el 66-93% frente al 46-84% de la TAC y RNM⁴⁵. En particular, la PET puede ser útil en la detección de pequeñas lesiones recurrentes en pacientes en los que la distorsión de la anatomía tras la cirugía puede dificultar la interpretación de la TAC o la RNM⁴⁶. Además la fusión PET-TAC ha sido propuesta por algunos autores como herramienta sustituta del “second look” en pacientes con carcinoma de ovario al existir una buena correlación entre el intervalo libre de enfermedad comparando PET-TAC con cirugía de “second look”⁴⁶. No obstante también la PET tiende a infraestadificar la cuantía de la enfermedad peritoneal^{47, 48}.

2.1.3.4 LAPAROSCOPIA DIAGNÓSTICA.

En la evaluación de los pacientes candidatos a citorreducción de máximo esfuerzo las técnicas preoperatorias no invasivas (TAC, RNM, PET, PET-TAC) tienden a la infraestadificación de la enfermedad peritoneal^{43,49}. La visualización directa de la enfermedad es la única vía para comprobar la verdadera extensión de la misma y permite una mejor planificación del procedimiento radical a efectuar. Entre los grupos que tratan la CP con la realización de procedimientos de peritonectomía y HIPEC, el uso de la laparoscopia se está potenciando para una mejor selección de los pacientes. Así, se puede reducir el número de procedimientos fallidos, optimizando el uso de los recursos disponibles⁵⁰. Respecto a la valoración mediante laparoscopia del grado de extensión peritoneal, ésta se puede realizar en la mayoría de las pacientes seleccionadas sin morbilidad asociada⁵¹⁻⁵⁴, permitiendo obviar una laparotomía innecesaria en aquellos casos aparentemente resecables o especialmente aquellos en los que existen dudas en las pruebas de imagen preoperatorias.

En 2005, Pomel et al⁵¹ comunicó una serie de 11 pacientes con carcinomatosis peritoneal de diferentes etiologías candidatos a citorreducción e HIPEC sometidos a una laparoscopia exploradora. Durante la laparoscopia, tres pacientes fueron etiquetados como no resecables, con una correlación entre los hallazgos descritos en la laparoscopia frente a los de la laparotomía del 87,5%. Entre las desventajas comunicadas con la evaluación laparoscópica de la cavidad peritoneal en estos pacientes, se encuentran la existencia de áreas ocultas y de difícil valoración, como el pedículo portal y el tronco celíaco, así como áreas retrohepáticas por la limitada movilización de los segmentos hepáticos con el instrumental laparoscópico.

En el trabajo de Valle et al⁵² se presentó una serie heterogénea de 97 pacientes con carcinomatosis peritoneal sometidos a una laparoscopia previa a un eventual procedimiento de citorreducción e HIPEC. Solamente un paciente no pudo ser abordado mediante laparoscopia y la enfermedad se infraestadificó en dos de ellos. Los autores no informaron complicaciones mayores ni metástasis en los puertos de entrada durante el seguimiento. Posteriormente han

actualizado su serie de pacientes, publicando un total de 197 comunicando una morbilidad del 1 %, utilizando para el procedimiento dos puertos de entrada en el 93% de los casos. El procedimiento se pudo realizar en >99% de los casos⁵³.

Laterza et al⁵⁴ han comunicado con el abordaje laparoscópico una sensibilidad del 100%, especificidad del 75%, valor predictivo positivo de 97% y valor predictivo negativo de 100% en una serie de 33 pacientes con mesotelioma peritoneal. El uso de otras modalidades de laparoscopia como el abordaje por puerto único (SILS)⁵⁵ ha demostrado ser útil y segura en la exploración de la cavidad peritoneal. Aunque cuenta con las mismas desventajas que el abordaje laparoscópico convencional, asocia grandes ventajas en el diagnóstico y evaluación de este tipo de pacientes con enfermedad peritoneal candidatas a procedimientos de peritonectomía e HIPEC. Con el abordaje SILS se minimizan las complicaciones relacionadas con la utilización de múltiples puertos de entrada (hemorragia, infección, hernias cicatriciales, etc.) y es más fácilmente controlable la cicatriz ocasionada (Figura 1) reseca durante la laparotomía posterior (Figura 2) (con el objetivo de evitar la recidiva tumoral en los mismos derivada de la implantación de las células tumorales durante el procedimiento)^{56,57}. Esta última ventaja parece ser mas favorable que en las otras vías de abordaje laparoscópico como el realizado por orificios naturales (NOTES). El abordaje NOTES transvaginal presenta el inconveniente de ser solamente aplicable en la población femenina y presenta serias dificultades en la evaluación del fondo de saco de Douglas, frecuentemente afecto por la enfermedad. La vía vaginal es en teoría menos problemática al poder ser reseca la cicatriz vaginal del NOTES durante los procedimientos de peritonectomía pélvica. No obstante hasta el momento, para la evaluación de la cavidad peritoneal, el abordaje NOTES ha sido comunicado en modelos animales y de cadáver⁵⁸⁻⁶¹.

Figura 1: Cicatriz umbilical resultante tras evaluación de la cavidad peritoneal mediante abordaje laparoscópico de puerto único (SILS) en paciente con CP ovárica.



Figura 2. Resección de los puertos de entrada de una laparoscopia previa en paciente con CP ovárica sometida a citorreducción y HIPEC.



2.1.2 CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL.

La cuantificación del grado de CP es un indicador pronóstico. Entre los requisitos principales de un método de cuantificación debe estar el ser reproducible en una población de pacientes definidos y el ser fáciles de utilizar. En CP, cuatro sistemas de clasificación diferentes han sido propuestos: el índice de cáncer peritoneal (PCI), el sistema de estadificación de Lyon, la clasificación simplificada del índice de carcinomatosis peritoneal, del grupo holandés (SPCI), y la clasificación de la Sociedad Japonesa de Investigación de la carcinomatosis en cáncer gástrico (JRSGS).

2.1.2.1 INDICE DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL (PCI) DE SUGARBAKER

Sin duda, es el índice más utilizado en la actualidad por los grupos que tratan la carcinomatosis peritoneal. Inicialmente propuesto por Jacquet y Sugarbaker⁶², supone una forma de evaluación cuantitativa del grado de extensión peritoneal de la enfermedad. Dos aspectos están involucrados en su cálculo: la distribución tumoral en las diferentes regiones abdominopélvicas, y el tamaño de las lesiones.

Para el cálculo del PCI, la cavidad peritoneal se divide en 13 regiones anatómicas (Figura 3). El tamaño de la lesión tiene en cuenta el diámetro máximo de los implantes que se distribuyen a las diferentes áreas peritoneales. Si una región está afecta por numerosos implantes tumorales, el diámetro de la mayor se mide y registra. Los tumores primarios o recidivas localizadas en el lecho quirúrgico del tumor original son excluidos en esta evaluación. El tamaño de los implantes permite encuadrar el área peritoneal en 4 tipos (LS-0 a LS-3). LS-0 significa que no hay implantes. LS-1 se refiere a los implantes que son visibles, con un tamaño inferior a 0,5 cm de diámetro. LS-2 identifica los nódulos mayores de 0,5 cm y menores de 5 cm. LS-3 se refiere a los implantes con un diámetro mayor de 5 centímetros o la presencia de implantes múltiples confluentes entre si.

2.1.2.2 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE LYON

Descrito por primera vez en 1994 por Gilly⁶⁵, tiene en cuenta el tamaño de los implantes tumorales (<5 mm, 5 mm a 2 cm, 2 cm) y su distribución (localizada o difusa), dividiendo la extensión peritoneal en cuatro estadios (Tabla 2).

Tabla 2. Sistema de Lyon de clasificación de la extensión peritoneal.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD PERITONEAL
0	No enfermedad macroscópica
1	Enfermedad <0.5 cm en una región abdominal
2	Enfermedad <0.5 cm con distribución difusa en el abdomen
3	Enfermedad entre 0.5-2 cm
4	Enfermedad >2 cm

2.1.2.3 PCI SIMPLIFICADO DEL GRUPO HOLANDÉS (SPCI)

El instituto del cáncer holandés⁶⁶, en función del tamaño de los implantes peritoneales, clasifica estos en grandes (> 5 cm), medianos (1-5 cm) o pequeños (<1 cm). La distribución del tumor en esta clasificación se registra de acuerdo con la presencia de depósitos tumorales en siete áreas:

- Región sudiafragmática derecha
- Región subdiafragmática derecha
- Región subhepática
- Epiplón y colon transversal
- Intestino delgado incluyendo su mesenterio
- Región ileocecal
- Región pélvica.

2.1.2.4. CLASIFICACIÓN DE LA JAPANESE RESEARCH SOCIETY FOR GASTRIC CANCER CARCINOMATOSIS STAGING (JRSGS).

En Japón, la CP del cáncer gástrico está clasificada por la JRSGC como sigue:

- P0: sin implantes en el peritoneo
- P1: implantes peritoneales directamente adyacente al peritoneo del estómago, incluyendo el omento mayor
- P2: implantes pequeños y dispersos o metástasis ováricas.
- P3: numerosos implantes peritoneales difusos.

Esta clasificación se ha utilizado en los estudios japoneses como un preciso indicador cuantitativo pronóstico. Fujimoto et al⁶⁷ comunicó unas tasas de supervivencia significativamente menores en pacientes con carcinomatosis P3 que en los pacientes con P2 o P1 después de la cirugía citorreductora combinada con HIPEC. También la calidad de vida tras la cirugía era diferente en función del estadio. Ouchi et al⁶⁸ comunicó que la realización de una gastrectomía paliativa en pacientes con carcinomatosis peritoneal P2 o P3 era seguida de una peor calidad de vida que en pacientes tipo P0 o P1.

2.1.3 CIRUGÍA EN LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL.

2.1.3.1 PROCEDIMIENTOS DE PERITONECTOMÍA.

La realización de cirugías extensas con procedimientos de peritonectomías está bien definida en cuanto a técnica quirúrgica se refiere. El seguimiento de los preceptos inicialmente descritos por Sugarbaker^{62,69} tiene por objeto la realización de una cirugía que, en la medida de lo posible, debe acercarse a la resección macroscópica completa de la enfermedad difusa aun cuando esta pueda ser muy voluminosa y dispersa.

2.1.3.1.1 POSICIÓN E INCISIÓN QUIRÚRGICAS

Se coloca al paciente en posición de decúbito supino permitiendo el acceso completo al periné durante el procedimiento quirúrgico (Figura 4). La posición debe ser cuidadosamente vigilada y auditada por el cirujano que lleva a cabo la intervención, cuidando de evitar el problema del decúbito en regiones acras, especialmente en este tipo de pacientes, sometidos a procedimientos muy largos. Cualquier zona acra debe ser protegida con elementos acolchados. Es muy útil la colocación de sistemas de compresión venosa en miembros inferiores para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica. Medidas físicas como la utilización de mantas de calor o mantas refrigerables pueden ser de utilidad en el mantenimiento de la homeostasis térmica durante cada una de las diferentes fases del procedimiento.

Referente a la vía de acceso, ésta debe ser amplia, recomendable una laparotomía media extensa, desde apéndice Xifoides hasta el pubis (Figura 5).

Figura 4. Posición habitual de las pacientes sometidas a citorreducción e HIPEC



Figura 5. Vía de abordaje. Laparotomía xifopubiana.



2.1.3.1.2 PERITONECTOMÍA PÉVICA.

El peritoneo es desinsertado de la superficie posterior de la incisión abdominal inferior, dejando al descubierto el músculo recto anterior desde el ombligo. En el extremo inferior de la laparotomía, el peritoneo se separará de la vejiga de la orina, tras la sección de los restos del uraco, que puede servir como referencia y para tracción de la misma. El llenado intermitente de la vejiga puede ser de gran utilidad para el cirujano en el inicio de la peritonectomía vesical (Figura 6). Lateralmente y en la mujer, encontraremos los ligamentos redondos (Figura 7) en su trayecto por el orificio inguinal profundo hacia el canal inguinal (conducto peritoneo-vaginal de Nüeck). Continuando en profundidad por la pared lateral de la pelvis hacia el retroperitoneo, el cirujano tendrá cuidado de no lesionar los vasos ilíacos, la vena ovárica y el uréter (Figura 7). Los vasos ováricos se ligan altos. Lateralmente al cuerpo y cuello uterino, los parametrios se localizan y seccionan tras ligadura o sellado instrumental. Tras la sección de la cúpula vaginal (Figuras 8 y 9), se continúa hacia atrás, entrando en el tabique rectovaginal, completando la resección del fondo de saco de Douglas. Si está indicada la realización de una resección del rectosigma (Figura 10). Se selecciona el punto de corte del recto y se prepara el mesorrecto para su sección. Tras la sección del recto, la pieza completa de pelvipitonectomía (Figura 11) se extrae. La reconstrucción del tránsito se suele realizar mediante sutura mecánica con grapadora circular, bajo los preceptos de cualquier anastomosis digestiva.

Figura 6. Peritonectomía pélvica. Desinserción del peritoneo prevesical.

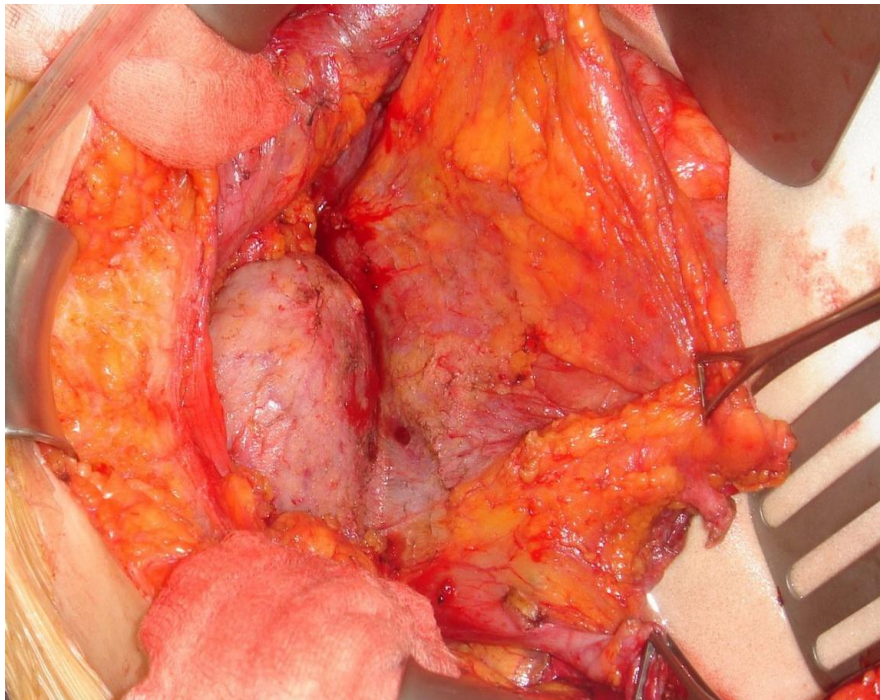


Figura 7. Visión lateral de la vía extraperitoneal. Ligamento redondo (izquierda). Cruce del uréter con la arteria uterina (derecha)

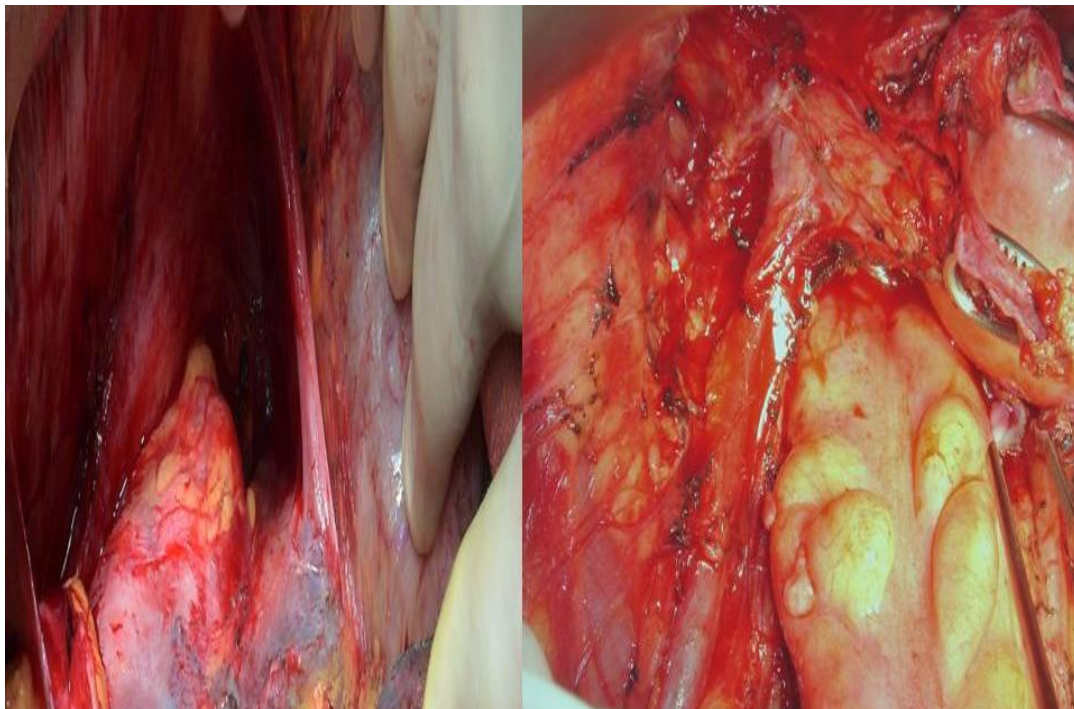


Figura 8. Vista del muñón vaginal tras peritonectomía pélvica en paciente en la que se ha podido conservar el rectosigma.

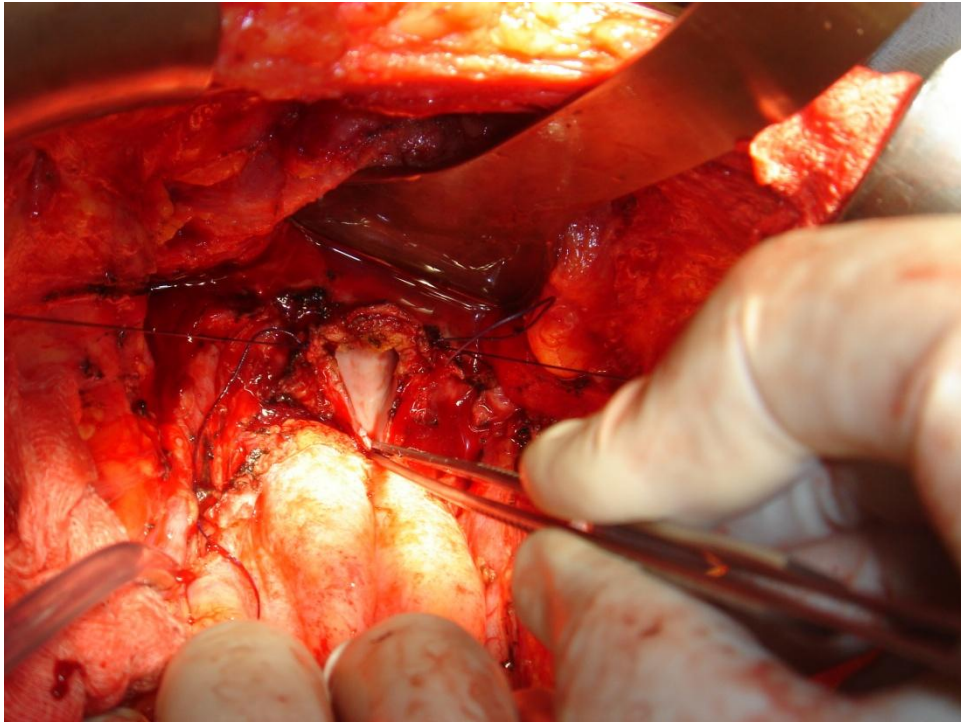


Figura 9. Cierre del muñón vaginal

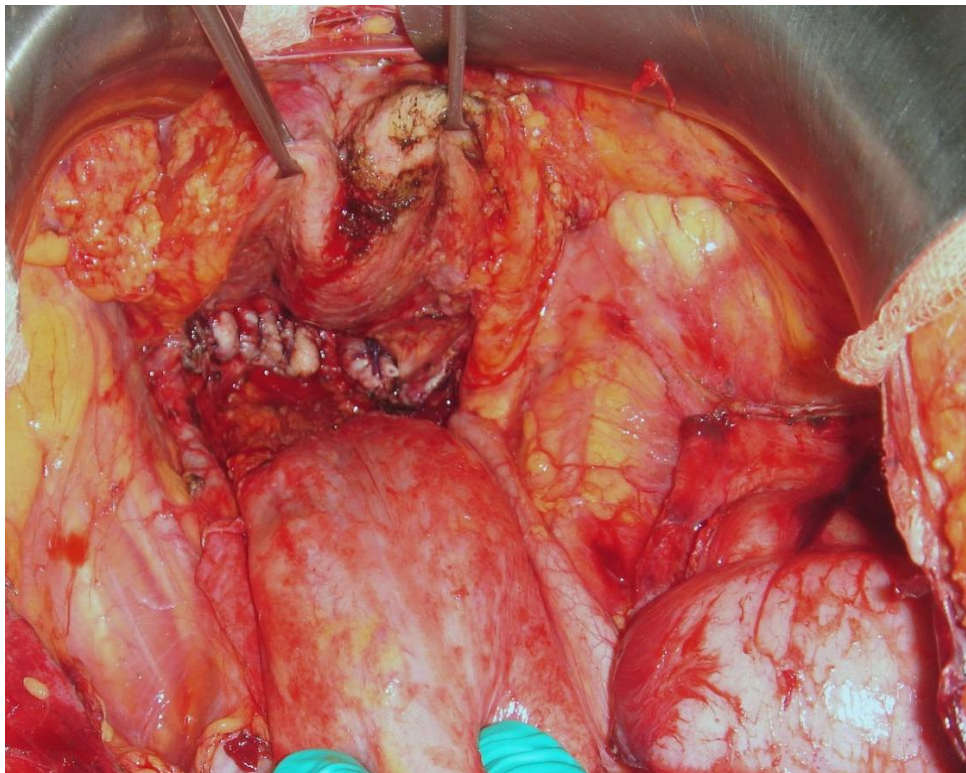


Figura 10. Peritonectomía pélvica que incluye útero, anejos, Fondo de saco de Douglas y rectosigma.

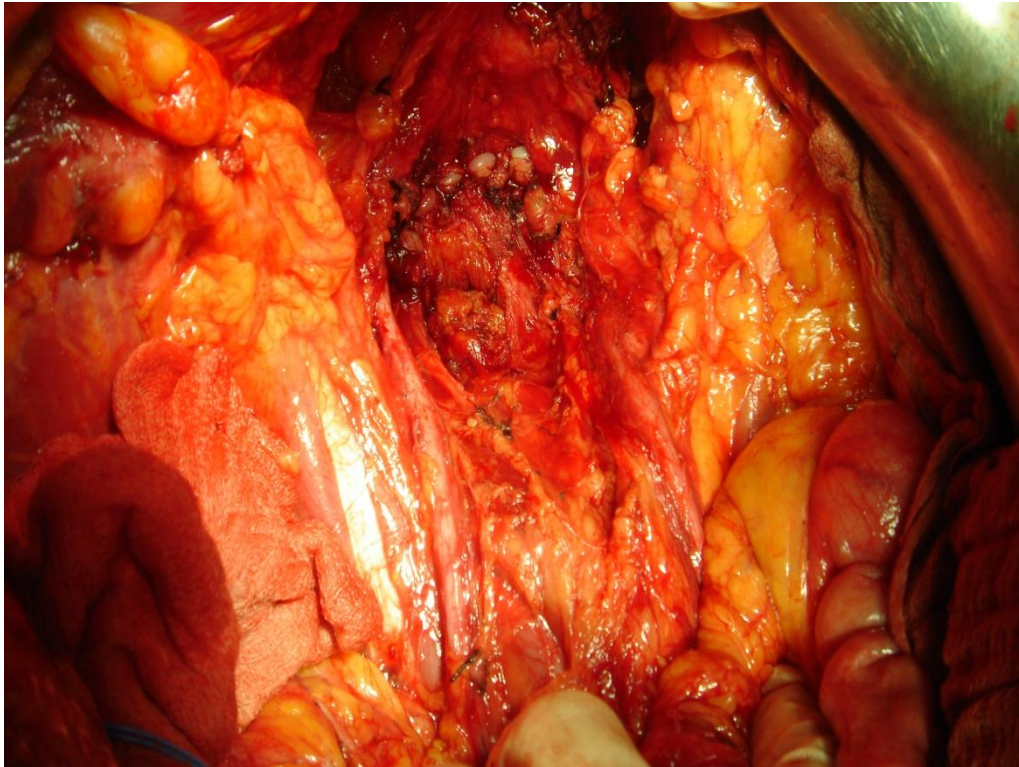
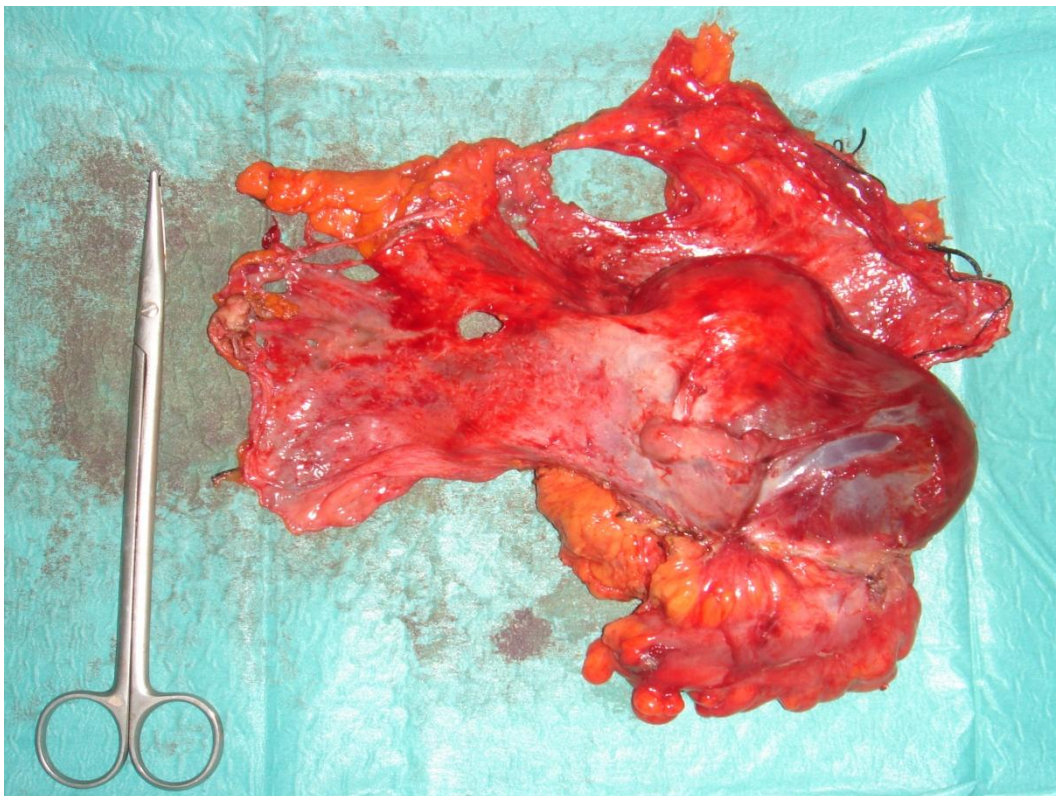


Figura 11. Pieza de resección correspondiente a la Figura 10.



2.1.3.1.3 RESECCIONES DEL TRACTO URINARIO.

Si es preciso la resección del uréter (Figura 12 y 13), la técnica utilizada para la restauración del flujo urinario dependerá de múltiples factores: el grado funcional de ambos riñones, la altura a la que el uréter se encuentra comprometido, las características anatómicas del uréter contralateral y el grado de afectación de la vejiga. Los principios que deben regir la técnica continúan siendo la escisión completa de lesiones patológicas, la seguridad del aporte vascular del uréter, el drenaje correcto y la realización de la anastomosis con el uréter espatulado y libre de tensión uniendo mucosa con mucosa. Cuando la lesión ureteral se encuentra por debajo del cruce del uréter con la arteria iliaca común, existen numerosas alternativas para la resolución de la continuidad del flujo urinario. En general, se debe intentar evitar la anastomosis termino-terminal del uréter, dado el mayor índice de complicaciones que presenta posteriormente, fundamentalmente la estenosis. A menudo es preferible el reimplante ureteral a vejiga realizando una vejiga psoica (psoas hitch) (Figura 14) si el cabo del uréter se encuentra por debajo del cruce de los vasos ilíacos o utilizando un colgajo de vejiga (Boari) si se encuentra por encima de éstos. En caso de lesiones de los tercios medio y superior del uréter (por encima del cruce con la arteria iliaca) si el defecto es pequeño pueden ser reparadas mediante ureteroureterostomía termino-terminal espatulada y en caso de pérdidas extensas de uréter otras medidas como la movilización del riñón, la transureteroureterostomía, el autotransplante o la interposición de un segmento de intestino delgado puede ser necesario. Después de estos procedimientos es mandatorio el uso de un catéter “doble j”. La opción de la transureteroureterostomía o cruce ureteral cobra además especial importancia en lesiones altas con radioterapia pélvica previa. La interposición de un asa de intestino delgado (ileocistoplastia), es preferible en pacientes en los que además del uréter se asocia una resección extensa de la vejiga o existe riesgo de una vejiga de escasa capacidad por el volumen reseado. La transureteroureterostomía o cruce ureteral, es una opción válida en lesiones ureterales por encima de la arteria iliaca común o en pacientes

con radioterapia pélvica previa. Su uso en pacientes con afectación pélvica unilateral puede evitar una exenteración pélvica completa.

Figura 12. Recidiva pélvica que infiltra ureter izquierdo.

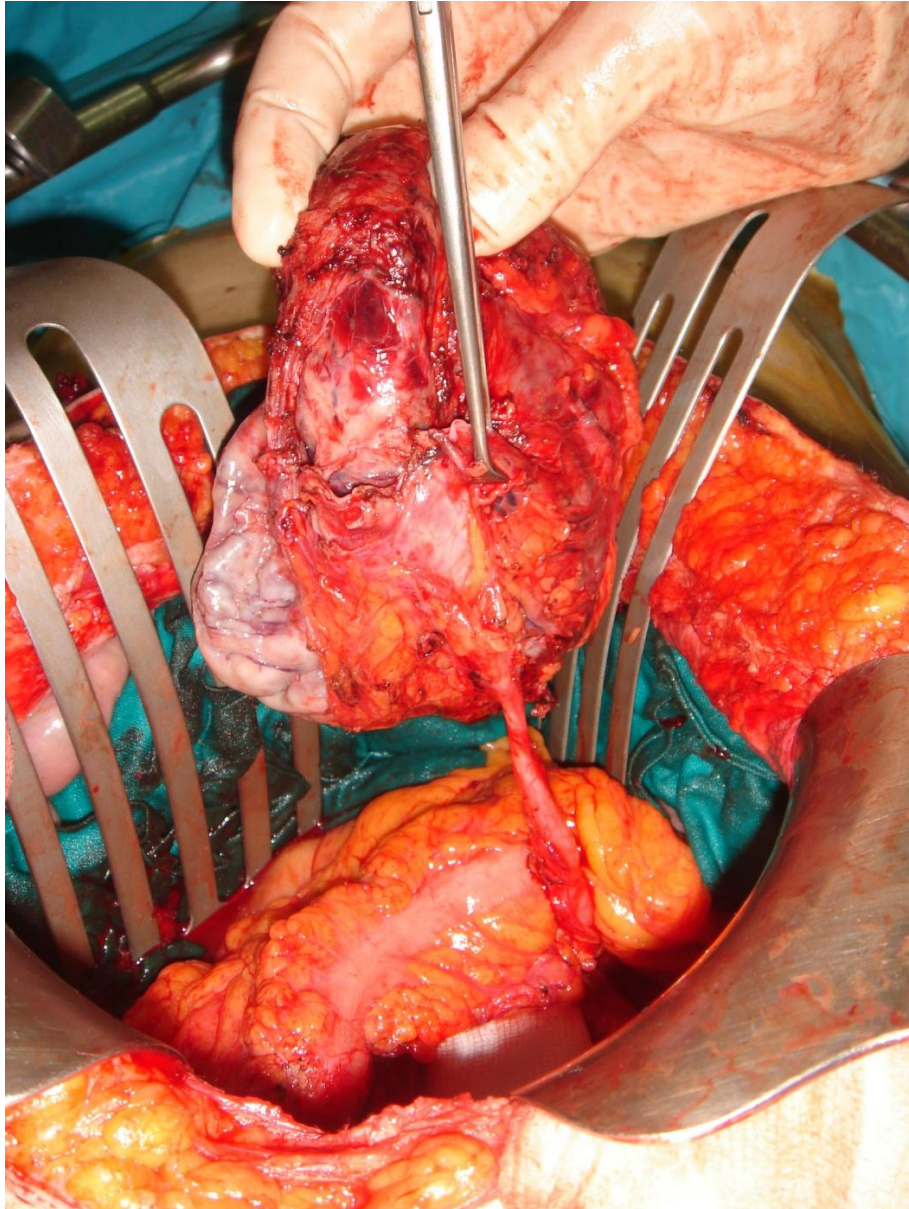


Figura 13. Pieza de resección que incluye la recidiva tumoral y un segmento del uréter.

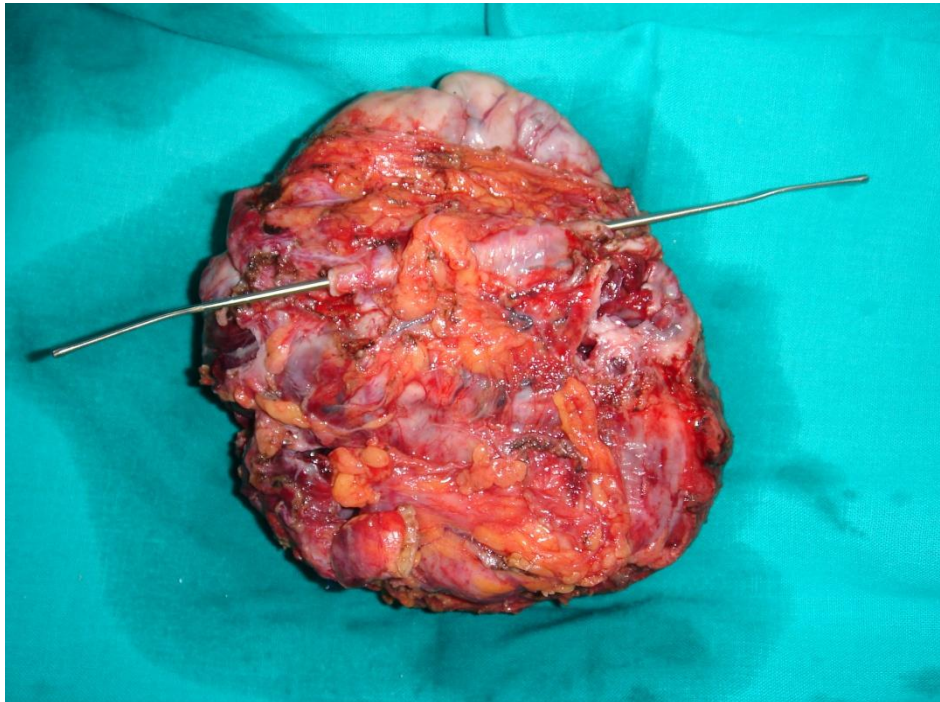
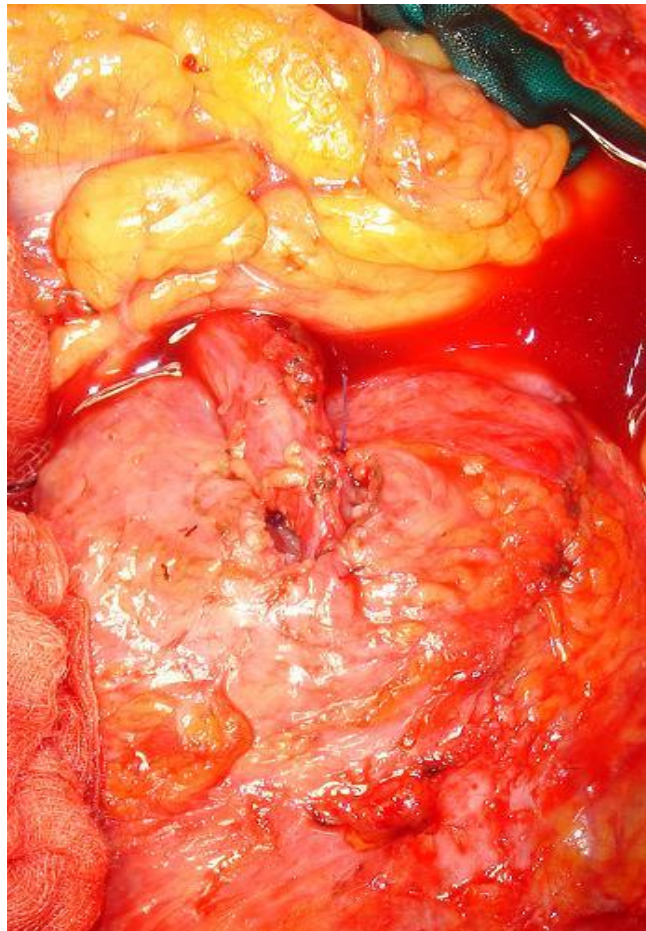


Figura 14. Reconstrucción del tránsito urinario mediante reimplante ureteral a vejiga.



2.1.3.1.4 OMENTECTOMÍA MAYOR CON O SIN ESPLENECTOMÍA Y EXPLORACIÓN DEL ESTÓMAGO

La omentectomía es un gesto obligatorio en pacientes con carcinoma de ovario. En el resto de indicaciones, la omentectomía, además de constituir un gesto quirúrgico frecuente, permite liberar la mitad anterior del abdomen para abordar el resto de la cavidad peritoneal. El omento mayor se eleva y es separado del colon transverso (Figura 15). Esta maniobra deja expuesto todo el mesocolon transverso y la cara anterior del páncreas. Los vasos de la arcada gastroepiploica, en la curvatura mayor gástrica, son ligados sistemáticamente mediante disección y ligadura o con instrumentos quirúrgicos sellantes-hemostáticos (Figura 16). La omentectomía es total, hasta los vasos cortos gástricos. El antro gástrico, por su posición relativamente fija, puede estar afecto por la CP y en ese caso es necesario realizar una antrectomía. Si es precisa una esplenectomía, ésta se puede realizar en bloque junto a la omentectomía (Figura 17), traccionando del bazo y liberándolo de sus adherencias peritoneales posteriores hasta visualizar la arteria y vena esplénica en su entrada al hilio.

En algunas ocasiones la reflexión del epiplón mayor en la cara superior del colon transverso se encuentra afecta solidamente, infiltrando al mismo, lo que obliga a una resección segmentaria de colon transverso o a una verdadera hemicolectomía derecha ampliada.

Figura 15. Exposición del epiplon mayor desinsertado del colon transverso. Puede verse el inicio de la arcada de la gastroepiloica

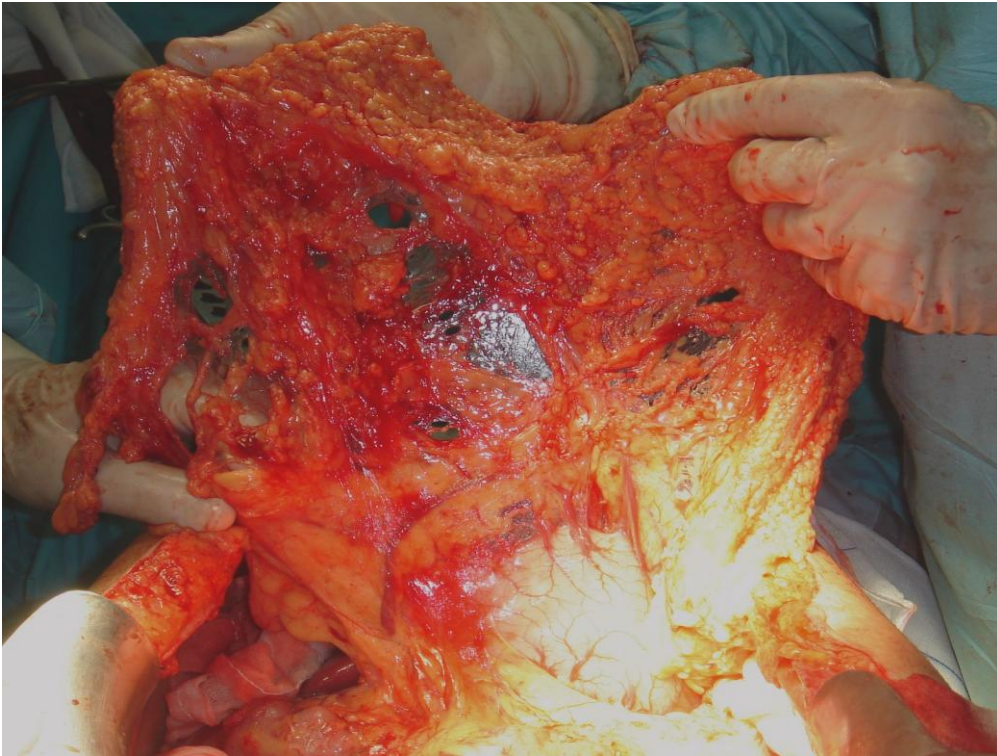


Figura 16. Omentectomía radical sin conservar la arcada de la gastroepiloica.

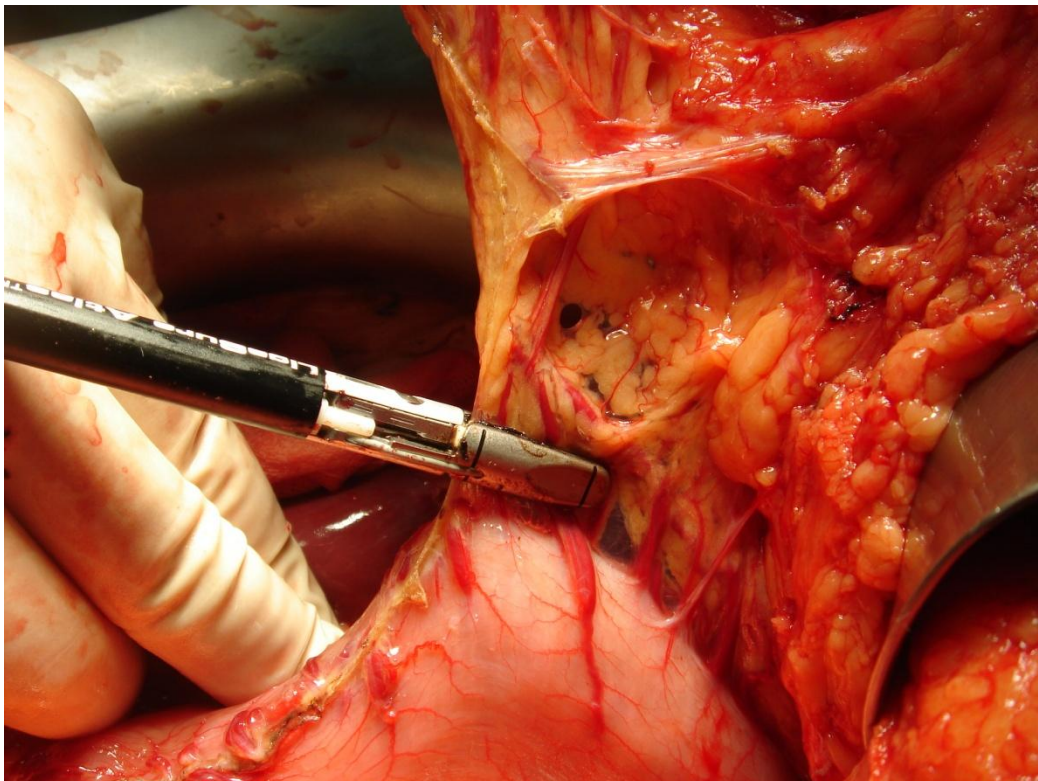
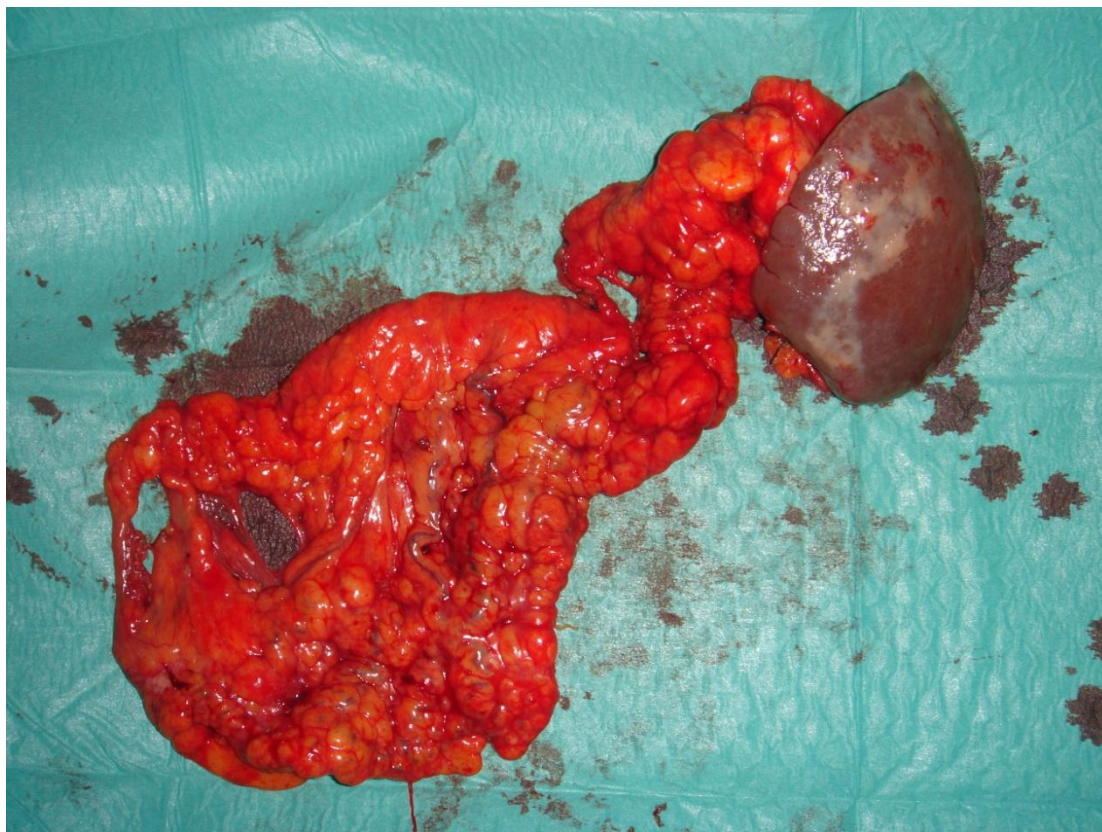


Figura 17. Omentectomía y esplenectomía monobloque.



