



# UNIVERSIDAD DE MURCIA

## FACULTAD DE MEDICINA

Impacto de la Citorreducción con Procedimientos de  
Peritonectomía y Administración de HIPEC en los  
Resultados del Tratamiento del Cáncer de Ovario  
Primario Estadios IIIC/IV.

D<sup>a</sup>. Elena Gil Gómez

**2014**







**A mi padre, referente y guía, por su paciencia infinita, por demostrarme a diario con su ejemplo que la bondad y la honradez tienen cabida en la cirugía actual, que un silencio vale más que mil palabras y que hay sentimientos que no hacen falta ser mentados .Porque sin él no hubiera sido posible la realización de esta tesis.**

**A mi madre, por su apoyo y persistencia, por ser mi “Pepito Grillo “diario, si mamá, finalmente he acabado la tesis.**

**A Pedro, figura ejemplar para todo investigador que se precie, por sus sabios consejos y mejores ideas...**

**Al Prof. Parrilla, por trasmitirme su amor por el paciente y despertar en mí la investigadora que llevaba dentro, porque un cirujano es “un médico que además sabe operar”.**

**Al Dr. Deraco, al Dr. Kusamura y al Dr. Baratti por hacerme sentir como uno más durante mi estancia en Milán y haberme mostrado el gran trabajo que allí desarrollan.**

**A mis residentes, por las largas tardes sentada en el ordenador que se hicieron livianas en su compañía.**

**A Joaquín, por aguantar mis malos momentos a lo largo de esta tesis, porque es un ejemplo a seguir de constancia, esfuerzo y superación personal, es imposible rendirse con una persona como tú a mi lado.**



## **ABREVIATURAS**

**ASA (American Society of Anesthesiologists):** índice de riesgo anestésico

**ARN (RNA):** ácido ribonucleico

**BSOR (bilateral salpingectomy with ovarian retention):** salpingectomía bilateral con preservación ovárica

**BSO (bilateral salpingo-oophorectomy):** Salpingooforectomía bilateral.

**CCC:** carcinomas de células claras

**CCR:** cáncer colorrectal

**CRS (Citorreductive Surgery):** cirugía citorreductora

**CP:** Carcinomatosis peritoneal

**Doxo:** Doxorubicina

**EC:** carcinomas endometrioides

**EOC (Epitelial Ovarian Cancer):** Cáncer de Ovario Epitelial

**GRUPO CONTROL:** Grupo Control

**GRUPO HIPEC:** Grupo HIPEC

**HGSC:** Carcinoma seroso de alto grado

**HIPEC:** quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica

**HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal cancer):** cáncer colorrectal hereditario no polipósico

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**ILE:** Intervalo libre de enfermedad

**IP:** intraperitoneal

**IV:** intravenosa

**LGSC:** tumores serosos de bajo grado

**MC:** carcinomas mucinosos

**MMC:** Mitomicina -C

**MMPs (matrix metalloproteinases):** matriz de metaloproteinasas

**NS:** no significativo

**Oxal:** Oxaliplatino

**PCI (Peritoneal Cancer Index):** índice de Carcinomatosis peritoneal

**PET:** tomografía por emisión de positrones

**QT:** quimioterapia

**RAB:** Resección Anterior Baja

**REA:** Unidad de Reanimación postoperatoria

**SLE:** supervivencia (periodo) libre de enfermedad

**SG:** supervivencia global

**STIC (serous tubal intraepithelial carcinoma):** carcinoma seroso tubárico intraepitelial.

**TAC:** tomografía axial computerizada

## RESUMEN DE LA TESIS

El cáncer de ovario es la séptima causa de muerte por cáncer en la mujer, supone la tercera neoplasia ginecológica más común y es la segunda causa de muerte entre las mujeres con cáncer ginecológico. En España se diagnostican unos 3.300 casos anuales, lo que representa el 3,7% de los cánceres entre población femenina, por detrás de los de mama, colon y endometrio.

En las pacientes diagnosticadas de un cáncer de ovario la diseminación tumoral macroscópica en la cavidad peritoneal se presenta en más del 60-80% de los casos en el momento del diagnóstico o durante la primera cirugía. 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 queda por tanto dentro de la responsabilidad del cirujano el realizar un correcto manejo quirúrgico, con la intención de conseguir una resección radical de la enfermedad peritoneal. Actualmente se acepta que el grado de citorreducción obtenida al final de la cirugía es el principal factor pronóstico en estas pacientes, de hecho, los mejores resultados relacionados con la supervivencia se han comunicado en pacientes sin residuo tumoral macroscópico al final de la cirugía (R-0 o CC-0). Algunos autores proponen que solamente la resección completa 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 estudios.

El fundamento oncológico de la máxima citorreducción quirúrgica sería el de eliminar el componente macroscópico de la enfermedad, lo que permite la eliminación de áreas tumorales mal vascularizadas en las que el acceso de la quimioterapia sería deficiente y áreas resistentes a la quimioterapia cuando se escogió un esquema con quimioterapia neoadyuvante. Desde la descripción por parte de Sugarbaker del tratamiento quirúrgico con intención curativa de la carcinomatosis peritoneal (CP) mediante la realización de citorreducciones extensas y la administración de

quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC), el manejo terapéutico y los resultados en pacientes seleccionados con CP de origen colorrectal (CCR), pseudomixoma peritoneal y mesotelioma peritoneal ha sufrido un giro de 180 grados. 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, contra la que el cirujano no puede actuar, mediante medidas físicas (calor) y químicas (citostáticos). A pesar de que en los últimos años existe un creciente interés por la utilización de HIPEC en pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario avanzado, no existe en la actualidad ningún estudio prospectivo y randomizado que demuestre que su uso, tras una citorreducción óptima, sea superior al no hacerlo en esta indicación, y los trabajos publicados ofrecen una gran heterogeneidad en cuanto a los esquemas utilizados durante la HIPEC.

Nuestro grupo comenzó en enero de 2008 un nuevo programa de cirugía oncológica peritoneal, que contemplaba la utilización de HIPEC tras citorreducciones de máximo esfuerzo en pacientes con carcinomatosis peritoneal de diversos orígenes, incluido el cáncer de ovario. Con el objetivo de valorar el impacto que ha tenido sobre los resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario IIC/IV, se analizaron globalmente los resultados de una serie de pacientes con cáncer de ovario IIC-IV intervenidas entre enero de 1998 y noviembre de 2011. En total, durante el periodo de tiempo considerado, fueron intervenidas un total de 194 pacientes. La selección de pacientes contempló, desde el punto de vista del resultado de la citorreducción, solamente a aquellas en las que se pudo realizar una citorreducción completa o en las que quedó solamente mínimo residuo tumoral (<2,5 mm). Fueron seleccionadas para el posterior análisis los datos de 128 pacientes. Posteriormente la serie fue dividida para su comparación en 2 cohortes: una cohorte retrospectiva tratadas antes de enero de 2008 mediante citorreducción aislada (Grupo Control: 60 pacientes) y otra cohorte prospectiva, con pacientes de similares características tratadas en una fecha posterior al inicio del programa y sometidas a citorreducción con HIPEC (Grupo HIPEC, 68 pacientes). Finalmente analizamos los resultados obtenidos en los subgrupos de pacientes con citorreducciones completas (CC-0) con el fin de contrastar la hipótesis

central del tratamiento HIPEC (eficacia para el tratamiento de la enfermedad microscópica).

En base a este diseño, nos propusimos alcanzar los siguientes **OBJETIVOS**:

1. Analizar los factores asociados con la presencia de complicaciones postoperatorias y con la aparición de recurrencias en una serie de pacientes con el diagnóstico de cáncer de ovario estadio IIIC-IV sometidos a una citorreducción completa o con mínimo residuo tumoral al final de la cirugía (<2.5mm).
2. Analizar el peso que la administración de HIPEC ha tenido en estos indicadores de morbimortalidad y supervivencia libre de enfermedad en la serie completa.
3. Establecer las principales diferencias respecto al manejo intraoperatorio y los resultados postoperatorios entre las pacientes intervenidas desde el inicio del programa de cirugía oncológica peritoneal (Grupo HIPEC) frente al control histórico (Grupo Control)
4. Analizar el intervalo libre de enfermedad específicamente en los subgrupos de pacientes en los que fue posible alcanzar una citorreducción óptima. Con este último punto se pretende contrastar la hipótesis central del tratamiento HIPEC en virtud de la cual HIPEC es útil para el tratamiento de la enfermedad microscópica tras citorreducción completa de la enfermedad.

Tras el análisis de los resultados en cada apartado de la tesis, obtuvimos los siguientes resultados:

- **ANÁLISIS DE LA SERIE GLOBAL DE PACIENTES**: Tras el análisis multivariante de los factores que se relacionaron en el análisis univariante con el desarrollo de complicaciones en el postoperatorio, fueron factores independientes relacionados con la aparición tanto de complicaciones globales (I-IV) como graves (III-IV): la necesidad de transfusión sanguínea (OR:2,86 IC95%: 1,52-5,39, **p<0.01**) y la presencia de un PCI>9 (OR:3.26, IC95%:1.11-10.86, **p<0.05**). Respecto a la

supervivencia libre de enfermedad, la indicación de cirugía de intervalo (**OR, IC95%, p<0.01**) y el no haber sido tratadas con HIPEC (Grupo Control) (**OR, IC95%, p<0.001**) fueron los únicos factores independientes relacionados con la variable supervivencia libre de enfermedad.

- **ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE GRUPO CONTROL Y GRUPO HIPEC.** El grado de extensión intraperitoneal de la enfermedad (PCI) fue significativamente inferior en el grupo control. La mediana del PCI en el Grupo Control fue de 9 (3-36) frente a una mediana de PCI en el Grupo HIPEC de 12 (3-32) ( $p<0.01$ ). La citorreducción en el compartimento supramesocólico (5% vs 44%,  $p<0.001$ ), la realización de procedimientos de peritonectomía (12% vs 94%,  $p<0.001$ ) y la realización de resecciones intestinales con anastomosis digestivas (17% vs 50%,  $p<0.001$ ) fueron procedimientos realizados con mayor frecuencia en las pacientes del grupo HIPEC. Considerando el total de las pacientes evaluadas durante este periodo, la tasa de citorreducción completa de la enfermedad con respecto a la serie global fue del 29% (35 de 119 pacientes) en el primer grupo y del 69% (52 de 75 pacientes) en el segundo ( $p<0.01$ ). No existieron diferencias respecto a la localización de las recurrencias de la enfermedad detectadas durante el seguimiento. La supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años fue del 58% y 22% en las pacientes del Grupo Control y del 75% y 63% respectivamente en las pacientes del Grupo HIPEC. Al cierre de la serie para su análisis no se había alcanzado la mediana en la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes del Grupo HIPEC. La supervivencia libre de enfermedad en las pacientes del Grupo control fue de  $22.3\pm 2.3$  meses (IC95%: 17.7-26.8 meses), significativamente inferior a la de las pacientes del Grupo HIPEC, con  $36.6\pm 2.7$  meses (IC95%: 31.3-41.8 meses) ( $p<0.001$ ). Tampoco existieron diferencias significativas al evaluar la morbilidad postoperatoria global (I-IV) ni grave (III-IV) entre ambos grupos. Únicamente la evisceración en el postoperatorio por fallo de la sutura de la laparotomía fue mayor en las pacientes del grupo Control frente al

grupo HIPEC, pero con significación estadística marginal (5% vs 0%,  $p=0.049$ ).

- **ANÁLISIS DEL SUBGRUPO DE PACIENTES CON CITORREDUCCIÓN COMPLETA:** En un intento de realizar un contraste de la hipótesis central sobre la que se fundamenta el tratamiento de la HIPEC, analizamos al subgrupo de pacientes con citorreducción completa, sin residuo tumoral macroscópico (CC-0). Un total de 87 pacientes de las 128 de la serie, formaron parte del presente análisis, 35 (40%) pertenecían al Grupo Control y 52 de ellas (60%) pertenecían al Grupo HIPEC. Tras el análisis multivariante en la serie completa, el hecho de no haber sido tratadas con HIPEC tras la citorreducción (HR: 8,77, IC95%: 2,76-14,42,  $p<0,01$ ) y la presencia de tumores con histologías indiferenciadas (HR: 1,98, IC95%: 1,45-8,56,  $p<0.05$ ) fueron factores independientes asociados con un menor intervalo libre de enfermedad.

En base a estos resultados podemos establecer las siguientes conclusiones:

1. En relación al análisis, en la serie global, de la morbilidad postoperatoria y la supervivencia libre de enfermedad:
  - a. Un  $PCI>9$  y la necesidad de transfusión sanguínea perioperatoria fueron factores que se asociaron con la aparición de complicaciones tanto globales (I-IV) como específicamente las graves (III-IV).
  - b. La cirugía sin quimioterapia neoadyuvante y la pertenencia al segundo grupo temporal de la serie (pacientes tratadas con citorreducción y HIPEC) fueron factores relacionados con un aumento de la supervivencia libre de enfermedad.
2. Respecto a la comparativa entre los 2 grupos considerados en el análisis:
  - a. Las pacientes intervenidas en el segundo grupo (citorreducción y HIPEC), presentaron mayor carga tumoral cuantificada con el PCI.

- b. En estas se realizó un cirugía más agresiva, como lo demuestran las tasas de citorreducción en el compartimento supramesólico, tasas de resección y anastomosis intestinales.
  - c. Como consecuencia de una mayor cirugía, el tiempo operatorio fue significativamente superior en el grupo tratado con citorreducción y HIPEC.
  - d. No se objetivó un aumento de las tasas de morbilidad postoperatoria en el análisis diferencial de los grupos.
  - e. La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente superior entre las pacientes intervenidas con citorreducción y HIPEC.
3. Respecto al análisis realizado en pacientes con citorreducciones completas:
- a. HIPEC con Paclitaxel fue eficaz en el tratamiento de la enfermedad microscópica.
  - b. El beneficio sobre la supervivencia libre de enfermedad en este escenario clínico no se objetivó en pacientes con tumores indiferenciados, lo que pone de manifiesto la importancia de la biología tumoral como potencial limitación en esta terapia intraperitoneal.

## **SUMMARY OF THE THESIS**

Ovarian cancer is the seventh leading cause of cancer death in women, the third most common gynecologic malignancy and the second leading cause of death for women with gynecological cancer. In Spain some 3,300 cases are diagnosed annually, accounting for 3.7% of cancers among the female population, after breast, colon and endometrial carcinomas.

In patients diagnosed with ovarian cancer macroscopic tumor spread in the peritoneal cavity is presented in more than 60-80% of cases at diagnosis or during the first surgery. Two pillars support the prognosis of patients with advanced ovarian carcinoma: tumor sensitivity to platinum-based systemic chemotherapy and the quality of surgical procedures performed on the patient. The first is unchangeable and therefore it falls within the responsibility of the surgeon to make a correct surgical management, with the intention of achieving a radical resection of peritoneal disease. Now accepted is that the degree of cytoreduction obtained at the end of the debulking surgery is the main prognostic factor in these patients, in fact, the best results related to survival have been reported in patients without macroscopic residual disease at the end of surgery (R- 0 or CC-0). Some authors propose that only complete resection should be the ultimate goal in the surgical approach of primary and recurrent advanced ovarian carcinoma, and the "end point" in the design of surgical studies.

The basis of cancer debulking of maximum effort is to remove the macroscopic component of the disease, which enables the elimination of poorly vascularized tumor areas where the access of chemotherapy would be deficient as well as areas resistant to neoadjuvant treatment. Since the description by Sugarbaker of the surgical curative treatment of peritoneal carcinomatosis (PC) by conducting extensive cytoreductions and managing intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), therapeutic management and outcome in selected patients with CP of colorectal origin (CCR), and peritoneal pseudomyxoma peritoneal mesothelioma has undergone a 180 degree turn. A priori, the use of HIPEC has a clear objective: the treatment of microscopic tumor disease at the time of surgery, before the formation of adhesions against which the surgeon cannot act, by physical (heat) and chemical (cytostatic)

measures. In recent years, although there is a growing interest in the use of HIPEC in patients with peritoneal carcinomatosis from advanced ovarian cancer, there is currently no prospective randomized study demonstrating that its use after optimal cytoreduction has better outcomes than not to perform this measure of treatment, and published studies offer a great heterogeneity in the chemotherapy regimens used during HIPEC.

Our group started in January 2008 a new program of peritoneal cancer surgery, which contemplated the use of HIPEC after maximal effort cytoreductions in patients with peritoneal carcinomatosis of various origins, including ovarian cancer. In order to assess the impact it had on the results of the surgical treatment of stage IIIC/IV ovarian cancer, the results of a series of patients with stage IIIC/IV ovarian cancer intervened between January 1998 and November 2011 were analyzed globally. Overall, during the considered time period, a total of 194 patients were operated. Regarding patient selection, from the point of view of the result of the debulking, only those patients in whom it was possible to perform a complete cytoreduction or those in which the tumor residue was only minimal ( $<2.5$  mm), were candidates for selection. A total of 128 patients were selected for further data analysis. Subsequently, the series was divided for comparison in 2 cohorts: a retrospective cohort treated before January 2008 by debulking alone (Control group: 60 patients) and one prospective cohort of patients, with similar characteristics treated at a later date at the start of the program, and subjected to cytoreduction with HIPEC (HIPEC group, 68 patients). Finally we analyze the results obtained in the subgroups of patients with complete cytoreductions (CC-0) in order to test the central hypothesis of HIPEC treatment (efficacy of the treatment of microscopic disease).

Based on this design, we aimed to achieve the following OBJECTIVES:

1. To analyze the factors associated with the presence of postoperative complications and the occurrence of relapses in a series of patients diagnosed with stage IIIC/IV ovarian cancer who underwent complete cytoreduction or with minimal residual disease at the end of surgery ( $<2.5$  mm).
2. To analyze the impact that HIPEC administration had on these indicators of mortality and morbidity as well as disease-free survival in the entire series.