2.1.3.1.5 HILIO HEPÁTICO-OMENTECTOMÍA MENOR

La vesícula biliar es extirpada, preferiblemente de fondo a cuello, hasta localizar los elementos císticos. La disección del peritoneo que reviste la porta hepatis continúa con el omento menor hacia la derecha, con cuidado de no lesionar las estructuras vasculobiliares hepáticas. Tras la resección del epiplón menor en su inserción izquierda (Figuras 18 y 19), podemos observar como se expone el lóbulo caudado. Hay que tener cuidado de no traumatizar a la superficie anterior del proceso caudado. El suministro de sangre segmentaria del lóbulo caudado se encuentra en la superficie anterior de este segmento del hígado, y la hemorragia puede ocurrir con un traumatismo superficial. También una arteria hepática izquierda puede cruzar el omento menor hacia el hígado procedente de la coronaria estomáquica. Esta última es debe conservarse ya que si hemos realizado previamente una resección radical del omento mayor, supondrá el principal aporte arterial al estómago.

Figura 18. Omentectomía menor

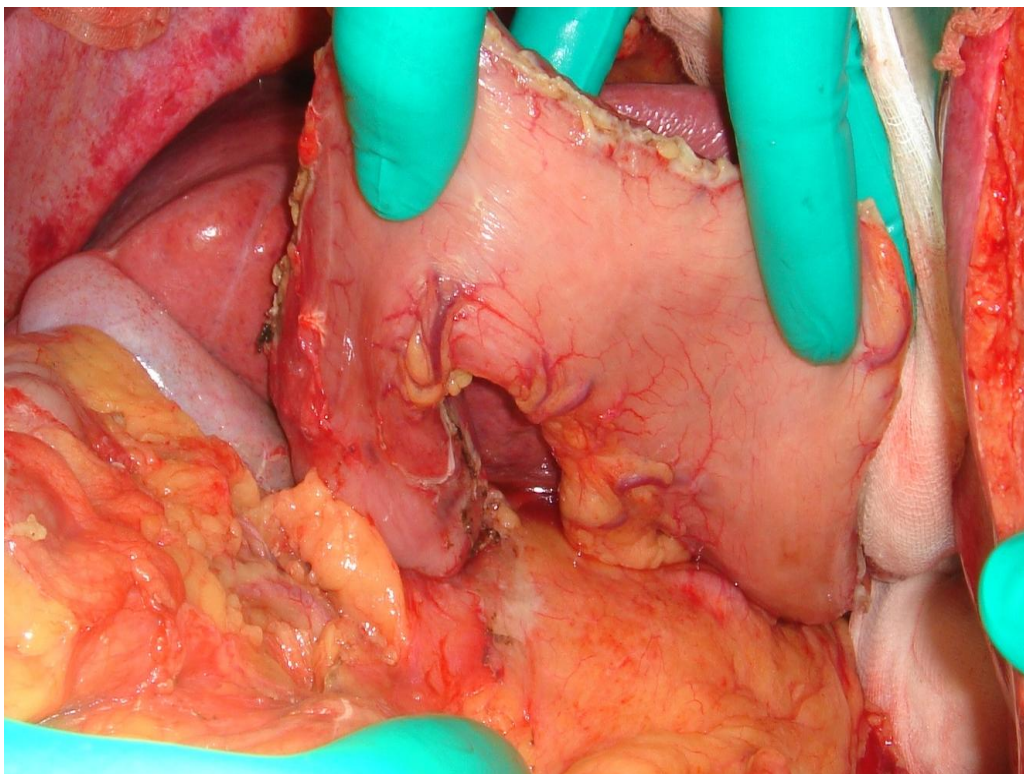
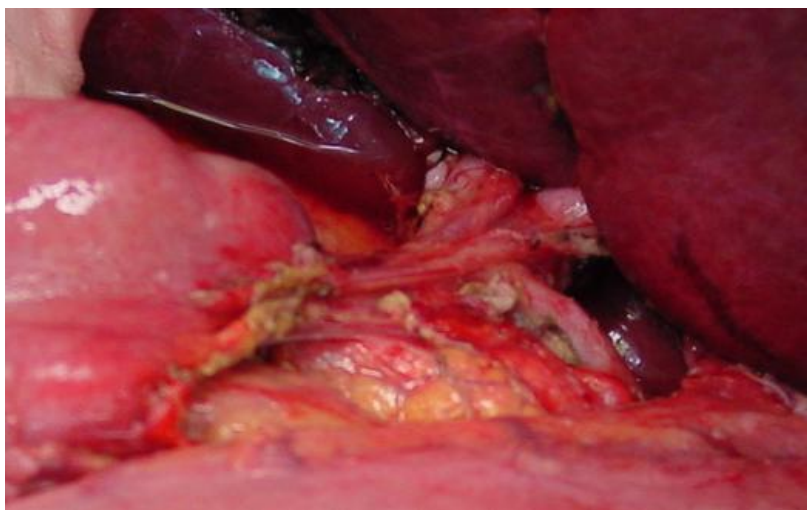


Figura 19. Colecistectomía, omentectomía menor y disección de los elementos del hilio hepático

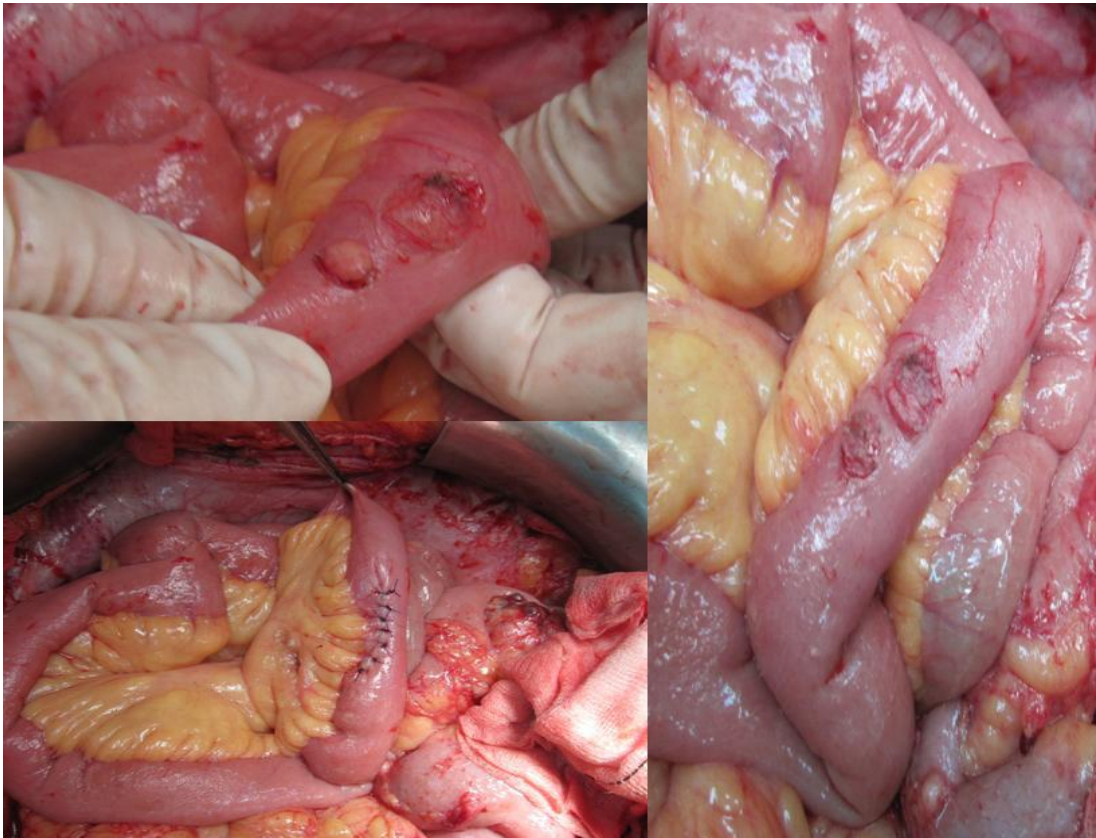


2.1.3.1.6 CITORREDUCCIÓN DEL INTESTINO DELGADO

Las características histológicas y la profundidad de la invasión de los implantes peritoneales varían según la histología y agresividad del tumor original. Sobre la base de la extensión de la invasión, el tamaño del nódulo tumoral y su localización anatómica en la pared del intestino, se puede clasificar la afectación de intestino delgado en cinco tipos:

- **Tipo 1.** Nódulos no invasivos, de pequeño tamaño que no afectan más allá de la serosa. La resección con tijera de forma superficial es factible y usualmente no hay necesidad de reparación seromuscular.
- **Tipo 2.** Pequeños nódulos invasivos en la región anti-mesentérica del intestino delgado. Estos nódulos invasoras no se separan de la capa muscular del intestino delgado y se requiere una resección de espesor variable pero que permite mantener la integridad de la mucosa y submucosa. Es preciso la realización de un cierre posterior con puntos del defecto creado durante su escisión (Figura 20).
- **Tipo 3.** Nódulos de tamaño moderado, invasivos, de localización anti-mesentérica. Requieren una resección de espesor total elíptica de la parte anti-mesentérica de la pared intestinal.
- **Tipo 4.** se incluyen aquí todos los tamaños de los nódulos invasoras tanto en el meso como en la porción antimesentérica. Éstos requieren una resección de un segmento de intestino delgado aunque pudiendo conservar el meso del mismo.
- **Tipo 5.** Grandes nódulos invasoras. Estas lesiones requieren una resección segmentaria con amplios márgenes en la pared del intestino y el mesenterio.

Figura 20. Implantes tipo 2 en el intestino delgado (arriba izquierda) resecados (derecha) con sutura de la seromuscular (abajo izquierda)



La citorreducción del meso del intestino delgado suele ser mas sencilla. Los nódulos invasivos requieren a veces la resección de una pastilla completa de mesenterio, lo que debe imprimir prudencia al cirujano que vigilará la integridad del aporte vascular del segmento intestinal adyacente por si fuera necesaria una resección del mismo. El resto de implantes pueden ser resecados mediante exéresis de fragmentos de peritoneo visceral del meso o electrofulguración con punta de bola cuando estos son dispersos y numerosos (Figuras 21 y 22).

Figura 21. Afectación difusa del mesenterio del intestino delgado sin afectación de la serosa del tubo digestivo

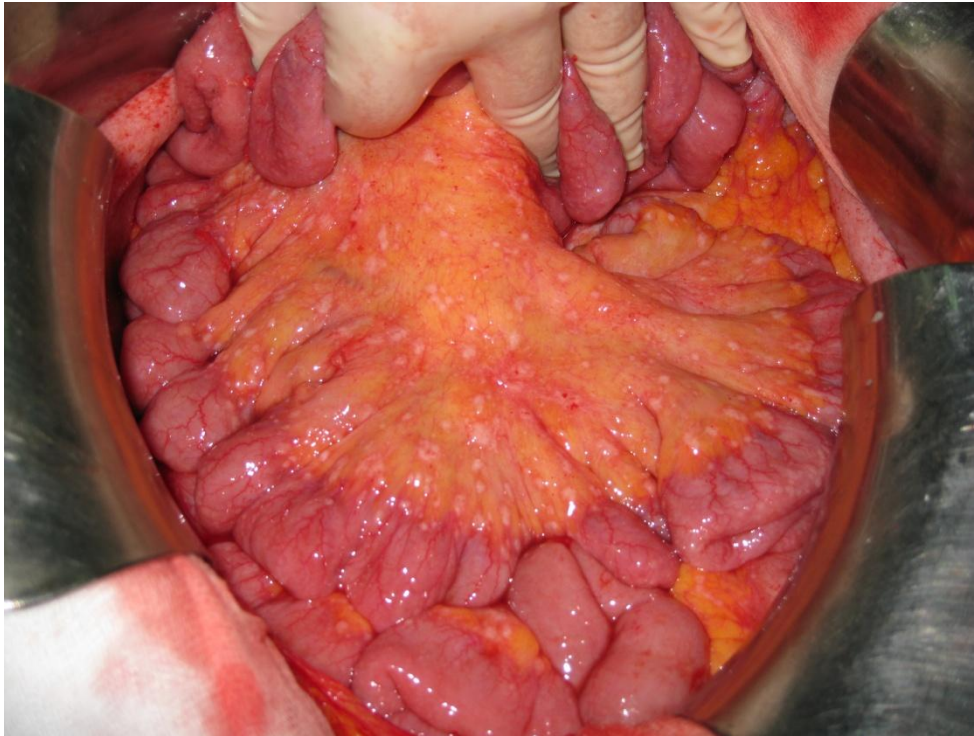
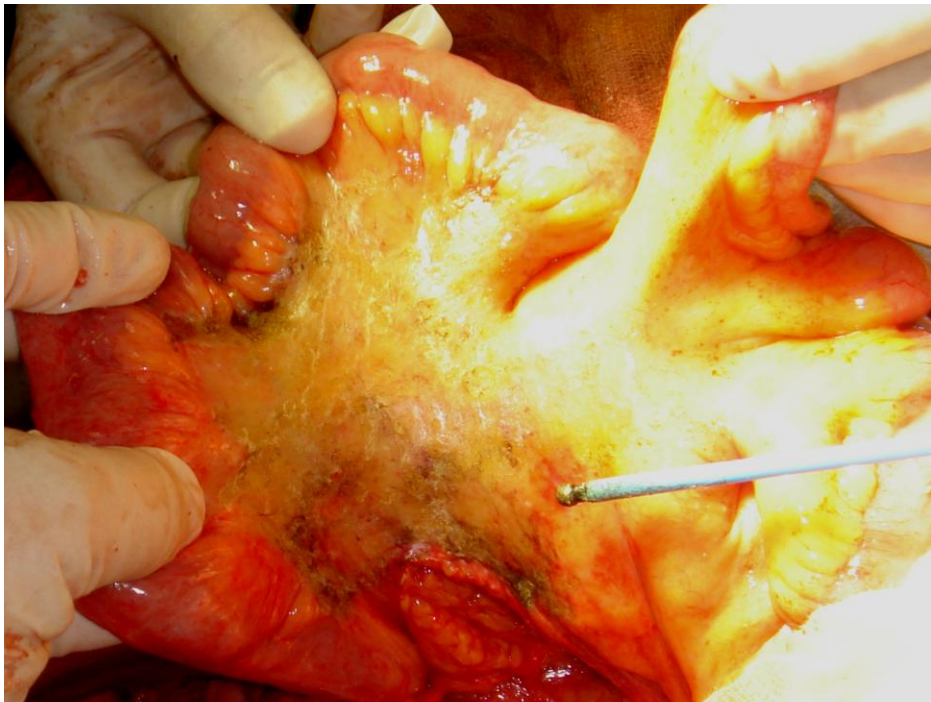
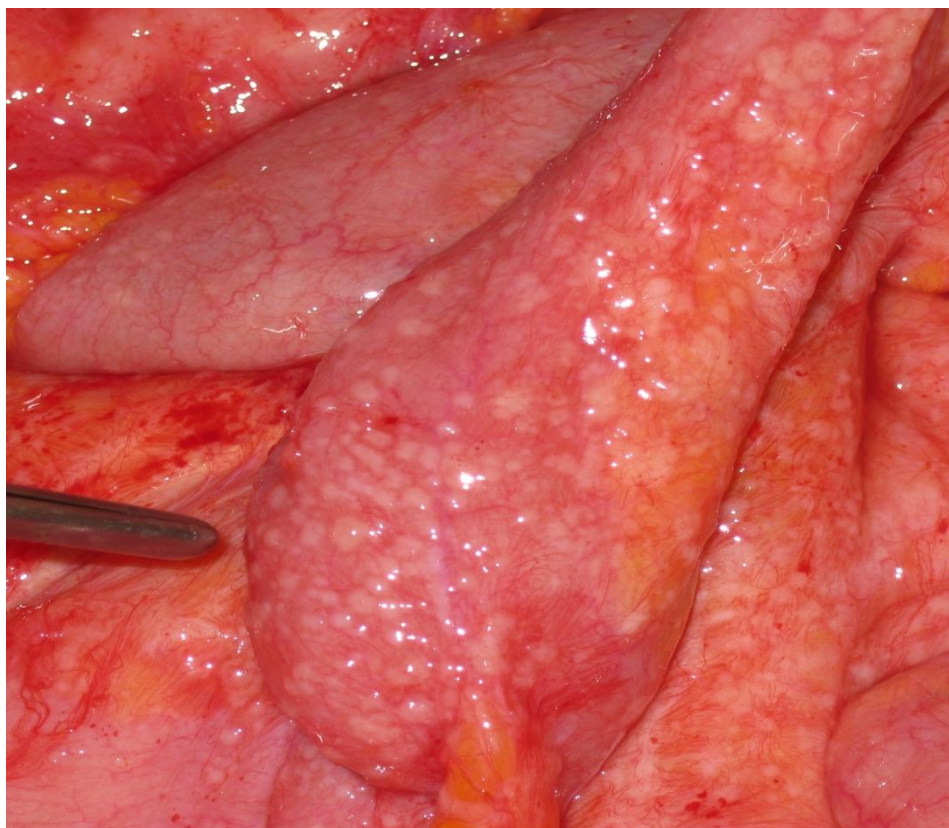


Figura 22. Citorreducción de los implantes del mesenterio del intestino delgado mediante electroevaporación con bisturí de punta de bola.



La afectación masiva de la serosa del intestino delgado (Figura 23) es considerada como un criterio de irresecabilidad y supone una de las limitaciones más importantes para la consecución de una cirugía óptima.

Figura 23. Afectación masiva de la serosa del intestino delgado.



2.1.3.1.7 HIPOCONDRIO DERECHO

El peritoneo es separado de la vaina posterior del músculo recto anterior derecho para comenzar la peritonectomía en el cuadrante superior derecho del abdomen. El uso de bisturí eléctrico con punta de bola en corte puro es de gran utilidad para disecar la interfaz entre el tumor y el tejido normal del músculo diafragmático. La disección continúa lateralmente a la derecha para encontrar la grasa perirrenal que cubre el riñón derecho. Es frecuente la visualización de la glándula suprarrenal derecha. Hay que tener cuidado de no lesionar las venas suprahepáticas ni la vena cava retrohepática. Cuando las lesiones invaden en profundidad en ocasiones es precisa la resección de una pastilla de diafragma si queremos conseguir una resección completa de la enfermedad a este nivel. Tras la resección de la enfermedad diafragmática, podemos continuar la disección de la enfermedad que asienta a nivel del ligamento falciforme y resecar los implantes peritoneales que se apoyan en la superficie de la cápsula de Glisson (Figuras 24 y 25).

Figura 24. Inicio de la peritonectomía diafragmática derecha.

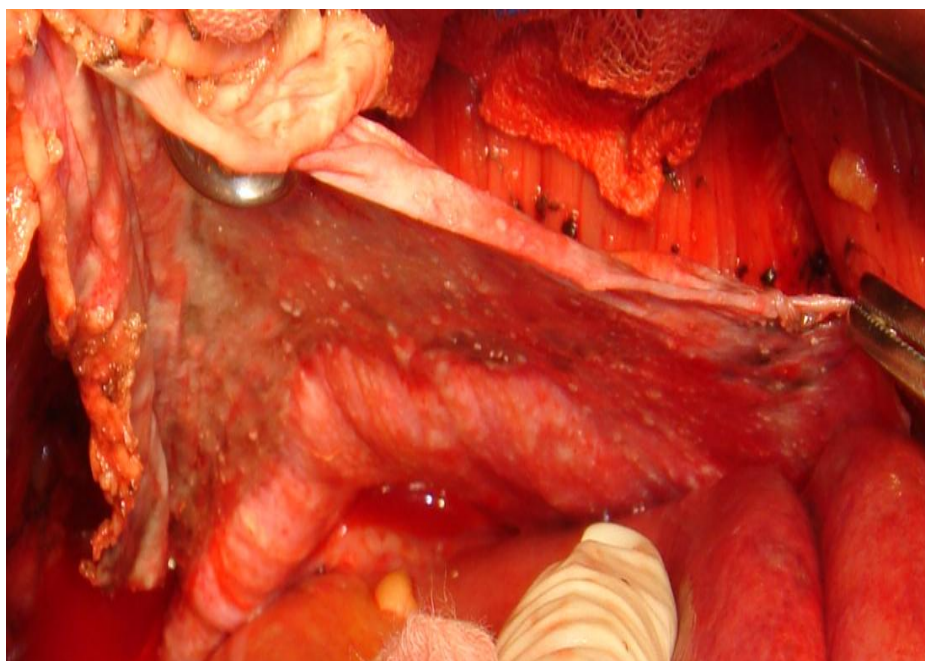
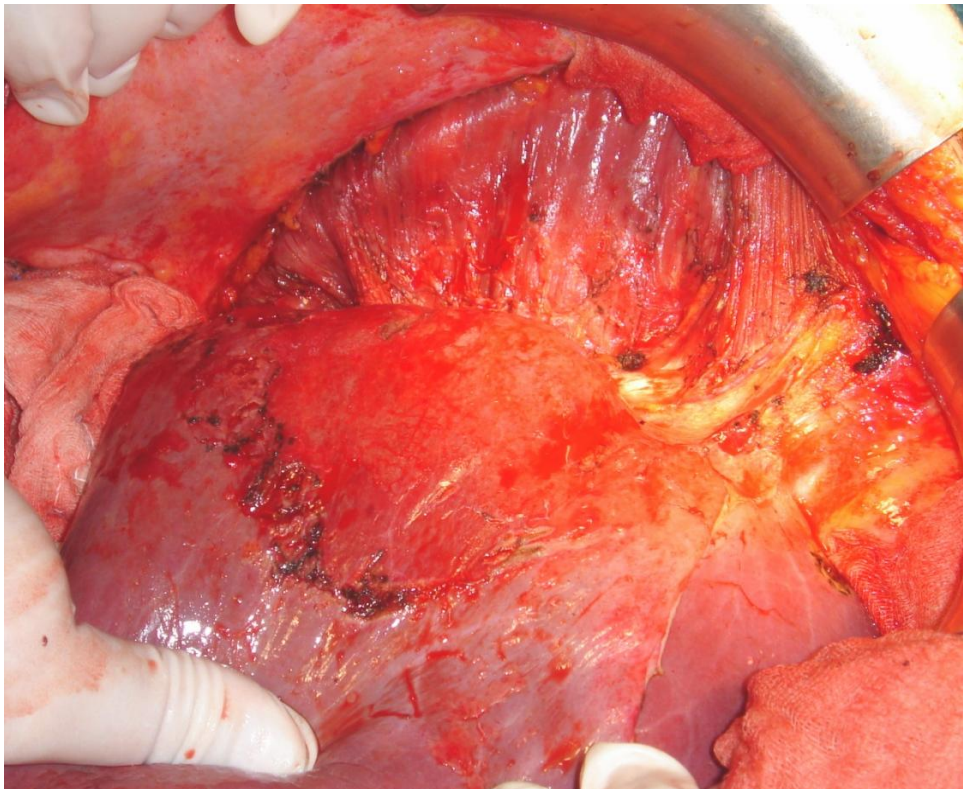


Figura 25. Peritonectomía diafragmática derecha con resección parcial de la cápsula de Glisson.



2.1.3.1.8 HIPOCONDRIOS IZQUIERDO

Es preciso quitar todo el peritoneo parietal invadido por la CP, para ello se comienza por detrás de los músculos rectos del abdomen, avanzando hacia la cúpula diafragmática izquierda. Para lograr una exposición adecuada de esta región es necesario movilizar el ángulo esplénico del colon. También se debe movilizar el bazo, aunque sólo se realizará la esplenectomía si el bazo está afecto por el tumor. Si se hace la esplenectomía, es fundamental realizar una disección minuciosa de los vasos hiliares para no lesionar la cola del páncreas. Cualquier ligadura en masa en esta zona conlleva la posibilidad de que aparezca una fístula pancreática en el postoperatorio.

2.1.3.2 CITORREDUCCIÓN Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC) POR LAPAROSCOPIA

La vía laparoscópica no solo ha sido comunicada como arma diagnóstica, sino que ha permitido también la realización de HIPEC, sobre todo en pacientes con ascitis debilitante y refractaria al tratamiento médico⁷⁰⁻⁷³.

Faschiano et al⁷⁰ comunicó la resolución de ascitis refractaria en 5 casos de carcinoma gástrico tratados mediante la infusión laparoscópica de mitomicina C y cisplatino a 45 °C durante 60-90 minutos. Garofalo et al⁷¹ comunicó una serie heterogénea de 14 casos de ascitis intratable en las que realizó HIPEC con varios citostáticos en función de la etiología (utilizó carboplatino, cisplatino y mitomicina C) durante 90 minutos a 42 grados. Consiguió un control de la ascitis en los 14 pacientes incluidos. Ba et al⁷², en una serie de 16 pacientes con ascitis maligna por CP gástrica, consiguió una remisión completa en 14 de ellos y parcial en los otros 2.

Además de con intención paliativa, la vía laparoscópica para citorreducción e HIPEC se ha descrito también en pacientes seleccionados con bajo volumen tumoral y sin afectación del intestino delgado en el contexto de un pseudomixoma y mesotelioma peritoneal^{73,74}. Esquivel y Averbach⁷³ comunicaron el primer caso de mesotelioma peritoneal de extensión limitada tratado con citorreducción y HIPEC. Posteriormente, Esquivel et al⁷⁴, en una serie de 13 pacientes con pseudomixoma peritoneal con baja carga tumoral concluyó que el procedimiento quirúrgico laparoscópico en asociación con HIPEC presentaba unas aceptables tasas de morbilidad. En los pacientes con resección laparoscópica e HIPEC la estancia postoperatoria fue de 6 días, sin utilizar drenajes en el postoperatorio.

2.1.4 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC)

El tratamiento con HIPEC se realiza durante la intervención, una vez concluida la citorreducción quirúrgica. La solución citostática se administra directamente en la cavidad peritoneal, con abdomen abierto o cerrado, mediante un sistema de recirculación continua. La temperatura media aceptada hoy en día parece ser la que se encuentra en un rango entre 42-43 °C. Temperaturas superiores pueden aumentar el riesgo de daño térmico del intestino delgado^{75,76} y por debajo de este rango de temperatura la eficacia de esta técnica parece disminuir. Por cada grado menos de temperatura alcanzada, la ganancia obtenida con la hipertermia disminuye un 50%^{75,76}.

Para que la HIPEC sea eficaz debe bañar todas las superficies peritoneales debe mantenerse una temperatura homogénea, lo más cercana posible a los 42-43 °C. Para conseguirlo, es necesario contar con un circuito cerrado, con recalentamiento y recirculación permanente del líquido de perfusión.

Excluyendo la técnica de abdomen expandido, preconizada por algunos grupos japoneses, actualmente en desuso, existen 3 modalidades de aplicación de la HIPEC⁷⁷:

- **TÉCNICA ABIERTA (TÉCNICA DEL COLISEO):** tras la citorreducción, se tracciona la piel mediante una sutura continua que eleva la misma hacia las barras del separador, generalmente un separador tipo Thompson, generándose una cavidad, receptáculo de la solución del quimioterápico (Coliseo). Es aconsejable contar con un potente aspirador de humos para la recogida de los mismos. El cirujano mueve continuamente para favorecer el contacto con todas las superficies peritoneales además de tener acceso a la cavidad, permitiendo incluso continuar con las maniobras de citorreducción durante todo el proceso HIPEC.
- **TÉCNICA CERRADA:** tras la citorreducción, se cierra la pared abdominal exteriorizándose por contraincisiones o a través de la herida los tubos que constituyen el circuito de HIPEC. La pared puede cerrarse

en todo su espesor o solamente la piel. Se recomienda en esta técnica ante la imposibilidad de repartir el citostático manualmente por toda la cavidad peritoneal el cambio frecuente de la postura de la mesa del quirófano y la agitación externa del paciente para tal fin. Es evidente que durante la perfusión del quimioterápico con esta técnica, se establecen presiones intraperitoneales más elevadas que en las otras modalidades. Estudios al respecto han demostrado que esta hiperpresión hace que la penetración de los citostáticos en los tejidos sea mayor. Este hecho se ha demostrado a presiones de 20-30 milímetros de mercurio con fármacos como la doxorubicina, el oxaliplatino y el cisplatino^{78,79}. Algunos hospitales, presionados motivos de salud laboral a la realización de esta técnica que evita los inconvenientes de los vapores y humos que en teoría se producen durante la fase de HIPEC en la técnica abierta.

- **TÉCNICA SEMIABIERTA:** básicamente es una técnica abierta modificada con un sistema de cierre de la cavidad peritoneal que permite el acceso a la misma. Combina las características de la técnica abierta sin las desventajas respecto a la exposición de humos y citostáticos⁸⁰.

Después de la reunión de Milán en 2006, el debate sobre cual es la mejor técnica para la administración de HIPEC todavía está abierto. Tras probar seis procedimientos técnicos diferentes Elías et al⁸¹ demostró con un colorante que los procedimientos de HIPEC aplicados con la técnica de abdomen no conseguían bañar completamente todas las superficies peritoneales, aunque esto es actualmente objeto de controversia. Cuando toda la pared abdominal está cerrada, se establecen determinados circuitos predominantes que conducen el líquido de perfusión directamente desde un drenaje de entrada hasta uno de salida. Los procedimientos con abdomen abierto, que permiten al cirujano desplazar continuamente los órganos, son los únicos que consiguen tratar todas las superficies. También permiten mantener con facilidad una homogeneidad térmica perfecta.

Para que el calentamiento de la cavidad peritoneal sea rápido y adecuado, la velocidad de perfusión debe ser elevada (0,8-1 l/min). La colocación de termómetros

intracavitarios permite monitorizar de forma continua la temperatura. Los tubos de salida de entrada se encuentran habitualmente a una temperatura de 44 °C, e incluso 45 °C. Los tubos de salida se colocan bajo la cúpula diafragmática izquierda y en la pelvis. Su temperatura no debe ser nunca inferior a 42 °C; así se garantiza que la temperatura en toda la cavidad peritoneal se mantenga entre 42-44 °C. Para muchos equipos, este volumen de perfusión no es fijo y depende de lo que pueda contener la cavidad peritoneal de cada paciente. El resultado es una variación de la concentración de los fármacos de un paciente a otro. Para conseguir idénticas concentraciones en todos los pacientes, algunos grupos calculan el volumen de líquido que se debe perfundir en función de la superficie corporal, como se hace con la dosis de quimioterapia. Habitualmente se emplean volúmenes adaptados a cada paciente de 2 l/m² de superficie corporal⁸¹. De esta manera recomiendan expresar las dosis de quimioterapia en mg/m²/l.

Los fármacos más utilizados en HIPEC y así como sus características farmacocinéticas están reflejados en la Tabla 3.

Tabla 3. HIPEC. Principales fármacos utilizados y sus características farmacocinéticas.

<i>CITOSTÁTICO</i>	<i>AREA BAJO LA CURVA</i>	<i>SINERGIA CON HIPERTERMIA</i>
MITOMICINA-C	10-23.5	+
CISPLATINO	13-21	+
CARBOPLATINO	18	+
OXALIPLATINO	16	+
PACLITAXEL	>1000	PENDIENTE DE ESTUDIO
DOCETAXEL	552	+
MITOXANTRONE	115	VARIABLE
DOXORRUBICINA	230	+
5-FLUORURACILO	367	-

2.1.5 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL POSTOPERATORIA PRECOZ (EPIC).

Varias son las críticas que se han hecho a esta modalidad terapéutica. El hecho de administrar el quimioterápico en el postoperatorio inmediato, donde ya se han formado adherencias, determina a priori una imposibilidad para la difusión diáfana de los mismos. Además del discomfort para la paciente, el manejo postoperatorio en este tipo de pacientes es más complejo, aconteciendo el tratamiento en los primeros 5 días, días clave en el desarrollo de complicaciones.

La técnica consiste en la instilación de fármacos citotóxicos a través de los drenajes abdominales, generalmente diluidos en 2-3 litros de solución, realizando un cierre de los mismos para que la solución contacte con las superficies peritoneales durante 23 horas. Después de este tiempo, se realiza la apertura de los mismos para su drenaje y evacuación, procediéndose una hora más tarde a la infusión de la nueva solución que se mantendrá durante otras 23 horas. El procedimiento generalmente dura 5 días.

Elías et al⁸², describió el uso de EPIC en un grupo seleccionado de 24 pacientes con metástasis hepáticas y CP de CCR que fueron sometidos a cirugía combinada de resección de la enfermedad hepática y peritoneal, seguida de EPIC con mitomicina C (10 mg/m²) en el primer día y 5-fluorouracilo (15 mg/m²) en los días 2-5. La supervivencia global, tras más de 6 años de seguimiento, fueron del 41% a 3 años y del 23.6% a los 5 años. De los 24 pacientes incluidos, 14 habían sido sometidos a EPIC con el esquema descrito.

En el estudio multicéntrico de Glehen et al⁸³, de los 508 pacientes incluidos y tratados, con CP de origen CCR, 123 pacientes (24.3%) fueron tratados exclusivamente con EPIC como modalidad de quimioterapia intraperitoneal y 112 fueron sometidos a tratamiento combinado con HIPEC y EPIC. Los resultados no fueron estadísticamente desfavorables en los pacientes que habían sido sometidos a tratamiento EPIC. El estudio puso de manifiesto ciertas deficiencias de la EPIC, como la incomodidad que suponía la EPIC, más aún cuando se administraba aen días clave en el desarrollo de complicaciones postoperatorias. De hecho, la extensión de la carcinomatosis y la

utilización de EPIC fueron factores relacionados con el desarrollo de complicaciones mayores en el postoperatorio.

Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio multicéntrico francés⁷⁵, no randomizado con 523 pacientes con CP de origen CCR. En el mismo, 84 pacientes habían sido sometidos a EPIC con mitomicina C (10 mg/m²) en el primer día y 5-fluorouracilo (600 mg/m²) en los días 2-5. Tras el análisis de los datos fue imposible encontrar diferencias significativas a favor de la HIPEC frente a la EPIC, aunque se describieron diferencias respecto a la morbilidad del procedimiento, menor en los pacientes con EPIC. La supervivencia a 3 y 5 años de los pacientes incluidos en el estudio, fue del 41 y 27% respectivamente.

Solamente existen resultados parciales de un estudio prospectivo y randomizado que intentó comparar, en CCR la utilidad de la EPIC en pacientes sometidos a citorreducción quirúrgica de su enfermedad peritoneal⁸⁴. El estudio no pudo ser concluido ya que los pacientes seleccionados se negaban a formar parte del mismo ante la posibilidad de ser incluidos en el grupo de tratamiento que no incluía la EPIC, lo que llevó a suspender el estudio tras el reclutamiento de 35 pacientes. A pesar de ello este estudio sirvió para poner de manifiesto la superioridad del tratamiento con quimioterapia intraperitoneal frente a cualquier tratamiento hasta ahora conocido. Unos meses antes, Verwaal et al⁸⁵ comunicó los excelentes resultados del único estudio prospectivo y randomizado concluido actualmente en el tratamiento de la CP del CCR en el que se demostró la superioridad de la cirugía e HIPEC frente a la cirugía aislada.

En pseudomixoma peritoneal, Chua et al⁸⁶, comunicó los resultados en una serie de 106 pacientes a los que se administró HIPEC con mitomicina C (10-12 mgr/m²) tras citorreducción y posteriormente 5-fluorouracilo (650 mg/m²) durante los primeros 5 días del postoperatorio. La solución EPIC fue administrada en 1,5 litros de líquido de diálisis y se mantuvo dentro del abdomen durante 23 horas, dejando una hora diaria los drenajes abiertos para la reposición de la solución de quimioterápico. 3 pacientes fallecieron y un 17% de los pacientes incluidos en la serie tuvieron que ser reintervenidos, con una tasa de complicaciones graves, grado III/IV, del 49%. La supervivencia a 5 y 10 años fue del 75% y del 36% respectivamente. En el análisis multivariante, el grado de

diferenciación-atípica celular y la presencia de complicaciones en el postoperatorio fueron los factores que más se relacionaron con la supervivencia de la serie.

En otro estudio multicéntrico francés⁸⁷, con 301 pacientes, 46 pacientes fueron tratados con EPIC con mitomicina C en el primer día postoperatorio y 5-Fluoruracilo en los días 2-5. Tras en el análisis de los datos los resultados de supervivencia fueron mejores con HIPEC que con EPIC. Los resultados de Elías et al en este estudio deben tomarse con cautela porque podrían incurrir en un sesgo al ser los pacientes con EPIC pacientes del primer período del estudio.

Aunque no son excluyentes, de forma individual, la modalidad HIPEC presenta ventajas respecto a la EPIC⁷⁷ (Tabla 4):

Tabla 4. Ventajas e inconvenientes de la HIPEC frente a EPIC.

HIPEC	EPIC
Sinergia de la hipertermia	Sin hipertermia
Equipamiento específico	No requiere medios específicos
Únicamente en centros equipados	Disponible en cualquier centro
Control de calidad necesario	No requiere control de calidad
Morbilidad derivada del calor	No morbilidad derivada del calor
Tratamiento de toda la cavidad	Algunas zonas no son tratadas
Breve (30-90 minutos)	Prprolongada (5 días)
Menores tasas fístulas anastomóticas	Mayores tasas fístulas anastomóticas
Más eficaz (estudios aleatorizados)	Menos eficaz

2.1.6 ESQUEMAS BIDIRECCIONALES DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

Esta estrategia constituye un nuevo enfoque orientado a disminuir la carga tumoral de la carcinomatosis peritoneal a través de la administración del quimioterápico por vía sistémica e intraperitoneal previo a la citorreducción. Esta estrategia es considerada una forma de disminuir el estadio (“downstaging”) y hacer posible, una citorreducción completa. Yonemura et al⁸⁸, aplicaron este concepto en la carcinomatosis secundaria a cáncer gástrico mediante el protocolo NIPS (Neoadjuvant Intraperitoneal and Systemic Chemotherapy). El tratamiento consiste en la administración de 6 ciclos, de una fluoropirimidina oral, TS1 80mg/Kg. y la administración intraperitoneal, a través de un catéter con reservorio subcutáneo (Port-a-cath), de docetaxel 30 mg/Kg. y cisplatino 30mg/kg. Al finalizar estos ciclos, se valora la respuesta al tratamiento, a través de imágenes (TAC) y la negativización de la citología si hay respuesta a la neoadyuvancia, se procede a someter al paciente a citorreducción e HIPEC, con mitomicina C 20 mg/kg y Cisplatino 100mg/kg; consolidándose este procedimiento con TS1 80 mg/kg. Mediante esta estrategia se consiguió, negativizar, la citología del líquido peritoneal, en el 63% de los casos, se logró respuesta completa en el 86% de los casos y se consiguió residuo tumoral CC0 en el 86% de pacientes. La supervivencia media fue de 43,8% a los 2 años y 32,8% a los 3 años.

En un estudio piloto español, de Muñoz Casares et al⁸⁹, 5 pacientes recibieron paclitaxel semanal en monoterapia por vía intraperitoneal (60 mg/m², 10 ciclos) tras laparoscopia de evaluación en la que posicionaba un catéter de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria, y otros cinco pacientes recibieron además carboplatino por vía intravenosa cada 21 días (AUC 6, 4 ciclos) antes de la cirugía. La supervivencia comunicada fue del 62% a los 5 años, abriendo la puerta a otros esquemas de administración de quimioterapia intraperitoneal en relación al procediendo definitivo de citorreducción e HIPEC.

2.1.7 CALIDAD DE VIDA TRAS CITORREDUCCIÓN E HIPEC

A pesar de que cada vez los resultados en cuanto a morbimortalidad y supervivencia son cada vez mejores, los artículos publicados en relación a la calidad de vida del paciente con CP sometido a citorreducción e HIPEC son escasos. Hay que tener en cuenta que estos pacientes tienen que enfrentarse a largos periodos de tiempo de su enfermedad en los que se encuentran hospitalizados o recibiendo quimioterapia sistémica y que una vez intervenidos, un alto porcentaje de los mismos van a sufrir resecciones de varios órganos abdominales, algunos de ellos con ostomías y hasta un 5-15% van a precisar nuevas reintervenciones por complicaciones postoperatorias. Los análisis de calidad de vida tienden además a infraestimar la verdadera mejoría en la misma que estos pacientes alcanzan. Muchos no cumplen los cuestionarios por la gravedad de las secuelas derivadas de la enfermedad o el tratamiento en el primer año y son excluidos del análisis y además no se comparan los resultados pareados con controles sanos de la misma edad.

Teniendo en cuenta estas dificultades, varios aspectos interesantes se pueden deducir de los trabajos publicados en materia de calidad de vida tras citorreducción e HIPEC. Quizás el grupo de McQuellon sea el grupo más activo en este aspecto⁹⁰⁻⁹⁴. Se estudió la calidad de vida en pacientes con CP sometidos a citorreducción e HIPEC, encontrando que la calidad de vida disminuye en el período inmediato a la cirugía y el restablecimiento a las actividades de la vida diaria y la sensación de bienestar mejora progresivamente a los 3, 6 y 12 meses. Casi un año después de la cirugía, el 74% de los pacientes reanuda más del 50% de sus actividades normales y en histologías más favorables, como el pseudomixoma peritoneal el 94% de estos pacientes no tenía ninguna limitación para actividades de moderada intensidad. La recuperación de la calidad de vida post operatoria está también relacionada a la biología del tumor, en donde se evidencia disminución de la sensación de bienestar físico y emocional, hasta los tres primeros meses posteriores a la cirugía y una recuperación progresiva a partir de entonces a valores cerca de los basales, entre el sexto mes y el año de postoperatorio. Tras el primer año, el 85% de los 58 pacientes a estudio tenían una actividad normal o muy pocos síntomas⁹⁰⁻⁹². Un reciente estudio de Hill et al⁹³, sobre 62 pacientes con el diagnóstico de CP por CCR en los que se utilizaron diferentes cuestionarios (Questionnaires included the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colon (FACT-

C), Brief Pain Inventory (BPI), SF-36 Medical Outcomes Study Survey (SF-36), Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D), and the ECOG Performance Status Rating) se concluyó que a pesar de las complicaciones inmediatas del procedimiento de citorreducción y HIPEC, la mejora del el bienestar emocional era un objetivo alcanzado y que la calidad de vida comunicada antes de la intervención podía restituirse en los primeros 3-6 meses del postoperatorio⁹³. Resultados similares comunicó Tuttle et al⁹⁴ previamente en un grupo heterogéneo de pacientes sometidos a citorreducción e HIPEC.

Varios cuestionarios han sido utilizados en la evaluación de la calidad de vida perioperatoria de los pacientes sometidos a citorreducción e HIPEC⁹⁵⁻⁹⁹. El cuestionario FACT-C (Functional Assessment of Cancer Therapy—Colon) es un cuestionario que rellena el propio paciente. En general evalúa 27 puntos, más 9 para la subescala de colon. Se compone de subescalas que miden el bienestar físico, bienestar funcional, bienestar social, bienestar familiar, bienestar emocional, etc. El cuestionario SF-36 (forma abreviada del Medical Outcomes Study Health Survey) es un cuestionario de 36 preguntas de salud con aspectos genéricos. En él se evalúa la forma física, rol físico, rol emocional, dolor corporal, concepción general de la salud física y mental. La escala CES-D (Center for Epidemiologic Studies—Depression) es un cuestionario de 20 puntos de auto-cumplimentación que se ha demostrado tener un alto valor predictivo positivo para la detección de trastornos depresivos. El cuestionario de calidad de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) incluye cinco escalas entre otros aspectos. Por último el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status contempla un solo ítem relacionado con el nivel de actividad (de 0 a 4).

2.2 CÁNCER DE OVARIO.

2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer de ovario es la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer, supone la segunda neoplasia ginecológica más común y es la causa más común de muerte entre las mujeres con cáncer ginecológico. A nivel mundial, aproximadamente 200.000 mujeres son diagnosticadas de un cáncer de ovario y 125.000 mueren por esta enfermedad cada año^{100,101}. En los Estados Unidos, la incidencia anual es de aproximadamente 21.550 mujeres y la tasa de mortalidad estimada asciende a las 14.600 muertes¹⁰².

El riesgo de cáncer de ovario en la población general de mujeres es de 1,4% y la tasa de incidencia ajustada por edad es de 12,9 casos por 100.000 mujeres¹⁰³. La edad media al diagnóstico de cáncer de ovario en los Estados Unidos desde 2003 hasta 2007 fue de 63 años, siendo esta inferior hasta en 10 años en los casos con mutaciones del BRCA y en pacientes con síndrome de Lynch¹⁰³.

2.2.2 ETIOPATOGENIA.

Dos hipótesis principales se han postulado en relación a los mecanismos iniciales que determinan la aparición del cáncer de ovario¹⁰⁴⁻¹⁰⁷:

- **TEORÍA DE LA OVULACIÓN INCESANTE.** Ésta determinaría la existencia de microtraumatismos repetidos en el epitelio ovárico en cada ciclo menstrual. Se ha comprobado que las mujeres con supresiones periódicas de su ovulación (anticonceptivos orales, embarazo y lactancia) tienen una menor incidencia de cáncer de ovario.
- **EXPOSICIÓN PERSISTENTE A GONADOTROPINAS Y ELEVADAS CONCENTRACIONES DE ESTRADIOL.** Esta circunstancia puede activar el mecanismo oncogénico. Esta hipótesis es apoyada por la observación experimental en tumores ováricos con receptores de gonadotropinas y los estrógenos que a través de receptores específicos, pueden estimular la proliferación celular.

2.2.2.1 FACTORES DE RIESGO

La menarquia precoz (primera regla antes de los 12 años) o una menopausia tardía (después de los 50 años de edad) se asocian con un mayor riesgo de padecer un cáncer de ovario. Los datos epidemiológicos que sugieren un efecto protector de la multiparidad en el riesgo de cáncer de ovario son controvertidos^{108,109}. Aunque los tratamientos para estimular la ovulación en pacientes que han sido sometidas a tratamientos de fertilidad¹¹⁰ han sido un elemento considerado como de riesgo para desarrollar un cáncer de ovario, los estudios epidemiológicos al respecto presentan problemas metodológicos

En relación a la endometriosis ovárica, la evidencia epidemiológica observada en estudios con gran tamaño muestral sugiere que la endometriosis es un factor de riesgo independiente en la etiología del cáncer de ovario. El estudio de Van Gorp et al¹¹¹ cifró en un 2.5% el riesgo de transformación maligna en pacientes con endometriosis ovárica. Generalmente la histología del cáncer de ovario asociado a endometriosis muestra una mejor diferenciación, siendo diagnosticados en estadios más precoces, aunque en mujeres más jóvenes¹¹².