3. Establish the main differences with respect to intraoperative management, and postoperative outcomes among patients operated from the beginning of the program of peritoneal cancer surgery (Group HIPEC) compared to historical controls (Control Group).
4. Analyze the disease-free interval in specific subgroups of patients in whom it was possible to achieve optimal cytoreduction. This last point is to test the central hypothesis HIPEC treatment, which is that HIPEC is useful for the treatment of microscopic disease following complete cytoreduction of the disease.

After analyzing the results in each section of the thesis, we obtained the following results:

- **OVERVIEW OF THE SERIES OF PATIENTS**: After multivariate analysis of factors related in the univariate analysis with the development of postoperative complications, independent factors associated with the occurrence of both overall complications (I-IV) and severe complications (III-IV): the need for blood transfusion (OR: 2.86 95% CI: 1.52 to 5.39,  $p < 0.01$ ) and the presence of a PCI  $> 9$  (OR: 3.26, 95% CI: 1.11-10.86,  $p < 0.05$ ). Regarding the disease free survival, the indication for interval surgery (OR, 95%,  $p < 0.01$ ) and factor of not been treated with HIPEC (Control Group) (OR, 95%,  $p < 0.001$ ) were the only independent factors related with disease-free survival.
- **COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CONTROL AND HIPEC GROUPS**. The degree of intraperitoneal spread of the disease (PCI) was significantly lower in the control group. The median PCI in the control group was 9 (3-36) vs. a median of PCI in the HIPEC group of 12 (3-32) ( $p < 0.01$ ). Cytoreduction in supramesocolic compartment (5% vs 44%,  $p < 0.001$ ), peritonectomy procedures (12% vs 94%,  $p < 0.001$ ) and bowel resections with digestive anastomosis (17% vs 50% ,  $p < 0.001$ ) were the most frequently performed procedures in patients in the HIPEC group. Considering the total number of patients evaluated in this period, the rate of complete debulking of the disease with respect to the overall range

was 29% (35 of 119 patients) in the first group and 69% (52 of 75 patients) in the second group ( $p < 0.01$ ). There were no differences in regard to the location of disease recurrence during follow-up. The disease-free survival at 1 and 3 years was 58% and 22% in patients in the control group and 75% and 63% respectively in patients in the HIPEC group. At the end of the series for analysis, the median disease-free survival in patients in the HIPEC group was not reached. The disease-free survival in patients in the control group was  $22.3 \pm 2.3$  months (95% CI: 17.7-26.8 months), significantly lower than patients in the HIPEC group, with  $36.6 \pm 2.7$  months (95% CI: 31.3-41.8 month) ( $p < 0.001$ ). There were also no significant differences in assessing the overall postoperative morbidity (grades I-IV) or severe morbidity (grades III-IV) between the two groups. Only postoperative evisceration of the suture of laparotomy was higher in the control group compared with the HIPEC group, but with marginal statistical significance (5% vs 0%,  $p = 0.049$ ).

- **SUBGROUP ANALYSIS OF PATIENTS WITH COMPLETE CYTOREDUCTION:** In an attempt to perform a contrast test of the central hypothesis in which HIPEC treatment is based, we analyzed the subgroup of patients with complete cytoreduction without macroscopic tumor residue (CC-0). A total of 87 of the 128 patients were part of this analysis, 35 (40%) were in the control group and 52 of them (60%) were in the HIPEC group. After a multivariate analysis in the whole series, the fact of not having been treated with HIPEC after cytoreduction (HR: 8.77, 95% CI 2.76 to 14.42,  $p < 0.01$ ) and the presence of tumors with undifferentiated histologies (HR: 1.98, 95% CI 1.45 to 8.56,  $p < 0.05$ ) were independent factors associated with reduced disease-free interval.

Based on these results, we can establish the following conclusions:

1. Regarding the analysis, in the overall series, postoperative morbidity and disease-free survival:

- a. A PCI > 9 and the need for perioperative blood transfusion were factors associated with the occurrence of both overall (I-IV) and severe (III-IV) complications.
  - b. Surgery without neoadjuvant chemotherapy and belonging to the second group of patients (those treated with cytoreduction and HIPEC) were factors associated with increased disease-free survival.
2. Regarding the comparison between the 2 groups considered in the analysis:
- a. Patients tapped in the second group (cytoreduction and HIPEC), had higher tumor burden quantified with PCI.
  - b. In these patients a more aggressive surgery was performed, as shown by the rates of cytoreduction in the supramesocolic compartment resection rates, and intestinal anastomosis.
  - c. Regarding a major surgery, the operating time was significantly higher in the group treated with cytoreduction and HIPEC.
  - d. Increased rates of postoperative morbidity were not demonstrated in the differential analysis of the groups.
  - e. The disease-free survival was significantly higher among patients operated with cytoreduction and HIPEC.
3. Regarding the analysis of patients with complete cytoreductions:
- a. HIPEC with paclitaxel was effective in the treatment of the microscopic disease.
  - b. The benefit on disease-free survival in this clinical scenario was not seen in patients with undifferentiated tumors, which highlights the importance of tumor biology as a potential limitation of intraperitoneal therapy.



## **ÍNDICE**



<b>1</b>	<b>HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO .....</b>	<b>29</b>
<b>2</b>	<b>REVISION BIBLIOGRAFICA. ....</b>	<b>33</b>
<b>2.1</b>	<b>CÁNCER DE OVARIO. ....</b>	<b>35</b>
2.1.1	EPIDEMIOLOGÍA.....	37
2.1.2	ETIOPATOGENIA. ....	38
2.1.2.1	FACTORES DE RIESGO .....	39
2.1.2.2	FACTORES PROTECTORES .....	41
2.1.2.3	CARCINOGENESIS OVARICA.....	43
2.1.3	CLINICA.....	48
2.1.4	CLASIFICACION.....	49
2.1.4.1	HISTOPATOLÓGICA .....	49
2.1.4.1.1	TUMORES EPITELIALES .....	51
2.1.4.1.1.1	TUMORES TIPO I .....	51
2.1.4.1.1.2	TUMORES TIPO II .....	53
2.1.4.1.2	CARCINOMA SEROSO PERITONEAL PRIMARIO .....	57
2.1.4.2	ESTADIFICACION CLINICA (FIGO). ....	57
2.1.4.3	INMUNOHISTOQUIMICA DEL CANCER DE OVARIO. ....	59
2.1.5	TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE OVARIO AVANZADO. ....	61
2.1.5.1	CIRUGÍA CITORREDUCTORA. ....	61
2.1.5.1.1	CIRUGÍA PRIMARIA.....	61
2.1.5.1.2	CIRUGÍA DE INTERVALO “DEBULKING”. ....	66
2.1.5.1.3	CIRUGÍA DE RESCATE .....	68
2.1.5.1.4	CIRUGÍA DE LAS RECURRENCIAS .....	69
2.1.5.1.5	“SECOND LOOK” EN CÁNCER DE OVARIO .....	71
2.1.5.2	TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO .....	73
2.1.5.2.1	QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE .....	73
2.1.5.2.2	QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL. ....	77
2.1.5.2.2.1	QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL POSTOPERATORIA.....	77
2.1.5.2.2.2	QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC).....	83
2.1.5.2.2.3	QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA PRECOZ (EPIC).....	91
2.1.6	MORBIMORTALIDAD TRAS CIRUGÍA E HIPEC.....	93
2.1.7	FAST TRACK EN CÁNCER DE OVARIO TRAS CITORREDUCCIÓN Y HIPEC.....	99

2.1.8	FACTORES PRONÓSTICOS TRAS CIRUGÍA Y HIPEC EN CÁNCER DE OVARIO.....	101
<b>2.2</b>	<b>CARCINOMATOSIS PERITONEAL.....</b>	<b>105</b>
2.2.1	DEFINICIONES Y ETIOLOGÍA.....	107
2.2.2	MECANISMOS DE DISEMINACIÓN PERITONEAL.....	107
2.2.3	DIAGNÓSTICO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL.....	108
2.2.3.1	MARCADORES TUMORALES.....	108
2.2.3.1.1	CEA y Ca 19.9.....	108
2.2.3.1.2	Ca 125.....	109
2.2.3.2	TAC 110	
2.2.3.3	PET Y PET-TAC.....	114
2.2.3.4	LAPAROSCOPIA DIAGNÓSTICA.....	115
2.2.4	CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL.....	119
2.2.4.1	INDICE DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL (PCI) DE SUGARBAKER.....	119
2.2.4.2	SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE LYON.....	121
2.2.4.3	PCI SIMPLIFICADO DEL GRUPO HOLANDES (SPCI).....	121
2.2.5	CIRUGÍA EN LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL.....	122
2.2.5.1	PROCEDIMIENTOS DE PERITONECTOMÍA.....	122
2.2.5.1.1	POSICIÓN E INCISIÓN QUIRÚRGICAS.....	122
2.2.5.1.2	PERITONECTOMÍA PÉVICA.....	124
2.2.5.1.3	RESECCIONES DEL TRACTO URINARIO.....	127
2.2.5.1.4	OMENECTOMÍA MAYOR CON O SIN ESPLENECTOMÍA Y EXPLORACIÓN DEL ESTÓMAGO.....	131
2.2.5.1.5	HILIO HEPÁTICO-OMENECTOMÍA MENOR.....	133
2.2.5.1.6	CITORREDUCCIÓN DEL INTESTINO DELGADO.....	135
2.2.5.1.7	HIPOCONDRIOS DERECHO.....	139
2.2.5.1.8	HIPOCONDRIOS IZQUIERDO.....	140
2.2.5.2	CITORREDUCCIÓN Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC) POR LAPAROSCOPIA.....	141
2.2.6	MODALIDADES DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC).....	142
2.2.7	QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL POSTOPERATORIA PRECOZ (EPIC).....	145
2.2.8	ESQUEMAS BIDIRECCIONALES DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL.....	147
2.2.9	CALIDAD DE VIDA TRAS CITORREDUCCIÓN E HIPEC.....	148
<b>3</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODO.....</b>	<b>151</b>

<b>3.1 PACIENTES.....</b>	<b>153</b>
3.1.1  ÁMBITO DEL ESTUDIO Y PACIENTES.....	155
3.1.2  CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	157
3.1.3  CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	158
3.1.4  VARIABLES DEL ESTUDIO .....	159
3.1.4.1  VARIABLES PREOPERATORIAS .....	159
3.1.4.2  VARIABLES INTRAOPERATORIAS .....	160
3.1.4.3  VARIABLES POSTOPERATORIAS.....	162
<b>3.2 MÉTODO .....</b>	<b>165</b>
3.2.1  PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.....	167
3.2.1.1  LAPAROTOMÍA EXPLORADORA.....	167
3.2.1.2  LAPAROSCOPIA EXPLORADORA.....	167
3.2.1.3  CITORREDUCCIÓN QUIRÚRGICA.....	168
3.2.1.4  PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC).....	169
3.2.1.5  EFECTO DE HIPEC EN PACIENTES CON CITORREDUCCIÓN COMPLETA.....	170
3.2.2  ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	171
<b>3.3 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE .....</b>	<b>173</b>
3.3.1  CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS .....	175
3.3.2  VARIABLES PREOPERATORIAS .....	176
3.3.3  VARIABLES INTRAOPERATORIAS .....	179
3.3.4  VARIABLES POSTOPERATORIAS.....	182
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>191</b>
<b>4.1 RESULTADOS DE LA SERIE COMPLETA .....</b>	<b>193</b>
4.1.1  MORBILIDAD POSTOPERATORIA GLOBAL (I-IV).....	195
4.1.1.1  ESTUDIO UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES.....	195
4.1.1.1.1  VARIABLES PREOPERATORIAS.....	195
4.1.1.1.2  VARIABLES INTRAOPERATORIAS.....	196
4.1.1.2  ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES.....	198
4.1.2  MORBILIDAD POSTOPERATORIA GRAVE (III-IV).....	199
4.1.2.1  ESTUDIO UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES GRAVES.....	199
4.1.2.1.1  VARIABLES PREOPERATORIAS.....	199

4.1.2.1.2	VARIABLES INTRAOPERATORIAS .....	200
4.1.2.2	ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES GRAVES .....	201
4.1.3	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD .....	203
4.1.3.1	ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE RECURRENCIAS .....	203
4.1.3.1.1	VARIABLES PREOPERATORIAS .....	203
4.1.3.1.1.1	INDICACIÓN DE CIRUGÍA .....	204
4.1.3.1.1.2	ESTADIO FIGO INICIAL .....	205
4.1.3.1.1.3	RIESGO ANESTÉSICO, ASA .....	206
4.1.3.1.1.4	PERTENENCIA AL GRUPO CONTROL O GRUPO HIPEC .....	207
4.1.3.1.2	VARIABLES INTRAOPERATORIAS .....	208
4.1.3.1.2.1	ANASTOMOSIS .....	210
4.1.3.1.2.2	PERITONECTOMIA .....	212
4.1.3.1.2.3	GRADO DE CITORREDUCCIÓN .....	213
4.1.3.1.3	VARIABLES POSTOPERATORIAS .....	214
4.1.3.1.3.1	GRADO DE DIFERENCIACIÓN .....	215
4.1.3.2	ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE RECURRENCIAS .....	216
<b>4.2</b>	<b>ANÁLISIS DIFERENCIAL ENTRE GRUPOS .....</b>	<b>217</b>
4.2.1	VARIABLES PREOPERATORIAS .....	220
4.2.1.1	EDAD .....	220
4.2.1.2	COMORBILIDAD PREOPERATORIA .....	220
4.2.1.3	HISTORIA ONCOLÓGICA .....	221
4.2.1.4	ANÁLISIS PREOPERATORIA .....	222
4.2.1.5	ESTUDIO PREANESTÉSICO: .....	222
4.2.2	VARIABLES INTRAOPERATORIAS .....	224
4.2.3	VARIABLES POSTOPERATORIAS .....	229
<b>4.3</b>	<b>ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES CON CITORREDUCCIÓN COMPLETA. ....</b>	<b>241</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>249</b>
5.1.1	MORBIMORTALIDAD .....	253
5.1.2	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD .....	266
<b>5.2</b>	<b>DE LA DIFERENCIA ENTRE GRUPOS .....</b>	<b>279</b>

<b>5.3 DE LA ADMINISTRACIÓN DE HIPEC EN PACIENTES CON CITORREDUCCION COMPLETA.....</b>	<b>291</b>
<b>6 CONCLUSIONES.....</b>	<b>297</b>
<b>7 BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>303</b>



## **1 HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.**

Desde la descripción por parte de Sugarbaker<sup>1</sup> del tratamiento quirúrgico con intención curativa de la carcinomatosis peritoneal (CP) mediante la realización de citorreducciones extensas y la administración de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC), el manejo terapéutico y los resultados en pacientes seleccionados con CP de origen colorrectal<sup>2,3</sup> (CCR), pseudomixoma peritoneal<sup>4</sup> y mesotelioma peritoneal<sup>5</sup> ha sufrido un giro de 180 grados. A priori, la administración de HIPEC tras una citorreducción quirúrgica de máximo esfuerzo tiene un objetivo muy bien definido: el tratamiento de la enfermedad tumoral microscópica responsable de las recidivas en el mismo momento de la intervención quirúrgica, aún antes de la formación de adherencias peritoneales, mediante medidas físicas (calor) y químicas (citostáticos)<sup>6</sup>.

Existe un creciente interés en la literatura por la utilización de HIPEC en pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario avanzado. Pero la administración de HIPEC en pacientes con cáncer de ovario es actualmente controvertida. Los trabajos publicados en la literatura, con un número creciente de casos, no dejan de ser series de pacientes y no existen estudios prospectivos y randomizados para esta indicación que, con suficiente nivel de evidencia, sirvan para recomendar su uso actualmente. Además, la mayoría de la experiencia publicada en la literatura muestra una gran heterogeneidad respecto al tipo de pacientes incluidas y los esquemas terapéuticos usados durante la fase de HIPEC (tiempo, temperatura, citostático, dosis, etc.), lo que hace más difícil sacar conclusiones incluso respecto a la pauta HIPEC óptima a utilizar<sup>7</sup>. Tampoco existen publicados en la literatura trabajos que evalúen el impacto institucional sobre los resultados de la administración de HIPEC tras citorreducción en cáncer de ovario, bien porque los grupos con experiencia en cáncer de ovario son aún reticentes a su uso, bien porque los grupos en experiencia en cirugía de la carcinomatosis peritoneal no habían tratado previamente esta patología.

Nuestro grupo comenzó en enero de 2008 un nuevo programa de cirugía oncológica peritoneal, con la utilización de HIPEC tras citorreducción de máximo esfuerzo en pacientes con carcinomatosis peritoneal, también en cáncer de ovario.

En base a lo anteriormente descrito, nos hemos planteado las siguientes **HIPÓTESIS DE TRABAJO**:

1. La administración de HIPEC puede ser un factor determinante que mejore los resultados de supervivencia libre de enfermedad en una población de pacientes con cáncer de ovario en estadios IIIC-IV sometidas a una primera cirugía, sin incrementar las tasas de morbilidad postoperatorias.
2. El inicio de un programa de cirugía oncológica peritoneal en nuestro centro ha supuesto un cambio en el paradigma quirúrgico y en el manejo intraoperatorio de la enfermedad peritoneal en pacientes cáncer de ovario en estadios IIIC-IV
3. La utilidad de la administración de HIPEC está basada en el tratamiento del componente microscópico de la enfermedad (responsable de las recidivas) que persiste al final de la citorreducción.