Las mutaciones en genes implicados en la reparación del ADN (BRCA, MSH-2, MLH-1, PMS 1 y 2) determinan un aumento en el riesgo de padecer determinados tumores. Se estima que los factores genéticos (mutación BRCA, el síndrome de Lynch) representan hasta un 10-15% por ciento de los casos de cáncer de ovario¹¹³⁻¹¹⁶. Las mujeres con un solo miembro de la familia con cáncer de ovario tienen un riesgo del 4-5%, mientras que aquellos con dos familiares afectados tienen un riesgo del 7% de desarrollar la enfermedad. Especialmente interesantes son las mujeres con síndromes hereditarios de cáncer de ovario, que tienen una probabilidad de desarrollar la enfermedad de hasta un 25-50 %^{117,118}. Las mutaciones de BRCA pueden ser responsables de hasta un 90% de los cánceres de ovario hereditarios, y aproximadamente el 10% de todos los cánceres de ovario¹¹³. A diferencia de las pacientes con endometriosis, el cáncer de ovario en portadores de la mutación BRCA suele ser de mayor grado que los cánceres de ovario en los controles de similar edad¹¹⁹.

El tabaco^{120,121} está relacionado con la aparición del cáncer de ovario son: factores ambientales como el tabaco (parece aumentar el riesgo de cáncer de ovario mucinoso, pero no otros tipos). El papel de la dieta y el riesgo de cáncer de ovario es controvertido. No hay pruebas contundentes que relacionen el consumo de té de cualquier macro o micro-nutriente, el café o el alcohol con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario¹²¹. Sin embargo, un índice de masa corporal alto parece aumentar el riesgo. En una revisión sistemática llevada a cabo por Olsen et al¹²³ se comunicó una pequeña, pero estadísticamente significativa, asociación entre la obesidad (IMC de >30 Kg. /m²) y el riesgo de padecer un cáncer de ovario (OR 1.3, IC 95% 1,1-1,5)¹²², estando además inversamente relacionado el índice de masa corporal con la probabilidad de supervivencia.

2.2.2.2 FACTORES PROTECTORES

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el uso prolongado de anticonceptivos orales reduce el riesgo de desarrollar un cáncer de ovario. Un análisis de 45 estudios epidemiológicos de 21 países encontró que, en comparación con las mujeres que nunca habían usado anticonceptivos orales, el uso de los anticonceptivos orales se asoció con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar cáncer de ovario¹²⁴ (RR 0.73, IC 95% 0,70-0,76) [21]. Este efecto protector, aunque atenuado, persiste durante 30 años después de la interrupción de los anticonceptivos orales. Es de destacar que la reducción del riesgo fue menos marcada para tumores mucinosos.

La ligadura de trompas reduce hasta en un tercio el riesgo de padecer un cáncer de ovario^{125,126}. Un mecanismo propuesto para explicar estos efectos protectores podría ser el hecho de aislar completamente el ovario de sustancias cancerígenas que podrían migrar desde el exterior por la vagina a través del cuello uterino y las trompas de Falopio, hacia la cavidad peritoneal¹²⁷. Otro mecanismo propuesto sería la alteración en la vascularización del ovario, tanto en la ligadura tubárica como en la histerectomía.

También hay una tendencia hacia un efecto protector de la lactancia materna¹²⁸, que determinaría unos menores niveles de gonadotropinas en sangre periférica y un mayor tiempo en anovulación.

2.2.3 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA.

El cáncer epitelial del ovario surge de la transformación maligna del epitelio que reviste la superficie del ovario y que linda con el mesotelio peritoneal¹²⁹. Actualmente se desconoce con exactitud cual es el origen exacto de la célula originaria del carcinoma epitelial de ovario. El cáncer de ovario no presenta lesiones premalignas que permitan como en el carcinoma de colon establecer una vía histológica progresiva de malignización. Los mecanismos que conducen a la activación de la cascada oncogénica que determina la malignización del mismo son desconocidos. En el carcinoma de ovario esporádico¹³⁰⁻¹³², se han descrito mutaciones y sobreexpresiones del oncogén HER2 y otros oncogenes como el c-myc, K-ras, Akt, así como la inactivación de genes supresores de tumores (PTEN y p16). Fenómenos epigenéticos también pueden estar implicados¹³³. No obstante no está totalmente esclarecido el verdadero papel de las mismas en la carcinogénesis ovárica y actualmente se acepta más un enfoque relacionado con los mecanismos intrínsecos de la reproducción y la ovulación^{134,135}.

2.2.3.1 HISTOPATOLOGÍA

Las categorías anatopatológicas de los carcinomas epiteliales de ovario, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Patología Ginecológica pueden resumirse en los siguientes apartados¹³⁶.

2.2.3.1.1 TUMORES EPITELIALES

El carcinoma seroso papilar supone hasta un 75% de los cánceres de ovario diagnosticados¹³⁷. Los carcinomas mucinosos y los tumores endometrioides son menos comunes (alrededor del 10 por ciento cada uno), seguidos estos por los tumores de células claras, los tumores de Brenner (de células de transición), y los carcinomas indiferenciados¹³⁸.

El patrón histológico del carcinoma seroso papilar simula el revestimiento de la trompa de Falopio. Las formas pobremente diferenciadas (tumores de alto grado, que representan la mayoría de los

casos) son totalmente indistinguibles de otros tumores epiteliales. Clínicamente suelen ser bilaterales, y rara vez superan los 20 centímetros de tamaño. Se asocia a menudo con anillos concéntricos de calcificación conocidos como cuerpos de Psammoma, visibles en ocasiones en las pruebas radiológicas utilizadas en el diagnóstico y estadificación preoperatorio. Aunque no hay un esquema de clasificación universal y ha planteado controversias, el carcinoma seroso de ovario se divide en dos niveles (bajo grado y alto grado). Esta división en grados histopatológicos es muy importante desde el punto de vista pronóstico^{138,139}. La inmunohistoquímica suele revelar positividad para citokeratinas 7, CAM5.2, AE1, B72.3, LEU M1 y Ca 125 en más del 80% de los casos. Suelen ser negativos para citoqueratina CK 20.

Los tumores mucinosos presentan características fenotípicas similares al epitelio intestinal o cervical. Clínicamente suelen ser unilaterales pueden presentarse como un pseudomixoma peritoneal, con ascitis gelatinosa masiva e implantes mucinosos que se distribuyen por toda la cavidad peritoneal. En estos casos es importante el diagnóstico diferencial con otros tumores gastrointestinales y del cerviz uterino por las implicaciones terapéuticas y pronósticas que ello conlleva¹⁴⁰. Los niveles de Ca 125 pueden no ser muy elevados en los tumores mucinosos, pero si son útiles para el seguimiento de la enfermedad¹⁴¹. Los datos publicados en la literatura sugieren una peor respuesta a la quimioterapia de primera línea basada en platino.

Los tumores endometrioides de ovario se denominan así por su similitud al carcinoma de endometrio. En ocasiones surgen a partir de focos de endometriosis y hasta un 10% de los mismos pueden estar asociados a un sincrónico en el endometrio^{142,143}. Suelen ser unilaterales Parecen estar asociados con una mejor supervivencia si los comparamos con el carcinoma seroso papilar¹⁴⁴.

Los carcinomas de células claras del ovario o carcinoma mesonefroide presentan características histopatológicas similares a los

carcinomas de células renales. Estos tumores también pueden surgir a partir de una endometriosis previa. De hecho, los pacientes con cáncer de ovario de células claras con frecuencia pueden tener una historia previa de endometriosis. Se han asociado a una tasa superior de tromboembolismo pulmonar en comparación con otras histologías del carcinoma de ovario¹⁴⁵. Las recurrencias son más frecuentes comparadas con otras histologías, y la tasa de respuesta a la quimioterapia de primera línea con el binomio platino-taxano es pobre¹⁴¹.

Los carcinomas transicionales son tumores que histológicamente recuerdan a los tumores uroteliales. Se incluyen aquí los tumores de Brenner, y los tumores transicionales propiamente dichos. En el momento del diagnóstico se encuentran diseminados en hasta un tercio de los casos pueden coexistir con otras formas histológicas, como el carcinoma seroso.

2.2.3.1.2 TUMORES BORDER LINE

Mención aparte merecen los denominados los tumores border line del ovario. Representan aproximadamente el 10% de las neoplasias malignas del ovario¹⁴⁶. Este grupo heterogéneo de lesiones se define histológicamente por la proliferación epitelial atípica, sin invasión del estroma¹⁴⁷. Existe una creciente evidencia en el plano molecular, genómico y clínico que concluye que los tumores invasores de bajo grado histológico y los tumores serosos de bajo potencial maligno no tienen una patogenia común.

2.2.3.1.3 CARCINOMA SEROSO PERITONEAL PRIMARIO

El diagnóstico diferencial del cáncer de ovario desde un punto de vista histológico es a menudo muy complicado de hacer con el carcinoma seroso peritoneal primario. Los criterios establecidos por el GOG para definir el carcinoma peritoneal primario son: la existencia de un tamaño normal del ovario (4,0 cm de diámetro mayor o mayor si patología benigna acompañante), el componente tumoral extraovárico predominante, la histología predominantemente serosa y una profundidad de invasión de la enfermedad en el ovario menor de 5 milímetros. Utilizando estos criterios, entre el 7-20% de las pacientes previamente identificadas como carcinoma epitelial de ovario podrían ser reclasificadas bajo el diagnóstico de carcinoma seroso peritoneal primario. El comportamiento clínico y tratamiento, incluyendo la quimioterapia sistémica del carcinoma peritoneal primario es idéntico al carcinoma epitelial de ovario aunque se ha comunicado una mayor dificultad para alcanzar una citorreducción quirúrgica óptima en el mismo¹⁴⁸.

2.2.4 TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE OVARIO AVANZADO.

Dos pilares sustentan el pronóstico de las pacientes con carcinoma de ovario avanzado: la sensibilidad del tumor a la quimioterapia sistémica basada en platinos y la calidad de los procedimientos quirúrgicos que se realizan en la paciente. El primero es inmodificable y es por lo tanto responsabilidad del cirujano que trata esta enfermedad proveer a la paciente de un correcto abordaje quirúrgico radical de la enfermedad cuando este es posible. Los escenarios clínicos en los que se trata la enfermedad van a ser variables; cirugía primaria con o sin quimioterapia sistémica neoadyuvante, cirugía de rescate en aquellos pacientes con cirugía primaria no óptima o el abordaje quirúrgico de las recurrencias de la enfermedad.

2.2.4.1 CIRUGÍA CITORREDUCTORA.

2.2.4.1.1 CIRUGÍA PRIMARIA

La diseminación tumoral macroscópica en la cavidad peritoneal en el carcinoma de ovario se descubre en más del 60-80% de los casos en el momento del diagnóstico o durante la primera cirugía y aparece en más del 50% de las pacientes inicialmente operadas de forma radical¹⁰². Las regiones abdominales afectadas son bien conocidas, siendo estas fundamentalmente las áreas de recirculación y reabsorción del líquido ascítico (omento mayor y peritoneo diafragmático), regiones del tubo digestivo con movilidad reducida (región antropilórica, ángulo de Treitz, ileon terminal-ciego y sigma), además de áreas declives, por efecto de la gravedad, como la pelvis⁶. Además de la histerectomía total con doble anexectomía, apendicectomía, omentectomía y biopsias de las áreas dudosas, para conseguir una citorreducción completa, en el carcinoma de ovario avanzado se deben asociar a menudo múltiples gestos quirúrgicos durante la cirugía que frecuentemente debe incluir resecciones intestinales, peritonectomías, esplenectomías, gastrectomías, y linfadenectomías de los territorios iliacos e interaortocavos, etc⁶⁹.

Ya en la década de los 30, Meigs¹⁴⁹ fue el primero en comunicar que la citorreducción quirúrgica era uno de los factores pronósticos más importantes en el tratamiento del carcinoma de ovario. Griffiths¹⁵⁰, en los 70, demostró que la supervivencia se relacionaba también con el volumen tumoral residual al final de la cirugía. Hoskins et al¹⁵¹ comunicó que el volumen tumoral presente al inicio de la cirugía, era de por sí un factor pronóstico, aunque se pudiera obtener una cirugía completa R-0. Actualmente se acepta que el grado de citorreducción obtenida al final de la cirugía es el principal factor pronóstico en estas pacientes^{152,153}. El fundamento oncológico de la máxima citorreducción quirúrgica sería el de eliminar la mayor masa tumoral, reduciendo a su vez áreas tumorales mal vascularizadas en las que el acceso de la quimioterapia sería deficiente. La citorreducción completa de la enfermedad supone un aumento en la probabilidad de supervivencia, incluso en el estadio IV de la enfermedad¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Las áreas de difícil abordaje quirúrgico deben ser evaluadas en las fases iniciales del procedimiento quirúrgico y no avanzar en este si se piensa que no es posible alcanzar una citorreducción óptima.

La determinación del volumen crítico final tras la cirugía ha sido motivo de estudio exhaustivo. El estudio realizado por Eisenkop et al¹⁵⁷ demostró la disparidad de criterios en relación al volumen óptimo al final de la cirugía para ser considerada esta como óptima. Multitud de grupos consideran como cirugía óptima a aquella que consigue un residuo tumoral variable entre 0,5 y 2 centímetros, menor de 1 cm en el caso del Grupo Oncológico Ginecológico (GOG), y menor de 0,25 centímetros sin consideramos el “Completeness Citorreductive Score” (CCS) de Sugarbaker⁶⁹. Los mejores resultados en supervivencia en estas pacientes se han conseguido en pacientes sin masa residual macroscópica al final de la cirugía (R-0 o Cc-0). Así pues, la ausencia de enfermedad macroscópica tras la cirugía (R-0 o CC-0) se denomina “completa” y a tenor de los resultados debería ser el objetivo final en el abordaje

quirúrgico en el carcinoma de ovario avanzado primario y recurrente y el “end point” quirúrgico en el diseño de estudios¹⁵⁸.

La necesidad de una apendicectomía sistemática plantea controversias actualmente en el manejo del carcinoma de ovario^{159,160}. En estadios tempranos de la enfermedad, la mayoría de las series no han demostrado que sea este un sitio habitual de metástasis peritoneales¹⁶¹. Sin embargo es especialmente importante en los tumores ováricos mucinosos, donde el apéndice puede no ser un mero espectador y convertirse en actor principal del cuadro oncológico.

Referente a la esplenectomía, ésta puede ser realizada con cifras aceptables de morbimortalidad, y puede incluir, si es necesario, parte de la cola pancreática en el procedimiento. Magtibay et al¹⁶², en una serie de 112 pacientes con cáncer de ovario que fueron sometidos a esplenectomía como parte de la cirugía citorreductora primaria o secundaria comunicó cifras de morbilidad y mortalidad perioperatoria del 15% y 5% por ciento respectivamente con una mediana de supervivencia de 1,8 años. Los pacientes sometidos a esplenectomía deben ser sometidos a vacunaciones periódicas para gérmenes encapsulados además de la quimioterapia adyuvante.

En muy raras ocasiones, la enfermedad hepática está presente afectando sólo a un segmento o un lóbulo hepático. En casos excepcionales se contempla la hepatectomía para alcanzar una citorreducción óptima¹⁵⁵.

La región diafragmática es el segundo obstáculo más importante, tras el hilio hepático, para conseguir una citorreducción óptima¹⁶³⁻¹⁶⁵. Se han descrito tasas de afectación diafragmática del 42% de casos en los que la enfermedad está limitada en la pelvis y hasta en un 71% de los casos en los que hay enfermedad extrapélvica no diafragmática¹⁶⁵. La

realización de peritonectomías diafragmáticas se ha relacionado con la aparición de complicaciones postoperatorias. El derrame pleural ocurre en más del 50% de los pacientes y alrededor de un 15% de precisarán para su resolución de la realización de toracocentesis evacuadora o la colocación de un tubo de drenaje pleural. Generalmente no está recomendada la utilización de un drenaje pleural profiláctico¹⁶⁶. Aletti et al¹⁶⁷, en 181 pacientes con tumor que involucraba el diafragma demostró una mejora significativa de la supervivencia global de cinco años en pacientes en las que se hacía una citorreducción óptima del diafragma en comparación con las pacientes en las pacientes sin citorreducción de este área (53% frente a 15 %).

La resección de uréter o vejiga de la orina es necesaria en hasta un 5% de las pacientes intervenidas. Tras la resección del uréter, la técnica utilizada para la restauración del flujo urinario dependerá de múltiples factores: el grado funcional de ambos riñones, la altura a la que el uréter se encuentra comprometido, las características anatómicas del uréter contralateral y el grado de afectación de la vejiga de la orina. Cuando la lesión ureteral se encuentra por debajo del cruce del uréter con la arteria iliaca común, existen numerosas alternativas para la resolución de la continuidad del flujo urinario. La reparación simple no siempre es posible y a menudo es necesario el reimplante a vejiga con o sin flap vesical (Boari), protegiendo temporalmente la anastomosis ureterovesical con un catéter “doble j”. La interposición de un asa de intestino delgado, construyendo una neovejiga de la orina, es preferible en pacientes en los que además del uréter se asocia una resección extensa de la vejiga de la orina o existe riesgo de microvejiga por el volumen resecado de la misma. La transureteroureterostomía o cruce ureteral¹⁶⁸, es una opción válida en lesiones ureterales por encima de la arteria iliaca común o en pacientes con radioterapia pélvica previa. Su uso en pacientes con afectación pélvica unilateral puede evitar una exenteración pélvica completa. Entre los factores de riesgo para presentar compromiso tumoral del tracto urinario inferior se han descrito la presencia de una intensa afectación tumoral en la pelvis y el haber sido sometidas a cirugía

pélvica previamente, lo que habría determinando una diseminación tumoral al retroperitoneo.

Otra controversia clásica, es el papel que presenta la linfadenectomía pélvica y paraaórtica en la cirugía del carcinoma de ovario avanzado. Dos grandes ensayos aleatorios han evaluado esta cuestión y no mostraron una ventaja de supervivencia estadísticamente significativa con linfadenectomía^{169,170}. En el estudio de Panicci et al¹⁶⁹ se asignó aleatoriamente a 427 mujeres con cancer de ovario en estadios IIIB-IV a someterse a una linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática o la resección aislada de los ganglios voluminosos solamente. Las tasas de supervivencia a cinco años no fueron significativamente diferentes para los dos grupos (48,4% frente a 47%), sin embargo, la linfadenectomía sistemática se asoció con un aumento entre 5-7 meses en la supervivencia libre de progresión. El estudio de Maggioni et al¹⁷⁰ asignó aleatoriamente a 268 mujeres con cancer de ovario en estadios I-II. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la supervivencia de cinco años (84,2% frente a 81,3%) o la supervivencia libre de enfermedad a los cinco años (78,3% frente a 71,3%), con conclusiones similares al estudio de Panicci. En ambos estudios, el grupo que incluía la linfadenectomía sistemática presentaron mayores tiempos postoperatorios, pérdidas sanguíneas y mayores tasas de transfusión de hemoderivados.

2.2.4.1.2 CIRUGÍA DE INTERVALO “DEBULKING”.

La disertación en este apartado va íntimamente relacionada con el valor de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con carcinoma de ovario avanzado. La cirugía citorreductora primaria se considera el estándar terapéutico en el tratamiento quirúrgico del carcinoma de ovario. Sin embargo, ésta no siempre es posible, bien por la extensión de

la enfermedad, que la hace irresecable, bien porque características de la paciente contraindican una cirugía de alto riesgo por su agresividad.

En este sentido, son escasos los datos procedentes de estudios prospectivos randomizados y bien diseñados que evalúen el verdadero papel de la cirugía de intervalo en pacientes con carcinoma de ovario avanzado. Actualmente se acepta que la cirugía de intervalo tampoco mejora los resultados en mujeres con enfermedad residual superior a 1 cm de diámetro tras la cirugía, que sigue siendo la piedra angular pronóstica en estas pacientes¹⁷¹⁻¹⁷³.

Es muy importante considerar los criterios que deberían utilizarse a la hora de definir a las pacientes que se beneficiarían del uso de este enfoque terapéutico. Referente a las pruebas de imagen preoperatorias, el trabajo de Nelson et al¹⁷⁴ demostró que el valor predictivo de un resultado positivo en el TAC era sólo del 67% (valor subóptimo). Bristow et al¹⁷⁵ desarrolló un índice que fue capaz de predecir correctamente la probabilidad de una citorreducción quirúrgica óptima (<1cm) (5), con una especificidad del 80%. Referente a la aproximación quirúrgica, Ansquer et al¹⁷⁶ y Vergote et al¹⁷⁷ proponen una laparoscopia y en ciertas situaciones una laparotomía exploradora. La valoración quirúrgica permite establecer de forma sencilla un diagnóstico histológico y orienta mejor que las pruebas de imagen sobre la verdadera extensión de la enfermedad.

Numerosos trabajos^{178,179} han comunicado que la quimioterapia neoadyuvante permite reducir las pérdidas hemáticas intraoperatorias (y por tanto reducen la necesidad de transfusión de hemoderivados), genera cirugías con menores tiempos quirúrgicos y menores estancias hospitalarias cuando son comparadas con las pacientes tratadas de forma convencional. El estudio de Hegazy et al¹⁷⁸ no mostró aún así menores tasas de morbimortalidad y los resultados en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y global fueron similares. Otra ventaja potencial de este enfoque es evitar una cirugía en las mujeres resistentes con progresión a

pesar de la quimioterapia, donde ni siquiera una citorreducción agresiva tendría repercusión en el devenir de su enfermedad¹⁸⁰.

Los resultados del meta-análisis de Bristow y Chi¹⁸¹, que incluyeron a 835 pacientes, mostraron inicialmente peores resultados en aquellas sometidas a quimioterapia neoadyuvante en comparación con la cirugía citorreductora primaria. Sin embargo este estudio fue muy criticado porque las pacientes con neoadyuvancia eran pacientes con enfermedad más avanzada y recibieron con menos frecuencia que en el grupo de cirugía primaria paclitaxel en el esquema terapéutico quimioterápico. Otro meta-análisis posterior, de Kang et al¹⁸² que incluyó a 21 ensayos aleatorizados, no mostró diferencias significativas en cuanto a la supervivencia y además apoyó el hecho de que la quimioterapia sistémica neoadyuvante favorecía la realización de una cirugía óptima.

Recientemente, ha sido publicado un estudio prospectivo y randomizado por Vergote et al¹⁸³, del EORTC, en el que se aleatorizó a 670 pacientes con carcinoma de ovario IIIC-IV en 2 brazos de tratamiento: cirugía primaria o cirugía tras quimioterapia sistémica neoadyuvante. La tasa de citorreducción óptima fue del 41,6% en las pacientes incluidas en el grupo de citorreducción primaria y del 80,6% en las pacientes tras neoadyuvancia. La morbimortalidad fue mayor en el grupo de citorreducción primaria. La resección completa de toda la enfermedad macroscópica (en la cirugía primaria o de intervalo) una vez más fue la variable independiente en la predicción de la supervivencia global más importante. Con una mediana de seguimiento de 4,7 años, la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 12 meses en ambos grupos con una supervivencia global de 29 y 30 meses respectivamente. Sin embargo, a tenor de estos resultados, la conclusión fue que la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo no podía considerarse inferior a la cirugía reductora primaria seguida de quimioterapia adyuvante como opción terapéutica. Sin embargo, hemos de tomar con cautela estos resultados pues solamente en un 41% de las

pacientes que formaron parte del grupo de cirugía primaria se pudo alcanzar una citorreducción óptima y la mediana de la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global fueron inferiores a las observadas en otros ensayos clínicos realizados en pacientes con cirugía inicial y quimioterapia sistémica.

2.2.4.1.3 CIRUGÍA DE RESCATE

El manejo de las pacientes con cirugía de entrada subóptima es actualmente un escenario complejo en el manejo del carcinoma de ovario avanzado. No está claro si podemos mejorar el pronóstico de estas pacientes tras quimioterapia sistémica seguida de un nuevo intento de cirugía citoreductora. Este problema se ha abordado en tres ensayos aleatorizados, dos de los cuales no pudieron demostrar este beneficio^{171,172,184}.

En el ensayo de Van der Burg et al¹⁷¹, llevado a cabo por el EORTC, 319 mujeres con carcinoma de ovario IIB-IV y con enfermedad residual mayor de 1 cm de diámetro después de una cirugía primaria, fueron asignados aleatoriamente en dos grupos: un grupo recibió 6 ciclos de quimioterapia sistémica con ciclofosfamida + cisplatino, sin cirugía y el otro grupo recibió tres ciclos de la misma quimioterapia seguido de citorreducción quirúrgica seguido de otros tres ciclos más de quimioterapia. En comparación con el grupo que recibió sólo quimioterapia, las mujeres que se sometieron a una nueva cirugía tuvieron una supervivencia libre de enfermedad significativamente más prolongada (26 meses versus 20 meses). En este estudio, las posibilidades de fallecer por el tumor se vieron reducidas un 49%.

En otro ensayo similar de Rose et al¹⁷², del GOG (GOG 152), 550 mujeres con citorreducción subóptima en estadio III-IV recibieron tres

ciclos de paclitaxel + cisplatino y luego se asignaron aleatoriamente para ser sometidas o no a cirugía. Ese hecho no se asoció con una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (12,5 frente a 12,7 meses), la supervivencia global (36,2 frente a 35,7 meses) ni la calidad de vida.

Entre las diferencias encontradas entre estos 2 estudios destacan el hecho de que muchos de los procedimientos realizados en segunda instancia fueron realizados en el ensayo del EORTC por cirujanos oncólogos expertos diferentes a los cirujanos que habían realizado la primera cirugía. Además, las pautas de quimioterapia eran diferentes (ciclofosfamida + cisplatino vs. paclitaxel + cisplatino).

Posteriormente, otra revisión sistemática¹⁸⁶ evaluó estos tres ensayos aleatorios y seis estudios no aleatorios basados en el esquema que contemplaba la citorreducción quirúrgica tras quimioterapia sistémica después de una cirugía inicial subóptima. Las mujeres con citorreducciones subóptimas que posteriormente se sometieron a la quimioterapia y a una citorreducción de rescate tuvieron tasas de supervivencia que fueron inferiores a las de las mujeres que se sometieron a una primera cirugía óptima seguida de quimioterapia adyuvante. Aunque éste es un hallazgo obvio, esta revisión sistemática no encontró ningún beneficio a la hora de someter o no a las pacientes a una nueva intervención.

Una lectura entre líneas nos permite concluir que la cirugía de rescate tras quimioterapia sistémica tras una cirugía primaria subóptima puede mejorar los resultados cuando la cirugía primaria fue realizada por grupos no expertos en cirugía oncológica y la cirugía de rescate es realizada por grupos expertos.

2.2.4.1.4 CIRUGÍA DE LAS RECURRENCIAS

Al igual que en la citorreducción primaria, el patrón oro para conseguir mejores resultados en pacientes con carcinoma de ovario recurrente es la cirugía óptima sin residuo tumoral al final de la misma¹⁸⁷⁻¹⁹⁰. La posibilidad de realizar una cirugía completa de la enfermedad recurrente es tan importante que supone prolongar la supervivencia (16 a 61 meses en pacientes con resección óptima de la enfermedad) frente al no hacerlo (supervivencias <30 meses). La mayoría de las recurrencias del cáncer de ovario se encuentran dentro del abdomen y por tanto, potencialmente susceptibles de resección quirúrgica. Sin embargo, el beneficio de la citorreducción secundaria en mujeres con recurrencia documentada no está claro todavía, debido a la falta de grandes ensayos aleatorizados que exploren esta cuestión¹⁹¹. El intervalo libre de enfermedad, previo a plantear cualquier nueva indicación quirúrgica en estas pacientes es fundamental. Aquellas con un intervalo libre de enfermedad corto (<6 meses), consideradas estas como resistentes al platino, presentan un mal pronóstico. Los mejores resultados en estas pacientes con recurrencias de su enfermedad se encuentran¹⁹²⁻¹⁹⁷: intervalo libre de enfermedad > 12 meses, buena situación funcional, recurrencia local de la enfermedad y la posibilidad de realizar una citorreducción óptima de la enfermedad en el acto quirúrgico.

Durante la evaluación en este escenario de la enfermedad es igualmente complejo predecir si será posible lograr citorreducción óptima o no. El ensayo DESKTOP OVAR¹⁹⁸ (Descriptive Evaluation of preoperative Selection KriTeria for OPerability in recurrent OVARian cancer) sobre 276 pacientes, estudió los factores que estaban asociados con una cirugía exitosa, siendo estos: buen performance status, estadios iniciales de la FIGO al diagnóstico primario, la realización de una citorreducción óptima durante la primera cirugía y la ausencia de ascitis. Cuando se cumplían estos criterios casi un 80% de las pacientes podían

ser sometidas a una cirugía con éxito. En la evaluación preoperatoria, una laparoscopia diagnóstica y la PET-TAC^{199,200}, además de los métodos convencionales de diagnóstico son de utilidad.

Los procedimientos quirúrgicos asociados durante la cirugía de las recidivas en cáncer de ovario pueden ser igual o más complejos que durante la cirugía inicial del mismo. La realización de resecciones hepáticas puede ser necesaria en estas pacientes. Los estudios publicados en la literatura comunican supervivencias variables entre 27 y 98 meses tras la resección hepática en pacientes con recidiva del cáncer de ovario²⁰¹⁻²⁰³.

La implicación del intestino delgado es común en este tipo de pacientes. Un estudio comunicó una tasa de afectación del intestino delgado y grueso del 42 y 49% respectivamente al analizar las autopsias de pacientes fallecidas como consecuencia de la evolución natural del carcinoma de ovario²⁰⁴. La cirugía en pacientes con obstrucción intestinal tiene un papel fundamentalmente paliativo, y se asocia con altos índices de morbilidad y mortalidad postoperatoria²⁰⁵ además de una alta tasa de fracaso quirúrgico²⁰⁶ especialmente en pacientes en las que se ha administrado radioterapia pélvica.

Por último, el papel de la citorreducción terciaria es todavía más controvertido. Hay escasos datos sobre el tratamiento quirúrgico de la enfermedad recurrente después de la cirugía citorreductora secundaria²⁰⁷⁻²⁰⁹. No obstante es posible prolongar supervivencias²¹⁰. La selección de candidatos adecuados para este enfoque, así como los riesgos y beneficios de la cirugía en comparación con las terapias alternativas no han sido definidos.

2.2.4.1.5 “SECOND LOOK” EN CÁNCER DE OVARIO

En sentido estricto, el término “second look” debe reservarse para aquella cirugía que tiene por objeto la reexploración de la cavidad peritoneal en mujeres intervenidas de carcinoma de ovario y sometidas a quimioterapia sistémica adyuvante en las que no existen evidencias clínicas, serológicas ni en las pruebas de imagen que hagan sospechar la presencia de enfermedad peritoneal²¹¹. No obstante, este término se ha utilizado indiscriminadamente para describir otras situaciones clínicas (cirugía de rescate, cirugía de intervalo, cirugía de las recurrencias, etc.).

Los procedimientos de “second look” se introdujeron inicialmente para establecer un punto y final en el número de ciclos de quimioterapia administrada a las mujeres con una aparente respuesta clínica completa. La exploración directa de la cavidad peritoneal suple los defectos de las pruebas de imagen y la monitorización sérica del marcador Ca 125²¹². Esta exploración quirúrgica demuestra la presencia de enfermedad residual en más del 50% de los casos en los que existe una evidente respuesta clínica al tratamiento con quimioterapia sistémica, pero estos resultados dependen fundamentalmente del estadio tumoral al diagnóstico y el volumen de enfermedad residual tras el procedimiento quirúrgico. Es evidente que el hallazgo de enfermedad peritoneal durante la cirugía de “second look” determina un peor pronóstico. Entre las mujeres sin enfermedad objetivable durante esta laparotomía, la supervivencia a cinco años oscila entre el 69-85%²¹³⁻²¹⁷ frente muy superior a las mujeres con enfermedad residual macroscópica^{211,218-221}. El 80% de las mujeres con enfermedad residual detectada en cirugía de revisión fallecen en los 36 meses posteriores al procedimiento de “second look”²¹². Por otro lado, hasta un 50% de las mujeres en las que no se encuentra enfermedad durante este procedimiento, presentan enfermedad residual durante el seguimiento^{216,221}.

A tenor de los resultados expuestos, podemos decir que la cirugía de “second look” proporciona información de carácter pronóstico, pero no existen argumentos para afirmar que se modifique el curso de la enfermedad.

En el estudio GOG 158^{222,223}, con más de 800 mujeres con carcinoma de ovario en estadio III, sometidas a una citorreducción óptima y seis ciclos de cisplatino o carboplatino y Paclitaxel, las pacientes podían elegir si querían someterse a una cirugía de “second look” o no. Aquellas que decidían someterse al “second look” y el resultado era negativo, fueron seguidas sin ningún tratamiento adicional, mientras que en las pacientes con enfermedad residual fueron sometidas a nueva citorreducción máxima y quimioterapia sistémica adicional hasta la progresión de la enfermedad. Este estudio comunicó idénticas tasas de supervivencia tanto libre de enfermedad como global.

Actualmente, la cirugía de “second look” no se realiza fuera del ámbito de un ensayo clínico²²⁴, ya que no ha demostrado un claro beneficio en la supervivencia incluso en las pacientes sin hallazgos durante la misma. Referente al marco de un ensayo clínico, las candidatas mas apropiadas para ser sometidas a un “second look” serían aquellas pacientes clínica y radiológicamente libres de la enfermedad y con niveles del marcador Ca 125 normales, siempre en el contexto de una evaluación más concienzuda de la respuesta de la enfermedad al tratamiento evaluado.

2.2.4.2 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

2.2.4.2.1 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE

El enfoque terapéutico quimioterápico depende en gran medida del estadio de la enfermedad en la que se diagnostica a la paciente. No obstante actualmente el tratamiento estándar aceptado tras la máxima citorreducción quirúrgica es la combinación de taxanos y platinos²²⁵. La terapia sistémica puede obviarse únicamente en pacientes con tumores bien diferenciados (G1) en estadios I de la enfermedad²²⁶.

En la década de los 80, el estándar terapéutico aceptado se basaba en la combinación de ciclofosfamida y doxorubicina²²⁷. La aparición de compuestos derivados del platino, ha supuesto un antes y un después en la quimioterapia sistémica en el cáncer de ovario. El estudio de Omura et al²²⁸, del GOG, asignó aleatoriamente a las pacientes con carcinoma de ovario a ser tratadas con ciclofosfamida-doxorubicina con o sin cisplatino. Añadir el cisplatino supuso la obtención de mejoras significativas en la tasa de respuesta completa (51% frente al 26%) y supervivencias libres de progresión (13 frente a 8 meses). Resultados similares fueron observados en otros ensayos en los que la asociación de cisplatino a la quimioterapia alquilante mejoró la supervivencia libre de enfermedad²²⁹. Como resultado, el régimen de tres fármacos de ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino se convirtió en la pauta estándar a finales de la década de los 80. Posteriormente, debido a las altas tasas de toxicidad relacionadas con la doxorubicina sin claros beneficios en la supervivencia libre de enfermedad²³⁰, la combinación de ciclofosfamida y platinos se convirtió en el tratamiento de primera línea en los inicios de la década de los 90. Sin embargo, a pesar de la mejora en las tasas de respuesta y del intervalo libre de enfermedad, no se pudo establecer un claro beneficio en la supervivencia global al suprimir la doxorubicina, probablemente porque en casi todos los ensayos aleatorios, la quimioterapia con platino se ofreció a las mujeres en los grupos sin platino en el momento de la recaída^{227,229}.

Sin embargo, los resultados a largo plazo resultantes de la combinación de platinos y ciclofosfamida seguían siendo pobres, por lo que a mediados de los 90 los ensayos con platinos comenzaron a contemplar también a los taxanos, como el paclitaxel. La dosis óptima de paclitaxel en combinación con carboplatino fue estudiada directamente en un ensayo italiano en el que 502 pacientes no tratados previamente fueron asignados al azar a seis ciclos de carboplatino con paclitaxel²³¹. No hubo diferencias significativas en la tasa de respuesta y en la supervivencia libre de enfermedad entre los grupos que recibieron diferentes dosis de paclitaxel. Sin embargo, el perfil de toxicidad (en particular el grado de neurotoxicidad) favoreció significativamente el uso de una dosis más baja. Numerosos estudios han perseguido demostrar qué dosis, tiempo de infusión y cronología de administración son más óptimas en la aplicación de paclitaxel.

Varios ensayos aleatorizados han comparado cisplatino, carboplatino con paclitaxel versus cisplatino y ciclofosfamida, cisplatino como agente único, o paclitaxel como agente único²³²⁻²³⁶. El ensayo GOG 111 trató de comparar la pauta de quimioterapia basada en seis ciclos de cisplatino (75 mg/m²) y paclitaxel (135 mg/m² durante 24 horas) frente al régimen estándar basado en cisplatino (75 mg/m²) más ciclofosfamida (750 mg/m²) en pacientes con carcinoma de ovario avanzado (estadio IV o pacientes en estadio III con citorreducción subóptima)²³². El régimen de que contenía paclitaxel se asoció con mejoras significativas en la tasa de respuesta global (73% frente a 60%), mediana de la supervivencia libre de enfermedad (18 meses frente a 13 meses), y supervivencia global (38 meses frente a 24 meses). Después de más de cinco años de seguimiento, el tratamiento con paclitaxel se asoció siempre con una reducción del 28% en el riesgo de progresión y una reducción del 34% en el riesgo de muerte²³⁷.

El estudio ICON-3²³⁵, con 2.074 mujeres en todos los estadios comparó la administración de carboplatino y paclitaxel con dos regímenes de control sin paclitaxel: monoterapia con carboplatino (70%) o ciclofosfamida, doxorubicina

y cisplatino (30%). La supervivencia mediana para la combinación de paclitaxel y carboplatino frente al grupo control fue de 36 meses frente a 35 meses, respectivamente, mientras que la mediana del intervalo libre de enfermedad fue de 17 meses frente a 16 meses, respectivamente. Los autores concluyeron que el carboplatino en monoterapia y la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino eran tan eficaces como el paclitaxel y carboplatino como tratamiento de primera línea. Un análisis posterior de los resultados del ensayo ICON- 2²³⁸ usando un modelo de pronóstico que tiene en cuenta el alcance de la enfermedad residual, la edad, el grado histológico y estadio FIGO, la conclusión de que la curva de supervivencia observada en carboplatino fue en realidad superior a la esperada para la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino.

Varios estudios y un metanálisis han concluido que el cisplatino y carboplatino son terapéuticamente equivalentes. El estudio de Ozols et al²³⁹ en 840 pacientes con estadios III de la enfermedad en las que se obtuvo una citorreducción completa y fueron tratadas con paclitaxel y cisplatino o carboplatino obtuvo tasas de respuesta similares (46% frente a 53%), sin diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad (19,4 meses frente a 20,7 meses) ni la supervivencia global (48,7 meses frente a 57,4 meses). La incidencia de toxicidad gastrointestinal renal entre otras fue mayor en el grupo con cisplatino.

La utilización de docetaxel puede representar una alternativa menos tóxica a paclitaxel. En el estudio SCOTROC²⁴⁰ se asignó aleatoriamente a 1.077 mujeres con estadio IC, III y IV con carboplatino y paclitaxel o docetaxel [72]. Con una mediana de seguimiento de 23 meses, la mediana en el intervalo libre de enfermedad fue de 15 meses en ambos grupos con una supervivencia a los 2 años del 69% frente al 64%. Hubo menos neurotoxicidad grado ≥ 2 , y menos artralgias, mialgias y debilidad de las extremidades en el grupo que contenía docetaxel, aunque docetaxel y carboplatino se asoció con más vómitos, diarrea y reacciones de hipersensibilidad grado 3-4, así como neutropenia (94% frente a 84%), y sus consecuencias (fiebre neutropénica, 11% frente al 2%). La

sustitución de docetaxel por paclitaxel parece pues adecuada en pacientes con neuropatía significativa.

La inclusión de un tercer agente (gemcitabina, doxorubicina, epirubicina, topotecan, el interferón gamma) al binomio carboplatino-paclitaxel ha sido también motivo de estudio en varios ensayos clínicos fase III²⁴¹⁻²⁴⁶ y éstos no han demostrado hasta el momento ningún beneficio en la supervivencia. El fármaco antiangiogénico bevacizumab (Avastin®), un anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF, es un fármaco en el que están puestas muchas expectativas hoy en día en el tratamiento del carcinoma de ovario. La actividad antitumoral de bevacizumab en cáncer de ovario se ha demostrado en ensayos de fase II en mujeres con recidivas de la enfermedad. El beneficio de añadir bevacizumab a la quimioterapia de primera línea es objeto de estudio en el ensayo GOG 218²⁴⁷, en el que 1.873 mujeres con estadio III-IV (citorreducción subóptima o citorreducción óptima pero no completa) han sido asignadas aleatoriamente a recibir carboplatino+paclitaxel con o sin bevacizumab. Un informe preliminar fue presentado en la reunión de 2010 de la ASCO mostró que tras una mediana en el seguimiento de 17,4 meses, la adición de bevacizumab obtuvo unos resultados significativamente superiores en la supervivencia libre de enfermedad (end point principal) en comparación con la terapia estándar. Sin embargo todavía es pronto para sacar conclusiones, fundamentalmente por el reducido número de muertes y la posibilidad de que la terapia de segunda línea pueda ser un sesgo en el análisis de la supervivencia. Un dato a tener en cuenta es que el tratamiento prolongado con bevacizumab es bien tolerado, a pesar de mayores tasas de hipertensión, perforaciones intestinales y dehiscencias anastomóticas descritas con el uso del mismo. Resultados más definidos del GOG218 y los resultados de ICON7²⁴⁸, un segundo gran ensayo aleatorizado para explorar la utilidad del bevacizumab en primera línea, son francamente esperados.

2.2.4.2.2 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL.

2.2.4.2.2.1 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL POSTOPERATORIA.

Debido a la afectación predominante de la cavidad peritoneal del cáncer de ovario, la terapia intraperitoneal directa permite un aumento de la dosis y concentración de fármaco en la cavidad abdominal en comparación con la administración sistémica^{249,250}. La penetración en el tejido tumoral al contacto con citostáticos locales es limitada, y estas modalidades de tratamiento intraperitoneal parecen a priori más adecuadas cuando la enfermedad residual tras la citorreducción de máximo esfuerzo es mínima o microscópica.

El estudio de Zylberberg et al²⁵¹ es el primer ensayo clínico conocido sobre quimioterapia intraperitoneal en el tratamiento inicial del cáncer de ovario epitelial. En el mismo, se asignó al azar a 20 pacientes con estadio III para recibir quimioterapia intravenosa con doxorubicina, fluorouracilo, bleomicina, cisplatino, vinorelbina e ifosfamida o una combinación de doxorubicina, bleomicina, fluorouracilo, cisplatino, vinorelbina, ifosfamida intravenoso y bleomicina, cisplatino, fluorouracilo y doxorubicina intraperitoneal. Ambos grupos recibieron quimioterapia intramuscular de mantenimiento con 12 ciclos mensuales de ifosfamida, fluorouracilo y metotrexato. Diez pacientes fueron asignadas al azar en cada brazo. Los autores describieron un aumento estadísticamente significativo en el número de pacientes vivas y sin enfermedad en el grupo que recibieron quimioterapia intraperitoneal.

Kirmani et al²⁵² asignó al azar a 87 pacientes con enfermedad en estadios IIC-IV para recibir 100 mg/m² de cisplatino intravenoso y 600 mg/m² de ciclofosfamida o 200 mg/m² de cisplatino IP y 350 mg/m² de etopósido. Este ensayo ha sido el único que ha comparado directamente quimioterapia intravenosa pura con intraperitoneal pura. Las curvas de Kaplan-Meier no mostraron una supervivencia global significativamente

mejor en el brazo intravenoso. La supervivencia libre de enfermedad mostró diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embargo sólo 25 pacientes del grupo intravenoso y 21 del grupo intraperitoneal fueron evaluables. Tampoco se detectaron diferencias en la toxicidad sistémica entre el régimen intraperitoneal de dosis alta y el régimen intravenoso de dosis estándar.

El ensayo del North West Oncology Group, comandado por Gadducci et al²⁵³ asignó al azar a 113 pacientes, siendo evaluables finalmente 100 (54 en el brazo intravenoso y 46 en el brazo que contenía la quimioterapia intraperitoneal). En este ensayo la enfermedad residual <2 cm fue considerada como cirugía óptima. Los brazos de quimioterapia incluyeron 50 mg/m² de cisplatino intravenoso o intraperitoneal. Ambos grupos también recibieron 60 mg/m² de epidoxorrubicina intravenosa y 600 mg/m² de ciclofosfamida intravenosa. 20 de las 22 pacientes que no concluyeron el tratamiento previsto pertenecían al brazo de la intraperitoneal. Las medianas de supervivencia tanto libre de enfermedad como global no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Fueron descritos más casos de mielotoxicidad grado 3-4 en el grupo intraperitoneal (52% versus 34%).

El ensayo de Polyzos et al²⁵⁴ incluyó a 90 pacientes con estadios III asignadas al azar para recibir 350 mg/m² de carboplatino intravenoso o intraperitoneal. Ambos grupos también recibieron 600 mg/m² de ciclofosfamida intravenosa. No se encontraron diferencias significativas en el intervalo libre de enfermedad o en la supervivencia global en ambos grupos, incluso después de ajustar la variable “volumen tumoral residual”.

Yen et al²⁵⁵ asignó al azar a 132 pacientes con enfermedad en estadio III para recibir 50 mg/m² de cisplatino intravenoso o 100 mg/m² de cisplatino intraperitoneal. Ambos grupos también recibieron 50 mg/m²

de adriamicina o epirrubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida. No hubo diferencias significativas referentes a la supervivencia

Alberts et al²⁵⁶ coordinó el primer estudio de gran tamaño que incorporó a los investigadores del SWOG y GOG (estudio GOG 104), que asignaron al azar a 654 pacientes a cisplatino IP (100 mg/m²) o cisplatino intravenoso (100 mg/m²) en las pacientes con enfermedad residual de <2 cm. Ambos grupos también recibieron 600 mg/m² de ciclofosfamida intravenosa. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de estudio con respecto a factores pronósticos importantes.