Para contrastar estas hipótesis de partida diseñamos un estudio de cohortes en el que, tras un análisis global de una serie de pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario IIIC-IV, se compararon los resultados obtenidos en una cohorte prospectiva tratada desde el inicio del programa de cirugía oncológica peritoneal y sometida a citorreducción y HIPEC (Grupo HIPEC) frente a los obtenidos en otra cohorte retrospectiva de similares características (solamente citorreducción, Grupo Control), tratada antes de la implantación de dicho programa en nuestro centro. En base a este diseño, nos hemos propuesto contrastar las hipótesis de trabajo anteriormente expuestas mediante la consecución de los siguientes **OBJETIVOS**:

3. Analizar los factores asociados con la presencia de complicaciones postoperatorias y con la aparición de recurrencias en una serie de pacientes con el diagnóstico de cáncer de ovario estadio IIIC-IV sometidos a una citorreducción completa o con mínimo residuo tumoral al final de la cirugía (<2.5mm).
4. Analizar el peso que la administración de HIPEC ha tenido en estos indicadores de morbilidad y supervivencia libre de enfermedad en la serie completa.

5. Establecer las principales diferencias respecto al manejo intraoperatorio y los resultados postoperatorios entre las pacientes intervenidas desde el inicio del programa de cirugía oncológica peritoneal (Grupo HIPEC) frente al control histórico (Grupo Control)
6. Analizar el intervalo libre de enfermedad específicamente en los subgrupos de pacientes en los que fue posible alcanzar una citorreducción óptima. Con este último punto se pretende contrastar la hipótesis central del tratamiento HIPEC en virtud de la cual HIPEC es útil para el tratamiento de la enfermedad microscópica tras citorreducción completa de la enfermedad.

## **2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**



## **2.1 CÁNCER DE OVARIO.**



### 2.1.1 EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer de ovario es la séptima causa de muerte por cáncer en la mujer, supone la tercera neoplasia ginecológica más común y es la segunda causa más de muerte entre las mujeres con cáncer ginecológico. A nivel mundial, aproximadamente 225.500 mujeres son diagnosticadas de un cáncer de ovario y 140.200 mueren por esta enfermedad cada año<sup>8</sup>. En los Estados Unidos, la incidencia anual es de aproximadamente 22.240 mujeres y la tasa de mortalidad estimada asciende a las 14.030 muertes<sup>9</sup>.

El riesgo de cáncer de ovario en la población general de mujeres es de 1,37 % y la tasa de incidencia ajustada por edad es de 12,5 casos por 100.000 mujeres. La edad media al diagnóstico de cáncer de ovario en los Estados Unidos desde 2006 hasta 2010 fue de 63 años<sup>10</sup>, siendo esta inferior hasta en 10 años en los casos con mutaciones del BRCA y en pacientes con síndrome de Lynch.

En España se diagnostican unos 3.300 casos anuales lo que representa el 3,7% de los cánceres entre las mujeres, por detrás de los de mama, colorrectales y de cuerpo de útero. La incidencia en nuestro país se puede considerar alta (en 2012: 13,7 nuevos casos/100.000 habitantes/año), con un ascenso lento pero constante desde los años 60. La tasa de mortalidad en 2012 fue de 7.9 /100.000 habitantes<sup>11</sup>.

### 2.1.2 ETIOPATOGENIA.

Tradicionalmente dos hipótesis principales se han postulado en relación a los mecanismos iniciales que determinan la aparición del cáncer de ovario:

- **TEORÍA DE LA OVULACIÓN INCESANTE**<sup>12</sup>. El cáncer de ovario sería debido a 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<sup>13</sup>.
- **EXPOSICIÓN PERSISTENTE A GONADOTROPINAS Y ELEVADAS CONCENTRACIONES DE ESTRADIOL**<sup>14</sup>. Esta circunstancia puede activar el mecanismo oncogénico puesto que la activación de FSH y LH permite el crecimiento celular, la mitosis celular y las aberraciones genéticas. Esta hipótesis es apoyada por la observación experimental en tumores ováricos con receptores de gonadotropinas y estrógenos a través de los cuales, se puede estimular la proliferación celular.

Más recientemente se han postulado dos nuevas teorías<sup>15</sup>:

- **ESTIMULACION HORMONAL**: elevados niveles de andrógenos en el microambiente tumoral son pro-oncogénicos, mientras que los progestágenos son protectores. Así condiciones con elevada carga androgénica (hirsutismo, acné, síndrome de ovario poliquístico) tienen un riesgo aumentado, mientras que el uso de progestágenos disminuye el riesgo de cáncer de ovario epitelial, por inducir la apoptosis en las células del epitelio superficial ovárico.
- **INFLAMACION**<sup>16</sup>: la inflamación está implicada en el daño ovulatorio del epitelio superficial ovárico, por lo que promueve la reconstrucción y la susceptibilidad a mutaciones.

### 2.1.2.1 FACTORES DE RIESGO.

La **menarquía 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<sup>17,18</sup>. Los **tratamientos para estimular la ovulación** en pacientes que han sido sometidas a tratamientos de fertilidad<sup>19</sup> han sido un elemento considerado como de riesgo para desarrollar un cáncer de ovario sin embargo los estudios epidemiológicos al respecto presentan problemas metodológicos<sup>20</sup>.

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<sup>21,22</sup> y sobre todo se relaciona con los subtipos de células claras, endometrioides y seroso invasivo de bajo grado<sup>23</sup>. El estudio de Van Gorp et al<sup>24</sup> cifró en un 2.5% el riesgo de transformación maligna en pacientes con endometriosis ovárica, mostrando la histología del cáncer de ovario asociado a endometriosis una mejor diferenciación, siendo diagnosticados en estadios más precoces y en mujeres más jóvenes.

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 ovario<sup>25,26,27,28</sup>. Las mujeres con un solo miembro de la familia con cáncer de ovario tienen un riesgo del 5%, mientras que aquellos con dos familiares afectados tienen un riesgo del 7% de desarrollar la enfermedad<sup>29,30</sup>. 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 %. 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 ovario<sup>31</sup>. 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 edad<sup>32</sup>.

Entre los **factores ambientales** relacionados con el cáncer de ovario se ha identificado el **tabaco**<sup>33</sup> que parece aumentar el riesgo de cáncer de ovario mucinoso y borderline, pero no de otros tipos<sup>34</sup>. El papel de la **dieta** y el riesgo de cáncer de ovario es controvertido, algunos estudios sugieren que el consumo de carne, grasas y comida precocinada puede incrementar el riesgo<sup>35,36</sup>. Algunos estudios asocian el consumo de té con un menor riesgo de desarrollar cáncer de ovario<sup>37,38</sup>. No hay pruebas contundentes que relacionen el consumo de cualquier macro o micro-nutriente, el café o el alcohol con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario<sup>39</sup>. Un **índice de masa corporal alto** parece aumentar el riesgo. En una revisión sistemática llevada a cabo por Olsen et al<sup>40</sup> se comunicó una pequeña, pero estadísticamente significativa, asociación entre la obesidad (IMC de >30 Kg. /m<sup>2</sup>) y el riesgo de padecer un cáncer de ovario (OR 1.3, IC 95% 1,1-1,5). Olsen posteriormente asoció la obesidad con un mayor riesgo de padecer neoplasias menos comunes de cáncer de ovario (borderline, endometrioides y mucinoso invasivo)<sup>41</sup>.

### 2.1.2.2 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 mismos se asoció con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar cáncer de ovario<sup>42</sup> (RR 0.73, IC 95% 0,70-0,76). 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. Actualmente se está estudiando el uso de los anticonceptivos orales para la prevención del cáncer de ovario<sup>43</sup>.

La **ligadura de trompas** reduce hasta en un tercio el riesgo de padecer un cáncer de ovario<sup>44,45</sup> siendo mayor la reducción para algunas variantes : seroso invasivo (OR, 0.81; 95% CI, 0.74-0.89; P < 0.001), endometrioides (OR, 0.48; 95% CI, 0.40-0.59; P < 0.001), células claras (OR, 0.52; 95% CI, 0.40-0.67; P < 0.001) y mucinoso (OR, 0.68; 95% CI, 0.52-0.89; P = 0.005)<sup>46</sup>. Actualmente se ha postulado que los tumores de ovario surgen, en significativa proporción, a partir del epitelio de trompa de Falopio<sup>47</sup> de manera que comenzando con mutaciones de p53, progresarían a carcinomas serosos intraepiteliales de trompa (STICS) que más tarde se harían invasores y se extenderían a la superficie del ovario, llegando finalmente a otras partes de la cavidad peritoneal<sup>48</sup>. Las primeras asociaciones entre la trompa de Falopio y estas formas evolutivas del cáncer fueron confirmadas en pacientes con mutaciones BRCA conocidas, que fueron sometidos a la cirugía de reducción de riesgos (salpingo-ooforectomía profiláctica).

Según esto, se podrían haber evitado gran cantidad de cánceres de ovario, si el protocolo de la histerectomía por patología benigna hubiese incluido las trompas como se suele hacer en la actualidad<sup>49,50</sup>. Alternativamente, si se realizara la resección de las trompas en lugar de la ligadura bilateral, el efecto sería sustancial en términos de reducción de riesgos. Así una opción a valorar en las pacientes con riesgo de padecer cáncer de ovario (portadoras de mutación del

BRCA) sería la salpinguectomía bilateral con preservación de ovarios. En la Tabla 1 se muestra los posibles beneficios y riesgos de esta técnica<sup>51</sup>.

Tabla 1: Riesgo relativo y beneficios de la realización de la salpinguectomía con preservación ovárica (BSOR: bilateral salpingectomy with ovarian retention).

FACTOR	BSOR	
	Ventajas	Desventajas
<b>Incidencia cáncer de ovario</b>	Probable disminución sustancial	No evitará todos los casos No queda claro la reducción verdadera del riesgo
<b>Consecuencias de la ooforectomía premenopáusica<sup>a</sup></b>	Ampliamente evitadas	El suministro de sangre al ovario se puede ver comprometido quirúrgicamente
<b>Impacto psicológico</b>	Menos estresante que BSO	Aún así limita la fertilidad
<b>Complicaciones</b>	Baja tasa de complicaciones	Algunas complicaciones quirúrgicas y perioperatorias
<b>Logística quirúrgica</b>	Fácilmente realizable por escopia, alcance de los dispositivos modernos.	Tiempo de la ooforectomía incierto
<b>Financiero</b>	Ninguno, salvo que pruebe que previene el cáncer	Costo de los procedimientos y los costes indirectos

<sup>a</sup> Menor esperanza de vida, enfermedad cardiovascular, demencia, parkinsonismo, osteoporosis, depresión, ansiedad.

BSO = Salpingo-ooforectomía bilateral.

También hay una tendencia hacia un efecto protector de la lactancia materna<sup>52</sup>, que determinaría unos menores niveles de gonadotropinas en sangre periférica y un mayor tiempo en anovulación.

### 2.1.2.3 CARCINOGENESIS OVÁRICA.

Históricamente el origen del cáncer ovárico y los mecanismos por los cuales se desarrolla han sido largamente debatidos. La visión tradicional de la carcinogénesis del ovario ha sido que los diversos tumores se derivan de la superficie del epitelio ovárico (mesotelio) y que, con posterioridad cambios metaplásicos conducen al desarrollo de los diferentes tipos de células (seroso, endometriode, células claras, mucinoso y de células de transición (Brenner), que se asemejan morfológicamente a los epitelios de la trompa de Falopio, endometrio, tracto gastrointestinal o endocérvix y urinarios de vejiga, respectivamente<sup>53</sup>.

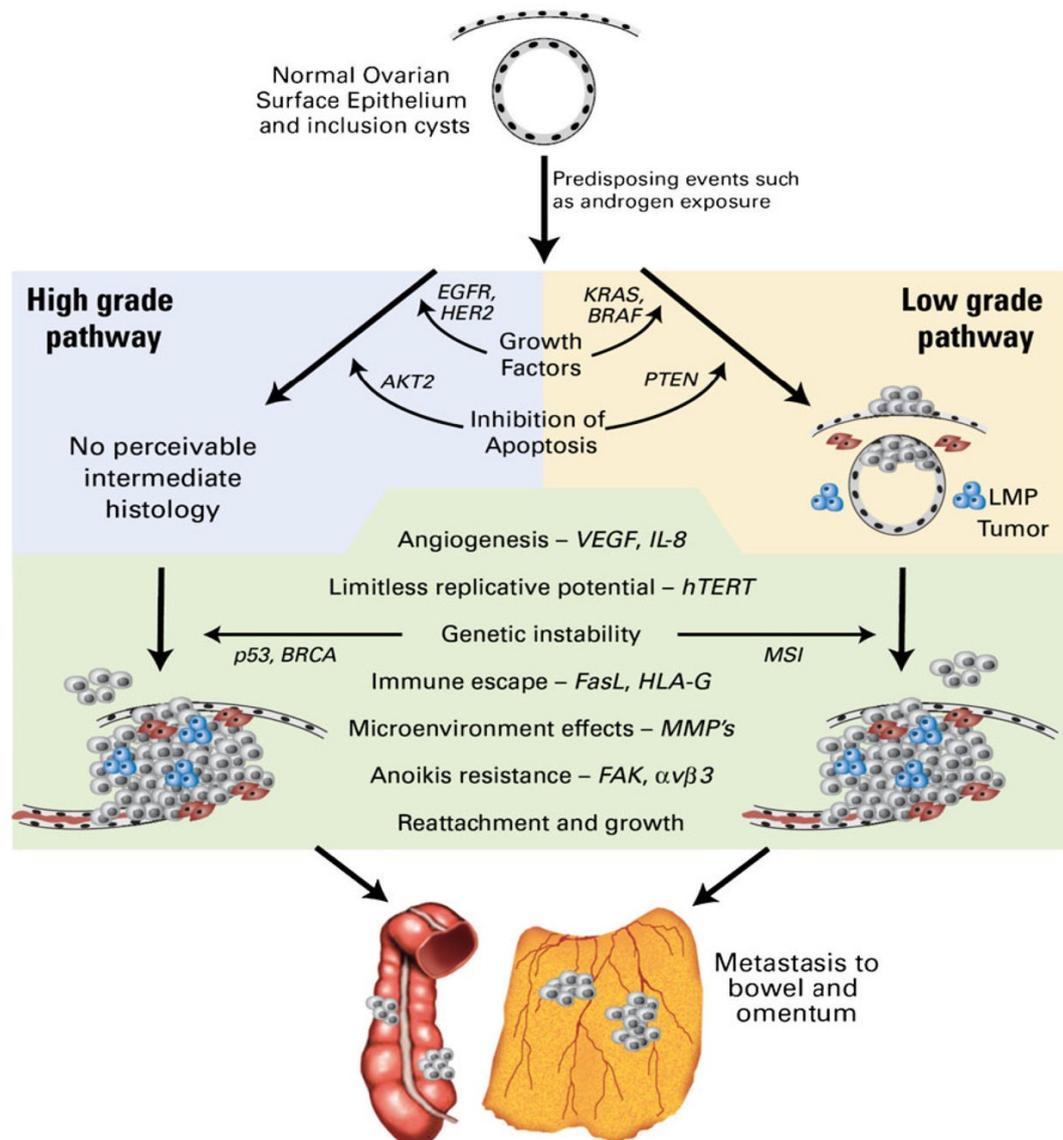
Estudios recientes han aportado pruebas convincentes de que los tumores primarios de ovario en realidad se originan en otros órganos de la pelvis e implican al ovario secundariamente. Estos estudios sugieren que el epitelio de la trompa de Falopio que se implanta en el ovario es la fuente de carcinoma seroso de bajo y alto grado en lugar del epitelio superficial del ovario como se creía anteriormente<sup>47</sup>.

Está ampliamente aceptado que la endometriosis es la precursora de los carcinomas endometriode y de células claras y que mediante la menstruación retrógrada implican al ovario en segundo lugar<sup>54,55</sup>.

El cáncer de ovario no presenta lesiones premalignas que permitan, como en el carcinoma de colon, establecer una vía histológica progresiva de malignización aunque en base a lo anteriormente descrito, se puede asimilar, que los carcinomas serosos de alto grado se originan en el epitelio de la trompa de Falopio distal y que el carcinoma intraepitelial de trompas seroso (STIC) representa el precursor putativo de estas neoplasias. Así, los carcinomas serosos de bajo grado surgirían a través de la transformación de los tumores serosos benignos y borderline (que se derivan de quistes de inclusión procedentes de la

superficie del ovario o el epitelio de las trompas) e incluso se ha sugerido que la hiperplasia papilar de trompas puede ser una supuesta lesión precursora para los tumores borderline serosos<sup>56</sup>.

Los mecanismos moleculares implicados en la iniciación del cáncer epitelial de ovario y su progresión sólo han comenzado a esclarecerse. Recientes estudios como el de Landen et al <sup>57</sup> han postulado posibles modelos que sean capaces de explicar la malignización de las células. Según éste, el epitelio normal de ovario se expone a los procesos fisiológicos que pueden predisponer a la transformación maligna, tales como la exposición prolongada a andrógenos. Para conseguir la transformación a un estado maligno, la célula debe cambiar sus características, principalmente a través de mutaciones u otros cambios genéticos. Estos cambios incluyen el crecimiento no regulado, la resistencia a señales anticrecimiento, la inhibición de la apoptosis, la evasión de reconocimiento por el sistema inmune, lograr un potencial ilimitado replicativo, la inducción de la angiogénesis y la invasión del membrana basal (los ejemplos de proteínas específicas conocidas por jugar un papel en cada uno de estos procesos en el cáncer de ovario se encuentran en cursiva en la Figura 1). El orden en el que estas mutaciones pueden ocurrir no se conoce enteramente, pero el tiempo y la proteína específica afectada, puede ser significativa en la producción de diferentes subtipos histológicos y grados de cáncer de ovario. Por ejemplo, si mutaciones que favorecen el crecimiento y la resistencia a la apoptosis se presentan al comienzo, antes de lograr el potencial de invasión y metástasis, se observa más a menudo un subtipo patológico intermedio, como las mutaciones K-ras en tumores malignos de bajo grado (Figura 2 y Figura 3). Una mutación genética que conduce a la inestabilidad (como p53), predispondría a las células a otras mutaciones y rápida progresión a un fenotipo metastásico, como se ve en tumores malignos de alto grado. Factores permisivos y que contribuyen al microambiente, tales como la producción de una matriz de metaloproteinasas (MMPs) por los fibroblastos (en la Figura 1 en rojo), la infiltración de células inflamatorias (en azul en la Figura 1), y la proliferación de células endoteliales de la angiogénesis, pueden ser tan importantes como las mutaciones en las células tumorales (Figura 1).

Figura 1: Propuesta de modelo de carcinogénesis ovárica<sup>57</sup>

También se ha hecho evidente que los microRNAs (miRNAs)<sup>58</sup>, una clase de moléculas recién descubierta de ARNs reguladores, son con frecuencia alterados en el cáncer y se ha sugerido que tienen un papel importante en la iniciación y desarrollo del mismo. En el carcinoma de ovario, se han encontrado varios miRNAs alterados y algunos de estos genes podrían ser dianas ideales para la detección, diagnóstico y / o terapia<sup>59</sup>. Aunque la mayoría de miRNAs disregulados son regulados a la baja en el cáncer y por lo tanto pueden actuar como supresores tumorales, otros se elevan y pueden representar nuevos oncogenes en esta enfermedad (Figura 2 y Figura 3). Se espera que una mejor comprensión de la expresión de miRNA y su rol en el cáncer de ovario puedan proporcionar nuevas vías para la detección, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

**Figura 2:** Representación esquemática de las dianas conocidas de miRNAs que se alteran con frecuencia en el carcinoma de ovario. Los miRNAs frecuentemente regulados a la baja en el carcinoma de ovario (que se muestra en cajas verdes) son genes diana típicos que tienen funciones de promoción del crecimiento, mientras que los miRNAs que regulan al alza (cajas de color rojo) genes diana, tienen efectos negativos sobre el crecimiento celular.

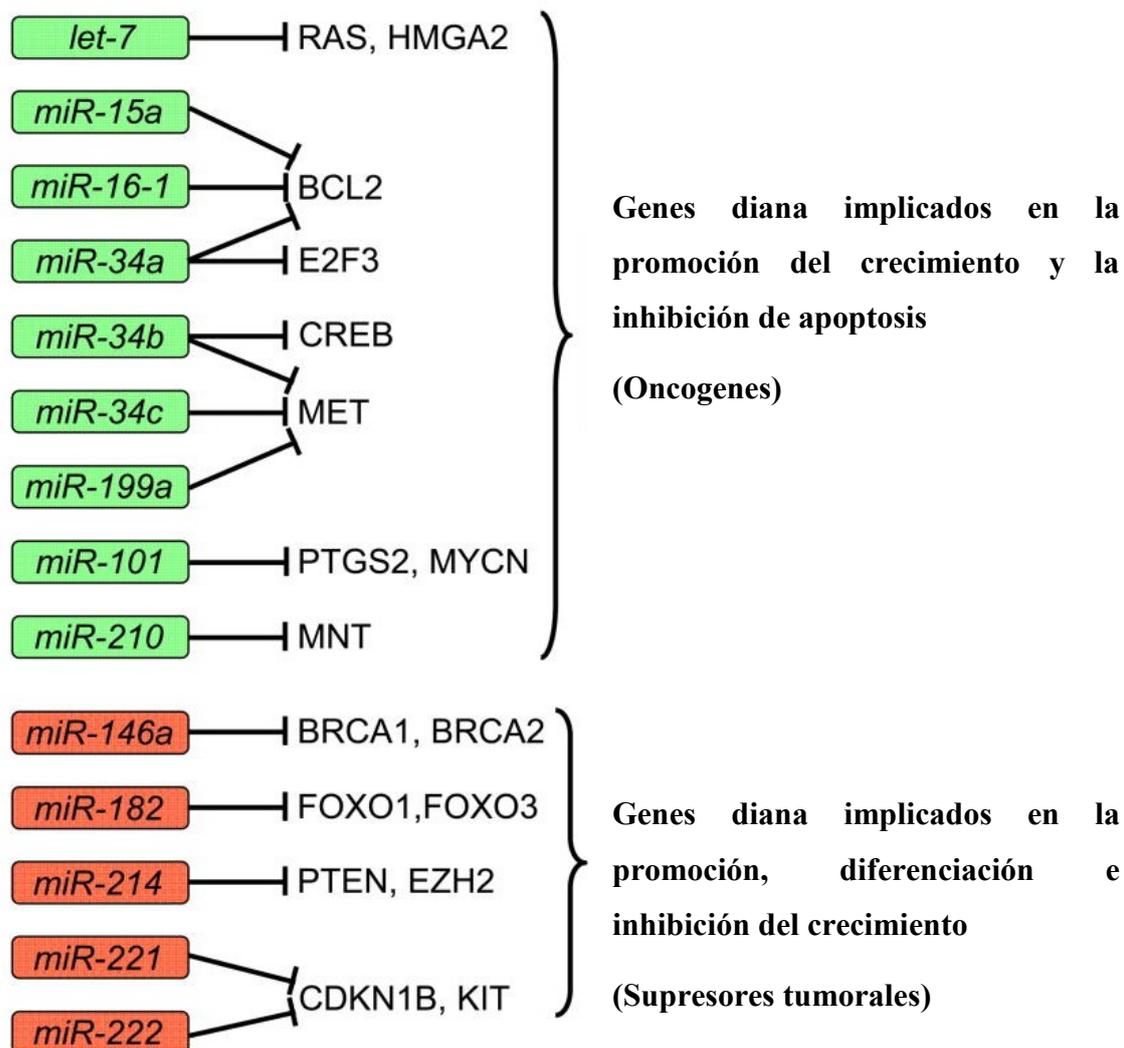
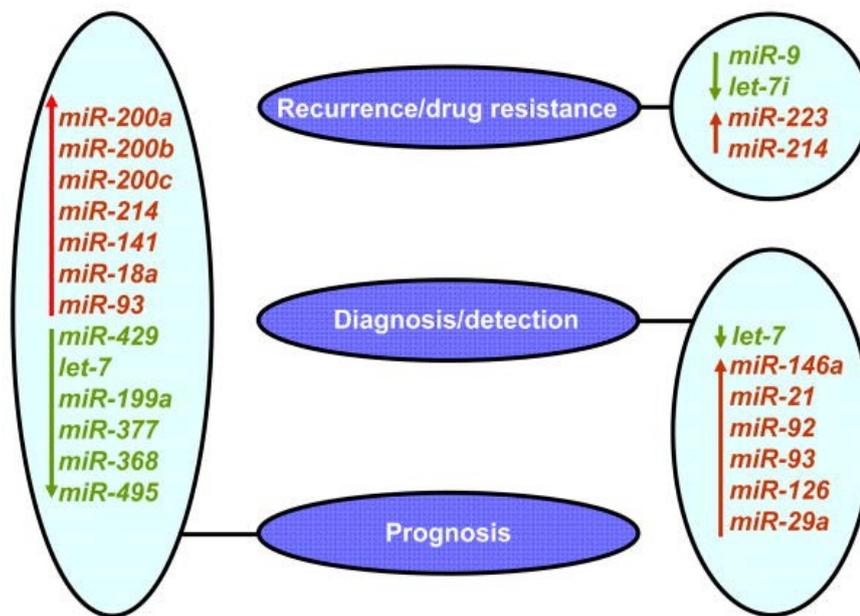


Figura 3: Mi RNAs con potencial clínico en el cáncer de ovario .La lista de mi RNAs con potencial papel en recurrencia / resistencia, diagnóstico/detección, pronóstico del cáncer de ovario.

(MiRNAs señalados en verde son reguladores a la baja del cáncer de ovario mientras que los señalados en rojo son reguladores al alza).



### 2.1.3 CLÍNICA.

La clínica del cáncer de ovario es inespecífica<sup>60,61</sup> (Tabla 2). Ocasionalmente, pacientes con estadios precoces de la enfermedad presentan dolor pélvico debido a torsión ovárica aunque normalmente es estadios precoces la enfermedad es asintomática.

Entre los diferentes hallazgos físicos que podemos encontrar típicamente se incluye la masa ovárica palpable. Otros hallazgos de la exploración física pueden incluir ascitis, derrame pleural y una masa abdominal, que también puede asociarse con cáncer gástrico, pancreático, colónico y apendicular. Los eventos paraneoplásicos son infrecuentes<sup>62</sup>.

Tabla 2: síntomas asociados al cáncer de ovario<sup>63</sup>.

SINTOMAS CANCER OVARIO	
Disconfort o hinchazón abdominal	Dolor de cabeza
Dolor abdominal	Gases
Anorexia, pérdida de apetito	Síndrome de intestino irritable
Dolor espalda ( alto, bajo o ambos)	Síntomas de menopausia ( calores)
Diarrea	Nauseas
Saciedad precoz	Dolor en flancos
Fatiga , cansancio generalizado	Dolor pélvico
Intolerancia oral	Dolor rectal
Pérdida de peso	Urgencia miccional, disuria
Vómitos	Dificultad para respirar
Histología	Dolor de cabeza

## 2.1.4 CLASIFICACIÓN.

### 2.1.4.1 HISTOPATOLÓGICA.

Los carcinomas epiteliales de ovario se clasificaban según las categorías anatomopatológicas que en 1973 establecieron la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Patología Ginecológica<sup>64</sup>, clasificando los tumores de ovario según sus características histomorfológicas tradicionales, reconociendo las categorías de seroso, mucinoso, endometriode, células claras, células de transición y de células escamosas. Las diversas características dependían de convenciones empíricas que no seguían criterios objetivos.

En la actualidad, el enfoque de subclasificación del carcinoma de ovario ha cambiado ostensiblemente<sup>65</sup>, basándose ahora en la histopatología, la inmunohistoquímica y el análisis genético molecular. Se ha desarrollado un nuevo paradigma en la patogénesis y origen del cáncer de ovario epitelial (EOC), basado ahora en un modelo dual de carcinogénesis, que divide al EOC en dos amplias categorías<sup>47</sup> denominadas Tipo I (bajo grado) y Tipo II (Alto Grado). Esta clasificación, se basa en la idea de que estos tumores son heterogéneos<sup>66</sup> en función de sus características genéticas, clinicopatológicas y moleculares. También vincula estos tipos histológicos específicos con sus supuestas lesiones precursoras. Así, se identifican al menos cinco tipos principales de carcinomas de ovario (Tabla 3): Carcinoma seroso de alto grado (HGSCs; 70%), los carcinomas endometrioides (EC; 10%), carcinomas de células claras (CCC, 10%), carcinomas mucinosos (MC; 3%), y tumores serosos de bajo grado (LGSC <5%)<sup>67</sup>. Estos tumores representan el 98% de los carcinomas de ovario.

Tabla 3: características clínicas y moleculares de las cinco tipos más frecuentes<sup>67</sup> de carcinoma de ovario.

	<b>HGSC</b>	<b>LGSC</b>	<b>MC</b>	<b>EC</b>	<b>CCC</b>
<b>Factores de riesgo</b>	BRCA1/2	?	?	HNPCC*	?
<b>Lesiones precursoras</b>	Carcinoma intraepitelial tubárico	Tumor seroso borderline	Cistoadenoma/ Tumor borderline?	Endometriosis atípica	Endometriosis atípica
<b>Patrón de diseminación</b>	Diseminación transcelómica muy temprana	Diseminación transcelómica	Normalmente confinado al ovario	Normalmente confinado a la pelvis	Normalmente confinado a la pelvis
<b>Anormalidades moleculares</b>	BRCA, p53	BRAF,KRAS	KRAS , HER2	PTEN, ARID1A	HNF1, ARID1A
<b>Quimiosensibilidad</b>	Alta	Intermedio	Baja	Alta	Baja
<b>Pronóstico</b>	Pobre	Intermedio	Favorable	Favorable	Intermedio

\* HNPCC or hereditary nonpolyposis colorectal cancer

### 2.1.4.1.1 TUMORES EPITELIALES.

#### 2.1.4.1.1.1 TUMORES TIPO I <sup>47</sup>.

Los tumores tipo I comprenden los carcinomas serosos de bajo grado (LGSC), bajo grado endometriode, de células claras, carcinomas mucinosos y tumores de Brenner (de células de transición). Se desarrollan de una manera escalonada, creciendo lentamente, desde unas bien establecidas lesiones precursoras, tales como los tumores borderline y la endometriosis. A menudo muestran una arquitectura papilar<sup>68</sup>.

Por lo general se presentan en estadios tempranos (I o II), como grandes masas que se limitan a un ovario (estadio Ia), son indolentes, y tienen un buen pronóstico (Tabla 4). Los tumores de tipo I son relativamente estables genéticamente y típicamente muestran una variedad de secuencias de mutaciones somáticas que incluyen KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, CTNNB1 (el gen que codifica la  $\beta$ -catenina), ARID1A, y PPP2R1A pero muy raramente TP53<sup>69,70</sup> (Tabla 5). Suelen ser resistentes a la Quimioterapia convencional pero pueden responder a tratamientos hormonales <sup>68</sup>.

El **carcinoma seroso de bajo grado (LGSC)**<sup>71</sup> es infrecuente y representa menos de 5% de todos los casos de carcinoma de ovario<sup>72</sup>. Frecuentemente tiene un componente seroso no invasivo borderline y a menudo progresa a tumores serosos borderline con microinvasión. A pesar de la presencia de pequeños focos de LGSC en un tumor borderline de ovario, está asociado a un excelente pronóstico, en pacientes con estadios avanzados el pronóstico es menos favorable. Normalmente la enfermedad cursa de manera asintomática.

El **carcinoma mucinoso**, es poco frecuente (<3 %)<sup>65</sup> presenta características fenotípicas similares al epitelio intestinal o cervical. Los carcinomas mucinosos del ovario son frecuentemente metastásicos. Pueden presentarse como un pseudomixoma peritoneal, con ascitis gelatinosa masiva e implantes mucinosos que se distribuyen por toda la

cavidad peritoneal<sup>73</sup>. Los niveles de Ca 125 pueden no ser muy elevados en los tumores mucinosos, pero si son útiles para el seguimiento de la enfermedad<sup>74</sup>. Los datos publicados en la literatura sugieren una peor respuesta a la quimioterapia de primera línea basada en platino<sup>75,76</sup>.

El **carcinoma endometriode** de ovario es una entidad histopatológica específica, denominan así por su similitud al carcinoma de endometrio y que representa el 10% de los carcinomas ováricos epiteliales. Existe una asociación con carcinomas de endometrio y endometriosis concurrentes<sup>77</sup>. Entre sus características clinicopatológicas incluyen una mayor proporción de casos con histología de bien diferenciados. La enfermedad se suele diagnosticar en estadio temprano, suelen ser unilaterales y hasta un 10% de los mismos pueden estar asociados a un sincrónico en el endometrio<sup>78</sup>. Parecen estar asociados con una mejor supervivencia si los comparamos con el carcinoma seroso papilar<sup>79</sup>.

El **carcinoma de células claras (CCC)** del ovario o carcinoma mesonefroide, presentan características histopatológicas similares a los carcinomas de células renales. Su origen se asocia a endometriosis o adenofibroma de células claras. El CCC tiene un comportamiento biológico y clínico específico, las recurrencias son más frecuentes comparadas con otras histologías<sup>80</sup>. La tasa de respuesta a la quimioterapia de primera línea con el binomio platino-taxano es pobre<sup>81</sup>. Se han asociado a una tasa superior de tromboembolismo pulmonar en comparación con otras histologías del carcinoma de ovario<sup>82</sup>

El **carcinoma transicional** es un tumor que histológicamente recuerdan a los tumores uroteliales. Se incluyen aquí los tumores de Brenner y los tumores transicionales propiamente dichos. Los tumores de Brenner son tumores epiteliales raros que representan el 1% y el 2% de todos los tumores de ovario. Se pueden subdividir en tumores benignos, borderline o proliferativos, y malignos. En la gran mayoría de los casos, estas lesiones son benignas. Los tumores de malignidad limítrofe son

menos frecuentes y sólo alrededor de 1% de los tumores de Brenner son malignos<sup>83</sup>. 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.

El tumor de **ovario borderline (BOT)** es un tumor epitelial que constituye aproximadamente el 10-20% de todas las neoplasias de ovario<sup>84</sup>. Como su nombre indica, clínicamente se comportan de manera intermedia entre los tumores benignos y malignos. Histológicamente esto se expresa por una proliferación celular y atipia nuclear sin destrucción-invasión del estroma<sup>85</sup>. BOT tienen un pronóstico excelente en general con una tasa de 5 años de supervivencia de más del 90% en todas las etapas<sup>86</sup>, pero con frecuencia recidivan en el abdomen, incluso después de más de diez años<sup>87</sup>. Las guías actuales recomiendan el tratamiento quirúrgico similar al del cáncer de ovario con excepción de la linfadenectomía<sup>88</sup>.

#### 2.1.4.1.1.2 TUMORES TIPO II<sup>47</sup>.

Los tumores tipo II comprenden los carcinomas serosos de alto grado (HGSC, tipo habitual de carcinoma seroso), carcinoma endometriode de alto grado, tumor maligno mesodérmico mixto (carcinosarcomas) y carcinomas indiferenciados, todos ellos se presentan en estadios avanzados (estadios III-IV) en más de 75% de los casos, crecen rápidamente y son muy agresivos ( Tabla 4 ).

El **carcinoma seroso de alto grado (HGSC)** representa la mayoría de los casos de cáncer de ovario y es totalmente indistinguible 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.

Los tumores de tipo II, de los cuales HGSC es prototipo, son cromosómicamente altamente inestables y presentan mutaciones de TP53 en más de 95% de los casos<sup>89</sup>; rara vez muestran las mutaciones encontradas en los tumores del tipo I. La inactivación BRCA, ya sea por mutación o inactivación de la expresión de BRCA a través de la metilación del promotor, se produce en un máximo de 40% a 50% de HGSC<sup>90</sup>. La inactivación del BRCA no se ha informado en el tipo de tumores I. Estos tumores responden a la quimioterapia convencional y menos a menudo a la manipulación hormonal<sup>70</sup>.

Tabla 4<sup>91</sup>: caracterización del cáncer de ovario.