Markman et al²⁵⁷ (estudio GOG 114) asignó al azar a 532 pacientes y comparó un régimen intravenoso de paclitaxel más cisplatino con una combinación experimental de dos ciclos de dosis alta de carboplatino intravenoso seguidos de 6 ciclos de paclitaxel intravenoso más cisplatino intraperitoneal. Las pacientes en el brazo intraperitoneal presentaron una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 28 meses y una mediana de supervivencia global de 63 meses, las cuales fueron superiores a las conseguidas en el brazo de quimioterapia intravenosa .

El ensayo de Armstrong et al²⁵⁸ (GOG172), en el que 429 mujeres con cáncer de ovario en estadio III con reducción óptima fueron aleatorizadas a 2 brazos de tratamiento: brazo estándar, basado en 6 ciclos cada tres semanas de cisplatino y paclitaxel, frente al brazo experimental, con un esquema de quimioterapia basado en 6 ciclos trisemanales de paclitaxel intravenoso (135mg/m² el día 1º), cisplatino intraperitoneal (100 mg/m² el día 2º) y paclitaxel intraperitoneal (60 mg/m² el día 8º). Tras una mediana de seguimiento de 48 meses, la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue superior en el brazo

experimental que incluía la intraperitoneal (23,8 meses frente a 18,3 meses) así como la supervivencia global (65,6 meses frente a 49,7 meses). Los resultados comunicados, superiores con el brazo que incluía la quimioterapia intraperitoneal, fueron obtenidos a pesar de que solamente un 42% de las pacientes pudieron concluir los 6 ciclos de tratamiento intraperitoneal, fundamentalmente por las complicaciones relacionadas con el uso del catéter (infección, obstrucción, fugas), la toxicidad hematológica eventos gastrointestinales y neuropatía. El estudio incluyó un análisis de la calidad de vida, que fue peor en el brazo experimental, que incluía la quimioterapia intraperitoneal. Como resultado de estos datos de supervivencia, el Instituto Nacional del Cáncer Americano emitió una alerta clínica a favor de la terapia de intraperitoneal.

A pesar de lo anteriormente descrito, esta modalidad de quimioterapia intraperitoneal no ha sido ampliamente aceptada por la comunidad oncológica²⁵⁹. Se ha propuesto que la toxicidad elevada podría ser reducida con la sustitución de cisplatino por carboplatino o la eliminación de la dosis de paclitaxel intraperitoneal en el 8º día²⁶⁰. Sin embargo, la eficacia de carboplatino intraperitoneal en esta modalidad no ha sido comparada con la eficacia del cisplatino.

La necesidad de realizar resecciones intestinales en principio no es una contraindicación para esta modalidad de quimioterapia intraperitoneal. Sin embargo, debido a la posibilidad de complicaciones, incluyendo infecciones del catéter, el posicionamiento del catéter de forma diferida ha sido propuesta como alternativa, aunque la paciente tendría que ser sometida a una nueva intervención quirúrgica y las adherencias formadas en el postoperatorio podrían no permitir una difusión diáfana de la solución de citostáticos.

Una proporción de pacientes van a ser sometidas a quimioterapia neoadyuvante antes de una cirugía citorrreductora. El papel que juega la quimioterapia intraperitoneal diferida en estas pacientes es un hecho actualmente controvertido. Existe un estudio en fase II²⁶¹ que incluyó a 62 pacientes en estadios III-IV de la enfermedad sometidas a neoadyuvancia con 3 ciclos de quimioterapia sistémica y cirugía de intervalo. Éstas fueron sometidas a cuatro ciclos más de paclitaxel intravenoso (175 mg/m^2) seguido de carboplatino intraperitoneal el día 1º, y paclitaxel intraperitoneal (60 mg/m^2) en el día 8º. Sólo 18 pacientes completaron el tratamiento previsto. La mediana de supervivencia (calculada desde el principio de la administración del esquema intraperitoneal) en estas 18 pacientes fue de 34 meses (32 meses para toda la cohorte). A pesar de la escasez de datos, las pacientes que se someten a la quimioterapia inicial neoadyuvante y posterior cirugía citorrreductora no deben ser excluidas para recibir quimioterapia intraperitoneal en esta modalidad de aplicación.

2.2.4.2.2.2 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC)

A priori, la utilización de HIPEC tiene un objetivo bien definido²⁶²: el tratamiento de la enfermedad tumoral microscópica en el mismo momento de la intervención quirúrgica, antes de la formación de adherencias, contra la que el cirujano no puede actuar, mediante medidas físicas (calor) y químicas (citostáticos). Sin embargo, no existe en la actualidad ningún estudio prospectivo y randomizado que demuestre que usar HIPEC tras una citorreducción óptima sea superior al no hacerlo en la CP por carcinoma de ovario primario o recurrente. Los trabajos publicados ofrecen una gran heterogeneidad en cuanto a los esquemas utilizados durante la HIPEC. Existen grandes diferencias en varios aspectos cruciales del tratamiento HIPEC en el cáncer de ovario²⁶³, como son: el escenario clínico en el que se indica la HIPEC (cirugía primaria, de intervalo, rescate, recurrencia, pacientes quimiorresistentes etc.), la definición de cirugía óptima utilizada (desde 0 hasta 2 centímetros de residuo tumoral tras la cirugía), el citostático utilizado (paclitaxel, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, doxorubicina, mitomicina C, interferón- α y en sus diferentes combinaciones) las dosis del mismo (así, el cisplatino ha sido utilizado a dosis variables entre 20 y 250 mgr/m²), la temperatura de perfusión (desde 37 hasta 46 °C) y el tiempo de perfusión (desde 30 hasta 120 minutos). Un resumen de los trabajos publicados en la literatura con pacientes diagnosticadas de carcinoma de ovario primario o recurrente sometidas a cirugía y HIPEC quedan resumidos en las Tablas 5 (derivados del platino como fármaco utilizado durante la fase de HIPEC) y 6 (estudios con taxanos como fármaco utilizado durante la HIPEC).

También controvertido es el escenario en el que se indica la cirugía con procedimientos de peritonectomía y HIPEC. La revisión de la Cochrane de Jaaback et al²⁶⁴ sustenta el hecho de que la terapia con

HIPEC podría ser probado como tratamiento inicial del cáncer de ovario dentro de estudios fase III por la presencia de evidencias indirectas en la mejora de los resultados en el mismo.

Existen diversos trabajos que utilizan HIPEC como consolidación. Kim et al²⁶⁵ comunicó en su trabajo con 18 pacientes con carcinoma de ovario estadios Ic-IIIc a los que se sometía a un segundo procedimiento quirúrgico y HIPEC con paclitaxel. La tasa de supervivencia global a los 8 años resultó ser del 84%. En contraste, Pomel et al²⁶⁶ no ha encontrado los resultados favorables con el mismo, al emplear oxaliplatino, verificando la aparición de una tasa inaceptable de hemorragia postoperatoria que desencadenó el cierre prematuro del ensayo.

Un último escenario en el que se ha aplicado HIPEC es tras citorreducción en carcinoma de ovario recurrente, como tratamiento de segunda línea. La influencia de la CRS secundaria (sin HIPEC) sobre los resultados de supervivencia se ha abordado en un número considerable de publicaciones y ha sido recientemente objeto de una revisión sistemática²⁶⁷. Sin embargo, los estudios incluidos en la misma fueron estudios no controlados. Los resultados del estudio AGO-OVAR OP4²⁶⁸ dilucidarán el verdadero impacto de la citorreducción secundaria en recurrencias del cáncer de ovario frente a la quimioterapia sistémica aislada. En este sentido, también puede extraerse conclusiones interesantes del DESKTOP I²⁶⁹ que arroja nuevos conocimientos no sólo sobre el valor de un enfoque quirúrgico agresivo en recaída del cáncer de ovario, sino también en las implicaciones pronósticas de la recaída con carcinomatosis peritoneal. En el análisis se incluyeron 250 pacientes con recurrencias del cáncer de ovario sometidas a cirugía citoreductora (50% de las mismas con carcinomatosis peritoneal). Los autores concluyeron que, aunque la presencia de CP representaba un factor predictivo negativo para conseguir una resección completa de la enfermedad, ésta

no tuvo ningún efecto sobre el pronóstico si la citorreducción era completa. Sin embargo, dos subgrupos de pacientes se deben diferenciar claramente al plantearse un tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de ovario: los pacientes resistentes al platino y las sensibles al mismo. Los datos experimentales sostienen que una sinergia importante entre la citotoxicidad y el calor se puede lograr en líneas celulares resistentes a cisplatino con respecto al platino²⁷⁰. En base a este dato favorable en pruebas in vitro los investigadores del National Cancer Institute de Milán²⁷¹ puso en marcha un ensayo clínico de fase III con citorreducción y HIPEC en pacientes con recurrencias resistentes al platino. Los pocos pacientes que fueron reclutados presentaron altas tasas de morbilidad y el ensayo fue cerrado prematuramente debido al escaso reclutamiento. Los pacientes con recurrencias sensibles al platino han sido considerados como el mejor escenario clínico para probar la terapia combinada²⁷², aunque podría no obstante argumentarse que los mejores resultados obtenidos son atribuibles más que al procedimiento en si de cirugía + HIPEC a la biología tumoral favorable de las pacientes incluidas.

De acuerdo con el consenso alcanzado en el 5th Workshop alcanzado en Milán en 2006, el procedimiento puede ser empleado en todos los escenarios descritos (tratamiento primario, citorreducción de intervalo, citorreducción secundaria, el tratamiento de rescate), con las consideraciones oportunas en las pacientes con recaídas resistentes al platino²⁷³. Los estudios publicados desde entonces, no permiten otra conclusión distinta a la establecida por la este consenso de 2006.

Tabla 5. Estudios publicados en la literatura en los que se utilizaron derivados del platino solos o en combinación durante la HIPEC.

AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN	ESCENARIO CLÍNICO	n	FÁRMACO	DOSIS	TIEMPO HIPEC	TEMPERATURA
Cavaliere et al ²⁷⁴ (2000)	Recurrente-persistente	20	Cisplatino	25 mg/m ² /l	90	41.5-42.5
Deraco et al ²⁷⁵ (2001)	Recurrente-persistente	27	Cisplatino	25 mg/m ² /l	60	42.5
Panteix et al ²⁷⁶ (2002)	Recurrente	16	Cisplatino	60/80/100 mg	90	41-43
Chatzigeorgiu et al ²⁷⁷ (2003)	Recurrente-persistente	20	Cisplatino	50-70/mg/m ²	120	39-40
Zanon et al ²⁷⁸ (2004)	Recurrente-persistente	30	Cisplatino	100-150 mg/m ²	60	41.5-42.5
Piso et al ²⁷⁹ (2004)	Primario-recurrente	19*	Cisplatino o Mitoxantrona	75 mg/m ² , 15 mg/m ² /l	90	41.5
Ryu et al ²⁸⁰ (2004)	Intervalo-second look	57	Carbolatino-Interferon α	350 mg/m ² -5 millones UI/m ²	90	43-44
Gori et al ²⁸¹ (2005)	Second Look	32	Cisplatino	100 mg/m ²	60	41-43
Rasplagliesi et al ²⁸² (2006)	Recurrente-persistente	40	Cisplatino-MitoC o Cisplatino-Doxorrubicina	25/3.3 mg/m ² /L 43/15.25 mg L	No especificado	42.5
Lentz et al ²⁸³ (2007)	Primario-second Look	17	Carboplatino	400-1200	90	39-43
Cotte et al ²⁸⁴ (2007)	Primario-recurrente/persistente	81	Cisplatino	20 mg/m ²	90	44-46 (t° de infusión)
Bae et al ²⁸⁵ (2007)	Consolidación-rescate	96*	Paclitaxel o carboplatino	175mg/m ² (Paclitaxel) o 350mg/m ² (carboplatino)	90	43-44
Helm et al ²⁸⁶ (2008)	Recurrente-persistente	18	Cisplatino o Mito C	100 mg/m ² o 40 mg/m ²	90	42-43
Di Giorgio et al ²⁸⁷ (2008)	Primario, intervalo, second look, recurrente	45	Cisplatino	75 mg/m ²	60	41-43
Guardiola et al ²⁸⁸ (2009)	Primario-intervalo	47	Cisplatino	90 mg/m ²	120	37
Fagotti et al ²⁸⁹ (2009)	Recurrente	25	Oxaliplatino	460mg/m ²	30	42
Bereder et al ²⁹⁰ (2009)	Intervalo, recurrente-persistente	246	Cisplatino±Doxorrubicina o Mito C	¿?	90	43
Pavlov et al ²⁹¹ (2009)	Primario-recurrente	56	Doxorrubicina + Cisplatino	0.1 mgr/kg (Doxorrubicina) + 15 mgrs/m ² (Cisplatino)	120	40
Lim et al ²⁹² (2009)	Primario, intervalo	30	Cisplatino	75 mg/m ²	90	41.5
Ceelen et al ²⁹³ (2009)	Recurrente	42	Cisplatino u Oxaliplatino	100-250 mg/m ² , 460 mg/m ² (oxali)	90, 30(oxali)	40.5-41
Carrabin et al ²⁹⁴ (2010)	Intervalo,recurrente	22	Oxaliplatino	460mg/m ²	30	41-43

AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN	ESCENARIO CLÍNICO	n	FÁRMACO	DOSIS	TIEMPO HIPEC	TEMPERATURA
Roviello et al ²⁹⁵ (2010)	Primario, Intervalo, recurrente.	53	Cisplatino-Mito C	100 mg/m ² -15 mg/m ²	60	41-43
Pomel et al ²⁹⁶ (2010)	Intervalo, second look	31	Oxaliplatino	460 mg/m ²	30	42-44
Frenel et al ²⁹⁷ (2011)	Recurrente	31	Oxaliplatino	460 mg/m ²	30	41-43
Deraco et al ²⁹⁸ (2011)	Primario	26	Cisplatino y Doxorubicina	40 y 15 mgr/l	90	42.5
Parson et al ²⁹⁹ (2011)	Primario	51	Carboplatino, mitomicina C	1000 mgr, 30 mgr (medianas)	60-120	41-42
Fagotti et al ³⁰⁰ (2011)	Recurrente	41**	Oxaliplatino	460mg/m ²	30	42

*22 pacientes fueron tratados con paclitaxel, 45 pacientes con carboplatino y 29 controles sin HIPEC

** 25 pacientes previamente publicados en la referencia 22

Tabla 6. Estudios publicados en la literatura en los que se utilizaron taxanos durante la HIPEC.

AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN	ESCENARIO CLÍNICO	N	FÁRMACO	DOSIS	TIEMPO HIPEC	TEMPERATURA
Rufian et al ³⁰¹ (2006)	Primario-recurrente	33	Paclitaxel	60mg/m ²	60	41-43
Bae et al ²⁸⁵ (2007)	Consolidación-rescate	96*	Paclitaxel o carboplatino	175mg/m ² (Paclitaxel) o 350mg/m ² (carboplatino)	90	43-44
De Bree et al ³⁰² (2008)	Recurrente-persistente	19	Docetaxel	75 mg/m ²	41-43	No se especifica
Muñoz-Casares et al ³⁰³ (2009)	Recurrente	26**	Paclitaxel	60mg/m ²	60	41-43
Kim et al ²⁶⁵ (2010)	Consolidación	43***	Paclitaxel	175mg/m ²	90	43-44
Cascales Campos et al ³⁰⁴ (2011)	Primario-intervalo-recurrente	46	Paclitaxel	60mg/m ²	60	41-42

*22 pacientes fueron tratados con paclitaxel, 45 pacientes con carboplatino y 29 controles sin HIPEC

**12 pacientes sin HIPEC, estableciéndose como grupo control

*** 24 pacientes sin HIPEC, estableciéndose como grupo control

La combinación de quimioterapia sistémica e intraperitoneal neoadyuvante y posterior cirugía citorreductora y HIPEC ha sido comunicada por Muñoz Casares et al⁸⁹ con aceptables resultados preliminares. En su estudio piloto con 10 pacientes, 5 pacientes recibieron paclitaxel semanal en monoterapia por vía intraperitoneal (60 mg/m², 10 ciclos), y otros cinco pacientes recibieron además carboplatino por vía intravenosa cada 21 días (AUC 6, 4 ciclos) antes de la cirugía. La presencia de dolor abdominal moderado fue el efecto adverso más frecuente. Tras la quimioterapia en régimen combinado se objetivó una caída del índice de carcinomatosis peritoneal y el marcador tumoral Ca 125, obteniéndose una citorreducción CC-0 en todos los pacientes con el esquema combinado. La principal desventaja del estudio es el bajo número de pacientes incluidos y el corto seguimiento establecido, pero abre una ventana a la administración cíclica de quimioterapia intraperitoneal sin los problemas de adherencias que se establecen tras cirugías extensas.

2.2.4.2.3 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA PRECOZ (EPIC)

En contraste con otras neoplasias intraabdominales, la administración de quimioterapia intraperitoneal en los primeros 5 días del postoperatorio en las pacientes con cáncer de ovario no se ha establecido como procedimiento común, fundamentalmente debido a los buenos resultados que la quimioterapia adyuvante profesa. En relación a lo publicado en la literatura en pacientes sometidas a cirugía citorreductora e HIPEC, con posterior administración de EPIC, Hadi et al³⁰⁵ publicó una serie de pacientes que incluía 60 pacientes de diferentes etiologías, 6 de ellas con cáncer de ovario, en las que se administraba una pauta EPIC de 650 mg/m² basada de 5-fluoruracilo tras citorreducción e HIPEC con mitomicina C o cisplatino.

En el estudio de Piso et al²⁷⁹, con 19 pacientes, 11 fueron sometidos a una pauta EPIC durante los primeros 5 días del postoperatorio con cisplatino o mitoxantrona. Kecmanovic et al³⁰⁶ utilizó una pauta de 15 mg/m² de cisplatino en EPIC tras cirugía y HIPEC con adriamicina en una serie de 11 pacientes.

El estudio de Pavlov et al²⁹¹, incluyó a 56 pacientes con HIPEC y EPIC tras citorreducción en cáncer de ovario. Los pacientes eran sometidos a una sesión de HIPEC con doxorubicina (0.1 mgr/kg) y cisplatino (15 mgr/m²) mediante técnica cerrada. Tras la cirugía, los drenajes eran posicionados de tal forma que en el postoperatorio inmediato pudieran servir de entrada a una solución de quimioterapia intraperitoneal (EPIC) durante 5 días utilizando cisplatino (15 mgr/m² hasta una dosis máxima de 30 mgr/día). La solución era calentada y se mantenía una temperatura de 40 grados dentro de la cavidad peritoneal. El autor comunicó una morbilidad del 17.8%, con solamente una fuga anastomótica y una mortalidad del 1.8%, secundaria a un ictus cerebral.

Sugarbaker³⁰⁷ ha propuesto una combinación de HIPEC con paclitaxel intraperitoneal en los primeros 5 días del postoperatorio (20-40 mg/m²/día), con el objetivo de consolidar la vía intraperitoneal en cáncer de ovario, especialmente por la muy favorable área bajo la curva en administración intraperitoneal y la relación entre la penetración del fármaco³⁰⁸ (de hasta a 80 capas de células). Mohamed et al³⁰⁹ comunicó el uso de paclitaxel diluido en solución hetastarch al 6% frente a la solución salina convencional. El alto peso molecular de la primera, mejoraba la exposición del fármaco en las superficies peritoneales sin aumentar la toxicidad sistémica al mismo. Estudios prospectivos y randomizados pueden aclarar esta cuestión.

2.2.5 MORBIMORTALIDAD TRAS CIRUGÍA E HIPEC

La realización de procedimientos complejos en cirugía oncológica debe tener en cuenta la morbilidad y mortalidad del procedimiento. La presencia de complicaciones postoperatorias graves, que irremediamente conduce a un retraso en la administración del tratamiento adyuvante sistémico postoperatorio, está a priori en contra del objetivo oncológico de mejorar la supervivencia. El trabajo de Aletti et al³¹⁰ evaluó retrospectivamente los datos referentes a 218 pacientes con cáncer de ovario en estadios IC-IIIC. El tiempo medio desde la cirugía hasta el inicio de la quimioterapia sistémica fue de 26 días (rango de 7-79 días). Este factor no se relacionó con la supervivencia global en las pacientes incluidas en el estudio por lo que se concluyó que en base a este aspecto no deberían infravalorarse los procedimientos más agresivos en el tratamiento del cáncer de ovario a pesar de que llevaran asociados mayores tasas de morbilidad operatoria.

Tras citorreducción e HIPEC, a las complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico (íleo paralítico, dehiscencia anastomótica, fístulas, infecciones, sangrado postoperatorio, derrame pleural, etc.), hay que sumar las derivadas de la toxicidad atribuible al citostático utilizado durante la HIPEC (hematológicas y renales fundamentalmente).

La citorreducción e HIPEC en las pacientes con carcinomatosis peritoneal ovárica está gravada con tasas de morbilidad global situadas entre el 20% y el 66%, con una mortalidad variable entre el 0% y el 12%^{265,275,277-280,282,284,285,287-298,300,301,303,304}. En la Tabla 7 quedan reflejadas las tasas de morbilidad y mortalidad postoperatorias descritas en las principales publicaciones aparecidas en la literatura en pacientes con carcinoma de ovario primario y recurrente sometidas a cirugía con procedimientos de peritonectomía e HIPEC.

Las complicaciones más frecuentes son las derivadas del procedimiento quirúrgico³⁰⁴. No obstante tasas de toxicidad sistémica han sido comunicadas con una incidencia del 4-27%, y se presentan preferentemente entre las publicaciones que incluyen derivados del platino^{275,277-280,282,284,285,287-298,300} como fármaco utilizado durante la fase de HIPEC. En el estudio de Raspagliesi et al²⁸², un 17% de las 40 pacientes

incluidas en el estudio desarrollaron toxicidad sistémica, a expensas de toxicidad hematológica grado II (3 pacientes), toxicidad renal (2 pacientes) y toxicidad gastrointestinal (2 pacientes). Bae et al²⁸⁵ puso de manifiesto la presencia de trombocitopenia hasta en 12 de los 45 pacientes del grupo HIPEC en las que se utilizó carboplatino, complicación que se resolvía espontáneamente en las primeras 2 semanas del postoperatorio. En este estudio pone de manifiesto la ausencia de complicaciones hematológicas en el grupo de 22 pacientes tratados con paclitaxel. También en el estudio de Roviello et al²⁹⁵, la presencia de complicaciones hematológicas fue descrita como el efecto adverso más frecuente, con tasas del 32%, aunque leves (grado II).

Unas cifras de morbilidad postoperatoria peculiares fueron comunicadas en los resultados preliminares del estudio CHIPOVAC multicéntrico comandado por Pomel et al²⁹⁶ sobre 31 pacientes tratados con oxaliplatino como terapia de consolidación durante un “second look” en pacientes tratadas previamente con cirugía y 6 ciclos de quimioterapia sistémica. La tasa de sangrado postoperatorio y reoperaciones por este motivo (30% de las pacientes) hicieron prohibitivo continuar con el mismo y fue suspendido. Estas cifras respecto a las hemorragias en el postoperatorio con oxaliplatino en HIPEC no han sido reproducidas en otro estudio similar dirigido por Frenel et al²⁹⁷.

Tabla 7. Morbimortalidad comunicada en los estudios publicados en la literatura en los que se utilizaron derivados del platino solos o en combinación durante la HIPEC

AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN	MORBILIDAD (GRADO I-IV) (%)	MORTALIDAD (%)	REINTERVENCIONES (%)	COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES	ESTANCIA POSTOPERATORIA (DÍAS)
Deraco et al ²⁷⁵ (2001)	11% (II-IV) 4% toxicidad sistémica	4	0	Toxicidad renal II (2 pacientes)	No especificada
Chatzigeorgiu et al ²⁷⁷ (2003)	20% (II)	10	0	Ileo	12
Zanon et al ²⁷⁸ (2004)	16.7% (II-IV) 3.3% toxicidad sistémica	3.3	6.6	Ileo	2
Piso et al ²⁷⁹ (2004)	36.8% (II-IV)	5	15	Dehiscencia anastomótica	25
Ryu et al ²⁸⁰ (2004)	28.3%	4	No especificada	Ileo	No especificada
Rasplagliesi et al ²⁸² (2006)	17% toxicidad sistémica	0	0	Toxicidad sistémica	21
Cotte et al ²⁸⁴ (2007)	13.6%	2.5	2,5	Dehiscencia anastomótica	17
Bae et al ²⁸⁵ (2007)	27% (I-II)	0	0	Toxicidad sistémica *	No especificada
Di Giorgio et al ²⁸⁷ (2008)	21,3% (III-IV)	4	13	Derrame pleural e infección herida	22
Guardiola et al ²⁸⁸ (2009)	No especificada I-III	0	28	Infecciones, dolor postoperatorio, sangrado intrabdominal	18
Fagotti et al ²⁸⁹ (2009)	36% (II) 16% (III-IV)	0	5	Hemorragia	13
Bereder et al ²⁹⁰ (2009)	12% (III)	0.4	No relacionadas	Sepsis	17
Pavlov et al ²⁹¹ (2009)	17.8 % (I-IV)	2	0	Ileo	14
Lim et al ²⁹² (2009)	90% (II) 40 % (III)	0	0	Anemia, nauseas y vómitos	17
Ceelen et al ²⁹³ (2009)	43 % (I-II) 21% (III-IV)	0	7	Ileo, infección urinaria y de la herida	16
Carrabin et al ²⁹⁴ (2010)	56% (III-IV)	0	17	Derrame pleural	21
Roviello et al ²⁹⁵ (2010)	23% (III-IV)	0	4	Toxicidad hematológica	10
Pomel et al ²⁹⁶ (2010)	29% (III)	0	29	Hemoperitoneo	18
Frenel et al ²⁹⁷ (2011)	29% (III)	0	16	Hemoperitoneo	11
Deraco et al ²⁹⁸ (2011)	12% (III-IV)	4	4	Varios	21
Fagotti et al ³⁰⁰ (2011)	34,8 (III.IV)	0	14	Hemorragia	10

* Hepatitis transitoria. Trombocitopenia en el grupo de carboplatino.

Tabla 8. Morbimortalidad comunicada en los estudios publicados en la literatura en los que se utilizaron taxanos durante la HIPEC

PRIMER AUTOR	MORBILIDAD (GRADO I-IV) (%)	MORTALIDAD (%)	REINTERVENCIONES (%)	COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES	ESTANCIA POSTOPERATORIA (DÍAS)
Rufian et al ³⁰¹ (2006)	36%	0	6	Derrame pleural	11
Muñoz-Casares et al ³⁰³ (2009)	27% (I-II) 0% (III-IV)	0	0	Derrame pleural-atelectasia	No especificada
Kim et al ²⁶⁵ (2010)	36,8% (I-IV)	0	0	Ileo	No especificada
Cascales et al ³⁰⁴ (2011)	15,3% (III-IV)	0	2	Ileo	6,9

2.2.6 FAST TRACK EN CÁNCER DE OVARIO TRAS CITORREDUCCIÓN E HIPEC

La publicación del trabajo de Kehlet et al³¹¹ en Lancet del 2003 generó nuevas controversias con respecto a la actitud clásica en el manejo postoperatorio de los pacientes quirúrgicos. La máxima de “esperar y ver”, siendo el cirujano el sujeto que se adapta a los acontecimientos acaecidos en el postoperatorio del paciente, es transformada en una actitud más activa, marcando el cirujano una vía de progreso en el postoperatorio, con base científica, que cumple el paciente, siempre desde el punto de vista de la complicidad y confianza adquirida por ambos durante el preoperatorio, con la ayuda del personal de enfermería, clave en este tipo de procesos³¹²⁻³²¹.

La base de la rehabilitación multimodal asienta sobre dos pilares fundamentales: la introducción precoz de la alimentación oral y la movilización precoz del paciente en el postoperatorio. No existe mejor estímulo para el peristaltismo que la comida^{322,323}. La ayuda farmacológica juega también un papel importante, con la utilización de procinéticos como la Metoclopramida e inhibidores de los receptores de la serotonina que frenan el reflejo del vómito a nivel central (Ondansetrón). La necesidad de colocar una sonda nasogástrica por vómitos al introducir la alimentación oral se ha cifrado en menos del 10% de los casos.

Algunos autores optan por la no utilización de drenajes abdominales tras la cirugía. Sabemos que su uso no previene la dehiscencia de las anastomosis practicadas y además son retirados por lo general antes de que acontezcan los días de máximo riesgo de producirse las mismas³²⁴⁻³²⁶. El lavado preoperatorio del colon no disminuye el número de dehiscencias anastomóticas y además se ve gravado con mayor morbimortalidad en cuanto a infección de herida quirúrgica y de otra índole se refiere y mayores tasas de alteraciones hidroelectrolíticas por la deshidratación relativa a la que sometemos a los pacientes^{327,328}.

La movilización precoz, es el otro pilar fundamental en los programas de rehabilitación multimodal. Evita la sensación de postración prolongada, situación esta que se da en la mayoría de las pacientes al menos durante los primeros 3 o 4 días del postoperatorio, teniendo además un efecto beneficioso sobre el tránsito intestinal³²⁹.

La cirugía de la carcinomatosis peritoneal con procedimientos de peritonectomía y administración de quimioterapia intraoperatoria es una cirugía agresiva, practicada a pacientes con enfermedad oncológica avanzada, desestimadas en ocasiones por otros grupos y que han sido sometidas a múltiples líneas de quimioterapia previas al procedimiento quirúrgico. Sin embargo, no todas las pacientes son sometidas a procedimientos de citorreducción con la misma intensidad. Algunas pacientes solamente requieren cirugía pélvica sin necesidad de practicar resecciones intestinales y anastomosis digestivas, aunque la citorreducción implique la resección de extensas áreas del peritoneo parietal. Hasta nuestra publicación en 2011³⁰⁴, no existían experiencias previas respecto al tratamiento de la CP con procedimientos de peritonectomía e HIPEC con protocolos de “Fast Track”. Nuestro grupo publicó un serie con 57 pacientes sometidas a un protocolo de Fast track. Un 80% de las pacientes incluidas cumplieron el protocolo, con una estancia media postoperatoria de 6,94 días y una morbilidad mayor del 15.3%, sin mortalidad. La complicación global descrita más frecuente fue el íleo paralítico, y solamente 2 de las pacientes requirieron la colocación de sonda nasogástrica. Nuestro artículo demostró la posibilidad de realizar este tipo de protocolos en pacientes muy seleccionadas de carcinomatosis ovárica tratadas con cirugía de máximo esfuerzo e HIPEC.

A pesar de que nuestros resultados comunicados son excelentes, se trata de una serie corta que precisa de confirmación con estudios prospectivos que diluciden el verdadero papel de este tipo de protocolos, también en otros escenarios como en otras indicaciones de cirugía y HIPEC en la enfermedad peritoneal maligna, y en pacientes con más de una anastomosis digestiva.

2.2.7 FACTORES PRONÓSTICOS TRAS CIRUGÍA Y HIPEC EN CÁNCER DE OVARIO.

Los principales factores pronósticos asociados con mejores resultados descritos en la literatura en la cirugía del cáncer de ovario son^{330,331}:

- Pacientes jóvenes
- Bajo volumen de enfermedad residual tras la cirugía
- Buen estado general
- Histologías favorables (seroso)
- Tumores de bajo grado

Son factores de mal pronóstico descritos en la literatura:

- Edad avanzada
- Alto volumen de enfermedad al inicio del tratamiento
- Imposibilidad de conseguir una citorreducción óptima
- Presencia de ascitis
- Mal estado general
- Histologías desfavorables (especialmente células claras)
- Tumores de alto grado

Las pacientes más jóvenes son más propensas a tener un pronóstico favorable, fundamentalmente por la mayor proporción de histologías menos agresivas y tumores de menor grado de malignidad, así como un mejor estado general que permite la realización de cirugías más extensas³³². Como se mencionó anteriormente, el volumen de enfermedad residual es el factor más importante modificable por el cirujano³¹⁰. Algunos estudios retrospectivos indicaron que las pacientes con enfermedad clasificada como IIC podrían tener peor pronóstico que las pacientes con mínima o nula

enfermedad peritoneal pero clasificadas como IIC por el hallazgo de ganglios retroperitoneales positivos en el estadiaje de la enfermedad³³³.

Como puede verse en la Tabla 9, la edad, la situación basal de las pacientes en el preoperatorio, el PCI descrito durante la intervención, el resultado de la citorreducción, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la cirugía e HIPEC y la presencia de ganglios linfáticos positivos en el estudio anatomopatológico han sido también factores pronósticos comunicados en la literatura en pacientes sometidas a cirugía radical con procedimientos de peritonectomía e HIPEC.

El registro Europeo HYPER-O³³⁴, en su primera publicación del 2010, sobre los datos referentes a las 141 pacientes incluidas en el mismo sometidas a cirugía citorreductora y HIPEC en cáncer de ovario sobre diversos escenarios, comunicó en su análisis multivariante como factores pronósticos además de los mencionados, la utilización de carboplatino como único agente citostático durante la fase HIPEC (lo cumplían 20 de los pacientes incluidos), el ser platino-sensibles y un dato interesante, la estancia hospitalaria, de forma que los pacientes con estancias hospitalarias inferiores a 10 días presentaban un mejor pronóstico. Parson et al²⁹⁹ también ha comunicado en su serie de 51 pacientes sometidas a cirugía primaria e HIPEC con carboplatino y mitomicina C las pérdidas hemáticas y la necesidad de transfusión sanguínea como factor independiente de mal pronóstico en estas pacientes.

Tabla 9. Factores pronósticos comunicados en la literatura en relación a pacientes con cáncer de ovario sometidas a cirugía y HIPEC.

FACTORES PRONÓSTICOS	REFERENCIA
Intervalo desde el diagnóstico-HIPEC	275,265
PCI	275,278,291
Resultado tras citorreducción	275,277,282,286,293,301,335,336
Edad	275
Performance status	282
Presencia de ganglios patológicos	293,301
Resistencia al platino	286
Estancia hospitalaria	286
Pérdidas hemáticas durante la cirugía	299
Grado de diferenciación tumoral	293

3. PACIENTES y MÉTODO

3.1 PACIENTES

3.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

La presente tesis doctoral está constituida por un estudio de cohortes consecutivo, prospectivo, no aleatorizado, en el que se han incluido a aquellas pacientes diagnosticadas de carcinoma de ovario avanzado primario (estadio IIIB/C o IV tras neoadyuvancia) o recurrente, incluidas en el protocolo de cirugía radical con procedimientos de peritonectomía e HIPEC.

El estudio se ha realizado en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España). El periodo de reclutamiento de las pacientes comenzó el 1 de Enero de 2008 y finalizó el 31 de junio de 2011. El periodo de seguimiento del estudio fue cerrado para su análisis estadístico el 31 de septiembre de 2011, con un seguimiento mínimo de la última paciente de 3 meses. Todas las pacientes fueron evaluadas, tratadas y revisadas en consultas externas por el mismo equipo médico.

3.1.2 PACIENTES

Tras la evaluación en consultas externas de los pacientes, la indicación de este procedimiento terapéutico se contempló en los siguientes escenarios clínicos:

- **CIRUGÍA PRIMARIA.** Pacientes con enfermedad de reciente diagnóstico, en estadio IIIB/C y en las que se presupone que es posible la realización de una cirugía óptima de entrada.
- **CIRUGÍA DE INTERVALO.** Las pacientes con enfermedad de reciente diagnóstico en las que se presupone que no es posible realizar una cirugía óptima de entrada a tenor de las pruebas preoperatorias o por los hallazgos en el transcurso de una laparotomía o laparoscopia exploradora y en aquellas pacientes con enfermedad en estadio IV de

inicio. Estas últimas son sometidas a quimioterapia neoadyuvante durante un total de 3-4 ciclos utilizando para ello el binomio quimioterápico paclitaxel y carboplatino. Tras este esquema son reevaluadas de nuevo. Si la enfermedad ha quedado confinada en el abdomen en el caso de los pacientes con estadio IV y en general es posible su resección, se procede a su inclusión en el presente programa de cirugía de la CP.

- **CIRUGÍA DE RESCATE.** Conforman este grupo aquellas pacientes en las que se realizó una cirugía previa no óptima de su enfermedad primaria. Tras quimioterapia sistémica con carácter neoadyuvante para este escenario son incluidas dentro del protocolo de tratamiento descrito siempre y cuando la enfermedad sea “a priori” resecable, esté confinada en el abdomen y la intervención haya sido previamente realizada por grupos con escasa experiencia en cirugía oncológica peritoneal.
- **RECURRENCIAS DE LA ENFERMEDAD.** En pacientes con cirugía previa y quimioterapia sistémica que presentan un intervalo libre de enfermedad de al menos 6 meses, es decir, las consideradas como platino-sensibles, son también incluidas dentro del programa de cirugía de la carcinomatosis peritoneal de nuestro hospital.

3.1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Fueron incluidas aquellas pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- Carcinomatosis peritoneal debidas a carcinoma epitelial de ovario (estadio III o estadio IV de la enfermedad, en este último caso si tras quimioterapia sistémica neoadyuvante la enfermedad residual quedaba confinada en el abdomen), trompa de Falopio o carcinoma seroso peritoneal primario.
- Edad < 80 años.
- ADECUADA SITUACIÓN BASAL: ECOG 0 o 1 (*Eastern Cooperative Oncologic Group*), ASA I-III.
- Adecuada función de la médula ósea con hemoglobina ≥ 8 g/dl (después de la corrección en caso de anemia por deficiencia de hierro) recuento leucocitario con $\geq 3,000/mm^3$ y plaquetas $\geq 100,000/mm^3$.
- Adecuada función renal con cifras de creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl.
- Adecuada función hepática con cifras de bilirrubina $\leq 1,5$ mg/dl y AST y ALT ≤ 80 UI/L.
- Óptima función cardiopulmonar.
- En recurrencias, se consideró el punto de corte respecto al intervalo libre de enfermedad en 6 meses. Aquellas pacientes con intervalo libre de enfermedad mayor de 6 meses desde la finalización del tratamiento quimioterápico previo fueron incluidas para cirugía con procedimientos de peritonectomía e HIPEC.
- Firma del consentimiento informado específico por escrito por parte de la paciente.

3.1.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Fueron excluidas para ser sometidas a este procedimiento las pacientes con al menos uno de los siguientes criterios de exclusión establecidos:

- Extensión extraabdominal de la enfermedad (cerebro, hueso, parénquima hepático o pulmonar, derrame pleural maligno histológicamente comprobado o extensión tumoral a los ganglios linfáticos retroperitoneales por encima de paquete vascular renal).
- Obstrucción intestinal no resuelta en el momento de la evaluación clínica.
- Insuficiencia renal que precisara de hemodiálisis.
- Insuficiencia cardiaca en todos los estadios de la NYHA (New York Heart Association).
- Infección no controlada de cualquier etiología.
- ASA IV.
- Mujeres gestantes.
- En los casos de enfermedad recurrente, cuando el intervalo libre de enfermedad sea menor de 6 meses desde el fin del tratamiento quimioterápico sistémico previo.
- Negación de la enferma a firmar el consentimiento informado específico por escrito.

3.1.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

Se estableció de forma prospectiva desde el inicio del programa un protocolo de recogida de datos para cada una de las pacientes incluidas en el mismo. Las variables que se recogieron en cada paciente y que posteriormente se utilizaron en el análisis, fueron:

3.1.5.1 VARIABLES PREOPERATORIAS

- **EDAD**, se expresó en años. Para el análisis de los datos, se dividieron las pacientes en 2 grupos, utilizando la mediana como punto de corte. Se realizó también una estratificación en 3 grupos por intervalos de edad: pacientes menores de 50 años, pacientes con edades comprendidas entre 50-70 años y pacientes mayores de 70 años.
- **COMORBILIDAD PREOPERATORIA.** Se recogieron minuciosamente la presencia de antecedentes médicos como la presencia o no de: Diabetes Mellitus, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares previos, enfermedad pulmonar previa, enfermedad renal previa, enfermedad hematológica previa, etc.
- **HISTORIA ONCOLÓGICA**, especificándose:
 1. Tipo de tumor, diferenciando al grupo de pacientes que presentan un carcinoma de ovario propiamente dicho del grupo de pacientes con tumores de trompa-carcinoma seroso peritoneal primario.
 2. Estadio FIGO (I-IV) al diagnóstico, tanto para las pacientes con enfermedad primaria como recurrente.
 3. Escenario en el que se indicó la cirugía citorreductora con HIPEC (Primaria, Intervalo y Rescate o Recurrencias).
 4. Número de cirugías previas. En caso de pacientes con recurrencias, se dividió a las mismas en 2 grupos: pacientes con primeras recurrencias y pacientes con segundas o sucesivas recurrencias

5. Intervalo libre de enfermedad en pacientes con enfermedad recurrente

6. **QUIMIOTERAPIA PREVIA.**

1. Se especificó si la paciente había o no recibido tratamiento preoperatorio con quimioterapia sistémica.
2. Se recogieron los datos referentes a la toxicidad sistémica al tratamiento quimioterápico preoperatorio en las pacientes en las que se había indicado.

- **ESTUDIO PREANESTÉSICO**, estableciéndose el índice de riesgo anestésico ASA (American Society of Anesthesiologists) que se situó, por criterios de inclusión, entre I-III. Se estratificó para el análisis de los resultados a los pacientes en 2 grupos: pacientes con ASA I-II y pacientes con ASA III.

3.1.5.2 VARIABLES INTRAOPERATORIAS

- **PCI (Peritoneal Cancer Index)**. Tras la laparotomía se estableció un valor cuantitativo a cada una de las 13 regiones en las que se dividió la cavidad peritoneal. Región por región, la puntuación se asignó en función del volumen del implante mayor, siendo de 0 cuando no estaba afecta por la enfermedad, 1 cuando el implante mayor tenía un diámetro menor de 2,5 centímetros, 2 cuando el implante mayor tenía un diámetro comprendido entre 2,5 y 5 centímetros y 3 cuando el implante mayor tenía un diámetro mayor de 5 centímetros o existían implantes confluentes. La suma de todas las puntuaciones individuales nos dio el valor del PCI global, comprendiendo un intervalo situado entre 1 y 39.
- **ANASTOMOSIS DIGESTIVAS**. Se analizó específicamente al subgrupo de pacientes con anastomosis de colon y al subgrupo de pacientes que precisó una anastomosis versus aquellas que precisaron más de una.

- **CIRUGÍA SOBRE EL COMPARTIMENTO SUPRAMESOCÓLICO.** Incluimos en esta variable todos aquellos procedimientos quirúrgicos que se realizaron sobre el compartimento supramesocólico, incluyendo: cirugía sobre el diafragma, vesícula biliar-hilio hepático, hígado, omento menor, estómago y bazo. Dentro de estas pacientes se individualizó al subgrupo de pacientes que precisaron específicamente cirugía sobre el diafragma.
- **RESECCIÓN DE URETER y/o VEJIGA.**
- **LINFADENECTOMÍA.** Se incluyó a aquellas pacientes con linfadenectomía pélvica, retroperitoneal o completa (pélvica y retroperitoneal).
- **TIEMPO OPERATORIO.** El tiempo operatorio se estableció como el periodo de tiempo situado entre la incisión cutánea y la colocación del último punto de piel tras el cierre de la pared abdominal. Se incluyó aquí la fase de administración de la HIPEC. Para el análisis de los datos, se dividieron las pacientes en 2 grupos, utilizando la mediana como punto de corte.
- **GRADO DE CITORREDUCCION.** Se tuvo en cuenta para este apartado la clasificación del “Completeness Cytoreductive Score” propuesto por Sugarbaker⁶⁹. Tras la citorreducción, se tuvo en cuenta el diámetro máximo del remanente tumoral. Si éste era inexistente, es decir, si tras la cirugía se había conseguido reseca macroscópicamente la totalidad de las lesiones, el paciente era clasificado como CC-0. Si tras la cirugía, los pacientes presentaban un residuo tumoral menor de 2,5 mm, eran clasificados como CC-1. CC-2 lo comprendían aquellos pacientes con residuos tumorales tras la citorreducción comprendidos entre 2,5 y 25 mm y CC-3 los pacientes con residuos tumorales mayores de 25 mm. En la presente serie se tuvieron en cuenta los pacientes clasificados como

CC-0 y CC-1, escenarios estos en los que se indicó la perfusión de la cavidad con HIPEC.

- **NECESIDADES TRANSFUSIONALES DURANTE LA CIRUGÍA.** Se reflejó si fue preciso la trasfusión intraoperatoria o en las primeras 24 horas del postoperatorio inmediato de al menos un concentrado de hematíes. Para el análisis posterior se estratificó a los pacientes que precisaron la trasfusión en dos grupos, los que precisaron hasta 2 concentrados de hematíes y los que precisaron más de 2.

3.1.5.3 VARIABLES POSTOPERATORIAS

- **COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS.** Los eventos adversos se clasificaron de acuerdo con los criterios de toxicidad establecidos por el National Cancer Institute (NCI-CTCAE VERSIÓN 3.0). Se consideraron como complicaciones menores aquellas que no precisaron ninguna actuación para su resolución (grado I) o solamente de tratamiento médico (grado II). Las complicaciones graves se definieron como aquellas que precisaron para su resolución de procedimientos invasivos, como el drenaje percutáneo guiado por ECO/TAC, la colocación de un tubo de drenaje pleural o la realización de endoscopia terapéutica (grado III), o cuando precisaron para su resolución de una reintervención quirúrgica o el reingreso de la paciente en UCI. (grado IV). El íleo paralítico se definió como la presencia de distensión abdominal, ausencia de emisión de gases y heces, náuseas y/o vómitos durante el postoperatorio. Solamente si las medidas conservadoras fallaron (reposo digestivo, sueroterapia y procinéticos) se contempló la colocación de una sonda nasogástrica. La aparición de derrame pleural postoperatorio fue considerado como evento adverso en aquellas pacientes en las que fue preciso la colocación de un tubo de drenaje pleural, bien por la presencia de un derrame pleural voluminoso o por la

aparición de síntomas respiratorios acompañantes. Para el cómputo de las complicaciones se tuvo en cuenta no solamente las intrahospitalarias sino también las complicaciones acontecidas dentro de los primeros 30 días desde la intervención.

- **ESTANCIA POSTOPERATORIA**, en días
- **NECESIDAD DE REINGRESO HOSPITALARIO EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS TRAS LA INTERVENCIÓN**
- **ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LAS MUESTRAS RESECADAS.** Respecto a la anatomía patológica de las pacientes incluidas en el estudio se tuvo en cuenta:
 1. **GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL**, agrupándose los tumores en bien diferenciados, moderadamente diferenciados o indiferenciados. Para el análisis fueron agrupados los tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados frente a los indiferenciados.
 2. **PRESENCIA DE ADENOPATÍAS PATOLÓGICAS.** Se consideraron como adenopatías positivas para metástasis tumoral tanto aquellas propias de las vías de diseminación del cáncer de ovario, obtenidas tras las linfadenectomías realizadas, como las adenopatías patológicas de los territorios de diseminación ganglionar de los órganos resecados (por ejemplo, adenopatías positivas en meso del recto o sigma tras su resección).
- **RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD.** . Para ello, se tuvo en cuenta los criterios serológicos de recidiva basados en las determinaciones de Ca 125. Estos incluyeron una elevación por encima de 70U/ml del marcador Ca 125, si este después del tratamiento resultó <35U/ml, o la elevación al doble del valor más bajo obtenido tras el tratamiento, se normalizara o no el marcador. No obstante, el diagnóstico definitivo de la recurrencia, y la fecha establecida para la misma en este

estudio se estableció en función de la fecha de realización de la prueba de imagen (TAC y/o PET) que demostró la aparición de nuevas lesiones o en la fecha de confirmación patológica de las mismas si la hubiera. En base a estos datos se establecieron las siguientes variables:

- 1. LOCALIZACIÓN DE LA RECURRENCIA**, clasificándose esta en los siguientes grupos: peritoneal, peritoneal y ganglionar, peritoneal y a distancia, ganglionar aislada y a distancia aislada.
- 2. INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD**, definido como el periodo de tiempo comprendido entre la intervención quirúrgica y la aparición de la recurrencia de la enfermedad.

3.2 MÉTODO

3.2.1 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

A continuación se describen los diferentes procedimientos quirúrgicos utilizados en la serie de pacientes incluidas en la presente tesis doctoral, tanto con intención diagnóstica (laparotomía o laparoscopia exploradora) como terapéutica.

3.2.1.1 LAPAROTOMÍA EXPLORADORA

Si tras realización de una laparotomía en pacientes con intención de conseguir una cirugía radical se objetiva la imposibilidad de realizar una cirugía radical, las maniobras de disección han de ser las mínimas y necesarias para la evaluación de la cavidad peritoneal con toma de biopsias en los casos considerados. Debe realizarse una descripción minuciosa de la cavidad peritoneal, de cara a contrastar los hallazgos obtenidos en una posterior laparotomía con intención radical tras quimioterapia sistémica neoadyuvante. Así pues el objetivo de este procedimiento es el de conocer el grado de extensión de la enfermedad en el momento de ser considerada inicialmente irresecable.

3.2.1.2 LAPAROSCOPIA EXPLORADORA

Las pacientes en las que “a priori” no es posible la citorreducción completa y en las que no se ha podido establecer el diagnóstico histológico de la enfermedad a pesar de punciones percutáneas, las sometemos a una laparoscopia diagnóstica. Durante el procedimiento, que debe seguir las mismas premisas que la laparotomía diagnóstica, estableciendo el grado de extensión peritoneal de la enfermedad y obteniendo además, muestras para el análisis histológico de la enfermedad. Posicionamos los puertos de entrada en la línea media, con la utilización de un puerto de entrada para la óptica de 11 milímetros supraumbilical y 2 puertos de 5 milímetros a cada lado de la puerta de entrada para las maniobras quirúrgicas y toma de muestras para estudio histológico. Estos puertos de entrada son posteriormente resecaos durante la cirugía radical con el objetivo de evitar una eventual siembra tumoral en la pared abdominal.

3.2.1.3 CIRUGÍA RADICAL CON PROCEDIMIENTOS DE PERITONECTOMÍA

Bajo anestesia general, practicamos sistemáticamente una cistoscopia con cateterización de ambos uréteres con catéteres externos internos para favorecer la identificación de los uréteres durante las maniobras de citorreducción. El protocolo quirúrgico incluyó una laparotomía amplia xifopúbica, valorándose la extensión de la enfermedad peritoneal. La estadificación del grado de extensión tumoral se realizó según el PCI. En todas las pacientes se siguió la misma sistemática quirúrgica, comenzando la cirugía en la región pélvica, practicando una pelvipерitonectomía que incluyó el útero y ambos anejos si estos no habían sido extirpados previamente, así como el fondo de saco de Douglas. Si el rectosigma estaba afecto, también se procedió a su resección en bloque con reconstrucción del tránsito mediante anastomosis colorrectal mecánica con CEEA de 29 mm. El uso de ostomías de protección de las anastomosis colorrectales quedó restringido a pacientes con anastomosis del tercio inferior del recto. Posteriormente se realizó la citorreducción del resto de la cavidad peritoneal, practicando sistemáticamente una omentectomía supramesocólica completa.

La linfadenectomía pélvica y paraaórtica se reservó para aquellas pacientes con enfermedad ganglionar macroscópica sospechosa en la TAC preoperatoria o en aquellas pacientes en las que se confirmó por biopsia intraoperatoria mediante cortes por congelación la presencia de ganglios afectados.

La resección del uréter y/o la vejiga se contempló en aquellos casos en los que además, era posible conseguir una citorreducción óptima del resto de la cavidad peritoneal. Cuando este gesto fue necesario, la realización de una anastomosis ureteroureteral término-terminal o una ureteroneocistostomía quedó tutorizada sistemáticamente por un catéter “doble J”. La apertura accidental de la vejiga durante las maniobras de disección se resolvió mediante sutura continua de la misma en 3 planos con material reabsorbible. La sonda vesical se mantuvo en ambas situaciones durante al menos 15 días, para minimizar los efectos del reflujo vesicoureteral y reducir la tensión de las suturas por la distensión vesical.

Sistemáticamente se utilizó un drenaje abdominal no aspirativo posicionado en la pelvis.

El resultado de la citorreducción se clasificó en función del “Completeness Cytoreductive Score” (CCS) de Sugarbaker⁶⁹. Tras la cirugía, los catéteres ureterales se retiraron antes de la salida de la paciente del quirófano.

3.2.1.4 PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC).

Se utilizó como citostático el paclitaxel, a dosis de 60 miligramos/m² de superficie corporal. La utilización de Cisplatino, a dosis de 75 miligramos/m² de superficie corporal se contempló en aquellas pacientes con reacciones de hipersensibilidad previa a taxanos (paclitaxel y/o docetaxel) durante la quimioterapia sistémica. El citostático se diluyó para su perfusión en 3 litros de líquido de diálisis (Dialisan®), manteniéndose en el circuito de perfusión un flujo constante de 0,5-0,7 litros/minuto durante 60 minutos. Se utilizaron dos termómetros intraabdominales (posicionados en pelvis y área diafragmática) para monitorizar la temperatura dentro de la cavidad peritoneal durante la perfusión, que se mantuvo constante entre 42-43 °C durante 60 minutos. También se utilizó de rutina un termómetro esofágico con el objetivo de monitorizar la temperatura central del paciente.

Nuestro grupo contempla la suspensión de la HIPEC si la paciente alcanza una temperatura sistémica (objetivada en el termómetro esofágico) mayor de 39 °C a pesar de las medidas físicas utilizadas para el enfriamiento de la misma (sueroterapia fría y manta hipotérmica).

3.2.1.5 PROTOCOLO ANESTÉSICO

Tras la canalización de una vía venosa periférica y antes de la inducción, todos las pacientes recibieron 5 mg de bupivacaína isobárica intratecal 0,5% más 0,2 mg de cloruro de morfina para el tratamiento del dolor postoperatorio. Los pacientes fueron monitorizados con electrocardiograma, oximetría de pulso, capnografía, temperatura esofágica, presión venosa central y presión arterial invasiva a través de la arteria radial.

La anestesia fue inducida con propofol 2.5 mg de 2 Kg-1, 3-fentanil 5µg Kg-1 y el cisatracurio 0,2 mg kg-1. El mantenimiento se realizó con sevoflurano 0,5-1 MAC a fin de mantener un índice biespectral entre 40-60 BIS, junto con remifentanilo 0.25µg Kg-1 min-1 y cisatracurio 1.20 µg/ Kg/ min. Las enfermas fueron ventilados mediante volumen control con un volumen tidal de 8 a 10 ml/kg, ajustando la frecuencia respiratoria para conseguir un dióxido de carbono teleespiratorio entre 30 y 35. Una vez intubada y monitorizada la paciente, se le colocan en ambas extremidades inferiores dispositivos de compresión secuencial, como profilaxis de la trombosis venosa.

El reemplazo del volumen se llevó a cabo empleando una solución de Ringer lactato a una velocidad de 15 ml por kilogramo y por hora, teniendo en cuenta que la diuresis intraoperatoria no es completamente fiable, debido a la realización de lavados vesicales y replecciones de la vejiga, a petición del cirujano. Con el fin de prevenir el desarrollo de hipotermia durante la cirugía citorreductora, los líquidos intravenosos se calientan hasta 39 ° C con un calentador de líquidos (Warm Flow model FW508, Mallinckrdrot Inc. 675 McDonnel Blvd PO Box 5840 St Louis MO USA). Además los pacientes se cubren con una manta térmica, a través de la cual se hace circular aire a 39°C, (Warm Touch Patient Warming Blanket Covidien, Formerly Nellcor Puritan Bennett, Inc. 6135 Gunbarrel Ave. Boulder, Co 80301.US). Treinta minutos antes de la fase HIPEC, los pacientes recibieron metilprednisolona a la dosis de 1-2 mg/Kg, dextroclorpheniramina, a dosis de 1-2 mg, ranitidina clorhidrato a la dosis de 50 mg y de ondansetrón a la dosis de 0,15 mg /Kg.. Durante la fase

HIPEC los fluidos se administraron sin calentar con el objeto de mantener la temperatura esofágica de los pacientes por debajo de 39 ° C.

3.2.1.6 PREPARACIÓN PREOPERATORIA. PROTOCOLO DE FAST TRACK

Todas las pacientes ingresaron un día antes de la intervención quirúrgica. Se realizó en planta, 12 horas antes de la misma, profilaxis del tromboembolismo pulmonar con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina en dosis de 40 mgrs de aplicación subcutánea), así como profilaxis oral de la enfermedad ulcerosa péptica con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol oral en dosis de 40 miligramos). No se estableció dieta absoluta al ingreso, y las pacientes pudieron continuar con tolerancia oral (ingesta permitida de bebidas azucaradas) hasta 3 horas antes de la intervención (restringiendo solamente el alimento sólido). No indicamos sistemáticamente la preparación mecánica del colon. Durante toda la intervención se realizó un control estricto de la temperatura, con el objetivo de mantener a la paciente normotérmica (37°C), utilizando medidas físicas y sueroterapia a diferentes temperaturas en función de la fase de la cirugía en la que nos encontremos (calientes durante la citorreducción y fríos durante la fase de HIPEC). Tras la intervención, no se utilizó sondaje nasogástrico. El tratamiento postoperatorio incluyó procinéticos de forma sistemática (metoclopramida 10-20 mgrs vía intravenosa cada 8 horas y ondansetrón 4-8 mgr intravenosos si se precisa). La sueroterapia se ajustó en función de la PVC (cifras deseables de 5-10 cms de H₂O). Nuestro grupo utiliza una pauta corta de 72 horas de antibióticos de amplio espectro (Amoxicilina-Clavulánico a dosis de 2 grs. intravenosos cada 8 horas) que es suspendida siempre que no existan indicios de infección postoperatoria. Un esquema del protocolo queda resumido en la Tabla 10.

Tabla 10. Protocolo “Fast Track”.

DIA POSTOPERATORIO	PAUTA
1	Líquidos orales por la mañana. Lactulosa oral cada 12 horas. Sedestación. Fisioterapia respiratoria incentivada. Alta de Reanimación. Subida a planta de hospitalización.
2	Dieta líquida. Dos bebidas dietéticas. Retirada del catéter epidural.
3	Retirada del sondaje vesical y del drenaje abdominal. Dieta semiblanda. Movilización restringida a la habitación
4	Dieta normal. Retirada del acceso venoso central Movilización completa
5-7	VALORACIÓN DEL ALTA HOSPITALARIA

3.2.1.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron incluidos de forma prospectiva en una base de datos constituida al inicio del programa de cirugía de la carcinomatosis peritoneal de nuestro hospital. Los mismos han sido analizados con el programa estadístico SPSS v. 17.0 (Chicago, Illinois, E.E.U.U.).

Se realizó la estadística descriptiva de cada una de las variables consideradas en una primera fase, utilizándose para las variables continuas la mediana y la media \pm la desviación estándar. Para las variables cualitativas se utilizó las frecuencias y sus porcentajes. Se aplicó el test de la t de Student y el test de la χ^2 (chi-cuadrado) de Pearson y el test de Fisher si era necesario.

La magnitud de asociación entre las variables cualitativas se realizó mediante el cálculo del riesgo relativo, y entre las variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson. El análisis de supervivencias se realizó mediante el método de estimación de Kaplan-Meier, con un análisis de las curvas de supervivencia mediante el test de Log-Rank o con el test de Breslow si el factor estudiado acumulaba casos con poco tiempo de supervivencia censurados en los diferentes grupos definidos.

Con el fin de conocer la asociación de los factores estudiados (complicaciones el general, complicaciones graves y recurrencias), se realizó un análisis multivariante de regresión logística con los factores que en análisis variable por variable, se mostraron asociadas de forma estadísticamente significativa. De este análisis multivariante se obtuvieron la Odds Ratio con su intervalo de confianza del 95%.

En todas las situaciones, se consideró asociación estadística aquella en la que el valor de la p resultó ser inferior a 0.05.

3.3 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

3.3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

100 pacientes fueron evaluadas e intervenidas en el periodo descrito. De Ellas, 9 pacientes la enfermedad fue considerada irreseccable en el momento de la laparotomía, siendo excuidas del análisis posterior. Así pues, forman parte de la presente tesis doctoral 91 pacientes que, con el diagnóstico de CP de origen ovárico, tubárico o peritoneal primario, fueron intervenidas realizando una cirugía radical con procedimientos de peritonectomía y se les administró HIPEC en el servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en el periodo comprendido desde el 1 Enero de 2008 hasta el 31 julio de 2011.

De ellas, 87 pacientes procedían de nuestra comunidad autónoma y la gran mayoría, 55 pacientes, de nuestro centro hospitalario. El resto, como puede verse en la Tabla 11, procedían de diferentes hospitales de la región de Murcia y una paciente fue remitida desde la comunidad autónoma de Castilla La Mancha.

Tabla 11. Distribución de las pacientes de la serie en función del origen del hospital de referencia desde el que se establece la derivación para tratamiento a nuestro centro.

HOSPITAL DE PROCEDENCIA	n (%)
H.U.V.A	55 (61%)
HOSPITAL MORALES MESEGUER (MURCIA)	11 (12%)
HOSPITAL NAVAL-ROSELL (CARTAGENA)	9 (11%)
HOSPITAL RAFAEL MENDEZ (LORCA)	6 (6%)
COMPAÑÍAS PRIVADAS (ASISA)	4 (4%)
HOSPITAL AURELIO GUIRAO (CIEZA)	2 (2%)
HOSPITAL VIRGEN DEL CASTILLO (YECLA)	2 (2%)
HOSPITAL COMARCAL DEL NOROESTE (CARAVACA)	1 (1%)
H.G.U. DE ALBACETE (ALBACETE)	1 (1%)

3.3.2 VARIABLES PREOPERATORIAS

- **EDAD:** La edad media de las pacientes incluidas fue de $57,04 \pm 10,58$ años, con una mediana de 57 años y un rango comprendido entre 34-79 años.
- **COMORBILIDAD PREOPERATORIA.** La mayoría de las pacientes no padecían de enfermedades concomitantes como queda reflejado en la Tabla 12.

Tabla 12. Distribución de las pacientes de la serie en función de la presencia o no de enfermedades concomitantes.

COMORBILIDADES PREOPERATORIA	n (%)
NINGUNA	56 (63%)
HTA AISLADA	14 (16%)
DM AISLADA	5 (5%)
DM + HTA	5 (5%)
OTRA NEOPLASIA	3 (3%)
HIPOTIROIDISMO	2 (2%)
HTA + OBESIDAD + OTRA NEOPLASIA	1 (1%)
ASMA EXTRÍNSECO	1 (1%)
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA LEVE	1 (1%)
HTA + ACXFA	1 (1%)
DM + ACXFA + OTRA NEOPLASIA	1 (1%)
HTA + DM + OBESIDAD	1 (1%)

- **HISTORIA ONCOLÓGICA**

1. **TIPO DE TUMOR:** 82 pacientes (91%) padecían un cáncer de ovario, 2 pacientes (2%) se intervinieron de una recidiva de un tumor de trompa y 7 pacientes (7%) se intervinieron por un carcinoma peritoneal primario.
2. **INDICACIÓN DE LA CIRUGÍA:** la cirugía se realizó de forma primaria en 22 pacientes, cirugía de intervalo en 38 pacientes, cirugía de rescate en 9 pacientes y en las restantes 22 pacientes fue indicada la cirugía tras la recurrencia de su enfermedad. El escenario clínico en el que se indicó el tratamiento combinado queda expuesto en la Tabla 13.

Tabla 13. Escenario clínico en el que se indicó el tratamiento combinado con cirugía citorreductora e HIPEC.

ESCENARIO CLÍNICO-INDICACIÓN CIRUGÍA	n (%)
CIRUGÍA PRIMARIA	22 (23%)
CIRUGÍA DE INTERVALO	38 (42%)
CIRUGÍA DE LAS RECURRENCIAS	22 (24%)
CIRUGÍA DE RESCATE	9 (11%)

3. **CIRUGÍA PREVIA:** 53 pacientes (58%) presentaban al menos una cirugía previa, bien laparoscópica para diagnóstico-estadificación (12 pacientes), bien laparotomía exploradora con toma de biopsias sin maniobras de citorreducción (10 pacientes de las correspondientes el grupo de cirugía de intervalo) o bien alguna citorreducción previa (31 pacientes, correspondientes a las pacientes sometidas por nuestro grupo a cirugía de rescate-recurrencia), con una mediana de 1 cirugía previa (rango: 0-5). De las 31 pacientes con recurrencias-rescate de la enfermedad, 22

eran recurrencias y 9 pacientes formaban el grupo de cirugía de rescate. 5 pacientes fueron intervenidas por una tercera recurrencia de la enfermedad, una paciente por una quinta recurrencia de la enfermedad y otra paciente fue intervenida por una sexta recurrencia de su enfermedad.

4. QUIMIOTERAPIA PREVIA.

- Respecto a la quimioterapia preoperatoria, ésta fue administrada en 61 pacientes (67%), con un número medio de 7.3 ± 5.2 ciclos de quimioterapia por paciente (rango: 3-28 ciclos de quimioterapia por paciente). En aquellos casos en los que se administró quimioterapia preoperatoria el tiempo medio desde la finalización de la quimioterapia hasta la cirugía fue de $6,91 \pm 4,04$ semanas.
- En 10 pacientes (12%) se detectó la presencia de REACCIONES ADVERSAS a la misma. 5 pacientes desarrollaron toxicidad hematológica, 2 pacientes alergias al platino y 3 alergias puras al taxol.

5. **INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD:** En las pacientes con recurrencia-rescate, el intervalo libre de enfermedad tuvo un valor correspondiente a una mediana de 20 meses, con un rango situado entre 7-146 meses.

- **ESTUDIO PREANESTÉSICO:** 4 pacientes pertenecían al grupo ASA I tras la evaluación preanestésica, 66 al grupo ASA II y los restantes 21 al grupo de ASA III. La distribución de los pacientes en referencia al ASA queda expuesta en la Tabla 14.

Tabla 14. Distribución de las pacientes de la serie en función de la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) de riesgo anestésico.

CLASIFICACIÓN ASA	n (%)
I	4 (4%)
II	66 (73%)
III	21 (23%)

3.3.3 VARIABLES INTRAOPERATORIAS

Se realizaron 91 procedimientos de peritonectomía e HIPEC. El procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado fue la omentectomía mayor, en 89 pacientes. En las primeras 7 pacientes de la serie, ésta se realizó conservando la arcada vascular de la gastroepiloica en la curvatura mayor gástrica, siendo posteriormente modificada, no conservándose desde entonces en las pacientes intervenidas. La pelvipertonectomía se realizó en 82 pacientes, incluyendo en la misma el útero, ambos anejos y el fondo de saco de Douglas en las 60 pacientes intervenidas de forma primaria o de intervalo tras neoadyuvancia, formado parte de la primera cirugía del cáncer. Teniendo en cuenta las áreas de división consideradas para el cálculo del PCI, el número medio de áreas peritoneales resecaadas fue de 4,31 con una desviación estándar de 2,9 y una mediana de 6 áreas peritoneales resecaadas por paciente (rango: 2-13). Los procedimientos quirúrgicos realizados durante el acto operatorio están reflejados en la Tabla 15.

- **PCI:** La extensión de la enfermedad peritoneal según la valoración intraoperatoria del índice de Carcinomatosis Peritoneal (PCI), tuvo una media de 14,22 con una desviación estándar de 10,12, y una mediana de 12 (rango: 3-32).
- **ANASTOMOSIS DIGESTIVAS:** Fue precisa la realización de resecciones intestinales en 45 pacientes, siendo el rectosigma el más frecuentemente resecaado, en 19 pacientes. La resección de un segmento

de intestino delgado se realizó en 17 pacientes. En 5 pacientes se indicó, tras una anastomosis colorrectal baja, una ileostomía de protección de la misma. 3 de las pacientes con ileostomía han sido intervenidas al cierre de la base de datos para la reconstrucción del tránsito tras completar la quimioterapia adyuvante. Una paciente precisó de una colostomía terminal definitiva. 3 pacientes precisaron 2 resecciones intestinales (colon derecho y rectosigma en una de ellas y colon derecho e intestino delgado en las otras 2 pacientes)

- **CIRUGÍA SOBRE EL COMPARTIMENTO SUPRAMESOCÓLICO:** 52 pacientes precisaron algún tipo de procedimiento quirúrgico en el compartimento supramesocólico (incluyendo al menos la cirugía sobre una de las áreas descritas: diafragma, cápsula de Glisson, vesícula biliar-hilio hepático, omento menor, estómago y bazo). El área más frecuentemente que precisó cirugía de citorreducción fue el diafragma, en 33 pacientes, siendo el peritoneo diafragmático derecho el más frecuentemente resecado en 25 pacientes. 6 pacientes precisaron una peritonectomía diafragmática izquierda y 2 pacientes una resección bilateral del peritoneo diafragmático. 20 pacientes precisaron una resección parcial de la cápsula de Gleason.
- **RESECCIÓN DE URETER/VEJIGA:** 7 pacientes precisaron algún tipo de cirugía sobre el uréter-vejiga de la orina, 3 con resección de uréter, 2 con resección de vejiga y otras 2 con lesión iatrogénica acontecida durante las maniobras de citorreducción.
- **LINFADENECTOMÍA:** 23 pacientes fueron sometidas a algún tipo de linfadenectomía, 17 pacientes a linfadenectomía pélvica y 6 pacientes a linfadenectomía pélvica y paraaórtica.
- **TIEMPO OPERATORIO:** La duración media de la Citorreducción, incluyendo la fase de HIPEC en las pacientes en las se completó el

procedimiento completo fue de 340,2 minutos, con una desviación típica de 121,3 minutos y una mediana de 360 minutos (rango: 140-610 minutos).

- **GRADO DE CITORREDUCCION:** en 73 pacientes la cirugía fue completa, sin residuo tumoral objetivable, considerándose estas como cirugía CC-0. En 18 pacientes la cirugía, siendo óptima, fue considerada como CC-1 por quedar residuo tumoral macroscópico tras la citorreducción siendo este menor de 2,5 milímetros en su diámetro máximo.
- **NECESIDADES TRANSFUSIONALES DURANTE LA CIRUGÍA:** 52 pacientes precisaron trasfusión de al menos un concentrado de hematíes durante la cirugía o en las primeras 24 horas, precisando 18 de las mismas más de 2 concentrados de hematíes (rango 0-6).
- **FÁRMACOS UTILIZADOS DURANTE LA HIPEC:** Se utilizó paclitaxel durante la fase de HIPEC en todas las pacientes excepto en 4 de ellas, 3 pacientes por haber desarrollado durante la quimioterapia sistémica previa alergias puras al taxol y una paciente al tratarse de un tumor de las células de la granulosa, cuya base de tratamiento quimioterápico sistémico es el cisplatino y adriamicina. En estas 4 pacientes se utilizó como citostático el Cisplatino a dosis de 75 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal.

Tabla 15. Procedimientos quirúrgicos realizados en la serie de pacientes tratadas con cirugía citorreductora e HIPEC.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS	n (%)
OMENTO MAYOR	89 (98%)
CONSERVANDO ARCADA DE LA GASTROEPIPLOICA.	7 (8%)
SIN CONSERVAR LA ARCADA DE LA GASTROEPIPLOICA	82 (92%)
PELVIPERITONECTOMÍA	82 (90%)
HA + DA + DOUGLAS	60 (66%)
APENDICECTOMÍA	78 (86%)
RESECCIÓN INTESTINAL	45 (49%)
RECTOSIGMA	18 (20%)
COLON DERECHO	4 (4%)
COLECTOMÍA SUBTOTAL	3 (3%)
INTESTINO DELGADO	17(19%)
COLON DERECHO + RECTOSIGMA	1 (1%)
COLON DERECHO + INTESTINO DELGADO	2 (2%)
LINFADENECTOMÍA	23 (25%)
PELVICA	17 (19%)
PÉLVICA + PARAAÓRTICA	6 (6%)
CIRUGÍA COMPARTIMENTO SUPRAMESOCÓLICO	52 (57%)
PERITONECTOMÍA DIAFRAGMÁTICA	33 (36%)
DERECHA	25 (27%)
BILATERAL	2 (2%)
IZQUIERDA	6 (6%)
RESECCIÓN PARCIAL CÁPSULA DE GLISSON	20 (22%)
OSTOMÍAS	6 (6%)
ILEOSTOMÍA	5 (5%)
COLOSTOMÍA TERMINAL	1 (1%)
COLECISTECTOMÍA	5 (5%)
ESPLENECTOMÍA	9 (10%)
OMENTO MENOR	2 (2%)
URETER	3 (3%)
VEJIGA DE LA ORINA (PARCIAL)	4*(4%)
CIRUGÍA DEL COMPARTIMENTO SUPRAMESOCÓLICO	52 (57%)

* Se incluyen 2 pacientes con iatrogénica de la vejiga de la orina durante las maniobras de citorreducción.

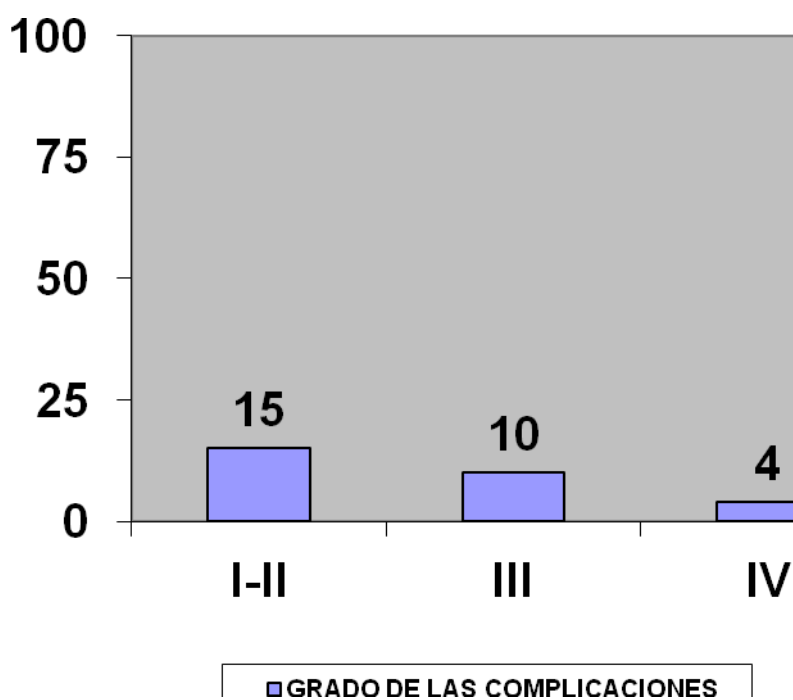
3.3.4 VARIABLES POSTOPERATORIAS

- **COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS.** Se detectaron 29 complicaciones postoperatorias relacionadas con el procedimiento en 25 pacientes (27%). 15 de ellas, en 14 pacientes (15%) fueron leves (grado I-II) y 14 complicaciones fueron etiquetadas como graves (grado III-IV) en 11 pacientes (12%). Las complicaciones más frecuentes fueron las gastrointestinales, en 10 pacientes (11%), siendo el íleo paralítico la más frecuente, en 7 de las mismas (8%). 6 pacientes desarrollaron algún tipo de complicación respiratoria (6%), siendo la más frecuente el derrame pleural, en 4 pacientes (4%), asociado a la cirugía de citorreducción del diafragma. 6 pacientes (6%) desarrollaron complicaciones hemorrágicas y 5 pacientes (5%) desarrollaron complicaciones infecciosas. Solamente se detectó en una paciente (1%), tratada con cisplatino como fármaco HIPEC una neutropenia en el postoperatorio que se resolvió con soporte médico y administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos-monocitos (Neupogen®). 4 pacientes (4%) desarrollaron complicaciones grado IV, siendo precisa para su resolución la reintervención quirúrgica. De éstas, 2 pacientes (2%) fueron reintervenidas por hemoperitoneo y una paciente por dehiscencia de sutura de la anastomosis colorrectal. Otra paciente precisó una reintervención tras reingreso por presentar tras el alta un absceso intrabdominal de localización pelviana no susceptible de drenaje radiológico en el 13° día postoperatorio. La Tabla 16 muestra un resumen del tipo de complicaciones y grado de severidad de las mismas en las pacientes incluidas en la presente serie. Una representación grafica de la graveidad de las complicaciones queda reflejada en la Figura 26.

Tabla 16. Tipo y gravedad de las complicaciones. Se incluyen aquí las pacientes que precisaron reingreso hospitalario (*) en los primeros 30 días desde la intervención.

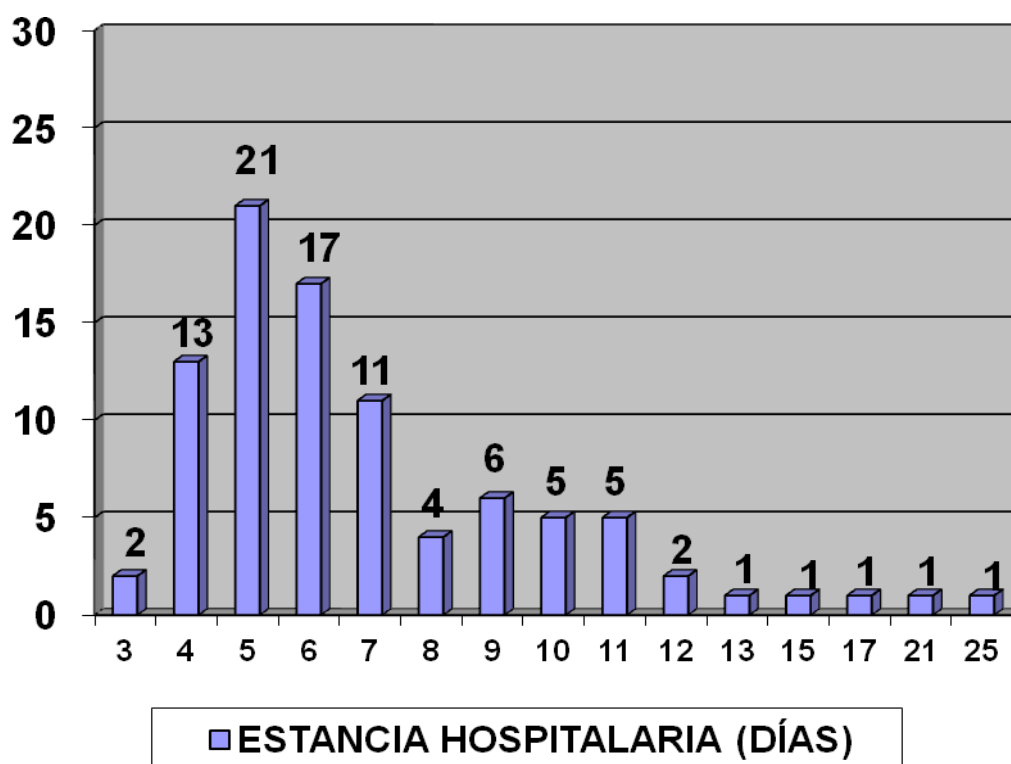
COMPLICACIONES	GRADO SEGÚN NCI-CTCAE 3.0			
	I-II	III	IV	TOTAL
HEMATOLÓGICAS				
Neutropenia	1	-	-	1
Trombopenia	-	-	-	
GASTROINTESTINALES				
Diarrea	1	-	-	
Íleo paralítico	7	-	-	10
Dehiscencia anastomótica	-	-	1	
Dehiscencia del muñón rectal	1	-	-	
HEMORRÁGICAS				
Sangrado autolimitado	2	-	-	
Hematoma pared abdominal	1	-	-	6
Hemoperitoneo	-	-	2	
HDA	-	1	-	
INFECCIOSAS				
Herida quirúrgica	-	3 (1*)	-	5
Absceso intrabdominal	-	1*	1*	
RESPIRATORIAS				
Distress respiratorio	1	-	-	
Derrame pleural	-	3	-	6
Hidroneumotórax	-	1	-	
Relajación diafragmática	1*	-	-	
URINARIAS				
Fístula urinaria	-	1	-	1
TOTAL	15	10	4	29

Figura 26. Gravedad de las complicaciones presentadas como consecuencia de la cirugía citorreductora y HIPEC en las pacientes incluidas en la serie.



- **ESTANCIA POSTOPERATORIA:** La estancia hospitalaria media fue de 6,97 días con una desviación típica de 3,5 días y una mediana de 6 días (rango: 3-25). En estos días de ingreso hospitalario, se incluyó la estancia en la Unidad de Reanimación de nuestro hospital cuya estancia media fue de 1,11 días con una desviación típica de 0,47 días y con una mediana de 1 día (rango 1-5 días). Una representación gráfica sobre los días de estancia hospitalaria queda reflejada en la Figura 27.

Figura 27. Estancia postoperatoria hospitalaria en las pacientes incluidas en la serie.



- **NECESIDAD DE REINGRESO HOSPITALARIO EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS TRAS LA INTERVENCIÓN:** De los 4 pacientes que precisaron reingreso hospitalario, dos de ellas fueron por colecciones intraabdominales, una por fiebre secundaria a infección de la herida quirúrgica y otra paciente por relajación diafragmática derecha aguda atribuida a la realización durante la cirugía de procedimientos de peritonectomía sobre el diafragma derecho.
- **ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LAS MUESTRAS RESECADAS:** La histología predominante fue el carcinoma seroso papilar en 84 pacientes, seguido de la variante endometriode en 3 pacientes y el carcinoma mucinoso de ovario con 2 pacientes. Una paciente presentaba una recidiva peritoneal múltiple de un tumor de células de granulosa y la paciente restante presentaba una recidiva de un carcinoma epidermoide de ovario sobre teratoma inmaduro. El tipo histológico de los tumores tratados queda reflejado en la Tabla 17.

1. **GRADO DE DIFERENCIACIÓN:** 21 pacientes presentaban tumores bien diferenciados, 29 moderadamente diferenciados y 38 pacientes presentaban carcinomas poco diferenciados o indiferenciados. En 3 pacientes, tras la exéresis de lesiones sospechosas, no se consiguió demostrar la presencia de neoplasia en las mismas, considerándose éstos como “respuestas patológicas completas” al tratamiento quimioterápico previo. El grado de diferenciación queda esquematizado en la Tabla 18.

2. **PRESENCIA DE ADENOPATÍAS PATOLÓGICAS.** La presencia de adenopatías patológicas se obtuvo en 28 de las pacientes. En este apartado se consideran como adenopatías positivas para metástasis tumoral tanto aquellas propias de las vías de diseminación del cáncer de ovario, obtenidas tras las linfadenectomías realizadas, como las adenopatías patológicas de los territorios de diseminación ganglionar de los órganos resecados (por ejemplo, adenopatías positivas en meso del recto o del sigma tras su resección).

Tabla 17. Tipo histológico de los tumores pertenecientes a la serie de pacientes tratadas con cirugía citorreductora e HIPEC.

TIPO HISTOLÓGICO	n (%)
CARCINOMA SEROSO PAPILAR	84 (93%)
CARCINOMA ENDOMETRIOIDE	3 (3%)
CARCINOMA MUCINOSO	2 (2%)
TUMOR MALIGNO DE LAS CELULAS DE LA GRANULOSA	1 (1%)
CARCINOMA EPIDERMOIDE SOBRE TERATOMA	1 (1%)

Tabla 18. Grado de diferenciación histológica de los tumores pertenecientes a la serie de pacientes tratadas con cirugía citorrreductora e HIPEC.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN	n (%)
BIEN DIFERENCIADOS	21 (23%)
MODERADAMENTE DIFERENCIADOS	29 (32%)
INDIFERENCIADOS	38 (42%)
RESPUESTA COMPLETA	3 (3%)

- **RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD.** De los 91 pacientes incluidos en el análisis, 23 pacientes (25%) habían presentado recidiva de la enfermedad, mientras que las restantes 68 pacientes (75%) estaban libres de enfermedad.

1. **LOCALIZACIÓN DE LA RECURRENCIA,** De las 23 pacientes en las que se había detectado recidiva, en 8 de las mismas ésta había sido exclusivamente peritoneal, en 3 pacientes exclusivamente ganglionar, en otros 3 pacientes la recidiva había sido a distancia, y en 9 pacientes además de la recaída peritoneal de la enfermedad, habían desarrollado enfermedad a distancia. Una representación esquemática queda reflejada en la Tabla 19.
2. **SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.** La supervivencia libre de enfermedad alcanzada a 1, 3 y 5 años fue del 80%, 66% y 66% respectivamente, con una media de 33.69 ± 1.95 meses y (IC95%: 29.87-37.52 meses). Una representación gráfica de la supervivencia libre de enfermedad queda reflejada en la Figura 28.
3. **SUPERVIVENCIA GLOBAL:** La mediana de seguimiento fue de 12,9 meses (rango 3-45 meses). 8 pacientes han sido éxitus por la enfermedad (9%), estando actualmente vivas 83 de las pacientes sometidas a citorrreducción e HIPEC, 15 de ellas con enfermedad. La supervivencia global alcanzada a 1, 3 y 5 años fue del 100%, 83% y 71% respectivamente, con una media de 40.24 ± 1.55 meses

(IC95%:37.20-43.28 meses). Una representación gráfica de la supervivencia global queda reflejada en la Figura 29.

Tabla 19. Recidiva tumoral según localización tras citorreducción e HIPEC en las pacientes incluidas en la serie.

LUGAR DE LA RECIDIVA	n (%)
PERITONEAL	8 (35%)
GANGLIONAR	3 (13%)
A DISTANCIA	3 (13%)
PERITONEAL Y A DISTANCIA	9 (39%)

Figura 28. Supervivencia libre de enfermedad.

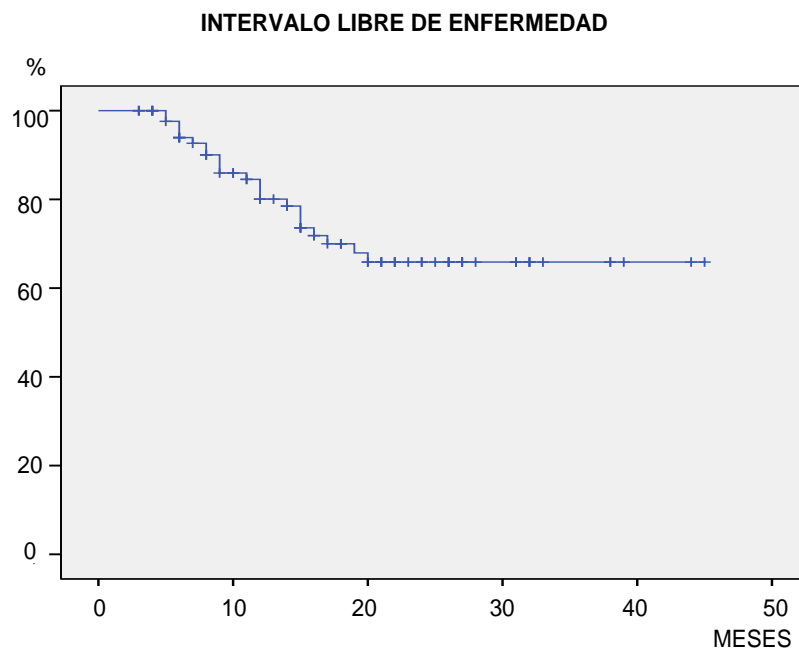
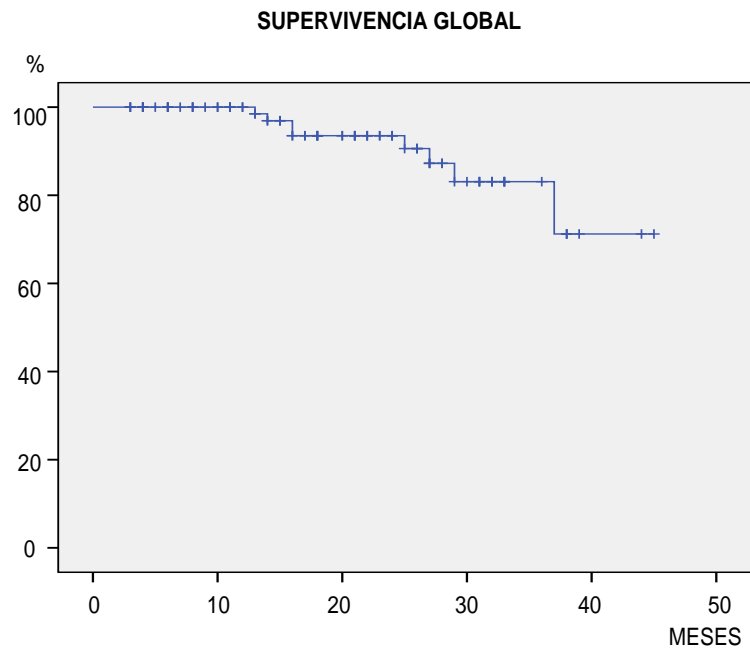


Figura 29. Supervivencia global



- **MORTALIDAD RELACIONADA CON EL PROCEDIMIENTO:** No hubo mortalidad derivada del procedimiento.

4. RESULTADOS.

4.1 MORBILIDAD POSTOPERATORIA GLOBAL (I-IV)

4.1 FACTORES RELACIONADOS CON LA MORBILIDAD GLOBAL DEL PROCEDIMIENTO.

4.1.1 ESTUDIO UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES.

Para el análisis de la morbilidad postoperatoria, no se incluyeron en el estudio los datos referentes al estudio histológico (grado de diferenciación-presencia de adenopatías patológicas).

4.1.1.1 VARIABLES PREOPERATORIAS

Ninguno de los factores analizados en el periodo preoperatorio se relacionó con la aparición de complicaciones tras citorreducción e HIPEC. Un resumen de los resultados del análisis univariante de los factores preoperatorios que se relacionaron con el desarrollo de complicaciones globales puede observarse en la Tabla 20.

4.1.1.2 VARIABLES INTRAOPERATORIAS

La carga tumoral objetivada durante la laparotomía y cuantificada mediante el PCI supuso un factor asociado a la presencia de complicaciones. Así globalmente los pacientes con un PCI mayor de 12 presentaron más complicaciones que los pacientes con PCI igual o menor de 12 (**p<0.001**). Estratificando los pacientes en intervalos de PCI, los pacientes con PCI mayor de 20 constituyeron el grupo que mayor número de complicaciones presentaron en el postoperatorio (**p<0.001**).

La realización de anastomosis digestivas (**p<0.01**), y la realización de procedimientos de cirugía en el compartimiento supramesocólico (**p<0.001**) especialmente en las pacientes en las que fue preciso realizar resección del

peritoneo diafragmático ($p<0.001$) fueron factores que se relacionaron con la aparición de complicaciones en el postoperatorio.

La transfusión sanguínea ($p<0.01$), especialmente en el subgrupo de pacientes que precisaron más de 4 concentrados de hematíes durante la intervención ($p<0.05$) también fue un factor relacionado con la aparición de complicaciones.

El resultado de la citorreducción ($p<0.01$) también se relacionó con la aparición de complicaciones, siendo estas más frecuentes en pacientes con citorreducción CC-1 que en las CC-0.

El tiempo operatorio fue un factor determinante de morbilidad postoperatoria, de tal manera que las pacientes con tiempos quirúrgicos superiores a 360 minutos presentaron una tasa de complicaciones mayor que las pacientes con tiempos operatorios inferiores ($p<0.05$). Un resumen de las variables analizadas puede observarse en la Tabla 21.

Tabla 20. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo preoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones.

VARIABLE	COMPLICACIONES		p
	NO	SI	
EDAD (años±DE)	56.30±10,38	59.15±11.06	n.s
EDAD (años)			n.s
<50	21	8	
50-70	38	12	
>70	7	5	
TIPO DE TUMOR			n.s
OVARIO	59	23	
OTROS (SEROSE PERITONEAL-TROMPA)	7	2	
COMORBILIDAD PREOPERATORIA			n.s
NO	42	14	
SI	24	11	
EXISTENCIA DE CIRUGÍAS PREVIAS			n.s
NO	28	13	
SI	46	12	
QUIMIOTERAPIA PREVIA			n.s
NO	24	6	
SI	42	19	
ESTUDIO PREANESTÉSICO			n.s
ASA I-II	57	19	
ASA III	17	6	

Tabla 21. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo intraoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones.

VARIABLE	COMPLICACIONES		
	NO	SI	P
PCI			<0.001
≤12	47	6	
>12	19	19	
PCI			<0.001
<10	37	4	
10-20	18	13	
>20	9	8	
ANASTOMOSIS			<0.01
NO	40	6	
SI	26	19	
NÚMERO DE ANASTOMOSIS			n.s
1	26	16	
>1	0	3	
SUPRAMESOCÓLICO			<0.01
NO	42	7	
SI	24	18	
DIAFRAGMA			<0.001
NO	57	10	
SI	17	15	
RESECCIÓN DE COLON			<0.01
NO	54	11	
SI	13	15	
RESECCIÓN DE URÉTER-VEJIGA			n.s
NO	68	24	
SI	6	1	
LINFADENECTOMÍA			n.s
NO	51	17	
SI	15	8	
TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA			<0.01
NO	34	5	
SI	32	20	
NÚMERO DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES			<0.05
≤2	25	9	
>2	7	11	
CITORREDUCCIÓN			<0.01
CC-0	59	14	
CC-1	7	11	
TIEMPO OPERATORIO			<0.05
≤360	38	7	
>360	23	23	
SERIE TEMPORAL DE CASOS			n.s
1ª MITAD	32	13	
2ª MITAD	34	12	

4.1.2 ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES.