CARACTERÍSTICAS	Cáncer de Ovario	
	Tipo I	Tipo II
<b>Histología</b>	Bajo grado seroso Células claras Bajo grado endometrioide Mucinoso Transicional Borderline	Alto grado seroso Alto grado endometrioide Indiferenciado
<b>Defectos genéticos comunes</b>	ARID1A BRAF B-Catenin KRAS PTEN MAPK MEK	p53 BRCA* AKT NOTCH3 PAX2 PAX8 PIK3CA WT1
<b>Proporción de cánceres (%)</b>	20–25	75–80
<b>Tejido primario de origen</b>	Epitelio superficial ovárico	Trompa de Falopio
<b>Carcinogénesis</b>	Quistes de inclusión cortical Transformaciones nido tuboperitoneales Endometriosis	Mutación p53 en la trompa de Falopio distal a STIC a carcinoma invasivo
<b>Comportamiento clínico</b>	Crecimiento lento Indolente a agresivo	Crecimiento rápido Agresivo

STIC (serous tubal intraepithelial carcinoma)= carcinoma seroso tubárico intraepitelial

\*mutación o metilación del promotor

Tabla 5. Variabilidad en la biología de los tumores de alto y bajo grado.<sup>57</sup>

<b>Características</b>	<b>LMP/bajo grado</b>	<b>Alto grado</b>
<b>Inactividad p53</b>	Raro	50–80%
<b>HLA-G</b>	Raro	61%
<b>Amplificación HER2/neu</b>	Raro	20–66%
<b>Amplificación Akt</b>	Raro	12–30%
<b>Expresión Apolipoprotein E</b>	12%	66%
<b>Mutación b-raf</b>	30–50%	Raro
<b>Mutación k-ras</b>	30–50%	Raro
<b>Mutación PTEN</b>	20% (endometrioide)	8–28%
<b>MSI</b>	50% (endometrioide)	Raro
<b>Mutación ARID1A</b>	30% (endometrioide)	Raro

#### **2.1.4.1.2 CARCINOMA SEROSO PERITONEAL PRIMARIO.**

El carcinoma seroso peritoneal primario surge en el peritoneo y simula un carcinoma epitelial de ovario en síntomas, apariencia microscópica, patrón de diseminación, tratamiento y pronóstico<sup>92</sup>. Los criterios establecidos por el Gynecologic Oncology Group (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, aproximadamente un 10% de las pacientes previamente identificadas como carcinoma epitelial de ovario podrían ser reclasificadas bajo el diagnóstico de carcinoma seroso peritoneal primario<sup>93</sup>. El comportamiento clínico y tratamiento, consistente en cirugía citorreductora primaria y 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 mismo<sup>94</sup>.

#### **2.1.4.2 ESTADIFICACION CLINICA (FIGO).**

En ausencia de enfermedad metastásica extraabdominal, la estadificación definitiva de cáncer de ovario exige una cirugía. Aún no se ha establecido la función de la cirugía para las pacientes con enfermedad en estadio IV y con enfermedad extraabdominal. Si la enfermedad parece limitarse a los ovarios o a la pelvis, es esencial que en el momento de efectuar la laparotomía se examine el diafragma y se realice una biopsia, o se obtengan raspados citológicos del diafragma, tanto de ambos gotieras paracólicas, el peritoneo pélvico, los ganglios paraaórticos y pélvicos, y el omento infracólico, así como lavados peritoneales<sup>95</sup>.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) diseñaron la estadificación para definir el cáncer epitelial de ovario; el sistema FIGO es el más comúnmente usado<sup>96,97</sup> (Tabla 6).

Tabla 6. Carcinoma del ovario<sup>a</sup>

Estadio	
I	Neoplasia limitada a los ovarios.
Ia	Neoplasia se limita a un ovario; no hay presencia de ascitis que contengan células malignas. No hay tumor en la superficie externa; cápsula intacta.
Ib	La neoplasia se limita a ambos ovarios; no hay presencia de ascitis que contengan células malignas. No hay tumor en la superficie externa; cápsulas intactas.
Ic <sup>b</sup>	El tumor está en estadio Ia o Ib, pero con presencia tumoral en la superficie de uno o ambos ovarios, o con ruptura capsular, o con presencia de ascitis que contienen células malignas o con lavados peritoneales positivos.
II	La neoplasia compromete a uno o ambos ovarios con extensión pélvica.
IIa	Extensión o metástasis al útero o tubo(s).
IIb	Extensión a otros tejidos pélvicos.
IIc <sup>b</sup>	El tumor está ya sea en estadio IIa o IIb, pero el tumor se encuentra en la superficie de uno o ambos ovarios, o muestran ruptura capsular(es), o con ascitis presentes que contienen células malignas o con lavados peritoneales positivos.
III	El tumor compromete a uno o ambos ovarios con implante peritoneal confirmado histológicamente fuera de la pelvis o ganglios linfáticos infrarrenales positivos. La metástasis superficial en el hígado equivale a estadio III. El tumor se limita a la pelvis verdadera, pero con extensión maligna histológicamente probada al intestino delgado o el omento.
IIIa	El tumor macrocítico se limita a la pelvis verdadera, con nódulos negativos, pero con semillas microscópicas histológicamente probadas de superficies peritoneales abdominales, o extensión histológicamente probada al intestino delgado o el mesenterio.
IIIb	El tumor en uno o ambos ovarios con implantes histológicamente confirmados, metástasis peritoneales de superficies peritoneales abdominales, ninguna en exceso de 2 cm de diámetro; nódulos negativos.
IIIc	Metástasis peritoneal más allá de la pelvis >2 cm de diámetro o ganglios linfáticos regionales positivos.
IV	La neoplasia compromete uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Si hay presencia de efusión pleural, debe haber citología positiva para designar un caso en estadio IV. La metástasis parenquimatosa del hígado equivale a estadio IV.

<sup>a</sup> Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.<sup>96</sup><sup>b</sup> Para evaluar la incidencia del pronóstico de los diferentes criterios para designar los casos en estadio Ic o Iic, sería útil saber si la ruptura capsular fue espontánea o causada por el cirujano; o si la fuente de células malignas detectadas fue por lavado peritoneales o ascitis.

### 2.1.4.3 INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CÁNCER DE OVARIO<sup>98</sup>.

El mejor conocimiento de la biología del cáncer de ovario ha permitido identificar biomarcadores para identificar a los diferentes tipos de tumores<sup>99,100</sup>. La inmunohistoquímica tiene en la actualidad un importante papel en la mejora del diagnóstico. Esta mejora, tiene una amplia relevancia clínica, pues como ya hemos comentado en apartados anteriores, sabemos que los HGSC aunque agresivos responden bien a las líneas de quimioterapia establecidas para el cáncer de ovario, contrariamente al comportamiento de los LGSC que aunque de mejor pronóstico no responden a estas quimioterapias. Así pues la rápida identificación del tipo tumoral (tras recogida de muestra tumoral mediante biopsia) podrá indicar una cirugía primaria en caso de tratarse de LGSC, pues sabemos que típicamente estos tumores no responden a la quimioterapia basada en platinos que se usa principalmente en los HGSC. Un algoritmo para la interpretación de los marcadores inmunohistoquímicos se muestra en la [Figura 4](#).

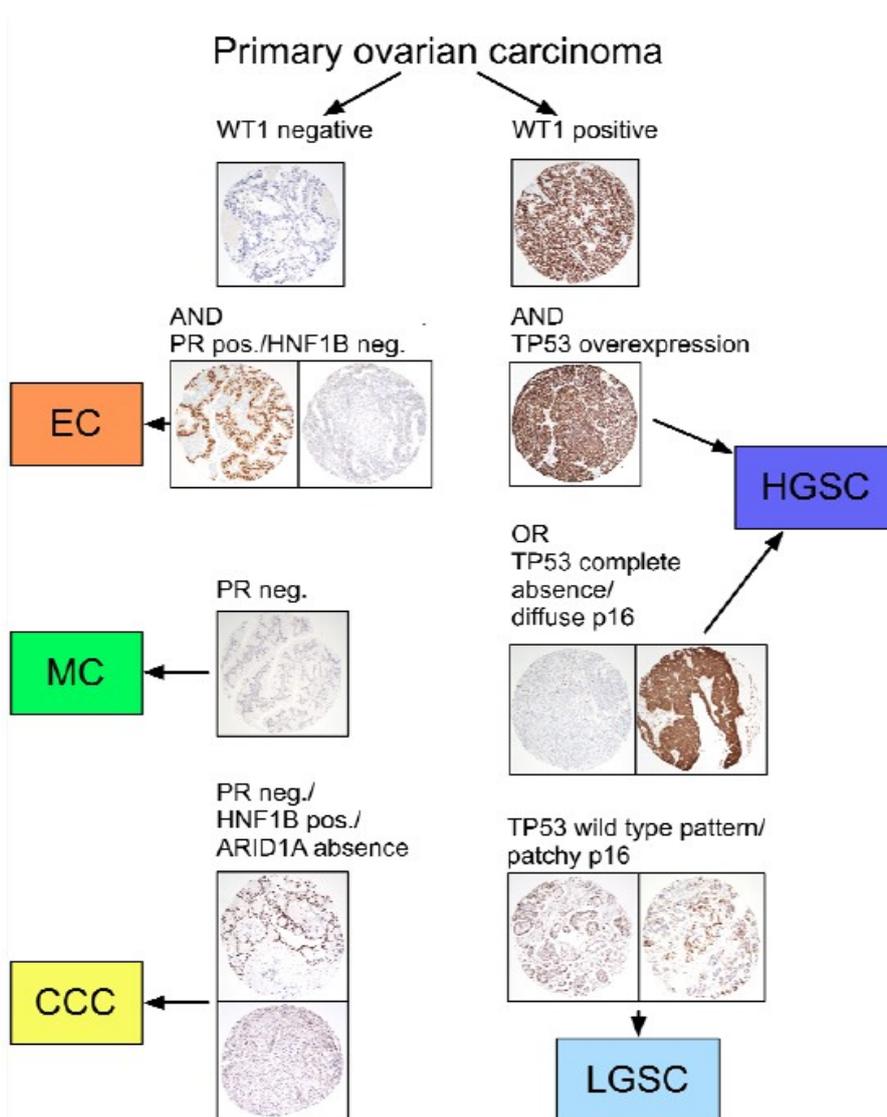
La ubicua presencia de mutaciones de **TP53** en carcinomas serosos de alto grado y los mejores criterios para la interpretación de la inmunohistoquímica de TP53 hace que se pueda utilizar para distinguir los carcinomas serosos de alto y bajo grado<sup>101</sup>. La expresión difusa de **P16** también puede ser de valor en esta distinción<sup>102</sup>.

**WT1** ha demostrado ser útil para distinguir tumores serosos (tanto de alto y de bajo grado) de otros tipos de tumores<sup>103</sup>. La positividad de WT1 sugiere carcinoma seroso (aunque el 10% de los carcinomas de alto grado seroso puede ser WT1 negativo).

La expresión de receptores hormonales, especialmente los receptores de progesterona **PR**, es más común en los tumores endometrioides y está prácticamente ausente en tumores de células claras y carcinomas mucinosos<sup>99,100,104</sup>. La tinción nuclear extensa **HNF-1beta**, ha demostrado ser específica para tumores de células claras<sup>105,106</sup>. Finalmente, la pérdida de expresión de la proteína asociada **ARID1A** recientemente se ha descrito en células claras y carcinomas endometrioides<sup>107</sup>.

Estos anticuerpos son todos relativamente estándar y se encuentran en la mayoría de los laboratorios de Anatomía Patológica y pueden ser de gran ayuda para el patólogo a la hora de una correcta identificación tumoral.

Figura 4: algoritmo para la interpretación de los marcadores inmunohistoquímicos<sup>98</sup>



La positividad de WT1 sugiere carcinoma seroso (aunque el 10% de los carcinomas de alto grado serosos puede ser WT1 negativo). Brevemente, en un enfoque jerárquico, TP53 aberrante y / o expresión P16 difusa (CDKN2A/p16) son típicos para el carcinoma seroso de alto grado (**HGSC**), mientras que TP53 patrón de tipo salvaje y la expresión de P16 en parches sugieren un carcinoma seroso de bajo grado (**LGSC**) en el contexto morfológicamente apropiado. Si WT1 es negativo, la expresión de PR sugiere un carcinoma endometriode (**EC**), aunque la sensibilidad es sólo alrededor de 70%, pero los carcinomas de células mucinoso (**MC**) o claras (**CCC**) son raramente (<5%) PR positivo. Si PR es negativo y ARID1A se pierde es probablemente un carcinoma de células claras (**CCC**). Endometriode (**EC**) y carcinomas de células claras (**CCC**) suelen mostrar un patrón de tipo salvaje y ausente / irregular expresión P16.

## **2.1.5 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.

### **2.1.5.1 CIRUGÍA CITORREDUCTORA.**

#### **2.1.5.1.1 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<sup>108,109</sup>. 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, íleon terminal-ciego y sigma), además de áreas declives, por efecto de la gravedad, como la pelvis<sup>110</sup>. 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, linfadenectomías de los territorios iliacos e interaortocavos, etc.

Ya en la década de los 30, Meigs<sup>111</sup> fue el primero en comunicar que la citorreducción quirúrgica era uno de los factores pronósticos más importantes en el tratamiento del carcinoma de ovario. Griffiths<sup>112</sup>, en los 70, demostró que la

supervivencia se relacionaba también con el volumen tumoral residual al final de la cirugía. Hoskins et al<sup>113</sup> 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<sup>114,115,116</sup>. 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 enfermedad<sup>117,118,119</sup>. 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 al<sup>120</sup> 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 si consideramos el “Completeness Citorreductive Score” (CCS) de Sugarbaker<sup>1</sup>. 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). La ausencia de enfermedad macroscópica tras la cirugía (R-0 o CC-0) 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 estudios<sup>121</sup>. En este sentido nuestro grupo recientemente ha podido demostrar los beneficios de la citorreducción completa (CC-0)<sup>122</sup>.

La necesidad de una apendicectomía sistemática plantea controversias actualmente en el manejo del carcinoma de ovario<sup>123,124</sup>. En estadios tempranos de la enfermedad, la mayoría de las series no han demostrado que sea este un

sitio habitual de metástasis peritoneales<sup>125</sup>. Sin embargo la apendicectomía, sería 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 al<sup>126</sup>, 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 17% 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 óptima<sup>118</sup>, con mínimas cifras de morbilidad y mortalidad en equipos quirúrgicos entrenados<sup>127,128</sup>

La región diafragmática es el segundo obstáculo más importante, tras el hilio hepático, para conseguir una citorreducción óptima<sup>129</sup>. 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 diafragmática<sup>130</sup>. La realización de peritonectomías diafragmáticas se ha relacionado con la aparición de complicaciones postoperatorias. El derrame pleural ocurre en más del 30% de los pacientes y alrededor de un 12% precisarán para su resolución la realización de toracocentesis evacuadora o la colocación de un tubo de drenaje pleural<sup>131</sup>. Generalmente no está recomendada la utilización de un drenaje pleural profiláctico<sup>132</sup>. Aletti et al<sup>133</sup>, 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 sin citorreducción de esta 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 reseado de la misma. La transureteroureterostomía o cruce ureteral<sup>134</sup>, 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<sup>135,136</sup>. En el estudio de Panizzi et al<sup>135</sup> se asignó aleatoriamente a 427 mujeres con cáncer 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 al<sup>136</sup> asignó aleatoriamente a 268 mujeres con cáncer 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 presentó mayores tiempos postoperatorios, pérdidas sanguíneas y mayores tasas de transfusión de hemoderivados. Chang et al<sup>137</sup>, en un estudio retrospectivo de 189 pacientes con cáncer de ovario estadios IIIC, concluyó que la linfadenectomía sistemática puede tener un valor significativo en la mejora de la supervivencia en pacientes sin enfermedad residual visible (86 vs 46 meses en pacientes sin enfermedad residual visible o <1cm, con y sin linfadenectomía respectivamente). Aunque asociado a ésta técnica se han descrito complicaciones en un 14% de las pacientes<sup>138</sup> (linforragia, linfoquistes....).

Fagotti et al.<sup>139</sup> analizan el valor de la linfadenectomía en la cirugía de intervalo tras neoadyuvancia, concluyendo que la linfadenectomía sistemática debe evitarse en pacientes con cáncer de ovario avanzado, al menos en pacientes de alto riesgo pues supone un tiempo operatorio mayor y mayor necesidad de transfusiones sanguíneas, con escasos beneficios en términos de intervalo libre de enfermedad (36 % con linfadenectomía vs 25% sin ella) y menor supervivencia general a los dos años ( 69 % vs 88%).

La linfadenectomía en cáncer de ovario avanzado continua siendo un tema controvertido y seguimos a la espera de que alguno de los ensayos clínicos que se están realizando<sup>140</sup>, como el ensayo NCT01218490 francés, pueda definir el verdadero papel de la linfadenectomía en estas pacientes.

### 2.1.5.1.2 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 pacientes<sup>141,142,143</sup>.

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 al<sup>144</sup> demostró que el valor predictivo de un resultado positivo en el TAC era sólo del 67% (valor subóptimo). Bristow et al<sup>145</sup> desarrolló un índice que fue capaz de predecir correctamente la probabilidad de una citorreducción quirúrgica óptima (<1cm), con una especificidad del 85%. Referente a la aproximación quirúrgica, Ansquer et al<sup>146</sup> y Vergote et al<sup>147</sup> 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<sup>148,149</sup> 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 al<sup>148</sup> 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 enfermedad<sup>150</sup>.

Los resultados del meta-análisis de Bristow y Chi<sup>151</sup>, 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 al<sup>152</sup> 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 a la realización de una cirugía óptima.

Recientemente, ha sido publicado un estudio prospectivo y randomizado por Vergote et al<sup>153</sup>, 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.

### **2.1.5.1.3 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 citorréductora. Este problema se ha abordado en tres ensayos aleatorizados, dos de los cuales no pudieron demostrar este beneficio<sup>141, 142, 154</sup>.