Tras el análisis multivariante de los factores que se relacionaron en el análisis univariante con el desarrollo de complicaciones en el postoperatorio, podemos observar como un PCI intraoperatorio mayor de 12 resultó ser la única variable que, de forma independiente se relacionó con la aparición de complicaciones (**O.R: 2,942, IC95%: 1,892-9,594, p<0.05**) (Tabla 22).

Tabla 22. Análisis multivariante de los factores relacionados con la aparición de complicaciones en el análisis univariante.

FACTOR	ODDS RATIO (OR)	IC 95%	p
PCI MAYOR DE 12			<0,05
NO	1		
SI	2,942	1,892-9,594	
ANASTOMOSIS DIGESTIVA			n.s
NO	1		
SI	3,203	0,748-13,706	
RESECCIÓN DE COLON			n.s
NO	1		
SI	1,746	0,392-7,772	
CITORREDUCCIÓN EN EL DIAFRAGMA			n.s
NO	1		
SI	2,603	0,753-8,991	
NECESIDAD DE TRANSFUSIÓN			n.s
NO	1		
SI	3,682	0,879-15,428	
CITORREDUCCIÓN Cc-0			n.s
NO	1		
SI	1,956	0,490-7,815	
TIEMPO QUIRÚRGICO MAYOR DE 360 min.			n.s
NO	1		
SI	1,394	0,395-4,925	

4.2 MORBILIDAD POSTOPERATORIA GRAVE (III-IV)

4.2 FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES GRAVES RELACIONADAS CON EL PROCEDIMIENTO

4.2.1 ESTUDIO UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES GRAVES

4.2.1.1 VARIABLES PREOPERATORIAS

Ninguno de los factores analizados en el periodo preoperatorio se relacionó con la aparición de complicaciones tras citorreducción y HIPEC. Un resumen de los resultados del análisis univariante de los factores preoperatorios que se relacionaron con el desarrollo de complicaciones graves puede observarse en la Tabla 23.

4.2.1.2 VARIABLES INTRAOPERATORIAS

La carga tumoral objetivada durante la laparotomía y cuantificada mediante el PCI supuso un factor asociado a la presencia de complicaciones graves. Así globalmente los pacientes con un PCI mayor de 12 presentaron una mayor tasa de complicaciones graves que los pacientes con PCI igual o menor de 12 (**p<0.01**). Estratificando los pacientes en intervalos de PCI, los pacientes con PCI mayor de 20 constituyeron el grupo que mas complicaciones graves presentaron en el postoperatorio (**p<0.05**).

La realización de anastomosis digestivas (**p<0.05**), y la realización de procedimientos de resección del peritoneo diafragmático (**p<0.05**) fueron factores que se relacionaron con la aparición de complicaciones en el postoperatorio.

Un resumen de las variables analizadas puede observarse en la Tabla 24.

Tabla 23. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo preoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones graves.

VARIABLE	COMPLICACIONES GRAVES		P
	NO	SI	
EDAD (años ±DE)	57.36 ± 9,78	58.46 ± 10.78	n.s
TIPO DE TUMOR			n.s
OVARIO	71	11	
OTROS (SEROZO PERITONEAL-TROMPA)	9	0	
COMORBILIDAD PREOPERATORIA			n.s
NO	47	8	
SI	33	3	
EXISTENCIA DE CIRUGÍAS PREVIAS			n.s
NO	33	5	
SI	47	6	
QUIMIOTERAPIA PREVIA			n.s
NO	27	3	
SI	53	8	
TOXICIDAD PREVIA A LA QUIMIOTERAPIA			n.s
NO	43	8	
SI	10	3	
ASA			n.s
I-II	61	9	
III	19	2	

Tabla 24 Análisis univariante de los factores analizados en el periodo intraoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones graves.

VARIABLE	COMPLICACIONES		P
	NO	SI	
PCI			<0.01
≤12	48	2	
>12	29	9	
PCI			<0.05
<10	39	1	
10-20	25	6	
>20	13	4	
ANASTOMOSIS			<0.05
NO	44	2	
SI	36	9	
NÚMERO DE ANASTOMOSIS			n.s.
1	35	7	
>1	1	2	
RESECCIÓN DE COLON			<0.05
NO	61	4	
SI	19	7	
SUPRAMESOCÓLICO			n.s.
NO	34	8	
SI	46	3	
DIAFRAGMA			<0.05
NO	54	4	
SI	26	7	
URINARIO			n.s.
NO	75	10	
SI	5	1	
LINFADENECTOMÍA			n.s.
NO	60	8	
SI	20	3	
TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA			n.s.
NO	37	2	
SI	43	9	
NÚMERO DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES			n.s.
≤2	36	5	
>2	7	4	
CITORREDUCCIÓN			n.s.
CC-0	65	8	
CC-1	15	3	
TIEMPO OPERATORIO			n.s.
≤360	42	4	
>360	35	7	
SERIE TEMPORAL DE CASOS			n.s.
1ª MITAD	38	8	
2ª MITAD	42	3	

4.2.2 ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES GRAVES

Tras el análisis multivariante (Tabla 25) de los factores que se relacionaron en el análisis univariante con el desarrollo de complicaciones graves en el postoperatorio, podemos observar como la cuantificación de un PCI mayor de 12 ($p<0.05$) y la necesidad de realizar al menos una anastomosis digestiva ($p<0.05$), fueron las variables que, de forma independiente se relacionaron con la aparición de complicaciones graves en el postoperatorio.

Tabla 25. Análisis multivariante de los factores relacionados con la aparición de complicaciones graves en el análisis univariante.

FACTOR	ODDS RATIO (OR)	I.C 95%	P
PCI MAYOR DE 12			<0,05
NO	1		
SI	6,692	1,974-45,674	
ANASTOMOSIS DIGESTIVA			<0,05
NO	1		
SI	4,987	1,350-27,620	
RESECCIÓN DE COLON			n.s
NO	1		
SI	3,459	0,947-23,7873	
CITORREDUCCIÓN EN EL DIAFRAGMA			n.s
NO	1		
SI	1,679	0,323-8,727	

4.3 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

4.3 FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DEL PROCEDIMIENTO

4.3.1 ANALISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE RECURRENCIAS

4.3.1.1 VARIABLES PREOPERATORIAS

Tras el análisis univariante de los factores preoperatorios, el estadio IV de la FIGO al diagnóstico de la enfermedad ($p<0.01$) y la administración de quimioterapia preoperatoria ($p<0.05$) fueron factores que se relacionaron con una mayor tasa de recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento. Un resumen de las variables que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad queda reflejado en la Tabla 26.

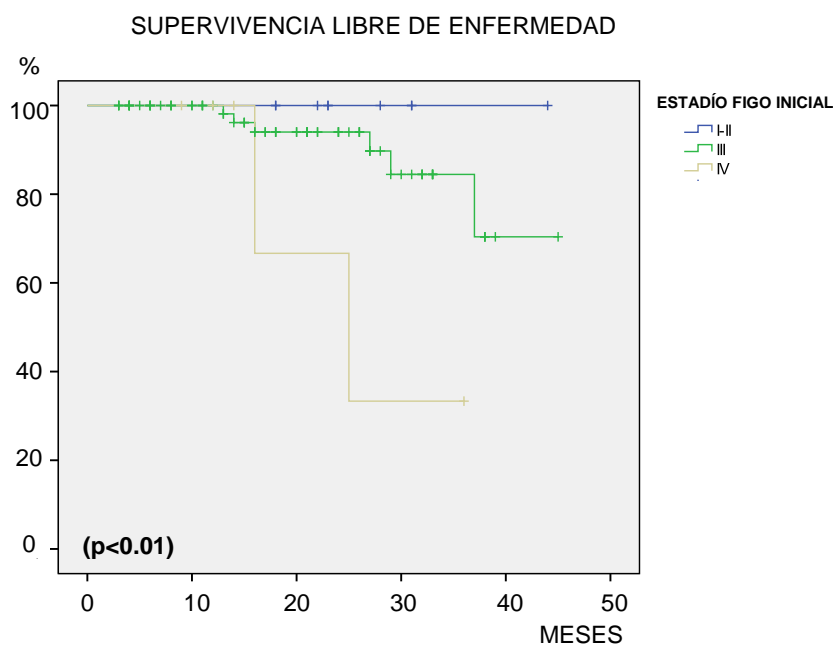
Tabla 26. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo preoperatorio que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad.

VARIABLES	SUPERVIVENCIA				Log Rank	P
	n	Media	D.E	IC (95%)		
EDAD (años)					0.849	n.s
<50	29	34.62	3.19	28.35-40.89		
50-70	50	32.38	2.63	27.21-37.55		
>70	12	32.01	3.84	24.47-39.55		
INDICACIÓN CIRUGÍA					1.939	n.s
PRIMARIA	22	40.29	2.48	35.42-45.15		
INTERVALO	38	32.68	2.14	28.48-36.87		
RECURRENCIA-RESCATE	31	43.52	1.54	40.67-46.37		
TIPO DE TUMOR					0.066	n.s
OVARIO	82	33.44	2.07	29.37-37.50		
OTROS (SEROSE PERITONEAL-TROMPA)	9	25.87	3.76	18.50-33.24		
ESTADIO FIGO INICIAL					18.23	<0.001
I-II-III	84					
IV	7					
COMORBILIDAD PRE.					0.014	n.s
NO	56	33.46	2.36	28.83-30.10		
SI	35	25.44	2.10	21.32-29.56		
QT PREVIA					4.237	<0.05
NO	30	38.64	2.48	33.78-43.50		
SI	61	30.55	2.54	25.57-35.54		
QT PRE. EN PRIMARIOS					1.84	n.s
NO	22	37.75	2.18	33.47-42.20		
SI	38	42.41	1.81	38.85-45.97		
QT PRE. EN RECURENCIA					1.174	n.s
NO	9	28.22	2.62	23.09-33.35		
SI	13	28.37	6.35	15.94-40.84		
TOXICIDAD PREVIA A QT					0.366	n.s
NO	81	29.78	2.76	24.37-35.18		
SI	10	30.76	4.49	21.97-39.56		
TIPO DE RECURRENCIA					0.225	n.s
PRIMERA	16	30.10	6.28	17.89-42.30		
SUCESIVAS	6	23.33	3.35	16.77-29.89		
ILE PREVIO EN RECIDIVAS					0.353	n.s
≤24	11	31.83	6.17	19.74-43.93		
<24	11	23.73	3.92	16.05-31.41		
ASA					0.129	n.s
I-II	70	30.04	2.15	29.82-38.26		
III	21	23.92	2.91	18.22-29.62		

4.3.1.1.1 ESTADIO FIGO INICIAL

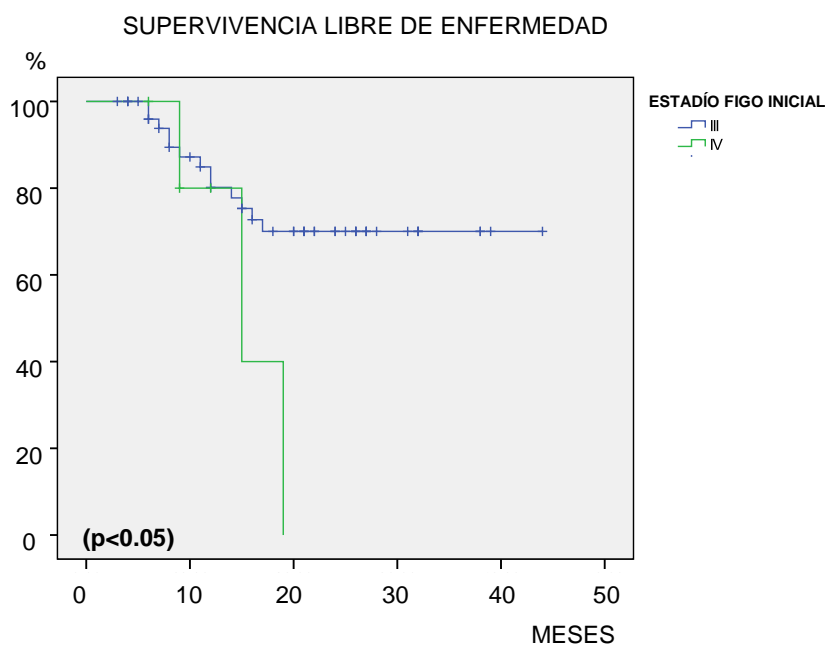
Las pacientes con estadios FIGO al diagnóstico I-II presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 100%. Las pacientes con un estadio FIGO inicial de III presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años del 98%, 74% y 70% respectivamente. Las pacientes con estadio FIGO inicial IV presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años del 66%, 33% y 33% respectivamente. ($p < 0.01$). Una representación gráfica puede verse en la Figura 30.

Figura 30. Influencia del estadio FIGO al diagnóstico de la enfermedad en la supervivencia libre de enfermedad.



Al comparar específicamente las paciente sometidas a una primera cirugía por nuestro grupo, podemos observar como las pacientes con estadios III de la FIGO tienen una supervivencia superior a las pacientes con estadios IV de entrada. La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 80%, 70% y 70% respectivamente. Las pacientes con estadio FIGO inicial IV presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años del 80% y 0% respectivamente. ($p<0.05$). Una representación gráfica puede verse en la Figura 31.

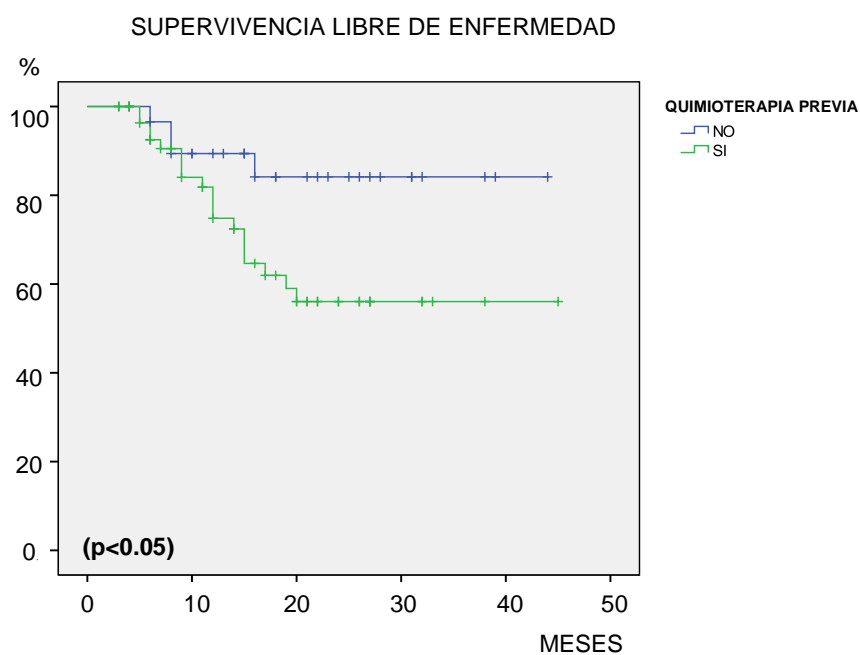
Figura 31. Influencia del estadio FIGO al diagnóstico de la enfermedad en la supervivencia libre de enfermedad en pacientes sometidas a una primera cirugía.



4.3.1.1.2 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA

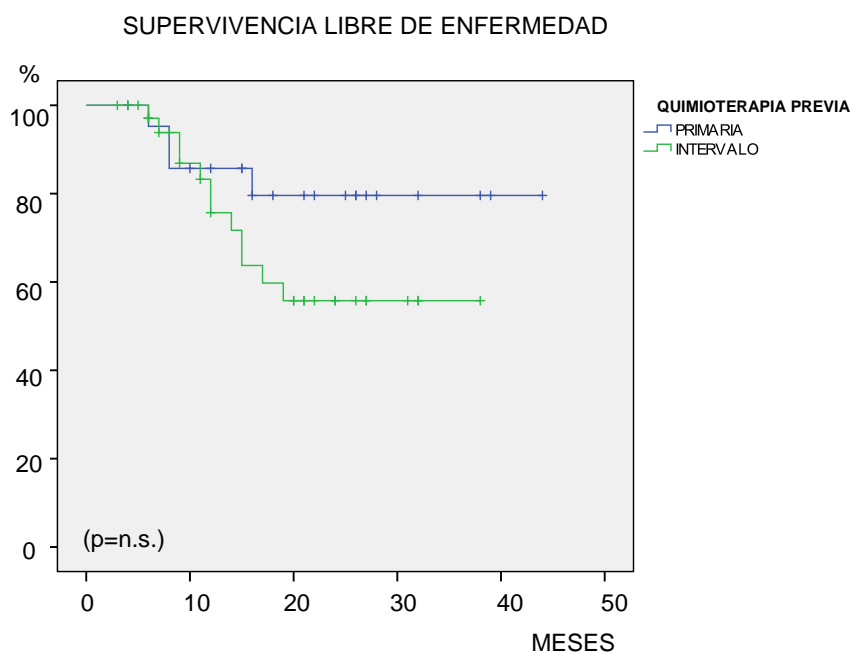
Respecto a la administración de quimioterapia sistémica preoperatoria, globalmente las pacientes que no fueron sometidas a quimioterapia previa a la cirugía presentaron un intervalo libre de enfermedad mayor que aquellas sometidas a quimioterapia sistémica previa a la cirugía. En las pacientes sin quimioterapia previa la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años entre las pacientes con carcinoma de ovario fue del 89%, 84%, 84%, mientras que en las pacientes con quimioterapia previa, la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 75%, 56% y 56% respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas. ($p < 0.05$). Una representación gráfica puede verse en la Figura 32.

Figura 32. Influencia de la quimioterapia previa en la supervivencia libre de enfermedad.



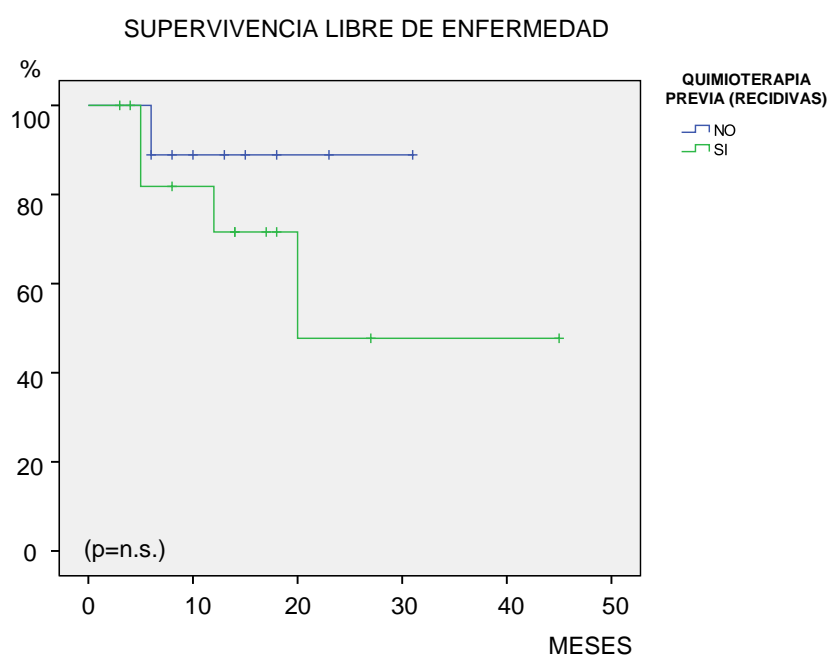
Cuando estratificamos la variable en función del escenario en el que se indicó la cirugía, podemos observar que, a pesar de que existe una tendencia favorable entre aquellos que no han recibido quimioterapia preoperatoria, tanto entre las indicaciones primarias como en pacientes con recurrencias, no existen diferencias significativas. En pacientes con cirugía primaria que no fueron sometidos a quimioterapia preoperatoria la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue respectivamente del 97%, 78% y 62%, frente al 97%, 86% y 86% respectivamente entre los pacientes con indicación primaria que sí fueron sometidos a quimioterapia preoperatoria (cirugía de intervalo). ($p=0.175$, n.s.). Una representación gráfica puede verse en la Figura 33.

Figura 33. Influencia de la quimioterapia previa en la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes sometidas a una primera cirugía por nuestro grupo.



En pacientes con cirugía de la recurrencia que no fueron sometidos a quimioterapia preoperatoria la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue respectivamente del 89%, 89% y 89%, frente al 71%, 47% y 47% entre los pacientes con recurrencias que sí fueron sometidos a quimioterapia preoperatoria (cirugía de intervalo). ($p=0.279$, n.s.). Una representación gráfica puede verse en la Figura 34.

Figura 34. Influencia de la quimioterapia previa en la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes sometidas a cirugía de rescate-recurrencia.



4.3.1.2 VARIABLES INTRAOPERATORIAS

Tras el análisis univariante de los factores preoperatorios, fueron factores que se relacionaron significativamente con una mayor tasa de recurrencias durante el postoperatorio: el PCI ($p<0.05$), la realización de cirugía sobre el diafragma ($p<0.05$), el grado de citorreducción alcanzada tras el procedimiento quirúrgico ($p<0.05$) y el tiempo quirúrgico prolongado ($p<0.05$). Un resumen de las variables que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad queda reflejado en la Tabla 27.

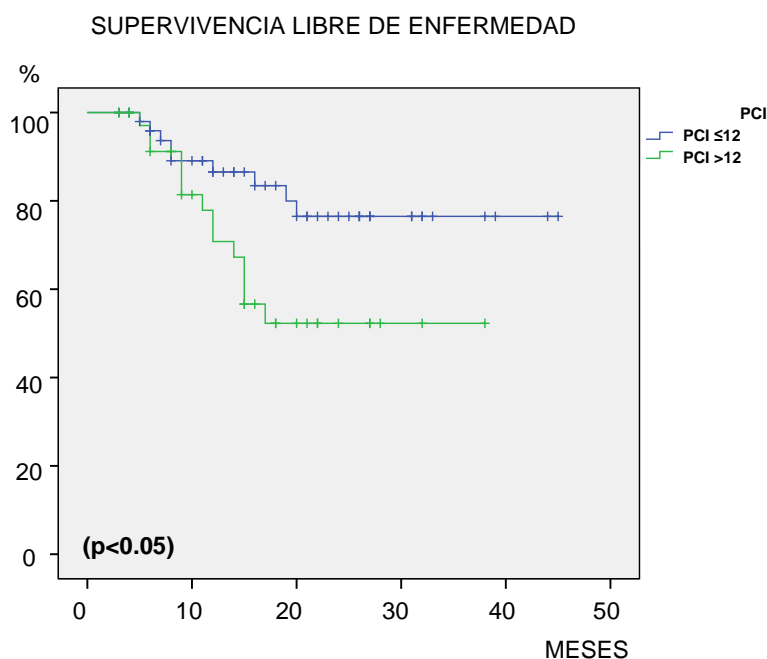
Tabla 27. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo intraoperatorio que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad.

VARIABLES	SUPERVIVENCIA					
	n	Media	D.E	IC (95%)	Log Rank	P
PCI					4.74	<0.05
≤12	53	37.32	2.27	32.87-41.78		
>12	38	25.31	2.51	20.39-30.23		
ANASTOMOSIS					0.271	n.s
NO	46	32.07	2.82	26.53-37.60		
SI	45	34.72	2.60	29.62-39.82		
Nº DE ANASTOMOSIS					1.144	n.s
≤1	42	36.82	2.55	31.07-41.10		
>1	3	15	0	15.00-15.00		
DIAFRAGMA					6.621	<0.05
NO	58	43.36	1.13	41.13-45.58		
SI	33	31.55	2.65	26.36-36.75		
URINARIO					1.91	n.s
NO	84					
SI	7					
LINFADENECTOMÍA					3.57	n.s
NO	68	35.87	2.11	31.73-40.01		
SI	23	21.01	2.68	15.76-26.27		
CITORREDUCCIÓN					4.77	<0.05
CC-0	73	35.81	2.05	31.78-39.83		
CC-1	18	19.97	2.82	14.44-25.49		
TRANSFUSIÓN (C.H)					.773	n.s
NO	39	36.40	2.78	30.96-41.85		
SI	52	32.34	2.44	27.57-37.12		
TRASFUSIÓN (C.H)					2.511	n.s
≤2	34	30.90	2.27	26.44-35.36		
>2	18	27.84	4.32			
TIEMPO OPERATORIO					4.92	<0.05
≤360	45	38.53	2.28	34.07-42.99		
>360	46	30.01	2.66	24.78-35.23		

4.3.1.2.1 PCI

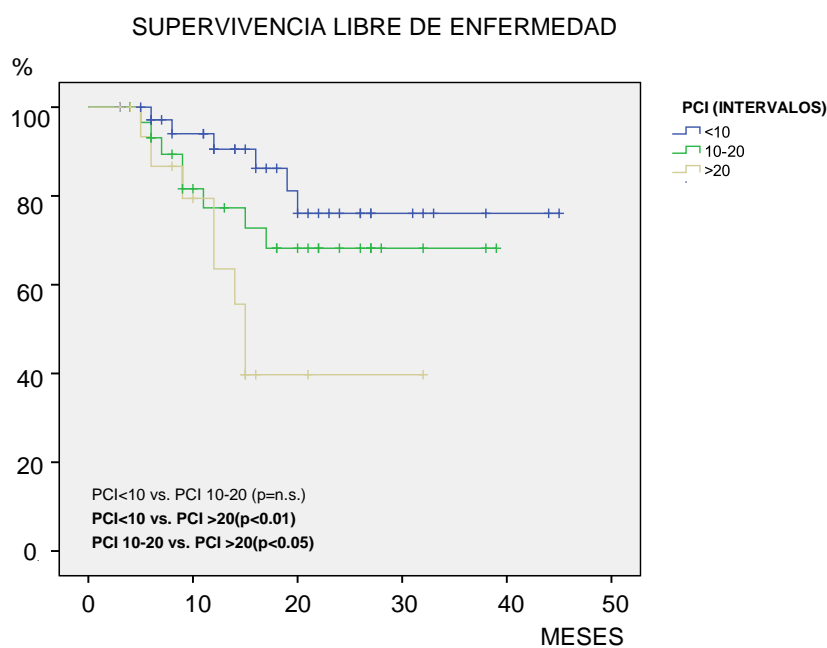
Los pacientes con un PCI menor de 12 presentaron un intervalo libre de enfermedad mayor que los pacientes con un $PCI > 12$. Entre las pacientes con un PCI menor de 12, la supervivencia libre de enfermedad tras citorreducción e HIPEC a 1, 3 y 5 años entre fue del 86%, 70% y 70% mientras que en las pacientes con $PCI > 12$ la supervivencia libre de enfermedad tras citorreducción y HIPEC a 1, 3 y 5 años entre fue del 70%, 52% y 52%. ($p < 0.05$). Una representación gráfica puede verse en la Figura 35.

Figura 35. Influencia del PCI en la supervivencia libre de enfermedad.



En los pacientes con un PCI menor de 10, la supervivencia libre de enfermedad tras citorreducción y HIPEC a 1, 3 y 5 años entre fue del 86%, 66% y 66%. En pacientes con un PCI situado entre 10-20 la supervivencia libre de enfermedad tras citorreducción y HIPEC a 1, 3 y 5 años entre fue del 77%, 68% y 68%, mientras que en las pacientes con un PCI mayor de 20, la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3, 5 años fue del 79%, 39%, 39%. Cuando compramos los estratos en función del PCI, podemos observar que los pacientes con PCI menor de 10 no presentaron diferencias significativas frente a los pacientes con un PCI entre 10 y 20 ($p=0.348$, n.s.). Los pacientes con PCI menor de 10 ($p<0.01$) y los pacientes con un PCI entre 10-20 ($p<0.05$) sí que presentaron un intervalo libre de enfermedad superior a los pacientes con PCI mayor de 20 al igual que los pacientes con un PCI entre 10 y 20. Una representación gráfica puede verse en la Figura 36.

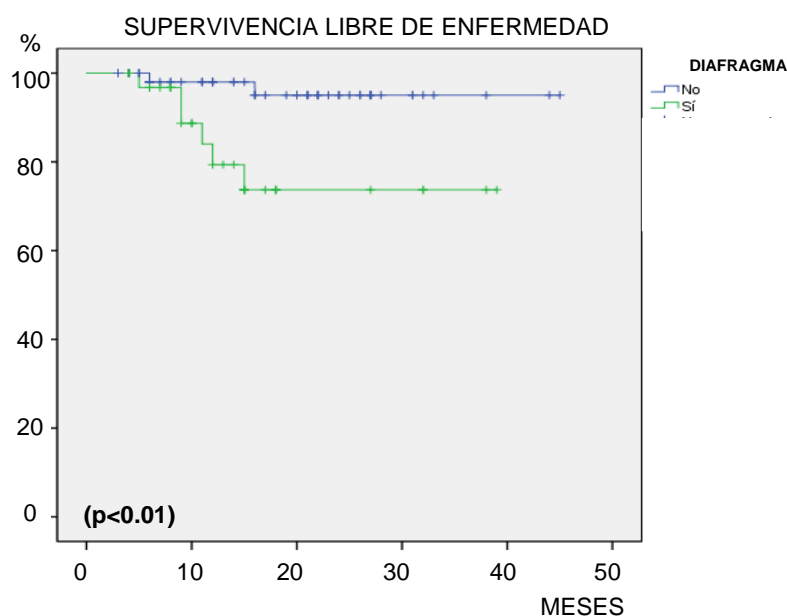
Figura 36. Influencia del PCI estratificado en la supervivencia libre de enfermedad.



4.3.1.2.2 CIRUGÍA SOBRE EL DIAFRAGMA

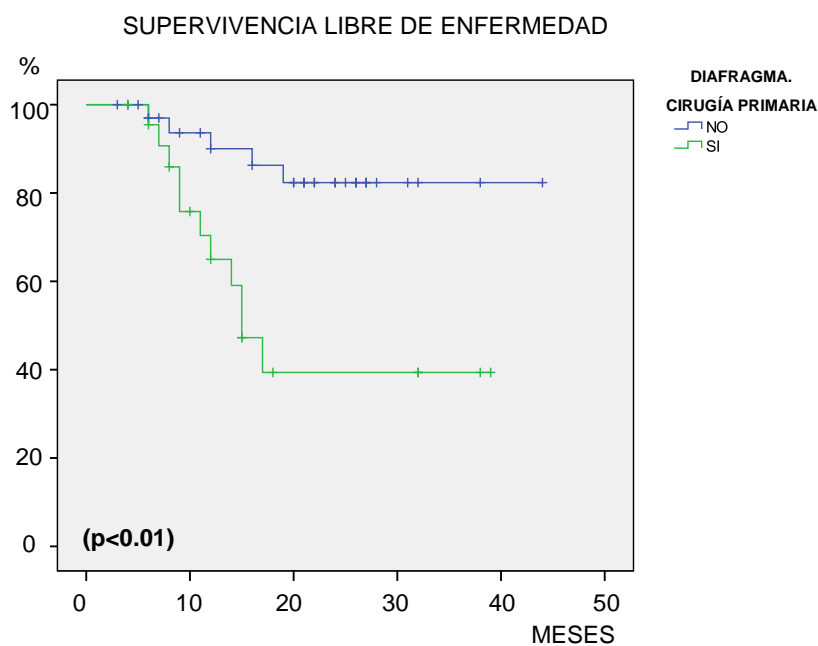
Las pacientes en las que no fue precisa la realización de cirugía en el diafragma por estar esta área libre de enfermedad, presentaron una supervivencia libre de enfermedad superior a las pacientes en las que sí hubo que hacer citorreducción sobre el mismo. En las primeras, la supervivencia libre de enfermedad tras citorreducción y HIPEC a 1, 3 y 5 años entre fue del 98%, 95% y 55% mientras que en las segundas, la supervivencia libre de enfermedad tras citorreducción y HIPEC a 1, 3 y 5 años entre fue del 79%, 73% y 73%. ($p<0.05$). Una representación gráfica puede verse en la Figura 37.

Figura 37. Influencia de la cirugía sobre el diafragma sobre la supervivencia libre de enfermedad.



Al analizar las pacientes con cirugía primaria, también las pacientes con cirugía citorreductora sobre el diafragma presentaron un intervalo libre de enfermedad inferior a las pacientes en las que no fue precisa la realización de cirugía sobre el mismo (intervalos libres de enfermedad a 1, 3 y 5 años del 90%, 82%, 82% vs. 65%, 39%, 39% respectivamente ($p<0.01$). Una representación gráfica puede verse en la Figura 38.

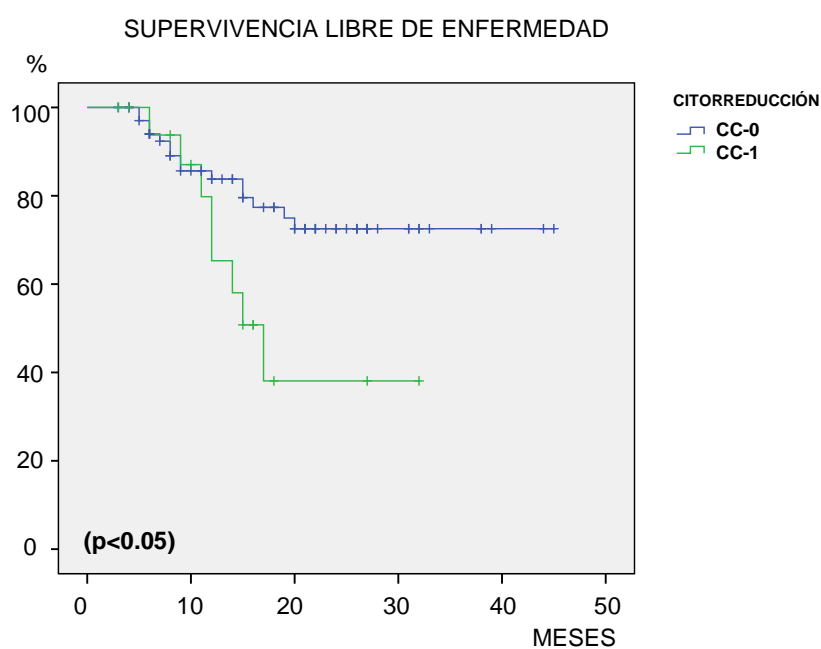
Figura 38. Influencia de la cirugía sobre el diafragma sobre la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes sometidas a una primera cirugía por nuestro grupo.



4.3.1.2.3 GRADO DE CITORREDUCCIÓN

Las pacientes en las que fue posible una citorreducción completa (CC-0), la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 83%, 72% y 72% respectivamente, superior a las que, aun siendo la cirugía considerada óptima, el residuo tumoral fue menor de 0.25 cms (CC-1) las cuales presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años del 65%, 38% y 38%. ($p<0.05$). Una representación gráfica puede verse en la Figura 39.

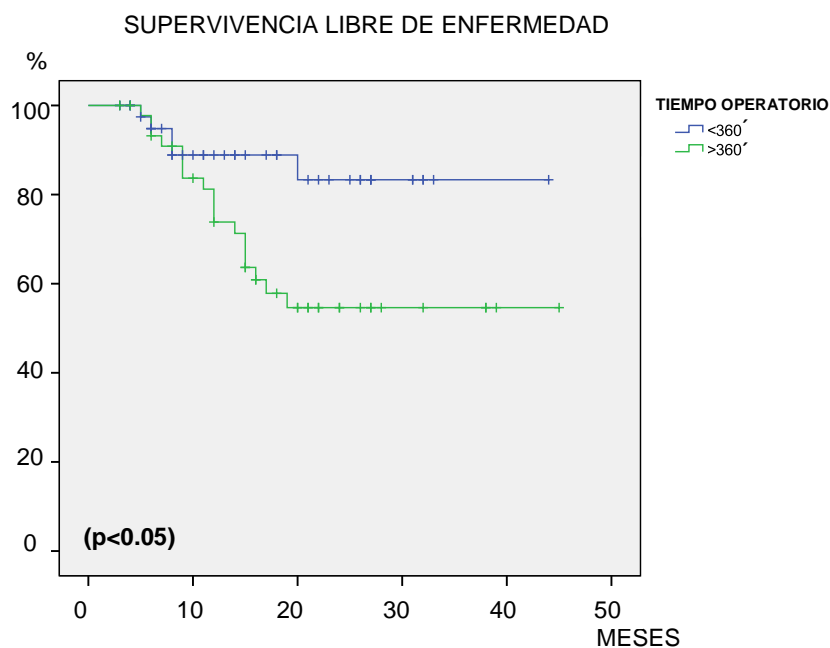
Figura 39. Influencia del grado de citorreducción alcanzado sobre la supervivencia libre de enfermedad.



4.3.1.2.5 TIEMPO OPERATORIO

Las pacientes en las la cirugía y HIPEC no se prolongaron más allá de los 360 minutos, la supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor que en aquellas con tiempos quirúrgicos más prolongados. En el primer grupo la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 89%, 83% y 83% mientras que en el segundo grupo fue del 74%, 54% y 54%. ($p<0.05$). Una representación gráfica puede verse en la Figura 40.

Figura 40. Influencia del tiempo operatorio sobre la supervivencia libre de enfermedad.



4.3.1.3 VARIABLES POSTOPERATORIAS

Tras el análisis univariante de los factores postoperatorios, fueron factores que se relacionaron con una mayor tasa de recurrencias durante el postoperatorio: el grado de diferenciación tumoral ($p<0.001$) y la presencia de adenopatías positivas ($p<0.01$). Un resumen de las variables que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad queda reflejado en la Tabla 28.

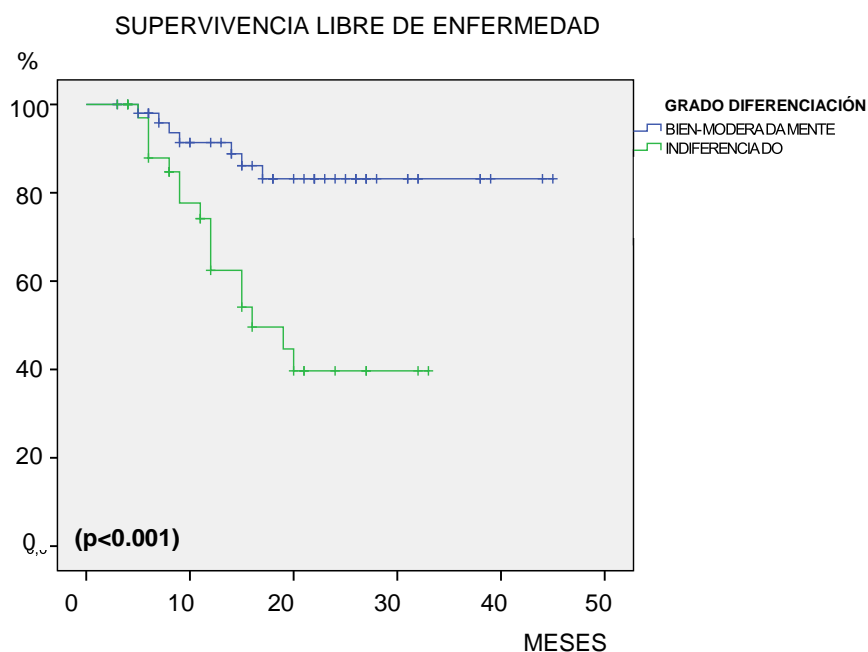
Tabla 28. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo postoperatorio que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad.

VARIABLES	SUPERVIVENCIA					
	n	Media	D.E	IC (95%)	Log Rank	P
GRADO DE DIFERENCIACIÓN					12.77	<0.001
BIEN-MODERADAMENTE	53	39.32	1.97	35.46-43.18		
INDIFERENCIADO	38	20.38	2.11	16.24-24.51		
GANGLIOS POSITIVOS					7.65	<0.01
NO	63	37.13	2.09	33.03-41.24		
SI	28	20.68	2.45	15.88-25.48		
ESTANCIA POSTOPERATORIA					0.198	n.s
≤7 días	64	33.74	2.42	29.35-38.14		
<7 días	27	31.87	3.60	24.82-39.93		
SERIE TEMPORAL					2.074	n.s
1ª MITAD	45	31.69	2.47	26.85-33.53		
2ª MITAD	46	24.75	1.34	22.13-27.37		

4.3.1.3.1 GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Tras el análisis histológico de la pieza, la supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor en las pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados que en aquellas con histologías indiferenciadas. La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 91%, 83% y 83% en pacientes con tumores bien-moderadamente diferenciados y del 62%, 38% y 38% en pacientes con tumores indiferenciados. ($p < 0.001$). Una representación gráfica puede verse en la Figura 41.

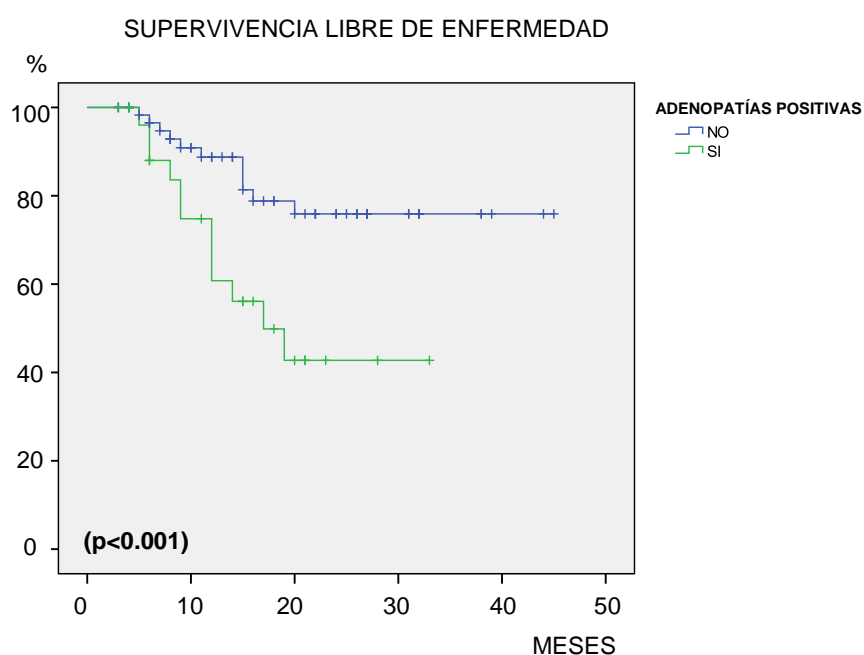
Figura 41. Influencia del grado de diferenciación tumoral sobre la supervivencia libre de enfermedad.



4.3.1.3.2 ADENOPATÍAS PATOLÓGICAS.

Tras el análisis histológico de los ganglios aislados en las diferentes piezas de resección, la supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor en las pacientes sin adenopatías patológicas que entre aquellas con adenopatías patológicas. La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 88%, 76% y 76% en pacientes sin ganglios positivos y del 74%, 42% y 42% en pacientes con ganglios positivos. ($p < 0.001$). Una representación gráfica puede verse en la Figura 42.

Figura 42. Influencia de la presencia de adenopatías positivas sobre la supervivencia libre de enfermedad.



4.3.2 ANALISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE RECURRENCIAS.

Tras el análisis multivariante de los factores que se relacionaron en el análisis univariante con la presencia de recidiva de la enfermedad (tabla 29), podemos observar que el grado de citorreducción ($p<0.05$) y la presencia de ganglios patológicos ($p<0.05$) fueron los 2 factores que se relacionaron de forma independiente con la recidiva de la enfermedad durante el seguimiento.

Tabla 29. Análisis multivariante de los factores relacionados con la aparición de recidivas en el análisis univariante.

FACTOR PRONÓSTICO DE RECIDIVA	ODDS RATIO (OR)	I.C 95%	p
ESTADIO FIGO IV			n.s
NO	1		
SI	1,808	0,563-8,495	
PCI MAYOR DE 12			n.s
NO	1		
SI	0,866	0,154-4,879	
QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA PREVIA			n.s
NO	1		
SI	2,108	0,423-10,495	
CIRUGÍA SOBRE EN EL DIAFRAGMA			n.s
NO	1		
SI	3,180	0,789-12,815	
CITORREDUCCION CC-0			<0,05
SI	1		
NO	5,397	1,298-22,435	
TIEMPO OPERATORIO >360 MINUTOS			n.s
NO	1		
SI	1,395	0,304-6,408	
GRADO DE DIFERENCIACION			n.s
BIEN-MODERADAMENTE DIFRENCIADOS	1		
INDIFERENCIADOS	1,573	0,948-2,611	
GANGLIOS POSITIVOS			<0,05
NO	1		
SI	4,151	1,119-15,394	

5. DISCUSIÓN

5.1 REFERENTE A LA MORBILIDAD POSTOPERATORIA.

Uno de los aspectos más importantes que se tienen en cuenta en la evaluación de una terapéutica oncológica novedosa es la tasa de complicaciones asociadas a la misma, así como la mortalidad derivada de su aplicación.

La realización de procedimientos de peritonectomía y la administración intraoperatoria de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) en el cáncer de ovario presenta globalmente una tasa de morbilidad entre el 20-66%, con una tasa de mortalidad relacionada con el procedimiento del 0-12%^{265,275,277-280,282,284,285,287-298,300,301,303,304}. La tasa de complicaciones grado I varía según las series del 6 al 70%, las de grado II del 3 al 50%, las de grado III entre el 0 y el 40% y la morbilidad grado IV varía del 0 a 15%. A las complicaciones derivadas del propio procedimiento quirúrgico, debemos añadir la toxicidad sistémica secundaria a la utilización de HIPEC, que se sitúa entre el 4-27%, especialmente en los grupos que utilizan derivados del platino como citostático^{275,277-280,282,284,285,287-298,300}.

Entre las complicaciones descritas en la literatura más frecuentes asociadas al uso de HIPEC tras citorreducción quirúrgica en CP ovárica se encuentran: el íleo paralítico postoperatorio^{265,277,278,280,291,304}, la dehiscencia anastomótica^{279,284}, la hemorragia^{289,296,297,300}, las complicaciones infecciosas^{288,290,293}, la toxicidad derivada del citostático utilizado en la HIPEC^{275,282,285,295} y el derrame pleural^{287,294,301,303}. En nuestra serie, las complicaciones grado I-II, III y IV se situaron en cifras similares a las descritas en la literatura, aunque en el rango inferior, con tasas del 13%, 11% y 4% respectivamente y sin mortalidad relacionada con el procedimiento. El íleo paralítico fue la complicación más frecuentemente detectada, en 7 pacientes (8%), seguida del derrame pleural en 4 pacientes (4%) y de la infección de la herida quirúrgica en 3 pacientes (3%). Solamente una paciente, en la que se utilizó cisplatino, desarrolló una complicación sistémica (neutropenia) atribuible al fármaco utilizado durante la fase de HIPEC.