En el ensayo de Van der Burg et al<sup>141</sup>, 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 al<sup>142</sup> 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 sistemática<sup>155</sup> 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. Este es un hecho obvio, sin embargo 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.

#### **2.1.5.1.4 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 misma<sup>156,157,158,159</sup>. 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 cuestión<sup>160</sup>. 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 encuentran en pacientes con: 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<sup>161,162,163,164,165,166</sup>.

Durante la evaluación en este escenario de la enfermedad es igualmente complejo predecir si será posible lograr citorreducción óptima o no. El ensayo DESKTOP OVAR<sup>167</sup> (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<sup>168,169</sup>, 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 ovario<sup>170,171,172</sup>.

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 ovario<sup>173</sup>. La cirugía en pacientes con obstrucción intestinal tiene un papel fundamentalmente paliativo, y se asocia con altos índices de morbilidad y mortalidad postoperatoria<sup>174</sup>.

además de una alta tasa de fracaso quirúrgico<sup>175</sup> 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 secundaria<sup>176,177,178</sup> No obstante es posible prolongar supervivencias<sup>179</sup>. 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.

#### **2.1.5.1.5 “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 peritoneal<sup>180</sup>. 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 125<sup>181</sup>. 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%<sup>182,183,184,185,186</sup> muy superior a las mujeres con

enfermedad residual macroscópica <sup>180,187,188,189,190</sup>. El 80% de las mujeres con enfermedad residual detectada en cirugía de revisión fallecen en los 36 meses posteriores al procedimiento de “second look” <sup>181</sup>. 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 <sup>180,185</sup>.

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 <sup>191,192</sup>, 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 clínico <sup>193</sup>, 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 más 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.

## 2.1.5.2 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO.

### 2.1.5.2.1 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 platinos<sup>194,195,196</sup>. La terapia sistémica puede obviarse únicamente en pacientes con tumores bien diferenciados (G1) en estadios I de la enfermedad<sup>197</sup>.

En la década de los 80, el estándar terapéutico aceptado se basaba en la combinación de ciclofosfamida y doxorubicina<sup>198</sup>. 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 al<sup>199</sup>, 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 enfermedad<sup>200</sup>. 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 enfermedad<sup>201</sup>, 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<sup>198,200</sup>.

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 paclitaxel<sup>202</sup>. 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 único<sup>203,204,205,206,207</sup>. El ensayo GOG 111 trató de comparar la pauta de quimioterapia basada en seis ciclos de cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) y paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas) frente al régimen estándar basado en cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) más ciclofosfamida (750 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con carcinoma de ovario avanzado (estadio IV o pacientes en estadio III con citorreducción subóptima)<sup>203</sup>. 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 muerte<sup>208</sup>.

El estudio ICON-3<sup>206</sup>, 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, doxorrubicina 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- 2 <sup>209</sup>, usando un modelo de pronóstico que tiene en cuenta el alcance de la enfermedad residual, la edad, el grado histológico y estadio FIGO, mostró 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 al <sup>210</sup> (GOG 158) 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 SCOTROC<sup>211</sup> se asignó aleatoriamente a 1.077 mujeres con estadio IC, III y IV con carboplatino y paclitaxel o docetaxel. 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  $\geq 2$ , 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 III<sup>212,213,214,215,216,217</sup> 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 218<sup>218,219</sup>, 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. Recientes conclusiones de este estudio, muestran una mayor periodo libre de enfermedad (19.1 and 13.1 meses) a favor del grupo que incluía el Bevacizumab<sup>218</sup>, sin observarse diferencias en la supervivencia global, si se apreciaron mayor número de perforaciones intestinales e hipertensión arterial en los grupos de Bevacizumab<sup>219</sup> concluyen afirmando que el uso de Bevacizumab durante y más allá de los 10 meses tras quimioterapia con Carboplatino y Paclitaxel prolonga la supervivencia libre de enfermedad en al menos 4 meses en pacientes con cáncer de ovario epitelial.

El ICON7<sup>220,221</sup>, el segundo gran ensayo aleatorizado para explorar la utilidad del bevacizumab en primera línea. En este estudio se asignó al azar a 1.528 mujeres tras cirugía inicial a quimioterapia—carboplatino (AUC 5 o 6) más paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> por seis cursos), o a quimioterapia más bevacizumab (7,5 mg/kg por seis cursos), seguido de bevacizumab por si solo por 12 cursos adicionales. Las mujeres fueron asignadas al azar y el PLE constituyó la medida principal de los resultados; 9% de las pacientes presentaron tumores de grado alto en su etapa inicial y 70% presentaron enfermedad en estadios IIIc o IV. El 26% presentaron más de 1 cm de tumor residual antes de iniciar la quimioterapia. La mediana de PLE fue de 17,3 meses en el grupo de control y 19 meses en el grupo de bevacizumab. El CRI de evolución o defunción en el grupo

de bevacizumab fue de 0,81 (IC 95%, 0,70–0,94;  $P= 0,004$ ). El bevacizumab se relacionó con un aumento de hemorragia, hipertensión (de grado 2 o mayor), episodios tromboembólicos (grado 3 o mayor) y perforaciones gastrointestinales. Los episodios adversos de grado 3 o más fueron más comunes en el grupo de bevacizumab. La calidad de vida no fue diferente entre los dos grupos<sup>220</sup>.

Según el estudio de Perren et al <sup>220</sup> (parte del ICON 7), el Bevacizumab se asoció con más efectos tóxicos (más a menudo hipertensión de grado II o mayor) (18%, vs. 2% con quimioterapia solo). La progresión libre de enfermedad a los 42 meses fue de 22.4 meses sin bevacizumab versus 24.1 meses con bevacizumab en pacientes de alto riesgo de progresión, el beneficio fue mayor con bevacizumab que sin él, con una progresión libre de enfermedad (a los 42 meses de 14.5 meses con terapia estándar sola y de 18.1 meses con bevacizumab añadido, con una supervivencia global respectiva de 28.8 y 36.6 meses. Así pues concluye diciendo que el Bevacizumab mejora el intervalo libre de enfermedad en mujeres con cáncer de ovario y que los beneficios respecto a supervivencia global y periodo libre de enfermedad son mayores en aquellas pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad.

#### **2.1.5.2.2 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL.**

##### **2.1.5.2.2.1 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL POSTOPERATORIA.**

Debido a la afectación predominante de la cavidad peritoneal del cáncer de ovario, la terapia intraperitoneal(IP) directa permite un aumento de la dosis y concentración de fármaco en la cavidad abdominal en comparación con la administración sistémica<sup>222, 223</sup>. 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 al<sup>224</sup> es el primer ensayo clínico conocido sobre quimioterapia intraperitoneal (IP) 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 (IV) 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 al<sup>225</sup> asignó al azar a 87 pacientes con enfermedad en estadios IIC-IV para recibir 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino intravenoso y 600 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida o 200 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino IP y 350 mg/m<sup>2</sup> de etopósido. Este ensayo ha sido el único hasta ahora, 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. 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 al<sup>226</sup> 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/m<sup>2</sup> de cisplatino intravenoso o intraperitoneal. Ambos grupos también recibieron 60 mg/m<sup>2</sup> de epidoxorubicina intravenosa y

600 mg/m<sup>2</sup> 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 al<sup>227</sup> incluyó a 90 pacientes con estadios III asignadas al azar para recibir 350 mg/m<sup>2</sup> de carboplatino intravenoso o intraperitoneal. Ambos grupos también recibieron 600 mg/m<sup>2</sup> 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 al<sup>228</sup> asignó al azar a 132 pacientes con enfermedad en estadio III para recibir 50 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino intravenoso o 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino intraperitoneal. Ambos grupos también recibieron 50 mg/m<sup>2</sup> de adriamicina o epirrubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida. No hubo diferencias significativas referentes a la supervivencia

Alberts et al<sup>229</sup> 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/m<sup>2</sup>) o cisplatino intravenoso (100 mg/m<sup>2</sup>) en las pacientes con enfermedad residual de <2 cm. Ambos grupos también recibieron 600 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida intravenosa. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de estudio con respecto a factores pronósticos importantes.

Markman et al<sup>230</sup> (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 62 meses, las cuales fueron superiores a las conseguidas en el brazo de quimioterapia intravenosa .

El ensayo de Armstrong et al<sup>231</sup> (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(75 mg/ m<sup>2</sup>) y paclitaxel(135 mg/ m<sup>2</sup> ), frente al brazo experimental, con un esquema de quimioterapia basado en 6 ciclos trisemanales de paclitaxel intravenoso (135mg/m<sup>2</sup> el día 1º), cisplatino intraperitoneal (100 mg/m<sup>2</sup> el día 2º) y paclitaxel intraperitoneal (60 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>232</sup>.

A pesar de lo anteriormente descrito, esta modalidad de quimioterapia intraperitoneal no ha sido ampliamente aceptada por la comunidad oncológica<sup>233</sup>. 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 día<sup>234</sup>. 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 propuesto 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 citorreductora. El papel que juega la quimioterapia intraperitoneal diferida en estas pacientes es un hecho actualmente controvertido. Existe un estudio en fase II<sup>235</sup> 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<sup>2</sup>) seguido de carboplatino intraperitoneal el día 1º, y paclitaxel intraperitoneal (60 mg/m<sup>2</sup>) 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 citorreductora no deben ser excluidas para recibir quimioterapia intraperitoneal en esta modalidad de aplicación.

La revisión Jaaback<sup>236</sup> demostró el hallazgo consistente de un beneficio en la supervivencia global en todos los ensayos aleatorios controlados con un HR = 0,81 (0,72-0,90). Recientemente Chan<sup>237</sup> realiza una nueva revisión, agrupando los principales tres estudios comentados anteriormente<sup>229,230,231</sup>, con 707 pacientes, en los que halla una morbilidad entre el 56-94%, una mortalidad del 1-2% y demostrando unas mayores tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, pero con bajas tasas de finalización del tratamiento que se cifran

desde un 42% (en el estudio GOG 172) a un 71%, debido a problemas con el catéter y la mala tolerancia de las pacientes al tratamiento, concluyendo que a pesar del nivel de evidencia 1 de esta técnica habitualmente no se utiliza de rutina.

Los resultados del GOG 172, sobre la supervivencia en mujeres sin enfermedad residual después de la resección quirúrgica en pacientes con estadio III del cáncer de ovario y tratadas con Quimioterapia Intraperitoneal (IP), fue reportado recientemente por Landrum et al<sup>238</sup>, mostrando una mediana de supervivencia de 128 meses. Este resultado se compara favorablemente con los resultados de GOG182 reportados por Bookman et al.<sup>213</sup>, donde los pacientes tratados con carboplatino/paclitaxel IV, mostraron una supervivencia de 68 meses. Desafortunadamente, la supervivencia de las mujeres tratadas con dosis-densa paclitaxel (semanal) con carboplatino cada 3 semanas, no ha sido comunicada respecto a las pacientes sin enfermedad residual después de la citorreducción quirúrgica.

Una comparación directa de cisplatino IP y quimioterapia con paclitaxel frente a paclitaxel dosis-densa y cada 3 semanas carboplatino se hizo en el GOG252, un ensayo aleatorio en la población de los EE.UU., que estará disponible para el análisis del intervalo libre de enfermedad próximamente<sup>239</sup>. El tercer brazo fue la administración IP de carboplatino con paclitaxel IV de dosis-densa. La comparación de la terapia con carboplatino IV frente IP será un hallazgo importante para futuras decisiones sobre el tratamiento del paciente. En este momento, no podemos considerar el carboplatino IP como norma de régimen de cuidado. El GOG252 también incluía bevacizumab en ciclos (2-22), esta adición no se espera que afecte a la comparación entre la citotoxicidad de los tratamientos entre los brazos del estudio.

#### 2.1.5.2.2.2 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA (HIPEC).

A priori, la utilización de HIPEC tiene un objetivo bien definido<sup>6</sup>: 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 ovario<sup>7</sup>, 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- $\alpha$  y en sus diferentes combinaciones), las dosis del mismo (así, el cisplatino ha sido utilizado a dosis variables entre 20 y 250 mgr/m<sup>2</sup>), 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 7 (derivados del platino como fármaco utilizado durante la fase de HIPEC) y 8 (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 al <sup>236</sup>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 al<sup>240</sup> 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 al<sup>241</sup> 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 sistemática<sup>242</sup>. Sin embargo, los estudios incluidos en la misma fueron estudios no controlados. Los resultados del estudio AGO-OVAR OP4<sup>243</sup> 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 I<sup>244</sup> 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 citorreductora (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 platino<sup>245</sup>. En base a este dato favorable en pruebas in vitro los investigadores del National Cancer Institute de Milán<sup>246</sup> pusieron 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 combinada<sup>247</sup>, aunque podría no obstante argumentarse que los mejores resultados obtenidos son atribuibles más que al procedimiento en sí de cirugía + HIPEC a la biología tumoral favorable de las pacientes incluidas.

De acuerdo con el consenso alcanzado en el 5th Workshop 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 platino<sup>248</sup>. Los estudios publicados desde entonces<sup>246,247,259-287</sup>, sólo hacen confirmar estas conclusiones.

La combinación de quimioterapia sistémica e intraperitoneal neoadyuvante y posterior cirugía citoreductora y HIPEC ha sido comunicada por Muñoz Casares et al<sup>249</sup> con aceptables resultados preliminares. En su estudio piloto con 10 pacientes, 5 pacientes recibieron paclitaxel semanal en monoterapia por vía intraperitoneal (60 mg/m<sup>2</sup>, 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.

Tabla 7. 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	DOSES	TIEMPO HIPEC	TEMPERATURA
Cavaliere et al <sup>250</sup> (2000)	Recurrente-persistente	20	Cisplatino	25 mg/m <sup>2</sup> /l	90	41.5-42.5
Deraco et al <sup>251</sup> (2001)	Recurrente-persistente	27	Cisplatino	25 mg/m <sup>2</sup> /l	60	42.5
Panteix et al <sup>252</sup> (2002)	Recurrente	16	Cisplatino	60/80/100 mg	90	41-43
Chatzigeorgiu et al <sup>253</sup> (2003)	Recurrente-persistente	20	Cisplatino	50-70/mg/m <sup>2</sup>	120	39-40
Zanon et al <sup>254</sup> (2004)	Recurrente-persistente	30	Cisplatino	100-150 mg/m <sup>2</sup>	60	41.5-42.5
Piso et al <sup>255</sup> (2004)	Primario-recurrente	19*	Cisplatino o Mitoxantrona	75 mg/m <sup>2</sup> , 15 mg/m <sup>2</sup> /l	90	41.5
Ryu et al <sup>256</sup> (2004)	Intervalo-second look	57	Carboplatino-Interferon $\alpha$	350 mg/m <sup>2</sup> -5 millones UI/m <sup>2</sup>	90	43-44
Gori et al <sup>257</sup> (2005)	Second Look	32	Cisplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	60	41-43
Rasplagliesi et al <sup>258</sup> (2006)	Recurrente-persistente	40	Cisplatino-MMC o Cisplatino-Doxo	25/3.3 mg/m <sup>2</sup> /L 43/15.25 mg L	No especificado	42.5
Lentz et al <sup>259</sup> (2007)	Primario-second Look	17	Carboplatino	400-1200	90	39-43
Cotte et al <sup>260</sup> (2007)	Primario-recurrente/persistente	81	Cisplatino	20 mg/m <sup>2</sup>	90	44-46 (t° de infusión)
Bae et al <sup>261</sup> (2007)	Consolidación-rescate	96*	Paclitaxel o carboplatino	175mg/m <sup>2</sup> o 350mg/m <sup>2</sup>	90	43-44
Helm et al <sup>248</sup> (2008)	Recurrente-persistente	18	Cisplatino o MMC	100 mg/m <sup>2</sup> o 40 mg/m <sup>2</sup>	90	42-43
Di Giorgio et al <sup>262</sup> (2008)	Primario, intervalo, second look, recurrente	47	Cisplatino	75 mg/m <sup>2</sup>	60	41-43

AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN	ESCENARIO CLÍNICO	n	FÁRMACO	DOSIS	TIEMPO HIPEC	TEMPERATURA
Guardiola et al <sup>263</sup> (2009)	Primario-intervalo	47	Cisplatino	90 mg/m2	120	37
Fagotti et al <sup>247</sup> (2009)	Recurrente	25	Oxaliplatino	460mg/m2	30	42
Bereder et al <sup>264</sup> (2009)	Intervalo, recurrente-persistente	246	Cisplatino± Doxo o MMC	¿?	90	43
Pavlov et al <sup>265</sup> (2009)	Primario-recurrente	56	Doxo + Cisplatino	0.1 mgr/kg + 15 mgrs/m2	120	40
Lim et al <sup>266</sup> (2009)	Primario, intervalo	30	Cisplatino	75 mg/m2	90	41.5
Ceelen et al <sup>267</sup> (2009)	Recurrente	42	Cisplatino u Oxal	100-250 mg/m2 , 460 mg/m2	90, 30(oxali)	40.5-41
Carrabin et al <sup>268</sup> (2010)	Intervalo, recurrente	22	Oxal	460mg/m2	30	41-43
Roviello et al <sup>269</sup> (2010)	Primario, Intervalo, recurrente.	53	Cisplatino- MMC	100 mg/m2-15 mg/ m2	60	41-43
Pomel et al <sup>270</sup> (2010)	Intervalo, second look	31	Oxal	460 mg/ m2	30	42-44
Frenel et al <sup>271</sup> (2011)	Recurrente	31	Oxal	460 mg/ m2	30	41-43
Deraco et al <sup>272</sup> (2011)	Primario	26	Cisplatino y Doxorubicina	40 y 15 mgr/l	90	42.5
Parson et al <sup>273</sup> (2011)	Primario	51	Carboplatino, MMC	1000 mgr, 30 mgr (medianas)	60-120	41-42
Fagotti et al <sup>274</sup> (2011)	Recurrente	41**	Oxal	460mg/m2	30	42
Königsrainer et al <sup>275</sup> (2011)	Recurrente	31	Cisplatino	50mg/m2	90	42
Tentes et al <sup>276</sup> (2012)	Primario y recurrente	43	Cisplatino y Doxo	50mg/m2 y 15 mg /m2	60-90	42.5-43
			O Gemcitabina	1000mg/ m2		
Deraco <sup>277</sup> (2012)	Recurrente	56	Cisplatino y Doxo ó	42 y 15 mg/l	90	42.5
			Cisplatino y Mito-C.	25 y 3.3 mg/l/m2		

AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN	ESCENARIO CLÍNICO	n	FÁRMACO	DOSIS	TIEMPO HIPEC	TEMPERATURA
Ansaloni <sup>278</sup> (2012)	Primario (9)y recurrente(30)	39	Cisplatino y Doxo Doxo	100 mg /m <sup>2</sup> y 35 mg /m <sup>2</sup>	90	41.5
Bakrin <sup>279</sup> ( 2012)	Recurrente y persistente	246	Cisplatino Cisplatino+ Doxo Cisplatino+ MMC	No especificado	90	44-46 (tª de infusión)
Fagotti <sup>280</sup> (2012)	Recurrente	30	Oxaliplatino	460 mg /m <sup>2</sup>	30	41,5
González Bayón <sup>281</sup> (2013)	Primario(15), recurrente(27)	42	Cisplatino+ Doxo	100 mg /m <sup>2</sup> y 30 mg /m <sup>2</sup>	90	42-44
Bakrin <sup>282</sup> ( 2013)***	Primario(92) y recurrente (474)	566	Cisplatino Doxo Oxaliplatino MMC Cisplatino + MMC Cisplatino + Doxo	50(30-100) mg /m <sup>2</sup> 15 mg /m <sup>2</sup> 360(100-460) mg /m <sup>2</sup> 120(20-200) mg /m <sup>2</sup>	90( 30-160)	42(15-45)

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

\*\* 25 pacientes previamente publicados en la referencia 22

\*\*\* Estudio multicéntrico, se indica: mediana (rango).