La tasa de complicaciones asociadas globalmente a la realización de procedimiento de peritonectomía e HIPEC en carcinomatosis de diferentes orígenes (ovario, pseudomixoma peritoneal, cáncer colorrectal, mesotelioma peritoneal maligno) se sitúa entre el 12-52%, con una mortalidad relacionada con el procedimiento del 0,9-5,2%. Diferentes publicaciones^{337,338} relacionan el volumen de pacientes tratados con

cirugía abdominal compleja y la mortalidad postoperatoria, existiendo una relación inversa entre la mortalidad y el número de procedimientos anuales realizados en la institución. La curva de aprendizaje es uno de los factores relacionados con la obtención de tasas ajustadas de morbilidad postoperatoria³³⁹. Smeenk et al³⁴⁰, demostró en su estudio en el se incluyeron 323 procedimientos, durante un periodo de 10 años, que tras la mejora en la selección de pacientes y la experiencia acumulada, las tasas de morbimortalidad postoperatoria decrecieron, así como la duración de la estancia postoperatoria. Yan et al³⁴¹ también comunicó una tendencia similar, consiguiendo el descenso de las tasas de morbimortalidad, de los requerimientos transfusionales, de los tiempos operatorios y de la estancia postoperatoria. El trabajo de Moran et al³⁴², comunicó la disminución de la tasa de dehiscencias anastomóticas del 12% al 0% con una tasa de reintervenciones por hemorragia del 15% al 0% en un periodo de 6 años al estudiar 100 pacientes con pseudomixoma peritoneal, analizando los resultados en tres periodos de tiempo.

Esta tendencia a la mejora de los resultados relacionados con la morbilidad, mortalidad y especialmente con la supervivencia ha sido ampliamente estudiada en pacientes con cáncer de ovario sometidas a extensas cirugías de citorreducción sin quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Como se demuestra en el metanálisis de Bristow et al³⁴³, la culminación de una cirugía óptima es más probable en centros con experiencia y alto volumen de enfermos, suponiendo este factor un elemento relacionado íntimamente con las probabilidades de supervivencia de las pacientes tratadas.

En nuestra serie analizada, no se objetivaron diferencias significativas en el análisis de la morbilidad en relación a la primera mitad de la serie respecto a la segunda mitad (Tabla 21, página 171), aunque si existió una tendencia, sin resultados estadísticamente significativos, a la mejora de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes tratadas durante la segunda mitad de la serie ($p=0.10$, n.s. Tabla 28, página 195).

FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS (MORBILIDAD).

Diversos factores analizados en la literatura se han relacionado con la aparición de complicaciones postoperatorias tales como: la extensión de la cirugía y el número de procedimientos de peritonectomía, incluyendo la peritonectomía diafragmática^{341,344-347}, el número de resecciones viscerales³⁴⁷⁻³⁴⁹, el número de anastomosis digestivas realizadas^{347,350,351}, la realización de una citorreducción incompleta³⁴⁹⁻³⁵¹, la edad³⁴⁹, la dosis del agente citostático utilizado³⁴⁴, la realización de una anastomosis primaria de colon³⁴⁷, el sexo³⁵², la temperatura intraabdominal alcanzada durante la fase de HIPEC³⁵² y la transfusión peroperatoria³⁵⁰.

En nuestra serie, el análisis univariante de los factores relacionados con la aparición de complicaciones (Tablas 20 y 21, paginas 170 y 171) demostró que el grado de extensión de la enfermedad, en el subgrupo de pacientes con un PCI>12 ($p<0.001$), la realización de anastomosis digestivas ($p<0.05$), la realización de procedimientos de peritonectomía diafragmática ($p<0.001$), la transfusión sanguínea intraoperatoria ($p<0.01$), la realización de una citorreducción CC-1 ($p<0.01$) y el tiempo operatorio prolongado ($p<0.05$) fueron factores relacionados con la aparición de complicaciones en el postoperatorio. En el análisis multivariante (Tabla 22, página 172) solamente el PCI resultó ser un factor independiente predictivo de complicaciones (OR=2.942, IC95%: 1,892-9,594, $p<0.05$).

Al analizar los factores que se relacionaron con la aparición de complicaciones graves (Tablas 23 y 24, páginas 176 y 177), es decir, complicaciones grado III-IV de la clasificación CTCAE versión 3 del NCI, pudimos constatar en análisis univariante cuales fueron factores que se relacionaron con la aparición de complicaciones graves: el PCI mayor de 12 ($p<0.01$), la realización de anastomosis digestivas ($p<0.05$) y la realización de procedimientos de peritonectomía diafragmática ($p<0.05$). En el análisis multivariante (Tabla 25, página 178) además del PCI (OR=6,692, IC95%: 1,974-45,674, $p<0.05$), la realización de anastomosis digestivas (OR=4,987, IC95%: 1,35-27,62 $p<0.05$) fueron factores que de forma independiente se relacionaron con la aparición de complicaciones graves.

La evaluación preoperatoria del **índice ASA** también es un factor relacionado con la aparición de morbilidad y mortalidad postoperatoria. En nuestro centro, todos los pacientes son evaluados preoperatoriamente por el equipo de anestesiología que dictamina el riesgo anestésico en función de la clasificación de la asociación americana de anestesiólogos, determinando el mismo en 4 grupos. Nuestro grupo no considera candidatos para este procedimiento a pacientes con alto riesgo anestésico (ASA IV). En nuestro análisis, la aparición de complicaciones no se relacionó con el índice ASA. Saxena et al³⁵³ en su trabajo sobre 145 pacientes tratados de pseudomixoma peritoneal comunicó que el presentar una ASA preoperatorio igual o mayor de III se relacionó con la presencia de complicaciones graves grado IV y con la mortalidad postoperatoria relacionada con el procedimiento. Publicaciones previas han validado el índice ASA como factor predictivo para la presencia de complicaciones en otros procedimientos de cirugía oncológica como en el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago y en cirugía hepática³⁵⁴⁻³⁵⁶.

En nuestro análisis el **PCI** fue un factor independiente predictivo de complicaciones, tanto globales como de complicaciones graves. Un PCI mayor de 12 se relacionó con un riesgo 3 veces superior de presentar complicaciones de forma global y de hasta 6 veces superior al considerar las complicaciones graves. El punto de corte referente al valor de PCI a partir del cual se establece un riesgo aumentado de complicaciones en el postoperatorio es variable según las publicaciones^{344,353,357-9}. El trabajo de Chua et al³⁵⁷ en pacientes con CP por CCR, pseudomixoma peritoneal y mesotelioma peritoneal, estableció un PCI de 17 como punto de corte a partir del cual la incidencia de complicaciones se elevaba considerablemente. Elías et al³⁵⁸, en un estudio sobre 83 pacientes con CP por CCR, pseudomixoma peritoneal y mesotelioma peritoneal, estableció que un PCI mayor de 20, en combinación con un tiempo quirúrgico prolongado, se relacionaban estrechamente con la aparición de aplasia medular. El esquema terapéutico utilizado en este grupo de pacientes fue de HIPEC con oxaliplatino e irinotecán asociada a la administración intraoperatoria de 5-fluoruracilo y leucovorín intravenosos. En este trabajo se pone de manifiesto que aun siendo evidente que la carga tumoral al principio de la cirugía establece “a priori” un esfuerzo quirúrgico mayor, también con mayores tiempos operatorios, pérdidas hemáticas, etc.

Esta asociación entre el PCI y el tiempo operatorio no siempre es consistente, pues también las dificultades técnicas acontecidas durante el procedimiento quirúrgico han de ser tenidas en cuenta. Otras publicaciones también han asociado el PCI con la morbilidad postoperatoria^{344,353,358,359}. No hemos encontrado un valor de PCI asociado a la aparición de complicaciones en pacientes con cáncer de ovario sometidas a citorreducción e HIPEC.

El PCI se ha relacionado con la aparición de morbilidad postoperatoria no solamente en el primer procedimiento de cirugía e HIPEC aplicado al paciente, sino también tras la realización de procedimientos iterativos. De nuevo Saxena et al³⁶⁰ en un trabajo publicado recientemente demostró que la existencia de un PCI mayor de 16 se relacionaba con la aparición de complicaciones grado IV, no encontrando asociación con la morbilidad grado III.

La relación entre el PCI con el **GRADO DE EXTENSIÓN DE LA CIRUGÍA** ha sido ampliamente referido en la literatura^{344-347,349,352,353,358,361,362-364}. La necesidad, por la extensión de la enfermedad, de realizar procedimientos extensos de citorreducción, determina un efecto sumatorio respecto a la aparición de morbilidad postoperatoria, debido al mayor número de gestos quirúrgicos que es preciso realizar en el compartimento supramesocólico, al aumento del número de resecciones intestinales y por consiguiente de anastomosis digestivas, a las mayores pérdidas hemáticas y a la prolongación de los tiempos quirúrgicos.

La realización de **ANASTOMOSIS DIGESTIVAS** tras resecciones intestinales, se ha relacionado con la aparición de complicaciones en el postoperatorio tras citorreducción e HIPEC^{344,345,347,351,36}. Gusani et al³⁵¹ comunicó que la realización de anastomosis digestivas añadía un riesgo de 2,2 veces mayor por cada anastomosis realizada para desarrollar complicaciones grado 3 ó 4. Es controvertido el número de anastomosis para que se de esta asociación con la morbilidad, el tipo de resección intestinal y la necesidad de protección de las anastomosis con ostomías temporales. Chua et al³⁵⁷ describió que la resección y anastomosis en un segmento de intestino delgado, no del colon, resultó ser un factor determinante de morbilidad estadísticamente significativo. El número de anastomosis digestivas que determinan una mayor tasa de complicaciones postoperatorias es variable entre los diferentes trabajos publicados en la

literatura. La realización de más de 2 anastomosis digestivas^{349,361}, o más de 3 anastomosis digestivas³⁴⁴ han sido correlacionadas con la aparición de morbilidad postoperatoria.

Existen controversias en la literatura respecto a la resección de colon y el manejo de la anastomosis en relación a la HIPEC³⁴⁷. La tasa de dehiscencias anastomóticas en este procedimiento se sitúa entre el 3 y el 15%. Al analizar diferentes series en la literatura, podemos observar como la tasa de dehiscencias es variable y con frecuencia se entremezclan las fístulas enterocutaneas con las dehiscencias anastomóticas propiamente dichas. El impacto que tiene la HIPEC sobre las anastomosis es un factor relativamente poco estudiado. Sabemos que el calor por si mismo no tiene un efecto deletéreo sobre la anastomosis. Respecto a los fármacos utilizados, se han descrito alteraciones en la cicatrización de la misma, con una menor densidad en la formación del colágeno, tras procedimientos de HIPEC realizados con mitomicina C y cisplatino^{365,366} no demostrándose este efecto en los estudios realizados con el 5 fluoruracilo y el paclitaxel^{367,368}, que es el fármaco utilizado por nuestro grupo. En nuestra serie se presentó la dehiscencia anastomótica como complicación solo en una de las 29 anastomosis de colon practicadas (3,4%), situándonos en extremo inferior del intervalo descrito en la literatura para el rango de dehiscencias asociadas a la peritonectomía e HIPEC.

Un factor a tener en cuenta es el momento temporal relacionado con la HIPEC en el que se realizan las anastomosis durante el procedimiento. La gran mayoría, fieles a las recomendaciones de Sugarbaker⁶⁹, realizan las anastomosis tras la aplicación del citostático, con el objetivo de que ambos cabos anastomóticos queden bañados por el quimioterápico y evitar así posibles recurrencias en los mismos como consecuencia del tratamiento integral de todas las superficies peritoneales. Sin embargo, un elemento desfavorable asociado a esta opción es la edematización de los cabos anastomóticos. Otros grupos^{350,369}, al igual que el nuestro, realizan las anastomosis antes de la fase de HIPEC, con cabos anastomóticos no contundidos ni edematizados por el efecto del calor. Hasta el momento no se han comunicado tasas de recurrencia en dichos cabos anastomóticos diferentes entre los grupos que realizan las mismas en diferentes momentos en relación a la fase de HIPEC).

La realización o no de ostomías digestivas proximales para proteger dichas anastomosis también es un aspecto controvertido. Verwaal et al³⁵⁰ y Moran et al³⁷⁰ apuestan por la ostomía proximal sistemática en las resecciones anteriores bajas de rectosigma. Mientras que ésta es una práctica habitual en pacientes con cáncer de recto sometidos a radioterapia previa de la pelvis, el estudio de Hansson et al³⁶⁴ demostró que el único factor relacionado con la aparición de complicaciones era precisamente el haber realizado previamente un estoma derivativo de protección. Otros datos indirectos avalan que la HIPEC no afecta significativamente a la tasa de dehiscencias anastomóticas^{371,372}.

Por otro lado, debemos tener en cuenta que la realización de estomas derivativos, especialmente la ileostomía de protección, no está exenta de morbilidad³⁷³, siendo posible la aparición de desórdenes hidroelectrolíticos como consecuencia de las pérdidas digestivas o de morbilidad asociada tras cierre de la misma. Nuestro grupo restringe el uso de ostomías temporales de protección de la anastomosis. En la presente serie, solamente en 5 pacientes de las 19 pacientes (26%) con resección del rectosigma se indicó la presencia de una ostomía de protección, realizándose siempre en anastomosis bajas o ultrabajas.

La realización de **PROCEDIMIENTOS DE PERITONECTOMÍA DIAFRAGMÁTICA** se relacionó en el análisis univariante en nuestra serie, con una mayor tasa de complicaciones postoperatorias (Tabla 21, página 171, $p < 0.001$). Este hallazgo no se confirmó en el análisis multivariante. La región diafragmática, a pesar de la frecuente afectación en el carcinoma de ovario avanzado, se considera el segundo obstáculo más importante, tras el hilio hepático, para conseguir una citorreducción óptima^{157,163,165}. Se han descrito tasas de afectación diafragmática en el 42% de casos en los que la enfermedad está limitada en la pelvis y hasta en un 71% de los casos en los que hay enfermedad fuera de la pelvis en áreas diferentes al diafragma¹⁶⁵. En nuestra serie, el 36% de las pacientes presentaban afectación diafragmática en el momento de la cirugía y la gran mayoría de ellas (82%) con afectación del diafragma derecho.

La realización de peritonectomías diafragmáticas se ha relacionado con la aparición de complicaciones postoperatorias³⁵⁷. El derrame pleural ocurre en más del 50% de los pacientes y alrededor de un 15% de las mismas precisarán para su resolución la realización de toracocentesis evacuadora o la colocación de un tubo de

drenaje pleural. De forma sistemática, no está recomendada la utilización de un drenaje pleural profiláctico¹⁶⁶. En nuestra experiencia, solamente 4 de las 33 pacientes que fueron sometidas a cirugía sobre el área diafragmática precisaron la colocación de un tubo de drenaje pleural (12%). Además, la realización de citorreducción del diafragma izquierdo y globalmente del compartimento superior izquierdo se ha relacionado con la aparición de complicaciones relacionadas con la esplenectomía y resección de la cola pancreática, como son el aumento de las pérdidas sanguíneas peroperatorias y la presencia de fístulas pancreáticas^{353,362}.

Otro factor que ha demostrado estar relacionado con la aparición de complicaciones postoperatorias, es la necesidad de **TRANSFUSIÓN SANGUINEA PEROPERATORIA**. En nuestra experiencia, este factor se relacionó con la presencia de complicaciones postoperatorias en el análisis univariante (Tabla 21, página 171, $p < 0.01$) y aunque en el análisis multivariante no mostró ser un factor independiente asociado a la aparición de morbilidad, si que mostró una tendencia a su asociación (Tabla 22, página 172, $OR=3,682$, $p=0.075$, n.s). Verwaal et al³⁵⁰ comunicó una tasa de morbilidad postoperatoria del 100% en aquellos pacientes con pérdidas hemáticas cuantiosas (>5 litros) durante la cirugía. La anemia preoperatoria, ha sido descrita como factor de riesgo independiente para precisar de transfusión durante la cirugía³⁷⁵.

La presencia de anemia no es infrecuente en pacientes oncológicos que han sido tratados con quimioterapia sistémica^{376,377}. La corrección de la anemia preoperatoria ha demostrado disminuir las necesidades intraoperatorias de trasfusión^{378,379}. La detección preoperatoria de los pacientes de riesgo para ser transfundidos en el acto operatorio puede ir encaminada a la resolución de la anemia con medidas farmacológicas, como la utilización de eritropoyetina recombinante antes de la cirugía. En un estudio prospectivo y randomizado, doble ciego, en el que se utilizó eritropoyetina recombinante y hierro oral durante 2 semanas antes de la cirugía versus placebo, los pacientes tratados con este esquema preoperatorio presentaron unas menores tasas de trasfusión sanguínea intraoperatoria, menores tasas de morbimortalidad postoperatorias y mejores resultados respecto a la supervivencia³⁸⁰. No obstante, este método tiene como principal inconveniente el alto coste económico asociado al fármaco³⁸¹.

Las necesidades transfusionales durante la cirugía no solamente se relacionan con la aparición de morbilidad postoperatoria, sino que son bien conocidos los efectos deletéreos que este factor ejerce sobre el pronóstico de los pacientes trasfundidos^{382,383}. Los pacientes trasfundidos y especialmente los politransfundidos, ven alterados la dinámica de inmunidad celular, incluyendo el proceso de procesamiento de antígenos, la actividad de los macrófagos, función de linfocitos T, neutrófilos y monocitos. Algunos estudios han relacionado la transfusión sanguínea con una mayor incidencia de complicaciones infecciosas postoperatorias. Por lo tanto, la reducción de las necesidades transfusionales durante el acto operatorio podría tener un impacto no solamente en el pronóstico, sino también en la tasa de complicaciones postoperatorias. En este sentido, la mejora de los cuidados preoperatorios puede tener un impacto en el postoperatorio.

La **DURACIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO** se ha relacionado con la aparición de complicaciones en el postoperatorio tras cirugía radical y HIPEC. La duración de los procedimientos quirúrgicos comunicados en la literatura a partir de los cuales se concreta un aumento del riesgo postoperatorio es variable, dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico, del tipo de pacientes tratados y de la patología que origina la CP. Roviello et al²⁹⁵ en CP ovárica tratada con citorreducción e HIPEC comunicó un ascenso en la tasa de complicaciones en las pacientes con intervenciones superiores a las 8 horas frente a las pacientes con 7 horas en la mediana de tiempo quirúrgico. Elías et al³⁴⁸ asoció un tiempo quirúrgico superior a 450 minutos con un PCI mayor de 20 como combinación predictiva de aplasia medular postoperatoria. Saxena et al³⁵³ encontró un tiempo operatorio superior a las 10 horas como factor independiente para la aparición de complicaciones grado IV y mortalidad postoperatoria y en otra publicación del mismo autor³⁷⁵ un tiempo operatorio mayor de 9 horas como factor determinante de transfusión postoperatoria. Younan et al³⁶¹ relacionó un tiempo operatorio superior a las 8,7 horas con la presencia de un riesgo aumentado de complicaciones digestivas postoperatorias (perforación, fístula y dehiscencia anastomótica). En nuestra experiencia, tiempo quirúrgicos superiores a 360 minutos se han asociado a la aparición de complicaciones en el postoperatorio.

Respecto a la **TOXICIDAD SISTÉMICA** observada tras la administración de HIPEC, y excluyendo la anemia que se relacionó fundamentalmente con la agresión quirúrgica, éstas han sido comunicadas con una incidencia del 4 al 27%, y se presentan preferentemente entre las publicaciones que incluyen derivados del platino como fármaco utilizado durante la fase de HIPEC. En el estudio de Raspagliesi et al²⁸², un 17% de las 40 pacientes incluidas en el estudio desarrollaron toxicidad sistémica, a expensas de toxicidad hematológica grado II (3 pacientes), toxicidad renal (2 pacientes) y toxicidad gastrointestinal (2 pacientes). El trabajo de Bae et al²⁸⁵ puso de manifiesto la presencia de trombocitopenia hasta en 12 de los 45 pacientes del grupo HIPEC-carboplatino, complicación que se resolvía espontáneamente en las primeras 2 semanas del postoperatorio. En este estudio y en el mismo trabajo, se resalta la ausencia de complicaciones hematológicas en el grupo de 22 pacientes tratados con paclitaxel. También en el estudio de Roviello et al²⁹⁵, la presencia de complicaciones hematológicas fue descrita como el efecto adverso más frecuente, con tasas del 32% aunque leves (grado II). En nuestra serie solamente hemos detectado un caso de neutropenia severa en una de las 4 pacientes tratadas con Cisplatino. Esta complicación se manifestó al final de la segunda semana del postoperatorio y se resolvió sin consecuencias con la administración subcutánea de análogos de los factores estimulantes de colonias de granulocitos-monocitos (Neupogen®). Ninguna otra alteración relacionada con toxicidad derivada del uso de paclitaxel ha sido detectada en las 91 pacientes de nuestra serie.

5.2 REFERENTE A LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

En el carcinoma de ovario avanzado, la vía intraperitoneal de forma adyuvante, ha demostrado su utilidad en 3 extensos estudios prospectivos y randomizados conducidos por el GOG²⁵⁶⁻²⁵⁸. Sin embargo, esta modalidad de aplicación intraperitoneal de quimioterapia ha sido criticada por varios motivos. Entre ellos, el GOG104²⁵⁶, a pesar de estar diseñado con los mismos esquemas de quimioterapia para ambos brazos, no es aplicable en la actualidad por estar el esquema intravenoso compuesto por una combinación en primera línea obsoleta (cisplatino y ciclofosfamida). El estudio GOG 114²⁵⁷ utiliza las mismas drogas pero con diferentes dosis de platino en cada brazo y el estudio GOG 172²⁵⁸ incluye diferencias no solamente en las dosis de platino sino también en las dosis de paclitaxel en cada brazo. Además en este último, que motivó una alerta clínica por parte del NCI, solamente un 42% de las pacientes pudieron concluir con éxito el esquema de tratamiento intraperitoneal, por problemas relacionados con el catéter de quimioterapia, la mala adhesión al tratamiento por dolor abdominal e íleo, mayor toxicidad sistémica y una peor calidad de vida asociada al tratamiento intraperitoneal.

Desde la descripción por parte de Sugarbaker⁶⁹ del tratamiento quirúrgico con intención curativa de la CP mediante la realización de citorreducciones extensas y utilización de HIPEC, el manejo terapéutico en pacientes seleccionados con CP del CCR, pseudomixoma peritoneal y mesotelioma peritoneal ha sufrido un giro de 180 grados³⁸⁴. En 2003 Verwaal et al^{76,385} publicó el único estudio prospectivo y randomizado concluido que existe en la actualidad sobre el tratamiento de la CP de origen CCR mediante procedimientos de peritonectomía y administración de HIPEC, objetivándose una mejora en la supervivencia tanto libre de enfermedad como global a favor de las pacientes con CP tratadas bajo este esquema, en comparación con el grupo convencional al que se le administraba exclusivamente quimioterapia sistémica. Otro estudio prospectivo y randomizado llevado a cabo por Elías et al⁸⁴ no pudo ser concluido ya que los pacientes seleccionados se negaban ante la posibilidad de formar parte del grupo de tratamiento convencional por el azar, que no incluía la HIPEC, lo que llevó a suspender el estudio tras el reclutamiento de 35 pacientes. A pesar de ello, este estudio sirvió para poner de manifiesto la superioridad del tratamiento con quimioterapia intraperitoneal frente a cualquier tratamiento hasta ahora conocido.

A priori, la utilización de HIPEC tiene un objetivo bien definido: el tratamiento de la enfermedad tumoral microscópica en el mismo momento de la intervención quirúrgica, antes de la formación de adherencias, mediante medidas físicas (calor) y químicas (citostáticos)²⁶². Sin embargo, no existe en la actualidad ningún estudio prospectivo y randomizado que demuestre que usar HIPEC tras una citorreducción óptima es superior al no hacerlo en la CP del carcinoma de ovario primario o recurrente y los trabajos publicados ofrecen una gran heterogeneidad en cuanto a los esquemas utilizados durante la HIPEC²⁶³. Si consideramos los estudios publicados podemos apreciar que existen grandes diferencias en varios aspectos cruciales sobre la indicación y el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal ovárica mediante cirugía radical con procedimientos de peritonectomía e HIPEC²⁶³, como son: el escenario clínico en el que se indica la HIPEC (cirugía primaria, de intervalo, rescate, recurrencia, pacientes quimiorresistentes etc.), el concepto de cirugía óptima (desde 0 hasta 2 centímetros de residuo tumoral tras la cirugía), el citostático utilizado (paclitaxel, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, doxorubicina, mitomicina C, interferón- α y en combinaciones) las dosis del mismo (por ejemplo, el cisplatino se ha utilizado a dosis variables entre 20 y 250 mgr/m²), la temperatura de perfusión (desde 37 hasta 46 °C) o el tiempo de perfusión (desde 30 hasta 120 minutos).

No obstante, los grupos que consideramos la utilización de HIPEC en carcinomatosis ovárica nos apoyamos en los excelentes resultados comunicados^{265,274-302,386}, con supervivencias de hasta el 71% a los 5 años cuando el tumor pudo ser erradicado completamente durante una primera cirugía en pacientes con estadio III de la enfermedad y del 42% a los 5 años en cirugía de las recurrencias.

Es evidente la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados, prospectivos y bien diseñados para poder considerar este procedimiento como una opción consolidada²⁶³. Sin embargo, existen evidencias indirectas que nos permiten observar el impacto positivo sobre la supervivencia que la HIPEC tiene al ser asociada a la cirugía de máximo esfuerzo en la carcinomatosis peritoneal ovárica. Ryu et al²⁸⁰ demostró que la utilización de HIPEC había sido un factor independiente asociado a una mejor tasa de supervivencia a los 5 años (63% vs. 52% en pacientes sin HIPEC), también específicamente en pacientes con estadios III en una serie de de 117 pacientes con cáncer de ovario en estadios IC-III, 60 de los cuales habían sido tratados con HIPEC

basado en carboplatino e interferón α . Bae et al²⁸⁵, sobre pacientes con tratamiento quirúrgico de rescate o consolidación, comprobó cómo la supervivencia en pacientes con estadios III de la enfermedad era mejor, con diferencias estadísticamente significativas, en el grupo de pacientes sometidos a HIPEC, especialmente con taxanos. La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue del 56,3% en el grupo de HIPEC y del 16,7% en el grupo control, sin HIPEC, con una supervivencia a 5 años del 84,6% en el grupo de Paclitaxel, del 63% en el grupo de cisplatino y del 32,8% en el grupo control, sin HIPEC. Muñoz-Casares et al³⁰³ en su estudio con 26 pacientes con cirugía del cáncer de ovario recurrente, 12 sin HIPEC y 14 con HIPEC utilizando Paclitaxel, demostró que la asociación de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica tras citorreducción quirúrgica se asociaba una mayor supervivencia, con tasas globales de supervivencia a los 5 años del 58% y el 11% a favor del grupo de HIPEC

En nuestro estudio, tras el análisis univariante (Tablas 26, 27 y 28, páginas 182, 188 y 195 respectivamente), el estadio IV de la FIGO al diagnóstico de la enfermedad ($p < 0.01$), la administración de quimioterapia preoperatoria ($p < 0.05$), la alta carga tumoral al inicio de cirugía con $PCI > 12$ ($p < 0.05$), la necesidad de citorreducciones sobre el diafragma ($p < 0.05$), la imposibilidad de alcanzar una CC-0 ($p < 0.05$), el tiempo quirúrgico prolongado > 360 minutos ($p < 0.05$), el grado de diferenciación tumoral ($p < 0.001$) y la presencia de adenopatías positivas tras el estudio histológico ($p < 0.01$) fueron los factores que se relacionaron con una pobre supervivencia libre de enfermedad mediada por la aparición de recurrencias en el seguimiento. El análisis multivariante de estos factores (Tabla 29, página 198), puso de relieve que el grado de citorreducción alcanzada al final de la cirugía (OR=5.397, IC95%: 1,298-22,435, $p < 0.05$) y la presencia de ganglios linfáticos patológicos (OR=4.151, IC95%: 1,119-15,394, $p < 0.05$) fueron los 2 factores que se relacionaron de forma independiente con la aparición de recidiva de la enfermedad durante el seguimiento.

El **GRADO DE CITORREDUCCIÓN** alcanzada al final de la intervención es el factor más potente referido en la literatura relacionado con la supervivencia de las pacientes sometidas a cirugía del cáncer de ovario avanzado primario y recurrente. En nuestro estudio la supervivencia libre de enfermedad y por tanto la tasa de recidiva en el seguimiento de las pacientes incluidas fue significativamente más prolongado en pacientes con cirugías completas, sin residuo tumoral objetivable al final de la cirugía (Tabla 27, página 172).

Griffiths¹⁵⁰, en la década de los 70, demostró que existía una estrecha relación entre la supervivencia y el volumen tumoral residual al final de la cirugía. Hoskins et al¹⁵¹, además comunicó que el volumen tumoral al inicio de la cirugía, era de por sí un factor pronóstico, aunque se pudiera obtener una cirugía completa R-0. Además, en un exhaustivo meta-análisis sobre un total de 81 artículos, incluyendo casi 7000 pacientes tratados durante la era de la quimioterapia basada en platino, Bristow et al³⁴³ demostró que por cada elevación de un 10% en la tasa de citorreducciones máximas la supervivencia global se incrementaba un 5,5%.

La cirugía exerética pélvica aun siendo correcta localmente, no ofrece mayores tasas de supervivencia si no es posible hacer un tratamiento radical e integral de toda la cavidad abdominal, especialmente el compartimento supramesocólico³⁸⁷. Así, un cambio de paradigma quirúrgico fue propuesto por el grupo de Chi et al³⁸⁸ a partir del año 2001, con citorreducciones más agresivas que incluían cirugías sobre el compartimento supramesocólico y procedimientos de peritonectomía. En el grupo de 210 pacientes con procedimientos de cirugía citorreductora más agresivo, en comparación con 168 pacientes del grupo control, intervenidas previamente, la supervivencia global fue significativamente mejor, a expensas de una mayor tasas de citorreducción óptima (del 80% versus 46% en fechas anteriores)

El fundamento oncológico de la máxima citorreducción quirúrgica sería el de eliminar la mayor masa tumoral, reduciendo a su vez áreas tumorales mal vascularizadas y por tanto con mal acceso de la quimioterapia sistémica, además de la erradicación de clones resistente a la misma²⁶². La determinación del volumen crítico final tras la cirugía ha sido motivo de estudio exhaustivo. La mayoría de los grupos, auspiciados por el Grupo Oncológico Ginecológico (GOG) consideran “óptimo”

un residuo tumoral inferior a 1 centímetro. Los grupos que realizan procedimientos de peritonectomía e HIPEC en carcinomatosis peritoneal consideran una cirugía óptima cuando el residuo tumoral es menor de 0,25 centímetros⁶⁹. No obstante, los mejores resultados en relación a la supervivencia en estas pacientes se han conseguido en pacientes sin masa residual macroscópica apreciable al final de la misma (R-0 o Cc-0). Este objetivo debería ser el “end point” quirúrgico de los estudios realizados al respecto²⁸⁴. En nuestra serie, existieron diferencias significativas entre las pacientes en las que se pudo realizar una cirugía completa Cc-0 frente a las que se objetivó un residuo tumoral al final de la cirugía inferior a 2,5 mm, aunque ambas situaciones pudieran ser consideradas como “óptimas”. Otros estudios sobre cáncer de ovario avanzado han llegado a las mismas conclusiones respecto a la citorreducción completa Cc-0^{279,287,293,301}.

La **EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD** determina el grado de agresividad y duración del procedimiento quirúrgico³⁸⁹, mayores tasas de cirugías del compartimento supramesocólico, especialmente del diafragma, y mayores pérdidas sanguíneas. En nuestras pacientes, la carga tumoral al inicio de la cirugía, objetivada mediante el PCI, fue un factor que se relacionó con la supervivencia libre de enfermedad en el análisis univariante aunque no el multivariante. Diferentes estudios han objetivado resultados similares^{275,279,284,291,295}.

La **AFECCIÓN DEL DIAFRAGMA** es el segundo obstáculo más importante, tras la afectación del territorio portal, para poder conseguir una citorreducción óptima¹⁶³⁻¹⁶⁷. La afectación del diafragma se presenta en el 42% de casos en los que la enfermedad está limitada en la pelvis y hasta en un 71% de los casos en los que hay enfermedad fuera de la pelvis^{163-165,389}. Diferentes estrategias quirúrgicas se han descrito para la citorreducción de la enfermedad diafragmática en el cáncer de ovario. Éstas incluyen desde la electrofulguración de pequeños (<1mm) o dudosos implantes en el diafragma, el “stripping” del peritoneo diafragmático (peritonectomía diafragmática propiamente dicha) y la resección de parches completos de diafragma cuando la enfermedad infiltra el músculo diafragmático^{389,390}. En nuestra serie en todas las pacientes con afectación del diafragma por afectación de este fue precisa una peritonectomía diafragmática. Aunque el análisis univariante se relacionó con una menor tasa de supervivencia libre de enfermedad, éste no fue un factor independiente

predictivo de recidiva en el análisis multivariante. Nuestros datos apoyan que las pacientes no deben excluirse para la cirugía si ésta se puede realizar con éxito y con bajos niveles de morbimortalidad atendiendo al grado de extensión de la enfermedad y la afectación diafragmática.

La biología tumoral agresiva es responsable de un pobre pronóstico de las pacientes afectas por carcinoma de ovario. Esta circunstancia ha sido evaluada en nuestro trabajo mediante 2 variables histológicas de las piezas de resección: el grado de diferenciación tumoral y la presencia de adenopatías patológicas positivas, no solamente en las vías habituales de diseminación del cáncer de ovario (adenopatías inguinales, pélvicas y retroperitoneales en los territorios interaortocavos). El **GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL**, ha sido descrito por Ceelen et al²⁹³ en su trabajo con 42 pacientes con recurrencias de pacientes con cáncer de ovario estadios III tratadas durante esta recurrencia con HIPEC basado en cisplatino u oxaliplatino. Solamente 5 de las pacientes presentaban tumores indiferenciados por lo que las conclusiones referentes al grado de diferenciación tumoral en este artículo deben ser apreciadas con cautela. Otros trabajos como el de Cotte et al²⁸⁴, en 81 pacientes con escenarios clínicos heterogéneos, no encontró esta asociación estadísticamente significativa. En nuestro trabajo, existe una tendencia desfavorable en las pacientes con tumores indiferenciados (38 pacientes) frente a las pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados pero no ha alcanzado potencia suficiente como para llegar a ser un factor independiente en el análisis multivariante.

La influencia relativa de la biología del tumor y el impacto real de la máxima citorreducción ha sido estudiada por Adams et al³⁹¹ en una serie de 134 pacientes con carcinoma de ovarios avanzados o con histologías pobremente diferenciadas. En este trabajo se evaluaron como factores de agresividad biológica tumoral tanto el grado de infiltración tumoral por linfocitos como la actividad mitótica (mediante Ki67). Los pacientes con tumores agresivos, con baja infiltración tumoral por linfocitos T CD8+ tasas elevadas de Ki67 tenían unas probabilidades mayores de beneficiarse de una citorreducción agresiva. Por otro lado, las tasas de supervivencia fueron similares a los pacientes con teóricamente tumores menos agresivos. El estudio representa la primera

evidencia biológica de que la citorreducción óptima no es consecuencia directa consecuencia de una biología favorable, y que la cirugía se justifica aun en una enfermedad más agresiva.

Hemos demostrado en nuestro estudio que la **AFECTACIÓN GANGLIONAR** es un factor independiente predictivo de recidivas y por lo tanto de un menor intervalo libre de enfermedad. Desde 1988, el GOG³⁹² propuso la afectación ganglionar como un factor importantísimo que modificaba y empeoraba el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario. Creo entonces un subestadio, el IIC, para incluir a este tipo de pacientes. Sin embargo este subestadio no está exento de críticas, pues incluye indistintamente a pacientes con enfermedad peritoneal voluminosa, con afectación ganglionar o ambas.

El modo de enfocar la afectación ganglionar en el cáncer de ovario es controvertido. No existe actualmente ningún método preoperatorio para determinar la verdadera localización de ganglios afectos cuando estos son menores de un centímetro. En el campo operatorio, el tamaño de las adenopatías, detectadas por palpación, no se ha correlacionado con el grado de afectación de las mismas aunque en el trabajo de Zanetta et al³⁹³ se obtuvieron buenos resultados con esta metodología. Es evidente que la realización de linfadenectomías sistemáticas es la mejor forma de conseguir conocer el verdadero grado de extensión de la enfermedad en el territorio linfático. Sin embargo, el papel que representa la linfadenectomía pélvica y paraaórtica de manera sistemática en la cirugía del carcinoma de ovario avanzado es actualmente un punto de controversia. Dos ensayos aleatorios han evaluado esta cuestión y no mostraron una ventaja de supervivencia estadísticamente significativa con la linfadenectomía^{169,170}. En el estudio de Panicci et al¹⁶⁹, que asignó aleatoriamente a 427 mujeres con estadio IIIB-IV C y EOC a someterse a una linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática o a la resección de adenopatías voluminosas, las tasas de supervivencia a cinco años no fueron significativamente diferentes para los dos grupos (48,4% frente a 47%). Sin embargo, la linfadenectomía sistemática se asoció con un aumento entre 5-7 meses en la supervivencia libre de progresión. El estudio de Maggioni et al¹⁷⁰, asignó aleatoriamente la realización de linfadenectomías sistemáticas en un grupo de 268 mujeres con carcinoma de ovario en estadios I o II, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos en la supervivencia a cinco años (84% frente a 81% en los controles, sin

linfadenectomía) o supervivencia libre de enfermedad (78% frente a 71% en los controles), con conclusiones similares al estudio de Panicci. En ambos estudios, el grupo que incluía la linfadenectomía sistemática presentaba mayores tiempos postoperatorios, pérdidas sanguíneas y mayores tasas de transfusión de hemoderivados. Ninguno de los 2 estudios incluyó cuestionarios de evaluación de la calidad de vida relatada por las pacientes.

Nosotros hemos reservado la linfadenectomía pélvica y paraaórtica para aquellas pacientes con enfermedad ganglionar macroscópica sospechosa en el TAC preoperatorio o en aquellas pacientes en las que se confirmó por biopsia intraoperatoria mediante cortes por congelación la presencia de ganglios afectados macroscópicamente sospechosos. En el estudio de Di Giorgio et al²⁸⁷ se practicó linfadenectomías sistemáticas previas a la aplicación de HIPEC, no encontrando diferencias significativas en la supervivencia de las pacientes con adenopatías positivas frente a las pacientes sin afectación ganglionar.

Diferentes grupos que tratan el cáncer de ovario con procedimientos de peritonectomía e HIPEC han demostrado que la presencia de adenopatías positivas es un factor de mal pronóstico en este tipo de pacientes. El estudio de Piso et al²⁷⁹ en solamente 19 pacientes estableció que la presencia de adenopatías positivas tuvo una influencia negativa en la supervivencia, pero sin significación estadística. Ceelen et al²⁹³ en su estudio de 42 pacientes con enfermedad recurrente, objetiva un peor pronóstico en pacientes con enfermedad ganglionar. Rufián et al³⁰¹ en su estudio de 33 pacientes con enfermedad primaria y recurrente encuentra fuertemente relacionada la presencia de adenopatías con un peor pronóstico. En su estudio, las pacientes con citorreducción óptima y sin adenopatías positivas presentaron una supervivencia a 5 años del 63% y 71% en pacientes con enfermedad primaria y recurrente respectivamente. Al considerar los paciente con citorreducciones completas, sin ganglios linfáticos positivos y en los que se realizó una pelviperitonectomía, la supervivencia fue superior al 80% a los 5 años.

Estos datos apoyan que, a diferencia del grado de citorreducción alcanzada tras en procedimiento que está en íntima relación con la experiencia del equipo quirúrgico, la afectación ganglionar en las pacientes con cáncer de ovario depende más de la

biología del tumor, así como del tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la realización de una cirugía óptima. Además, el hecho de que los pacientes presenten ganglios linfáticos positivos es uno de los factores que irían en contra de una eficacia del tratamiento locorregional más encaminado a la erradicación de la enfermedad peritoneal microscópica, en contacto con el citostático, no así las células tumorales acantonadas en los territorios ganglionares.

La **ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA** ha demostrado ser un factor en el análisis univariante pero no en el multivariante, relacionado con tasas superiores de recidiva en el seguimiento. En nuestro grupo, las pacientes sometidas a citorreducción quirúrgica y HIPEC que han sido tratadas con quimioterapia previa son pacientes en las que la enfermedad es considerada como irresecable en el momento del diagnóstico o bien paciente con estadio inicial IV de la FIGO en los casos de enfermedad primaria. Por tanto, pacientes “a priori” de peor pronóstico por la extensión de la enfermedad. Estas circunstancias desfavorables fueron el motivo de la principal crítica mostrada al metanálisis de Bristow y Chi¹⁸¹ en el que desaconsejaban el uso de neoadyuvancia dado los resultados inferiores respecto a las pacientes en las que se realizaba una correcta cirugía de entrada. El uso de quimioterapia sistemática preoperatoria es defendido por algunos grupos²⁹⁵, bajo la premisa de favorecer una tasa mayor de citorreducción óptima¹⁸², con tasas menores de morbilidad postoperatorias relacionadas con una menor necesidad de resecciones viscerales y menores pérdidas hemáticas, así como una estancia postoperatoria menor.

El estudio prospectivo y randomizado de Vergote et al¹⁸³ mostró la ausencia de diferencias significativas entre el grupo de pacientes con neoadyuvancia frente al grupo de cirugía primaria. La conclusión del estudio fue que la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo debulking no podía considerarse inferior a la cirugía reductora primaria seguida de quimioterapia adyuvante como opción terapéutica. Sin embargo, hemos de tomar con cautela estos resultados pues solamente en un 41% de las pacientes que formaron parte del grupo de cirugía primaria se pudo alcanzar una citorreducción óptima. Así pues, este aspecto sigue sin respuesta y debe ser evaluado con más estudios prospectivos bien diseñados.

La **ESTANCIA POSTOPERATORIA** prolongada también se ha relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad. Helm et al³³³, comandando la publicación del HYPER-O Registry, estudió diversos factores relacionados con la supervivencia en las 141 pacientes que se incluyeron en una base de datos “on line”. Respecto a la estancia postoperatoria, la presencia de una hospitalización superior a los 10 días tras la cirugía resultó ser un factor independiente relacionado con la supervivencia de las mismas.

Uno de los objetivos de los programas de Fast track es la disminución de la estancia postoperatoria. Nuestro grupo³⁰⁴ publicó en 2011 el primer estudio en la literatura que establecía un protocolo de Fast Track en pacientes con carcinomatosis peritoneal ovárica que cumplían unos requisitos básicos: citorreducción óptima y una o ninguna anastomosis, estableciéndose una estancia postoperatoria 6.94 ± 1.56 días, con un rango de 3-11 días. Podríamos pensar que este protocolo podría establecer una vía de mejora en los resultados al controlar este factor relatado por Helm et al³³³. Al analizar los resultados en función de la estancia postoperatoria, no pudimos establecer una relación entre los pacientes con más o menos de 7 días y la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo a tenor de los resultados pensamos que es factible plantear un estudio prospectivo y randomizado en el que se dilucide el verdadero papel que tiene sobre la supervivencia en pacientes con carcinomatosis peritoneal ovárica tratada con HIPEC y máxima citorreducción un protocolo de Fast Track como el que nuestro grupo describió.

En resumen, la realización de procedimientos de peritonectomía e HIPEC en CP de origen ovárico se puede realizar con tasas aceptables de morbilidad postoperatoria y con cifras de mortalidad del 0%. La carga tumoral al inicio de la cirugía, objetivada mediante la cuantificación del PCI se ha relacionado con la aparición de complicaciones globales y de complicaciones graves en el postoperatorio. La realización de anastomosis digestivas se relacionó con la aparición de complicaciones graves. Sin embargo, estos factores no se relacionaron con el pronóstico de las pacientes. El pronóstico de las pacientes, evaluado aquí con el estudio de las recidivas detectadas en el seguimiento, se relacionó con el resultado de la citorreducción alcanzada al final de la cirugía y con la presencia o no de adenopatías patológicas. El subgrupo más favorable lo constituyó aquel en el que fue posible una resección completa de la enfermedad y no presentaban adenopatías patológicas. El verdadero papel de la HIPEC en el cáncer de ovario debe

pasar indefectiblemente por el desarrollo de estudios prospectivos y randomizados que comparen la aplicación o no de HIPEC tras citorreducción de máximo esfuerzo.

6. CONCLUSIONES

1. La aplicación de HIPEC tras citorreducción de máximo esfuerzo con procedimientos de peritonectomía en pacientes con carcinoma de ovario avanzado primario y recurrente es segura y puede realizarse con tasas de mortalidad postoperatoria del 0%.

2. La carga tumoral objetivada durante la laparotomía mediante el PCI es un factor independiente predictivo de complicaciones postoperatorias. La realización de una anastomosis digestiva también fue un factor independiente asociado a la morbilidad, aunque solamente de complicaciones graves grado III-IV.

3. La aplicación de HIPEC tras citorreducción de máximo esfuerzo con procedimientos de peritonectomía ha condicionado una disminución de las recidivas y un incremento de los periodos libres de enfermedad.

4. La realización de una citorreducción completa se ha relacionado con mayores tasas de supervivencias libres de enfermedad. La presencia de adenopatías metastásicas es sin embargo un factor deletéreo que acorta el intervalo libre de enfermedad.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS.

Numerosas son las críticas que ha suscitado la aplicación de HIPEC tras la citorreducción quirúrgica de máximo esfuerzo en pacientes con diseminación peritoneal por cáncer de ovario. La crítica más frecuente es la de la ausencia de un suficiente nivel de evidencia científica para recomendar la terapia HIPEC en este tipo de pacientes. Es pues uno de los caminos a seguir el diseño y la realización de estudios fase III, prospectivos y randomizados que determinen el verdadero valor de la HIPEC en estos escenarios.

Nuestro grupo, comanda en la actualidad un ensayo clínico multicéntrico a nivel nacional, prospectivo y randomizado, que intenta demostrar si existe o no una mejora en los resultados obtenidos tras el tratamiento del carcinoma de ovario primario o recurrente tras cirugías extensas con procedimientos de peritonectomía en asociación o no a la terapia HIPEC (**EudraCT: 2011-001715-31**). Nuestro estudio, tiene previsto una fecha final para el reclutamiento de las pacientes en el primer semestre de 2014, estando listos los resultados definitivos a finales del año 2017. En el mismo, se incluirán pacientes con enfermedad primaria y pacientes con una primera recurrencia sensible al platino, realizándose una randomización por estratos para homogeneizar los grupos. Se utilizará como citostático durante la fase de HIPEC el Cisplatino, a dosis de 75 mg/m² de superficie corporal, siendo el “end point” principal del estudio la supervivencia libre de enfermedad. Además tenemos previsto hacer un análisis de la morbimortalidad asociada al procedimiento y un análisis de la calidad de vida en las pacientes incluidas en el mismo.

El diseño de ensayos clínicos en fase III debe atender a una serie de cuestiones por esclarecer; el escenario clínico donde la HIPEC presenta un beneficio real (cirugía primaria, de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante o en recurrencias de la enfermedad), la pauta de HIPEC más adecuada, en relación al fármaco utilizado, la dosis del mismo, la temperatura, el “carrier” utilizado, etc.

Existen ya en la actualidad ensayos diseñados para contestar estas cuestiones. Entre los estudios más significativos que actualmente se llevan a cabo se encuentran:

1. El estudio HIPEC ROC I (**NCT01387399**), comandado por Zivanovic, utiliza Cisplatino a diferentes dosis (60, 80,100 mg/m²) para evaluar la máxima dosis tolerada en términos de seguridad y realizar un estudio farmacocinético en pacientes con una primera recidiva del cancer de ovario sensible al platino. Tiene este estudio previsto un primer análisis de los datos en Julio de 2013.
2. El estudio HORSE (**NCT01539785**), dirugido por Giovanni Scambia, es un estudio que evalúa el papel de la HIPEC tras citorreducción frente a la citorreducción aislada en pacientes con una primera recaída del cáncer de ovario sensible al platino. En el estudio se utiliza Cisplatino a dosis de 75 mg/m² en cada 2L/m² de solución salina. El estudio ha comenzado en Febrero de 2012 y tiene previsto el reclutamiento durante un periodo de 3 años. El objetivo principal es el intervalo libre de enfermedad y valorará también las tasas de morbilidad y calidad de vida en las pacientes incluidas en el mismo (n=158).
3. El estudio fase III CHIPOR (**NCT01376752**), es un estudio multicéntrico francés en pacientes con carcinoma de ovario recurrente sensibles al platino, utilizando como fármaco HIPEC el Cisplatino a dosis de 75mg/m². Está previsto finalizar en Diciembre de 2018 y tiene como “end point” principal la supervivencia global, no el intervalo libre de enfermedad. El número de pacientes a reclutar es sin duda ambicioso (444).
4. El estudio planteado por The Netherlands Cancer Institute (**NCT00426257**) es un estudio fase III que tiene por objetivo el estudio

del valor de HIPEC en pacientes con carcinoma de ovario estadio III sometidos a cirugía primaria, de intervalo o rescate de la misma. Se incluyen aquí pacientes con carcinoma endometrioide y también pacientes con cáncer de ovario mucinoso. Está previsto un reclutamiento de 280 pacientes. Lleva en marcha desde el 2007 y tiene previsto la finalización de la fase de reclutamiento en diciembre de 2013. Incluye análisis de morbimortalidad y calidad de vida. No especifica el tipo de HIPEC a utilizar.

Otro punto muy importante a desarrollar es el del establecimiento de centros de referencia para el tratamiento de procedimientos complejos como el que nos ocupa. Algunos países han centralizado ya la atención de los pacientes con enfermedad maligna peritoneal para su tratamiento mediante citorreducciones extensas y aplicación de HIPEC en centros de referencia autorizados y auditados. Así en el Reino Unido, la National Specialist Commissioning Advisory Group (NSCAG) centralizó todos los procedimientos para el tratamiento del pseudomixoma peritoneal en el North Hampshire Hospital de Basingstoke inicialmente, autorizando posteriormente al Chirstie Hospital de Manchester el tratamiento de esta patología. En Australia el Medical Services Advisory Committee (MSAC) ha focalizado los procedimientos en el St George Hospital de Sidney. En España, solamente la comunidad autónoma de Cataluña ha centralizado el programa para el tratamiento de la enfermedad maligna peritoneal, siendo el Dr Barrios el responsable del mismo. Inicialmente se instauró el programa en el Hospital de la Santa Creu y Sant Pau (Barcelona), desarrollándose en la actualidad a cabo dicho programa en el Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi (Sant Joan Despí).

Pensamos que este modelo es el que debe tener como referencia la sanidad española, en vías de optimizar los recursos, que son limitados, aumentando la relación coste-beneficio, que se traduce en una mejora de la supervivencia de forma eficiente.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sampson JA. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *Am J Pathol.* 1931; 7:423-444.
2. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000; 88:358-63
3. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg.* 2006; 243:212-22.
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
5. Sugarbaker PH: Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. *Cancer Treat Res* 1996; 82:79–100
6. Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH: Intraperitoneal cancer dissemination: Mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22:465–472.
7. Nissan A, Stojadinovic A, Garofalo A, et al. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: Past, present, and future. *J Surg Oncol.* 2009; 100: 335-44.
8. Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, et al. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:602–606.
9. Tsujimoto H, Hagiwara A, Shimotsuma M, Sakakura C, Osaki K, Sasaki S, Ohyama T, Ohgaki M, Imanishi T, Yamazaki J, Takahashi T. Role of milky spots as selective implantation sites for malignant cells in peritoneal dissemination in mice. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122:590–595.
10. Tsujimoto H , T Takhashi , Hagiwara A, et al. Site-specific implantation in the milky spots of malignant cells in peritoneal dissemination: Immunohistochemical observation in mice inoculated intraperitoneally with bromodeoxyuridine-labelled cells. *Br J Cancer* 1995; 71:468–472.
11. Shimotsuma M, Shields JW, Simpson-Morgan MW, Sakuyama A, et al. Morphophysiological function and role of omental milky spots as omentum-associated lymphoid tissue (OALT) in the peritoneal cavity. *Lymphology* 1993; 26:90–101.
12. Hagiwara A, Takahashi T, Sawai K, et al. Milky spots as the implantation site for malignant cells in peritoneal dissemination in mice. *Cancer Res* 1993;53:687–692

13. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865–1878.
14. Forones NM, Tanaka M. CEA and CA 19-9 as prognostic indexes in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:905-8.
15. Goodman DB. The use of carcinoembryonic antigen as a tumor marker. *Ann Ass Clin Chem* 1991;9:5-17
16. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrence of colorectal cancer. A prospective randomized study. *Dis Colon rectum* 1998; 41: 1127-1133.
17. Cromheecke M, De Jong KP, Hoehstra HJ. Current treatment for colorectal cancer metastatic to the liver. *Eur J Durg oncol* 1999; 25: 451-463
18. Kouri M, Pychoen S, Kuusela P. Elevated Ca 19.9 as the most significant prognostic factor in advanced colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1992; 49: 78-85.
19. Ito S, Gejyo F. Elevation of serum CA19-9 levels in benign diseases. *Intern Med* 1999; 38:840-1.
20. Morales-Gutiérrez C, Vegh I, Colina F, et al. Survival of patients with colorectal carcinoma: possible prognostic value of tissular carbohydrate antigen 19.9 determination. *Cancer* 1999; 86:1675-81.
21. Kouri M, Pyrhonen S, Kuusela P. Elevated CA19-9 as the most significant prognostic factor in advanced colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1992; 49:78-85.
22. Nakayama T, Watanabe M, Teramoto T, Kitajima M. Slope análisis of CA19-9 and CEA for predicting recurrence in colorectal cancer patients. *Anticancer Res* 1997; 17:1379-82.
23. Hsieh SY, Chiu CT, Sheen IS, et al. A clinical study on pseudomyxoma peritonei. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:86-91.
24. Kuo CM, Kuo CH, Changchien CS, et al. Pseudomyxoma peritonei with high serum CA19-9: report of three cases. *Changeng Yi Xae Za Zl-i* 1999; 22:94-9.
25. van Ruth S, Hart AA, Bonfrer JM, et al. Prognostic value of baseline and serial carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19.9 measurements in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9:961-7

26. Carmignani CP, Hampton R, Sugarbaker CE, et al. PH. Utility of CEA and CA 19-9 tumor markers in diagnosis and prognostic assessment of mucinous epithelial cancers of the appendix. *J Surg Oncol*. 2004;87:162-6
27. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, et al. Prognostic value of circulating tumor markers in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2300-8
28. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest*. 1981; 68: 1331-1337
29. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem*. 2001, 20; 276: 27371-27375
30. Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, et al. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol*. 1983;2:275-85
31. Mogensen O. Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1992;44:207-12
32. Rustin GJ, Quinnell TG, Johnson J, et al. Trial of isotretinoin and calcitriol monitored by CA 125 in patients with ovarian cancer. *Br J Cancer*. 1996; 74: 1479-1481
33. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 4054-4057.
34. Walkey MM, Friedman AC, Sohotra P, Radecki PD. CT manifestations of peritoneal carcinomatosis. *AJR* 1988; 150:1035-1041.
35. de Bree E, Koops W, Kroger R, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *J Surg Oncol* 2004; 86:64–73.
36. Tempany CMC, Zou KH, Siverman SG, et al. Staging of advanced ovarian: comparison of imaging modalities—report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000; 215:761–7.
37. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology* 2002; 223:495–9.

38. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 1993; 72:1631–1636
39. de Bree E, Koops W, Kröger R, et al. Preoperative computed tomography and selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:65–71.
40. Jacquet P, Jelinek JS, Chang D, et al. Abdominal computed tomographic scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery. *J Am Coll Surg* 1995; 181:530–538.
41. Low RN, Semelka RC, Worawattanakul S, et al. Extrahepatic abdominal imaging in patients with malignancy: Comparison of MR imaging and helical CT, with subsequent surgical correlation. *Radiology* 1999; 210:625–632.
42. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, et al. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2005; 103:839–49.
43. Passot G, Glehen O, Pellet O, et al. Pseudomyxoma peritonei: role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pathological grade and potential for complete cytoreduction. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36:315–23.
44. Tanaka T, Kawai Y, Kanai M, et al. Usefulness of FDG-positron emission tomography in diagnosing peritoneal recurrence of colorectal cancer. *Am J Surg* 2002; 184:433–6.
45. Delbeke D, Martin WH. Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiol Clin North Am* 2001; 39:883–917.
46. Kim S, Chung JK, Kang SB, et al. [18F]FDG PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31:196–201.
47. Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, et al. Peritoneal carcinomatosis: role of (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003; 44:1407–12.
48. Suzuki A, Kawano T, Takahashi N, et al. Value of 18F-FDG PET in the detection of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1413–20.

49. Pfannenbergh C, Königsrainer I, Aschoff P, et al. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:1295-303.
50. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: pilot study. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13:1156–1161.
51. Pomel C, Appleyard TL, Gouy S, et al. The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31:540-3.
52. Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 625-627
53. Garofalo A, Valle M. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J*. 2009; 15:190-5.
54. Laterza B, Kusamura S, Baratti D, et al. Role of explorative laparoscopy to evaluate optimal candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal mesothelioma. *In Vivo*. 2009; 23:187-90.
55. Fader AN, Escobar PF. Laparoendoscopic single-site surgery (LESS) in gynecologic oncology: technique and initial report. *Gynecol Oncol*. 2009; 114:157-61.
56. Yan T, Sugarbaker P. Rectus abdominis muscle resection for abdominal wall recurrence of mucinous adenocarcinoma or peritoneal mesothelioma. *Tumori*. 2008; 94:309–313.
57. Cook TA, Dehn TC. Port-site metastases in patients undergoing laparoscopy for gastrointestinal malignancy. *Br J Surg*. 1996; 83:1419-20.
58. Voermans RP, Faigel DO, van Berge Henegouwen MI, et al. Comparison of transcolonic NOTES and laparoscopic peritoneoscopy for the detection of peritoneal metastases. *Endoscopy*. 2010; 42:904-9.
59. Voermans RP, van Berge Henegouwen MI, et al. Randomized, blinded comparison of transgastric, transcolonic, and laparoscopic peritoneoscopy for the detection of peritoneal metastases in a human cadaver model. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72:1027-33.

60. Ladjici Y, Pocard M, Marteau P, et al. Transgastric NOTES for the detection of peritoneal carcinomatosis: more targets needed for a thorough evaluation. *Ann Surg.* 2010; 251:1193-4.
61. Voermans RP, Sheppard B, van Berge Henegouwen MI, et al. Comparison of Transgastric NOTES and laparoscopic peritoneoscopy for detection of peritoneal metastases. *Ann Surg.* 2009;250:255-9.
62. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In: Sugarbaker PH, editor. *Peritoneal carcinomatosis: principles of management.* Boston (MA): Kluwer Academic Publishers; 996. p. 359–74.
63. Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001; 92:71–6.
64. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43:15–25.
65. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, et al. Regional chemotherapy and intraoperative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 1994; 41:124–9.
66. van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FA, et al. Extensive cytoreductive surgery combined with intraoperative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:663–8.
67. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K et al. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997; 79:884–91.
68. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, et al. Therapeutic significance of palliative operations for gastric cancer for survival and quality of life. *J Surg Oncol* 1998; 69:41–4.
69. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995; 221:29-42
70. Facchiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, 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.
71. 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.
 72. Ba MC, Cui SZ, Lin SQ, et al. Chemotherapy with laparoscope-assisted continuous circulatory hyperthermic intraperitoneal perfusion for malignant ascites. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1901-7
 73. Esquivel J, Averbach A. Combined laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a patient with peritoneal mesothelioma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2009; 19:505-7.
 74. Esquivel J, Averbach A, Chua TC. Laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with limited peritoneal surface malignancies: feasibility, morbidity and outcome in an early experience. *Ann Surg.* 2011; 253:764-8
 75. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol.* 2010;28:63-8
 76. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:3737-43
 77. Elias D, Sideris L, Baton O, et al. Tratamiento quirúrgico curativo de las carcinomatosis peritoneales. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica – E – 40-085 (2004)*
 78. Jacquet P, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs.* 1996;7:596-603
 79. Esquis P, Consolo D, Magnin G, et al. High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg.* 2006; 244:106-12
 80. Ortega-Deballon P, Facy O, Rat P. A "happy marriage" between open and closed techniques of heated intraperitoneal chemotherapy. *Cancer J.* 2009;15:448

81. Elias D, Antoun S, Raynard B, et al. Traitement des carcinoses péritonéales par exérèse complète et chimiohyperthermie intrapéritonéale. Étude de phase I-II permettant de définir la meilleure procédure technique. *Chirurgie* 1999; 124: 380-389
82. Elias D, Benizri E, Pocard M, et al. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:632-6
83. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3284-92
84. Elias D, Delperro JR, Sideris L, Benhamou E et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 518-21
85. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:3737-43
86. Chua TC, Yan TD, Smigielski ME, et al. Long-term survival in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: 10 years of experience from a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1903-11
87. Elias D, Gilly F, Quenet F, et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36:456-62
88. Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, et al. Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: Selection for cytoreductive surgery. *J Surg Oncol.* 2009; 100:311-6
89. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Arjona-Sánchez A, et al. Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel for the radical surgical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer: a prospective pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68:267-74

90. McQuellon R, Gavazzi C, Piso P, et al. Quality of life and nutritional assessment in peritoneal surface malignancy (PSM): recommendations for care. *J Surg Oncol.* 2008;98:300-5
91. McQuellon R, Duckworth KE. Health-related quality of life and cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Curr Probl Cancer.* 2009; 33:203-18.
92. Trask PC, Hsu MA, McQuellon R. Other paradigms: health-related quality of life as a measure in cancer treatment: its importance and relevance. *Cancer J.* 2009;15:435-40
93. Hill AR, McQuellon RP, Russell GB, et al. Survival and Quality of Life Following Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colonic Origin. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18:3673-9.
94. Tuttle TM, Zhang Y, Greeno E, Knutsen A. Toxicity and quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1627-32
95. Piso P, Glockzin G, von Breitenbuch P, et al. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol.* 2009;100:317-20
96. Eton DT, Fairclough DL, Cella D, et al. Early change in patient-reported health during lung cancer chemotherapy predicts clinical outcomes beyond those predicted by baseline report: Results from Eastern Cooperative Oncology Group Study 5592. *J Clin Oncol* 2003; 21:1536–1543.
97. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, et al.: SF-36 health survey. In: Manual and interpretation guide. Boston: Nimrod Press; 1993. 33.
98. Radloff LS: The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977; 1:385–401.
99. Zubrod CG, Schneidermann M, Frei E: Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chronic Dis* 1960; 11:7–33.
100. Sankaranarayanan, R, Ferlay, J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:207.
101. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani, P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74.

102. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225.
103. www.seer.cancer.gov
104. Carlson, KJ, Skates, SJ, Singer, DE. *Ann Intern Med* 1994; 121:124
105. Whittemore AS, R Harris, J Intyre, and the Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1184
106. Gotlieb, WH, Baruch, GB, Friedman, E. *Semin Surg Oncol* 2000; 19:20
107. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155:217
108. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, et al. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 84:714.
109. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women--a population-based study in Finland. *Gynecol Oncol* 2006; 103:207.
110. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006; 85:819.
111. Van Gorp T, Amant F, Neven P, et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:349.
112. Orezza JP, Russell AH, Oliva E, et al. Prognostic implication of endometriosis in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2008; 110:336.
113. Boyd, J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol* 2003; 88:S8.
114. Li, AJ, Karlan, BY. Genetic factors in ovarian carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2001; 3:27-32.
115. Risch, HA, McLaughlin, JR, Cole, DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68:700-10.
116. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005; 104:2807-16.
117. Daly, M, Orams, GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25:255-64.

118. Carlson, KJ, Skates, SJ, Singer, DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994; 121:124-32.
119. Lakhani, SR, Manek, S, Penault-Llorca, F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004; 10:2473-81.
120. Jordan, SJ, Whiteman, DC, Purdie, DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 103:1122-9.
121. Tworoger, SS, Gertig, DM, Gates, MA, et al. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008; 112:1169-77.
122. Olsen, CM, Green, AC, Whiteman, DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2007; 43:690-709.
123. Calle, EE, Rodriguez, C, Walker-Thurmond, K, Thun, MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-38.
124. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral, V, Doll, R, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303-14.
125. Hankinson, SE, Hunter, DJ, Colditz, GA, et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993; 270:2813-8.
126. Chiaffarino, F, Parazzini, F, Decarli, A, et al. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97:318-22.
127. Whittemore, AS, Harris, R, Itnyre, J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1212-20.
128. Ness, RB, Grisso, JA, Cottreau, C, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* 2000; 11:111-17.
129. Cannistra, SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351:2519-29.
130. Aunoble, B, Sanches, R, Didier, E, Bignon, YJ. Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer (review). *Int J Oncol* 2000; 16:567-76.

131. Havrilesky, L, Darcy, M, Hamdan, H, et al. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:3814-25.
132. Verri, E, Guglielmini, P, Puntoni, M, et al. HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: evaluation of its prevalence and prognostic significance. Clinical study. *Oncology* 2005; 68:154-61.
133. Baylin, SB, Herman, JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. *Trends Genet* 2000; 16:168-74.
134. Banks E, Beral V, Reeves G. The epidemiology of epithelial ovarian cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7:425-32.
135. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1774-86.
136. Serov SF, Scully RE, Sobin IH. International histological classification of tumors no. 9. Histological typing of ovarian tumours. Geneva: World Health Organization, 1973.
137. Ben-Baruch G, Sivan E, Moran O, et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a study of 25 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 60:393-6.
138. Silverberg, SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19:7-15.
139. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:496-504
140. Seidman JD, Ronnett BM, Kurman RJ. Pathology of borderline (low malignant potential) ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16:499-512.
141. Tian C, Markman M, Zaino R, et al. CA-125 change after chemotherapy in prediction of treatment outcome among advanced mucinous and clear cell epithelial ovarian cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2009; 115:1395-1403.
142. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75:1023-8.
143. McMeekin DS, Burger RA, Manetta A, et al. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and its relationship to endometriosis. *Gynecol Oncol* 1995; 59:81-6.

144. Storey DJ, Rush R, Stewart M, et al. Endometrioid epithelial ovarian cancer: 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer* 2008; 112:2211-20.
145. Duska LR, Garrett L, Henretta M, et al. When 'never-events' occur despite adherence to clinical guidelines: the case of venous thromboembolism in clear cell cancer of the ovary compared with other epithelial histologic subtypes. *Gynecol Oncol* 2010; 116:374-7.
146. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, et al. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *JAMA* 1995; 274:1926-30.
147. Russell P. Surface epithelial-stromal tumors of the ovary. In: Blaustein's pathology of the female genital tract, 4th ed, Kurman, RJ (Ed), Springer Verlag, New York, 1994. p.705.
148. Bloss JD, Brady MF, Liao SY, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a phase II trial of cisplatin and cyclophosphamide with comparison to a cohort with papillary serous ovarian carcinoma-a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2003; 89:148-54.
149. Meigs JV. Tumours of the female pelvic organs. New York: Macmillan, 1935.
150. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma *Natl Cancer Inst Monogr*, 42 (1975), pp. 101–104
151. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47:159-166
152. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. 2006;103:559-64
153. Bristow RE, Berek JS. Surgery for ovarian cancer: how to improve survival. *Lancet* 2006; 367:1558-60.
154. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72:278-87.
155. Scholz HS, Tasdemir H, Hunlich T, et al. Multivisceral cytoreductive surgery in FIGO stages IIIC and IV epithelial ovarian cancer: results and 5-year follow-up. *Gynecol Oncol* 2007; 106:591-5.

156. Salani R, Zahurak ML, Santillan A, et al. Survival impact of multiple bowel resections in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2007; 107:495-9.
157. Eisenkop SM, Spirtos NM. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol*. 2001; 82:489-97
158. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Rubio MJ, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. Present, future directions and proposals. *Clin Transl Oncol*. 2007;9:652-62
159. Westermann, C, Mann, WJ, Chumas, J, et al. Routine appendectomy in extensive gynecologic operations. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162:307-12.
160. Ayhan, A, Gultekin, M, Taskiran, C, et al. Routine appendectomy in epithelial ovarian carcinoma: is it necessary? *Obstet Gynecol* 2005; 105:719-24.
161. Ramirez, PT, Slomovitz, BM, McQuinn, L, et al. Role of appendectomy at the time of primary surgery in patients with early-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103:888-90.
162. Magtibay, PM, Adams, PB, Silverman, MB, et al. Splenectomy as part of cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102:369-74.
163. Cliby W, Dowdy S, Feitoza S, et al. Diaphragm resection for ovarian cancer: technique and short-term complications. *Gynecol Oncol* 2004;94:655–60
164. Eisenkop S, Spirtos N. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82:489–97
165. Tsolakidis D, Amant F, Van Gorp T, et al. Diaphragmatic surgery during primary debulking in 89 patients with stage IIIB-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2010; 116:489-96
166. Eisenhauer E, D'Angelica M, Nadeem R, et al. Incidence and management of pleural effusions after diaphragm peritonectomy or resection for advanced mullerian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103:871–7
167. Aletti, GD, Dowdy, SC, Podratz, KC, Cliby, WA. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100:283-7.

168. Sugarbaker PH, Gutman M, Verghese M. Transureteroureterostomy: an adjunct to the management of advanced primary and recurrent pelvic malignancy. *Int J Colorectal Dis.* 2003; 18:40-4
169. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:560-6.
170. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006; 95:699-704.
171. van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-34
172. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-97
173. Vergote I, van Gorp T, Amant F, et al. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: Suppl 1:11-9.
174. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic Computed tomography prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 166–172.
175. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer.* 2000; 89: 1532–1540
176. Ansquer Y, Leblanc E, Clough K, et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma. *Cancer.* 2001;91:2329–2334
177. Vergote I, de Wever I, Tjalma W, et al. Interval debulking surgery: an alternative for primary surgical debulking? *Semin Surg Oncol.* 2000; 19: 49–53.
178. Hegazy MA, Hegazi RA, Elshafei MA, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2005 Aug 31;3:57
179. Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy for the management of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2002; 16:585-96.

180. Hou, JY, Kelly, et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol* 2007; 105:211-17.
181. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103:1070-6.
182. Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:2315-20.
183. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:943-53
184. Redman CW, Warwick J, Luesley DM, et al. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:142-6.
185. Wenzel L, Huang HQ, Monk BJ, et al. Quality-of-life comparisons in a randomized trial of interval secondary cytoreduction in advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23:5605-12.
186. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007; 104:480-90.
187. Tebes SJ, Sayer RA, Palmer JM, et al. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106:482-7.
188. Benedetti Panici P, De Vivo A, Bellati F, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1136-42.
189. Santillan A, Karam AK, Li AJ, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104:686-90.
190. Tian WJ, Jiang R, Cheng X, et al. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary cytoreduction. *J Surg Oncol* 2010; 101:244-50.
191. Park JY, Eom JM, Kim DY, et al. Secondary cytoreductive surgery in the management of platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101:418-24.

192. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:273-80.
193. Güngör M, Ortaç F, Arvas M, et al. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97:74-9.
194. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005; 92:1026-32.
195. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 1:87.
196. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer* 2007; 109:685-91.
197. Chi DS, McCaughty K, Diaz, JP et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106:1933-9.
198. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1702-10.
199. Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003; 90:519-28.
200. Makhija S, Howden N, Edwards R, et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging for the detection of recurrent ovarian and fallopian tube carcinoma: a retrospective review. *Gynecol Oncol* 2002; 85:53-8.
201. Yoon SS, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Resection of recurrent ovarian or fallopian tube carcinoma involving the liver. *Gynecol Oncol* 2003; 91:383-8.
202. Merideth MA, Cliby WA, Keeney GL, et al. Hepatic resection for metachronous metastases from ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 89:16-21.
203. Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244:524-35.
204. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau TS. Metastatic patterns in histologic variants of ovarian cancer. An autopsy study. *Cancer* 1989; 64:1508-13.

205. Feuer DJ, Broadley KE, Shepherd JH, Barton DP. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002764.
206. Pothuri B, Vaidya A, Aghajanian C, et al. Palliative surgery for bowel obstruction in recurrent ovarian cancer: an updated series. *Gynecol Oncol* 2003; 89:306-13.
207. Leitao MM, Jr, Kardos S, Barakat RR, Chi DS. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95:181-8.
208. Karam AK, Santillan A, Bristow RE, et al. Tertiary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: selection criteria and survival outcome. *Gynecol Oncol* 2007; 104:377-80.
209. Shih KK, Chi DS, Barakat RR, Leitao MM, Jr. Beyond tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 116:364-9.
210. Shih KK, Chi DS, Barakat RR, Leitao MM, Jr. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: an updated series. *Gynecol Oncol* 2010; 117:330-5.
211. Chu CS, Rubin SC. Second-look laparotomy for epithelial ovarian cancer: a reappraisal. *Curr Oncol Rep* 2001; 3:11-8.
212. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998; 25:326-34.
213. Podczaski E, Manetta A, Kaminski P, et al. Survival of patients with ovarian epithelial carcinomas after second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1990; 36:43-7.
214. Gershenson DM, Copeland LJ, Wharton JT, et al. Prognosis of surgically determined complete responders in advanced ovarian cancer. *Cancer* 1985; 55:1129-35.
215. Lippman SM, Alberts DS, Slymen DJ, et al. Second-look laparotomy in epithelial ovarian carcinoma. Prognostic factors associated with survival duration. *Cancer* 1988; 61:2571-7.
216. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, et al. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol* 1999; 93:21-4.

217. Gadducci A, Iacconi P, Fanucchi A, et al. Surgical cytoreduction during second-look laparotomy in patients with advanced ovarian cancer. *Anticancer Res* 2000; 20:1959-64.
218. Katsoulis M, Vorgias G, Panagiotides J, et al. The prognostic significance of second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18:200-2.
219. Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ. Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival. *Gynecol Oncol* 1997; 67:88-94.
220. Williams L, Brunetto VL, Yordan E, et al. Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1997; 66:171-78.
221. Tuxen MK, Strauss G, Lund B, Hansen M. The role of second-look laparotomy in the long-term survival in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1997; 8:643-8.
222. McCreath WA, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, et al. Identification of prognostic factors after positive second-look surgery in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 102:8-14.
223. Ozols RF. Paclitaxel (Taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000; 27:3-7.
224. Goldberg H, Stein ME, Steiner M, et al. Consolidation radiation therapy following cytoreductive surgery, chemotherapy and second-look laparotomy for epithelial ovarian carcinoma: long-term follow-up. *Tumori* 2001; 87:248-51.
225. Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250:3072-6.
226. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322:1021-7.
227. Omura GA, Morrow CP, Blessing JA, et al. A randomized comparison of melphalan versus melphalan plus hexamethylmelamine versus adriamycin plus cyclophosphamide in ovarian carcinoma. *Cancer* 1983; 51:783-9.
228. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, et al. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1986; 57:1725-30.

229. Thigpen T, Vance R, Punecky L, Khansur T. Chemotherapy in advanced ovarian carcinoma: current standards of care based on randomized trials. *Gynecol Oncol* 1994; 55:S97-107.
230. West RJ, Zweig SF. Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18:343-8.
231. Bolis G, Scarfone G, Polverino G, et al. Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:686-90.
232. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1-6.
233. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:699-78.
234. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18:106-15.
235. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360:505-15.
236. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet* 1998; 352:1571-6.
237. McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25:340-8.
238. Buyse M, Burzykowski T, Parmar M, et al. Using the expected survival to explain differences between the results of randomized trials: a case in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:1682-7.
239. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III

- ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21:3194-200.
240. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1682-91.
241. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006; 24:1127-35.
242. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27:1419-25.
243. Alberts DS, Marth C, Alvarez RD, et al. Randomized phase 3 trial of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian and primary peritoneal carcinomas: results from a prospectively designed analysis of progression-free survival. *Gynecol Oncol* 2008; 109:174-81.
244. Aravantinos G, Fountzilas G, Bamias A, et al. Carboplatin and paclitaxel versus cisplatin, paclitaxel and doxorubicin for first-line chemotherapy of advanced ovarian cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Eur J Cancer* 2008; 44:2169-77.
245. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer* 2010; 46:2905-12.
246. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, et al. Phase III Trial of Carboplatin Plus Paclitaxel With or Without Gemcitabine in First-Line Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:4162-9.
247. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study (abstract LBA1). *J Clin Oncol* 2010; 28:5s. (Abstract

available online at www.abstract.asco.org/AbstView_74_52788.html, accessed June 7, 2010).

248. Kristensen G, Perren T, Qian W, et al. Result of interim analysis of overall survival in the GCIG ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer (abstract LBA5006). *J Clin Oncol* 2011; 29:781s. Abstract available online at http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confid=102&abstractID=82361 (Accessed on december, 2011)
249. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT, Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62:1-11.
250. Markman, M. Intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 1991; 18:248-54.
251. Zylberberg B, Ravina JH, Salat-Baroux J, et al. Polychemotherapy of ovarian cancer via combined intravenous and intraperitoneal routes. Technique and preliminary results [Polychimiotherapie des cancers de l'ovaire par voie mixte intraveineuse et intraperitoneale. Technique et resultats preliminaires]. *Journal de gynecologie obstetrique et biologie de la reproduction* 1986;15:671-6.
252. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 1994;54:338-44.
253. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecologic Oncology* 2000; 76:157-62.
254. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999; 56:291-6.
255. Yen MS, Juang CM, Lai CR, et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2001; 72:55-60.
256. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous

- cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *New England Journal of Medicine* 1996; 335:1950-5.
257. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19:1001-7.
258. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:34-43.
259. Walker JL. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: 2009 goals. *Gynecol Oncol* 2009; 112:439-40.
260. Gray HJ, Shah CA, Swensen RE, et al. Alternative intraperitoneal chemotherapy regimens for optimally debulked ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 116:340-4.
261. Tiersten AD, Liu PY, Smith HO, et al. Phase II evaluation of neoadjuvant chemotherapy and debulking followed by intraperitoneal chemotherapy in women with stage III and IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: Southwest Oncology Group Study S0009. *Gynecol Oncol* 2009; 112:444-9.
262. Sugarbaker PH: "It's what the surgeon doesn't see that kills the patient". *J Nippon Med Sch* 2000; 57: 5-8.
263. Cascales PA, Gil J, Galindo PJ, et al. Heterogeneity in patients and methods. A problem for hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 158:361-2.
264. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial EOC. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ;(1). CD005340
265. Kim JH, Lee JM, Ryu KS, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2010;101:149-55
266. Pomel C, Ferron G, Lorimier G, Rey et al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36:589-93

267. Galaal K, Naik R, Bristow RE, et al. Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ;(16). CD007822
268. Study comparing tumor debulking surgery versus chemotherapy alone in Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian Cancer. AGO-OVAR OP.4 DESKTOP III, CT01166737. <http://www.cancer.gov/search/ResultsClinicalTrials.aspx?protocolsearchid%48354416>.
269. Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1324–30
270. Hettinga JV, Lemstra W, Meijer C, et al. Mechanism of hyperthermic potentiation of cisplatin action in cisplatin-sensitive and -resistant tumour cells. *Br J Cancer* 1997;75:1735–43
271. Deraco M, Raspagliesi F, Kusamura S. Management of peritoneal surface component of ovarian cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12:561–83
272. Fagotti A, Paris I, Grimolizzi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113:335–40
273. Helm CW, Bristow RE, Kusamura S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with and without cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2008; 98:283–90.
274. Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol*. 2000;74:41-4
275. Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. *Tumori*. 2001;87:120-6
276. Panteix G, Beaujard A, Garbit F, et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. *Anticancer Res*. 2002;22:1329-36
277. Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, et al. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). *Zentralbl Gynakol*. 2003;125:424-9

-
278. Zanon C, Clara R, Chiappino I, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg*. 2004;28:1040-5
 279. Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol*. 2004; 2:21.
 280. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94:325–32.
 281. Gori J, Castaño R, Toziano M, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:233-9
 282. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:671–5.
 283. Lentz SS, Miller BE, Kucera GL: Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy using carboplatin: A phase I analysis in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106:207–210.
 284. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007; 31:1813–20.
 285. Bae JH, Lee JM, Ryu KS, et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel-or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol* 2007; 106:193–200.
 286. Helm CW, Bristow RE, Kusamura S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with and without cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2008; 98:283–90.
 287. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of difuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113:315–25.
 288. Guardiola E, Delroeux D, Heyd B, et al. Intra operative intra-peritoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2009;9:14.

289. Fagotti A, Paris I, Grimolizzi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113:335–40.
290. Bereder J, Glehen O, Habre J, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: a multiinstitutional study of 246 patients. *J Clin Oncol* 2009;27(15s):5542.
291. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, et al. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer -- 12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:1186-91
292. Lim MC, Kang S, Choi J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: interim analysis of a phase II study. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:993-1000
293. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S, et al. Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion in Women with Heavily Pretreated Recurrent Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009. DOI: 10.1245/s10434-009-0878-6.
294. Carrabin N, Mithieux F, Meeus P, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and without adjuvant chemotherapy in stage IIIC ovarian cancer. *Bull Cancer.* 2010; 97:E23-32.
295. Roviello F, Pinto E, Corso G, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol.* 2010;102:663-70
296. Pomel C, Ferron G, Lorimier G, et al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:589-93
297. Frenel JS, Leux C, Pouplin L, et al. Oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary or recurrent epithelial ovarian cancer: A pilot study of 31 patients. *J Surg Oncol.* 2011;103:10-6

298. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: Multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol.* 2011; 122:215-20.
299. Parson EN, Lentz S, Russell G, et al. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms. *Am J Surg.* 2011;202:481-6
300. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: Morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol.* 2011; 122:221-5.
301. Rufian S, Munoz-Casares FC, Briceño J, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006; 94:316–24.
302. de Bree E, Rosing H, Filis D, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel: a clinical and pharmacokinetic study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1183–92.
303. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Rubio MJ, et al. The role of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2009; 11:753-9.
304. Cascales Campos PA, Gil Martínez J, Galindo Fernández PJ, et al. Perioperative fast track program in intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:543-8
305. Hadi R, Saunders V, Utkina O, et al. Review of patients with peritoneal malignancy treated with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy. *ANZ J Surg.* 2006;76:156-61
306. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Kovacevic PA, et al. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:315-20
307. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21:15-24.
308. Kuh H, Jang SH, Wientjes MG, et al. Determinants of paclitaxel penetration and accumulation in human solid tumor. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 871–880.

309. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and tissue distribution of intraperitoneal paclitaxel with different carrier solutions. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52:405–410.
310. Aletti, GD, Gostout, BS, Podratz, KC, Cliby, WA. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol* 2006; 100:33-7.
311. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*. 2003;362:1921-8
312. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg*. 2008;248:189-98
313. Freixinet JL, Rodríguez PM. Fast track in thoracic surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008;16:187-8
314. White PF, Eng M. Fast-track anesthetic techniques for ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20:545-57
315. Berberat PO, Ingold H, Gulbinas A, et al. Fast track--different implications in pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11:880-7.
316. Ruiz-Rabelo JF, Monjero Ares I, Torregrosa-Gallud A, et al. Fast-track multimodal rehabilitation programs in laparoscopic colorectal surgery. *Cir Esp*. 2006; 80:361-8.
317. Recart A, Duchene D, White PF, e al. Efficacy and safety of fast-track recovery strategy for patients undergoing laparoscopic nephrectomy. *J Endourol*. 2005; 19:1165-9.
318. Gralla O, Haas F, Knoll N, et al. Fast-track surgery in laparoscopic radical prostatectomy: basic principles. *World J Urol*. 2007;25:185-91
319. Husted H, Holm G, Jacobsen S. Predictors of length of stay and patient satisfaction after hip and knee replacement surgery: fast-track experience in 712 patients. *Acta Orthop*. 2008;79:168-73
320. Bergland A, Gislason H, Raeder J. Fast-track surgery for bariatric laparoscopic gastric bypass with focus on anaesthesia and peri-operative care. Experience with 500 cases. . *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52:1394-9.
321. Luján J, Frutos MD, Hernández Q, et al. Long-term results of laparoscopic gastric bypass in patients with morbid obesity. a prospective study of 508 cases. *Cir Esp*. 2008;83:71-7

322. Reissman P, Teoh TA, Cohen SM, et al. Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Ann Surg.* 1995;222:73-7
323. Behrns KE, Kircher AP, Galanko JA, et al. Prospective randomized trial of early initiation and hospital discharge on a liquid diet following elective intestinal surgery. *J Gastrointest Surg.* 2000; 4: 217-21.
324. Urbach DR, Kennedy ED, Cohen MM. Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage. A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 1999; 229:174-80.
325. Karliczek A, Jesus EC, Matos D, Castro et al. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2006; 8:259-65.
326. Merad F, Hay JM, Fingerhut A, et al. Is prophylactic pelvic drainage useful after elective rectal or anal anastomosis? A multicenter controlled randomized trial. French Association for Surgical Research. *Surgery.* 1999; 125:529-35.
327. Zmora O, Wexner SD, Hajjar L, et al. Trends in preparation for colorectal surgery: survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Am Surg.* 2003; 69:150-4
328. Guenaga KF, Matos D, Castro AA, et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev;* 2003 (2) CD001544.
329. Mynster T, Jensen L, Jensen FG, et al. The effect of posture on late postoperative oxygenation. *Anaesthesia.* 1996;51:225-7
330. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:3621.
331. Friedlander ML, Dembo AJ. Prognostic factors in ovarian cancer. *Semin Oncol.* 1991;18:205-12
332. Berman ML. Future directions in the surgical management of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90:S33.
333. Cliby WA, Aletti GD, Wilson TO, Podratz, KC. Is it justified to classify patients to Stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol Oncol* 2006; 103:797.
334. Helm CW, Richard SD, Pan J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:61-9

335. Benoit L, Cheynel N, Ortega-Deballon P et al. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: A novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:542–546.
336. Hager ED, Dziambor H, Höhmann D et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(suppl 1):57–63.
337. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2002; 346:1128–1137.
338. Pal N, Axisa B, Yusof S, et al. Volume and outcome for major upper GI surgery in England. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12:353–357.
339. Mohamed F, Moran B. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer J* 2009;15: 196–199
340. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg*. 2007; 94:1408–1414.
341. Yan TD, Links M, Fransi S, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy— a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2270–2280
342. Moran BJ. Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery. *J Public Health (Oxf)*. 2006; 28:375–378.
343. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002; 20:1248–59
344. Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer*. 2006;106:1144–53
345. Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the Coliseum technique. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:790–6
346. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of

- peritoneal carcinomatosis: Morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:863–9
347. Yan TD, Edwards G, Alderman R, et al. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma—a prospective study of 70 consecutive cases. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:515–25
348. Elias D, Goere D, Blot F, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1818–24
349. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei—a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:186–90
350. Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2004;85:61–7,
351. Gusani N, Cho S, Colovos C, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:754–63
352. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer.* 1996; 77:2622–9.
353. Saxena A, Yan TD, Chua TC, Morris DL. Critical assessment of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:1291-301.
354. Al-Homoud S, Purkayastha S, Aziz O, et al. Evaluating operative risk in colorectal cancer surgery: ASA and POSSUM-based predictive models. *Surg Oncol.* 2004; 13:83–92. 28.
355. McCulloch P, Ward J, Tekkis PP. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *BMJ.* 2003; 327:1192–7.
356. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, et al. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg.* 2006; 243:373–9.

357. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. *Ann Surg.* 2010; 251:101-6.
358. Elias D, Raynard B, Boige V, et al. Impact of the extent and duration of cytoreductive surgery on postoperative hematological toxicity after intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2005; 90:220-5.
359. Honore C, Ciuchendea R, Billard V, et al. Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg.* 2008;95:1164–71
360. Saxena A, Yan TD, Morris DL. Critical assessment of preoperative and operative risk factors for complications after iterative peritonectomy procedures. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:309-14
361. Younan R, Kusamura S, Baratti D, et al. Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12:910-8.
362. Saxena A, Chua TC, Yan TD, Morris DL. Postoperative pancreatic fistula after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: incidence, risk factors, management, and clinical sequelae. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:1302-10.
363. Goere D, Blot F, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1818–24
364. Hansson J, Graf W, Pahlman L, et al. Postoperative adverse events and long-term survival after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2008
365. Fumagalli U, Trabucchi E, Soligo M, et al. Effects of intraperitoneal chemotherapy on anastomotic healing in rats. *J Surg Res.* 1991; 50:82–87.
366. Makrin V, Lev-Chelouche D, Even Sapir E, et al. Intraperitoneal heated chemotherapy affects healing of experimental colonic anastomosis: an animal study. *J Surg Oncol.* 2005;89:18 –22

367. Kuzu M, Koksoy C, Kale T, et al. Experimental study of the effect of preoperative 5-fluorouracil on the integrity of colonic anastomoses. *Br J Surg.* 1998; 85:236–239.
368. Arikan AY, Gunal O, Pehlivan M, Alper M. The effect of intraperitoneal paclitaxel administration on colonic anastomosis. *Hepatogastroenterology.* 2000;47:1273–1276
369. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from non-appendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:178–186
370. Moran BJ, Cecil TD. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12: 585–603
371. Graf W, Westin J-E, Pahlman L, Glimelius B. Adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil and intravenous leucovorin after colorectal cancer surgery: a randomized phase II placebo-controlled study. *Int J Colorectal Dis* 1994;1:35–9,
372. Valliant JC, Nordlinger B, Deuffic S, et al. Adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil in high risk colon cancer. *Ann Surg* 2000;231:449–56
373. Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, et al. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *Int J Colorectal Dis.* 2009; 24:711-23.
374. Tsolakidis D, Amant F, Van Gorp T, et al. Diaphragmatic surgery during primary debulking in 89 patients with stage IIIB-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;116:489-96
375. Saxena A, Yan TD, Chua TC, et al. Risk factors for massive blood transfusion in cytoreductive surgery: a multivariate analysis of 243 procedures. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16:2195-203.
376. Hensley ML, Lebeau D, Leon LF, et al. Identification of risk factors for requiring transfusion during front-line chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;81:485-9
377. Durán L, Moral V, Basora M, et al. Epidemiological study of preoperative anaemia in surgical oncology patients in Spain. RECIRON Study. *Cir Esp.* 2009;85:45-52
378. Ayantunde AA, Ng MY, Pal S, et al. Analysis of blood transfusion predictors in patients undergoing elective oesophagectomy for cancer. *BMC Surg.* 2008;8:3,

- Verma V, Schwarz RE. Factors influencing perioperative blood transfusions in patients with gastrointestinal cancer. *J Surg Res*, 2007;141:97–104,
379. Benoist S, Panis Y, Pannegeon V, et al. Predictive factors for perioperative blood transfusions in rectal resection for cancer: A multivariate analysis of a group of 212 patients. *Surgery*. 2001;129:433–9
380. Skosmadakis N, Messaris E, Maris A, et al. Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer: prospective randomized double-blind study. *Ann Surg*. 2003;237:417–21
381. Monk TG, Goodnough LT, Brecher ME, et al. A prospective randomized comparison of three blood conservation strategies for radical prostatectomy. *Anesthesiology*. 1999;91:24–33
382. Katz SC, Shia J, Liao KH, et al. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2009;249:617-23
383. Münstedt K, Kovacic M, Zygmunt M, Von Georgi R. Impact of hemoglobin levels before and during chemotherapy on survival of patients with ovarian cancer. *Int J Oncol*. 2003; 23:837-43
384. Sugarbaker PH. Five Reasons why cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy must be regarded as the new standard of care for diffuse malignant peritoneal. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1710-2
385. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15:2426-32.
386. Chua TC, Robertson G, Liauw W, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009; 135:1637-45
387. Zivanovic O, Eisenhauer EL, Zhou Q, et al. The impact of bulky upper abdominal disease cephalad to the greater omentum on surgical outcome for stage IIIC epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;108:287-92

-
388. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009; 114:26–31.
 389. Gouy S, Chereau E, Custodio AS, Uzan C, et al. Surgical procedures and morbidities of diaphragmatic surgery in patients undergoing initial or interval debulking surgery for advanced-stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg.* 2010; 210:509-14.
 390. Kehoe SM, Eisenhauer EL, Chi DS. Upper abdominal surgical procedures: liver mobilization and diaphragm peritonectomy/resection, splenectomy, and distal pancreatectomy. *Gynecol Oncol.* 2008; 111:S51-5.
 391. Adams SF, Levine DA, Cadungog MG, et al. Intraepithelial T cells and tumor proliferation: impact on the benefit from surgical cytoreduction in advanced serous EOC. *Cancer* 2009;115:2891-902
 392. FIGO cancer committee. *Gynecol oncol.* 1988;25:383
 393. Zanetta G, Chiari S, Barigozzi P, et al. Limited invasiveness to assess retroperitoneal spread in stage I-II ovarian carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995; 51:133-40.