Tabla 8. 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
Rufián et al <sup>283</sup> (2006)	Primario-recurrente	33	Paclitaxel	60mg/m <sup>2</sup>	60	41-43
Bae et al <sup>261</sup> (2007)	Consolidación-rescate	96*	Paclitaxel o carboplatino	175mg/m <sup>2</sup> (Paclitaxel) o 350mg/m <sup>2</sup> (Carboplatino)	90	43-44
De Bree et al <sup>284</sup> (2008)	Recurrente-persistente	19	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	41-43	No se especifica
Muñoz-Casares et al <sup>285</sup> (2009)	Recurrente	26**	Paclitaxel	60mg/m <sup>2</sup>	60	41-43
Kim et al <sup>240</sup> (2010)	Consolidación	43***	Paclitaxel	175mg/m <sup>2</sup>	90	43-44
Cascales Campos et al <sup>286</sup> (2011)	Primario-intervalo-recurrente	46	Paclitaxel	60mg/m <sup>2</sup>	60	41-42
Ansaloni <sup>278</sup> (2012)	Primario y recurrente	39	Cisplatino y paclitaxel Paclitaxel y doxorubicina	100 mg/ m <sup>2</sup> y 175 mg/ m <sup>2</sup> 175 mg /m <sup>2</sup> y 35 mg /m <sup>2</sup>	90	41.5
Cascales <sup>287</sup> (2013)	Primario( 60) y	91	Paclitaxel	60mg/m <sup>2</sup>	60	42-43
	Recurrente ( 31)		Cisplatino	75mg/m <sup>2</sup> ****		

\*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

\*\*\*\* Cisplatino sólo se utilizó en los casos de alergia previa a Taxano

### 2.1.5.2.2.3 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 al<sup>288</sup> 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/m<sup>2</sup> basada de 5-fluoruracilo tras citorreducción e HIPEC con mitomicina C o cisplatino.

En el estudio de Piso et al<sup>255</sup>, con 19 pacientes, 11 fueron sometidos a una pauta EPIC durante los primeros 5 días del postoperatorio con cisplatino o mitoxantrona. Kecmanovic et al<sup>289</sup> utilizó una pauta de 15 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino en EPIC tras cirugía y HIPEC con adriamicina en una serie de 11 pacientes.

El estudio de Pavlov et al<sup>265</sup>, incluyó a 56 pacientes con HIPEC y EPIC tras citorreducción en cáncer de ovario. Los pacientes eran sometidos a una sesión de HIPEC con doxorrubicina (0.1 mgr/kg) y cisplatino (15 mgr/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> 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.

Sugarbaker<sup>290</sup> ha propuesto una combinación de HIPEC con paclitaxel intraperitoneal en los primeros 5 días del postoperatorio (20-40 mg/m<sup>2</sup>/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 fármaco<sup>291</sup> (de hasta 80 capas de células). Mohamed et al<sup>292</sup> 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.

### 2.1.6 MORBIMORTALIDAD TRAS CIRUGIA 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 al<sup>293</sup> 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, fistulas, 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%<sup>240,247,251,253-256,258,260-272,274,275,277,286</sup>. En la Tablas 9 y 10 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 quirúrgico<sup>286</sup>. 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<sup>251,253-256,258,260-272,274</sup> como fármaco utilizado durante la fase de HIPEC. En el estudio de Raspagliesi et al<sup>258</sup>, 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 al <sup>261</sup> 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 al <sup>269</sup>, 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 al <sup>270</sup> 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 al <sup>271</sup>.

Numerosos estudios posteriormente también han recogido cifras similares a las anteriormente descritas<sup>246,247,259-287</sup>, aunque destacaremos por relevancia en cuanto a número de pacientes (n=566) el estudio Multicéntrico francés de Bakrin que comunica un 31% de complicaciones Grado III-IV, con un 0,8 % de mortalidad y una tasa de reintervenciones del 8%, destacando las complicaciones hematológicas como las más frecuentes.

Nuestro grupo, en un artículo reciente de Cascales Campos<sup>287</sup> et al. sobre 91 pacientes (60 primarios y 31 recurrentes), comunica un 15 % de complicaciones Grado III-IV, con un 4% de reintervenciones, destacando el íleo paralítico como complicación más frecuente.

Tabla 9. 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 <sup>251</sup> (2001)	11% (II-IV) 4% toxicidad sistémica	4	0	Toxicidad renal II (2 pacientes)	No especificada
Chatzigeorgiu et al <sup>253</sup> (2003)	20% (II)	10	0	Íleo	12
Zanon et al <sup>254</sup> (2004)	16.7% (II-IV) 3.3% toxicidad sistémica	3.3	6.6	Ileo	2
Piso et al <sup>255</sup> (2004)	36.8% (II-IV)	5	15	Dehiscencia anastomótica	25
Ryu et al <sup>256</sup> (2004)	28.3%	4	No especificada	Ileo	No especificada
Rasplagliesi et al <sup>258</sup> (2006)	17% toxicidad sistémica	0	0	Toxicidad sistémica	21
Cotte et al <sup>260</sup> (2007)	13.6%	2.5	2,5	Dehiscencia anastomótica	17
Bae et al <sup>261</sup> (2007)	27% (I-II)	0	0	Toxicidad sistémica *	No especificada
Di Giorgio et al <sup>262</sup> (2008)	21,3% (III-IV)	4	13	Derrame pleural e infección herida	22
Guardiola et al <sup>263</sup> (2009)	No especificada I-III	0	28	Infecciones, dolor, sangrado intraabdominal	18
Fagotti et al <sup>247</sup> (2009)	36%(II) 16% (III-IV)	0	5	Hemorragia	13
Bereeder et al <sup>264</sup> (2009)	12% (III)	0.4	No relacionadas	Sepsis	17

Pavlov et al <sup>265</sup> (2009)	17.8 % (I-IV)	2	0	Íleo	14
Lim et al <sup>266</sup> (2009)	90% (II)	0	0	Anemia, náuseas y vómitos	17
	40 % (III)				
Ceelen et al <sup>267</sup> (2009)	43 % (I-II)	0	7	Íleo, infección urinaria y de la herida	16
	21% (III-IV)				
Carrabin et al <sup>268</sup> (2010)	56% (III-IV)	0	17	Derrame pleural	21
Roviello et al <sup>269</sup> (2010)	23% (III-IV)	0	4	Toxicidad hematológica	10
Pomel et al <sup>270</sup> (2010)	29% (III)	0	29	Hemoperitoneo	18
Frenel et al <sup>271</sup> (2011)	29% (III)	0	16	Hemoperitoneo	11
Deraco et al <sup>272</sup> (2011)	12% (III-IV)	4	4	Varios	21
Fagotti et al <sup>274</sup> (2011)	34,8 (III-IV)	0	14	Hemorragia	10
Königsrainer et al <sup>275</sup> (2011)	42%	0	19	Tromboembolismo ,infección herida,	14-18**
Tentes et al <sup>276</sup> (2012)	84% ( I-II)	4.7	No relacionadas	Infección de la herida	No especificada
	14% ( III-IV)				
Deraco <sup>277</sup> (2012)	26.3( III-V)	5.3	5.3	Derrame pleural y toxicidad hematológica	27.6
Ansaloni <sup>278</sup> (2012)	18%( I-III)	2.5	8	Toxicidad hematológica	23.8
Bakrin <sup>279</sup> ( 2012)	11,6( III-IV)	0,37	No especificado	Dehiscencia anastomótica	No especificada
Fagotti <sup>280</sup> (2012)	No especificada	0	No especificado	No especificada	No especificada
González Bayón <sup>281</sup> (2013)	26 (III-IV)	7	14	Complicaciones respiratorias	19
Bakrin <sup>282</sup> ( 2013)	31,3%( III-IV)	0,8	8	Toxicidad hematológica	16

\* Hepatitis transitoria. Trombocitopenia en el grupo de carboplatino. \*\* 14 en pacientes sin resección de colon y 18 en los que si la precisaron

Tabla 10. Morbimortalidad comunicada en los estudios publicados en la literatura en los que se utilizaron taxanos durante la HIPEC

AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN	MORBILIDAD (GRADO I-IV) (%)	MORTALIDAD (%)	REINTERVENCIONES (%)	COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES	ESTANCIA POSTOPERATORIA (DÍAS)
Rufián et al <sup>283</sup> (2006)	36%	0	6	Derrame pleural	11
Muñoz-Casares et al <sup>285</sup> (2009)	27% (I-II) 0% (III-IV)	0	0	Derrame pleural-atelectasia	No especificada
Kim et al <sup>240</sup> (2010)	36,8% (I-IV)	0	0	Íleo	No especificada
Cascales Campos et al <sup>286</sup> (2011)	15,3% (III-IV)	0	2	Íleo	6,9
Ansaloni <sup>278</sup> (2012)	18% (I-III)	2.5	8	Toxicidad hematológica	23.8
Cascales Campos <sup>287</sup> (2013)	12(III-IV)	0	4	Íleo paralítico	No especificada



### 2.1.7 FAST TRACK EN CÁNCER DE OVARIO TRAS CITORREDUCCIÓN Y HIPEC.

La publicación del trabajo de Kehlet et al<sup>294</sup> 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 procesos<sup>295,296,297,298,299,300,301,302,303,304</sup>.

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<sup>305,306</sup>. 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 mismas<sup>307,308,309</sup>. 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<sup>310,311</sup>.

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 intestinal<sup>312</sup>.

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 2011<sup>286</sup>, no existían experiencias previas respecto al tratamiento de la CP con procedimientos de peritonectomía e HIPEC con protocolos de “Fast Track”. Nuestro grupo publicó una 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.

### 2.1.8 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 <sup>238,313,314</sup>:

- Pacientes jóvenes
- Bajo volumen de enfermedad residual tras la cirugía
- Buen estado general
- Histologías favorables (endometrioides)
- 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 extensas <sup>315,316,317,318,319,320</sup>. Como se mencionó anteriormente, el volumen de enfermedad residual es el factor más importante modificable por el cirujano <sup>113,114,293,321,322</sup>. Algunos estudios retrospectivos indicaron que las pacientes con enfermedad clasificada como IIIC podrían tener peor pronóstico que las pacientes con mínima o nula enfermedad peritoneal pero clasificadas como IIIC por el hallazgo de ganglios retroperitoneales positivos en el estadiaje de la enfermedad<sup>323</sup>.

Como puede verse en la Tabla 11, 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, la histología del tumor 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-O<sup>324</sup>, 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 al<sup>273</sup> 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.

Posteriormente Landrum et al<sup>238</sup>, realiza una revisión retrospectiva de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos del GOG 114 y 172, detectando en el análisis multivariante que la edad, la histología y la extensión de la enfermedad residual son factores pronósticos en la supervivencia global en pacientes tratado con QT intraperitoneal seguida de cirugía citorreductora. Muraji et al<sup>325</sup> en su análisis retrospectivo de 124 pacientes sometidas a QT neoadyuvante (paclitaxel+ carboplatino) seguida de cirugía citorreductora, detecta como factores pronósticos independientes asociados a menor supervivencia global: el estadio avanzado de la enfermedad (estadio IV), residuo tumoral al final de la cirugía mayor de 1 cm y el hallazgo de enfermedad viable en los especímenes resecado.

**Tabla 11.** Factores pronósticos comunicados en la literatura en relación a pacientes con cáncer de ovario sometidas a cirugía y HIPEC.

<b>FACTORES PRONÓSTICOS</b>	<b>REFERENCIA</b>
Intervalo desde el diagnóstico-HIPEC	251,240
PCI	251,254,265
Resultado tras citorreducción	248, 251,253,258,267,326,327
Edad	251,315,316,317,318,319,320
Performance status	258
Presencia de ganglios patológicos	267
Resistencia al platino	248
Estancia hospitalaria	248
Pérdidas hemáticas durante la cirugía	273
Grado de diferenciación tumoral	267
Histología	76,81,313,328



## **2.2 CARCINOMATOSIS PERITONEAL.**



### 2.2.1 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 Sampson<sup>329</sup> 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<sup>96</sup>(FIGO) la extensión peritoneal está incluida dentro de los estadios III.

Hasta en un 70% de las pacientes con carcinoma de ovario presentan diseminación peritoneal ya en el momento del diagnóstico o durante la realización de una primera laparotomía<sup>109</sup>.

### 2.2.2 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 peritoneal<sup>330</sup>. Carmignani et al<sup>110</sup> 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 líquido ascítico, 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.

La vía de diseminación linfática se ha propuesto como alternativa. Estudios recientes realizados por Yonemura et al<sup>331</sup> 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 independientes<sup>332,333,334,335</sup>, las células tumorales pueden pasar a través de estos estomas linfáticos y quedar atrapados en estos “milky spotts”. 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 vasos y estomas linfáticos, como ocurre en el epiplón mayor, las regiones diafragmáticas y la pelvis<sup>336</sup>.

## **2.2.3 DIAGNÓSTICO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL.**

### **2.2.3.1 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 mismos<sup>337</sup>.

#### **2.2.3.1.1 CEA y Ca 19.9.**

El antígeno carcinoembrionario (CEA), fue descrito<sup>338</sup> en 1965 y es en la actualidad un marcador rutinario en la evaluación del CCR metastásico.

El marcador Ca19.9 es un antígeno tumoral que es reconocido por el anticuerpo monoclonal 116NS-19.9<sup>338</sup>. El uso del Ca. 19.9 se utiliza de rutina en el manejo de neoplasias biliopancreáticas<sup>339</sup> 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.

#### **2.2.3.1.2 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 1981<sup>340</sup> y clonado por primera vez en 2001 tras la caracterización del gen MUC 16<sup>341</sup>.

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 pleura<sup>342</sup>. En las mujeres postmenopáusicas, una elevación sérica del Ca. 125 por encima de 35 U/ml con una ecografía sugestiva, imprime 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 quimioterápicos<sup>343</sup>. 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<sup>344,345</sup> 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 un 50% 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 quimioterápico sistémico 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.

### **2.2.3.2 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 clásicas<sup>346</sup>.

La sensibilidad de la TAC en el diagnóstico de CP varía según las series consultadas entre el 60 y el 93%<sup>347,348</sup>. 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 diámetro<sup>349</sup>. De Bree et al<sup>347</sup> 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 al<sup>350</sup> 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%<sup>351, 352</sup>, mientras que la sensibilidad fue del 50-70% en el retroperitoneo. Low et al<sup>353</sup> comunicó una sensibilidad del 58%, una especificidad del 89%.

La aparición del TAC Multicorte, ha mejorado el diagnóstico de la Carcinomatosis peritoneal mediante esta técnica de imagen, siendo considerada por algunos autores como la técnica de elección para el diagnóstico de la enfermedad primaria, jugando un importante papel a la hora de predecir la posibilidad de una citorreducción completa<sup>354</sup>.

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 al<sup>355</sup>, 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 12):

1. Tipo 1: presencia de 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 12: Clasificación de Yan referente al grado de afectación del intestino delgado en la evaluación preoperatoria con TAC de pacientes con carcinomatosis peritoneal.

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

### 2.2.3.3 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  $^{18}\text{F}$ Flúor, que es capaz de unirse a la 2-O-trifluorometilsulfonil manosa para obtener el trazador  $^{18}\text{F}$ 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  $^{18}\text{F}$ 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  $^{18}\text{F}$ FDG sí es captada por las células con avidez 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 mucinosos<sup>356</sup> 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 HIPEC<sup>357</sup>.

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 RNM<sup>358</sup>. 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 RNM<sup>359</sup>. 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”<sup>359</sup>. No obstante también la PET tiende a infraestadificar la cuantía de la enfermedad peritoneal<sup>360,361</sup>.

Cuando la PET y la TAC son evaluadas juntas, no solo aumenta su sensibilidad sino que se mantiene también un alto valor predictivo positivo del 95%<sup>354</sup>.

#### **2.2.3.4 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<sup>356,362</sup>. 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 disponibles<sup>363</sup>. Respecto a la valoración mediante laparoscopia del

grado de extensión peritoneal, ésta se puede realizar en la mayoría de las pacientes seleccionadas sin morbilidad asociada<sup>364,365,366,367</sup>, 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 al<sup>364</sup> 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 al<sup>365</sup> 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 casos<sup>366</sup>.

Laterza et al<sup>367</sup> 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)<sup>368</sup> 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 5) reseca durante la laparotomía posterior (Figura 6) con el objetivo de evitar la recidiva tumoral en los mismos derivada de la implantación de las células tumorales durante el procedimiento<sup>369,370</sup>. Esta última ventaja parece ser más 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. Esta técnica puede ser una alternativa útil en la estadificación de pacientes con carcinomatosis peritoneal aunque al estar en una fase temprana de desarrollo, su utilización en la cirugía oncológica debe ser considerada con cautela y con una depurada selección de casos<sup>371</sup>.

Figura 5: Cicatriz umbilical resultante tras evaluación de la cavidad peritoneal mediante abordaje laparoscópico de puerto único (SILS) en paciente con CP ovárica.



Figura 6. Resección de los puertos de entrada de una laparoscopia previa en paciente con CP ovárica sometida a citorreducción y HIPEC.



## **2.2.4 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). Nos centraremos en las tres primeras de carácter más general.

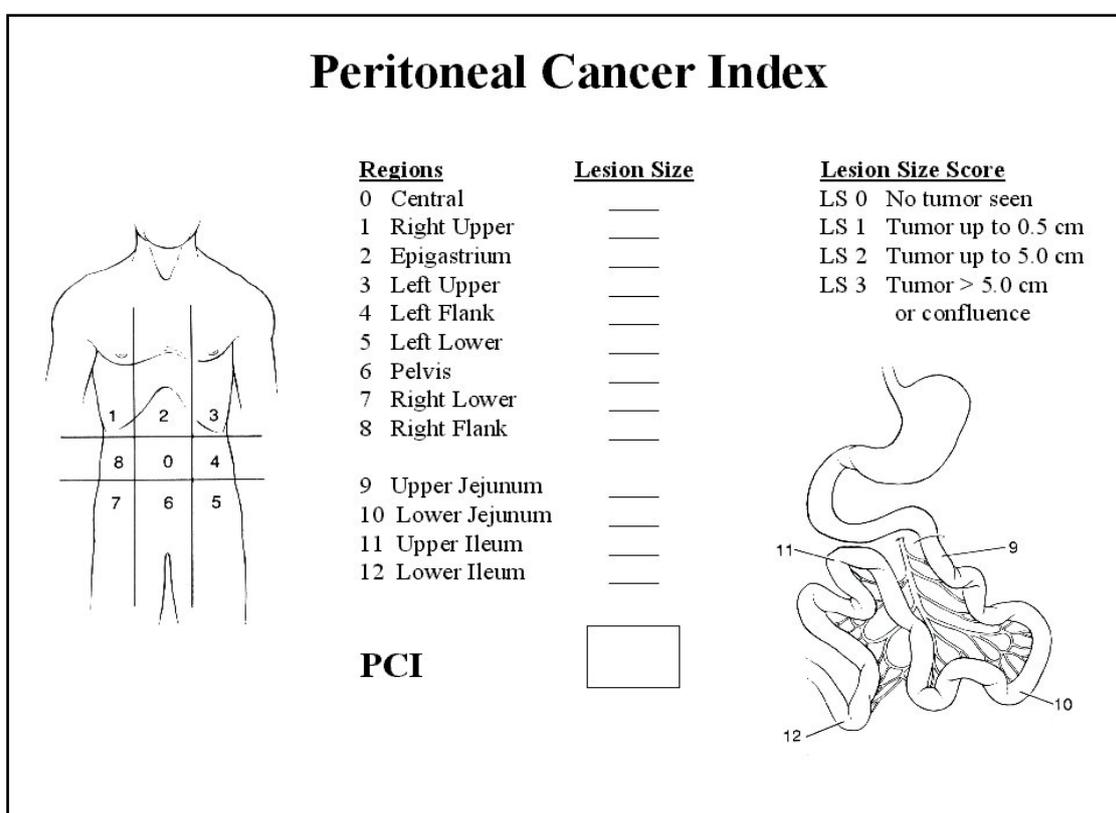
### **2.2.4.1 INDICE DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL (PCI) DE SUGARBAKER.**

Sin duda, es el índice más utilizado en la actualidad por los grupos que tratan la carcinomatosis peritoneal. Inicialmente propuesto por Jacquet y Sugarbaker<sup>372</sup>, 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 7). 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 afectada 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 sí.

Este índice tiene un valor pronóstico. Así Elías et al<sup>373</sup> informó que la supervivencia fue significativamente mejor cuando el PCI fue inferior a 16,8 en pacientes intervenidos por carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Sugarbaker<sup>374</sup> comunicó en una serie de 100 pacientes con carcinomatosis de cáncer de colon una tasa de supervivencia a 5 años del 50% cuando el PCI era inferior a 10, del 20% con un PCI entre 11-20 y del 0% si el PCI era mayor de 20.

**Figura 7.** Representación gráfica del índice de CP de Sugarbaker.



### 2.2.4.2 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE LYON.

Descrito por primera vez en 1994 por Gilly<sup>375</sup>, 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 13).

Tabla 13. Sistema de Lyon de clasificación de la extensión peritoneal de la carcinomatosis 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

### 2.2.4.3 PCI SIMPLIFICADO DEL GRUPO HOLANDÉS (SPCI).

El instituto del cáncer holandés<sup>376</sup>, 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 izquierda
- Región subhepática
- Epiplón y colon transverso
- Intestino delgado incluyendo su mesenterio
- Región ileocecal
- Región pélvica.

## **2.2.5 CIRUGÍA EN LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL.**

### **2.2.5.1 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 <sup>1,372</sup> 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.

#### **2.2.5.1.1 POSICIÓN E INCISIÓN QUIRÚRGICAS.**

Se coloca al paciente en posición de decúbito supino permitiendo el acceso completo al periné durante el procedimiento quirúrgico (Figura 8). 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 9).

Figura 8. Posición habitual de las pacientes sometidas a citorreducción e HIPEC



Figura 9. Vía de abordaje. Laparotomía xifopubiana.



### 2.2.5.1.2 PERITONECTOMÍA PÉLVICA.

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 10). Lateralmente y en la mujer, encontraremos los ligamentos redondos 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. 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 11 y 12), 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 13), 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 pelviperitonectomía (Figura 14) se extrae. La reconstrucción del tránsito se suele realizar mediante sutura mecánica con grapadora circular, bajo los preceptos de cualquier anastomosis digestiva.

Figura 10. Peritonectomía pélvica. Desinserción de peritoneo vesical.

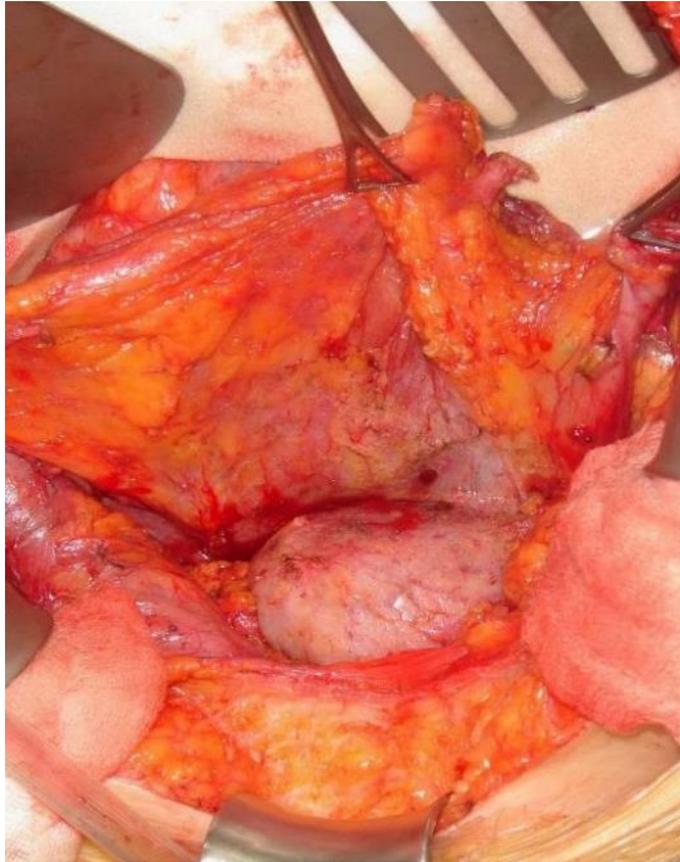


Figura 11. Vista del muñón vaginal tras peritonectomía pélvica en paciente en la que se ha podido conservar el rectosigma.

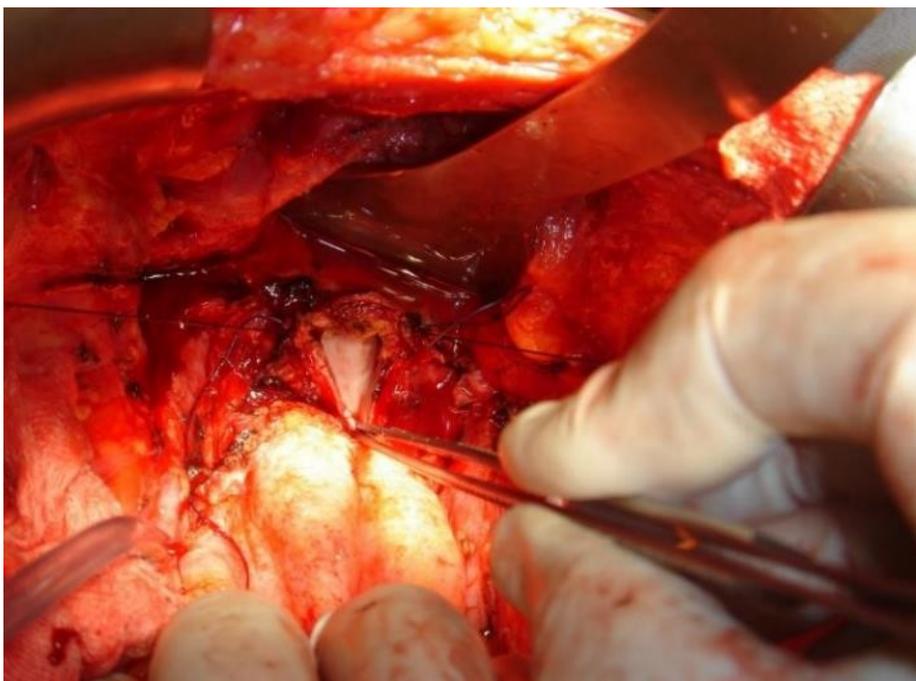


Figura 12. Cierre del muñón vaginal

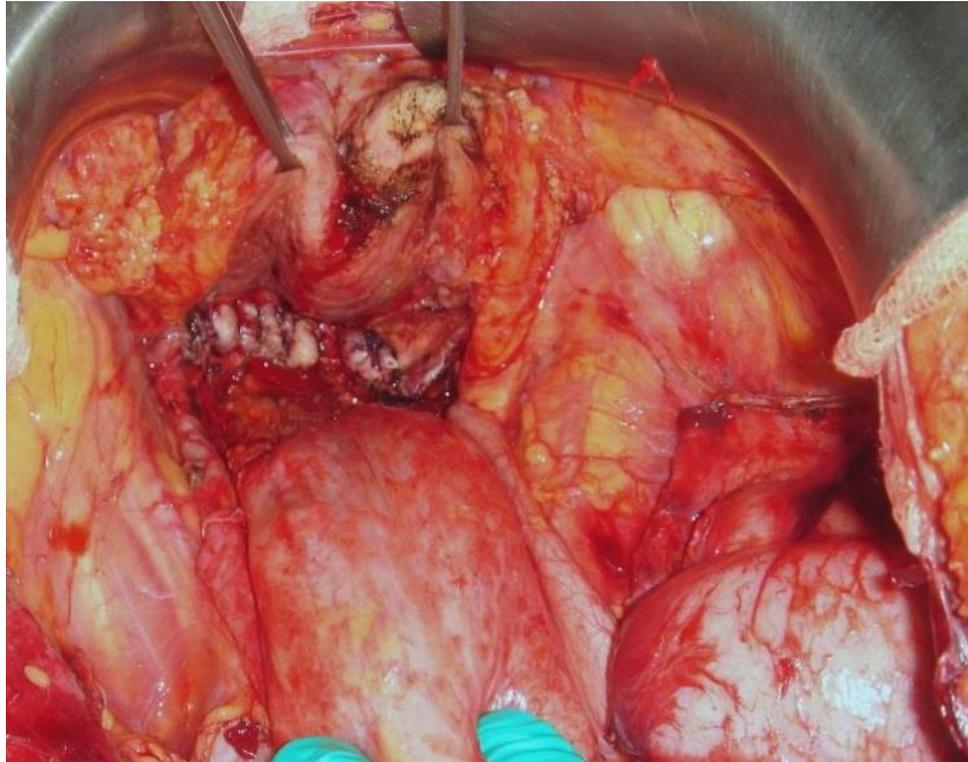


Figura 13. Peritonectomía pélvica que incluye útero, anejos, Fondo de saco de Douglas y rectosigma.

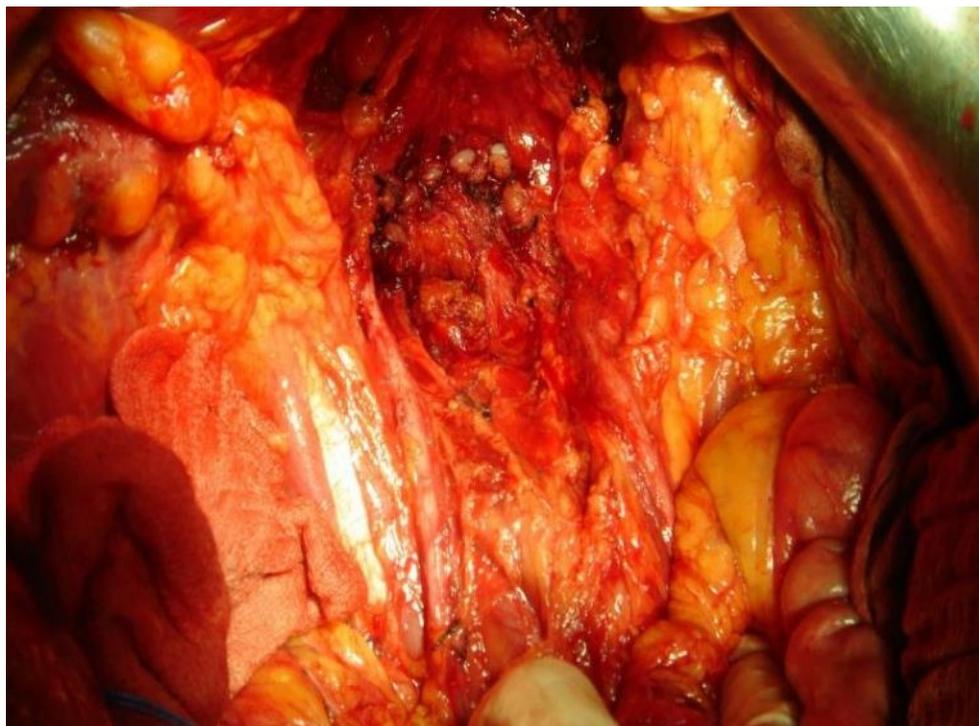
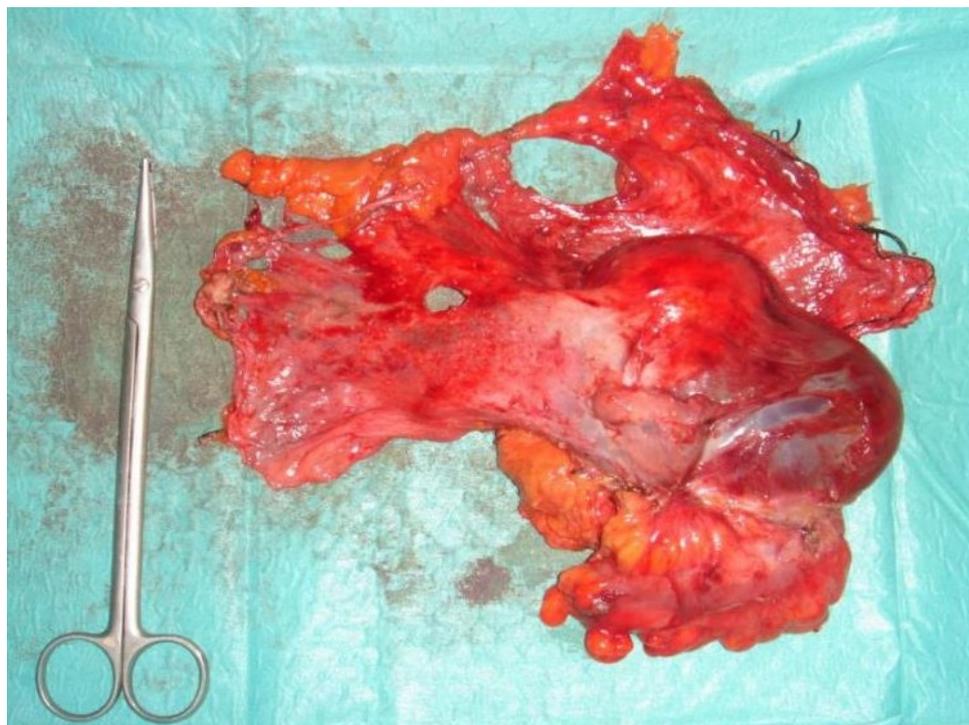


Figura 14. Pieza de resección correspondiente a la Figura 12.



#### **2.2.5.1.3 RESECCIONES DEL TRACTO URINARIO.**

Si es preciso la resección del uréter (Figura 15 y 16), 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 17) 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 15. Recidiva pélvica que infiltra uréter izquierdo.

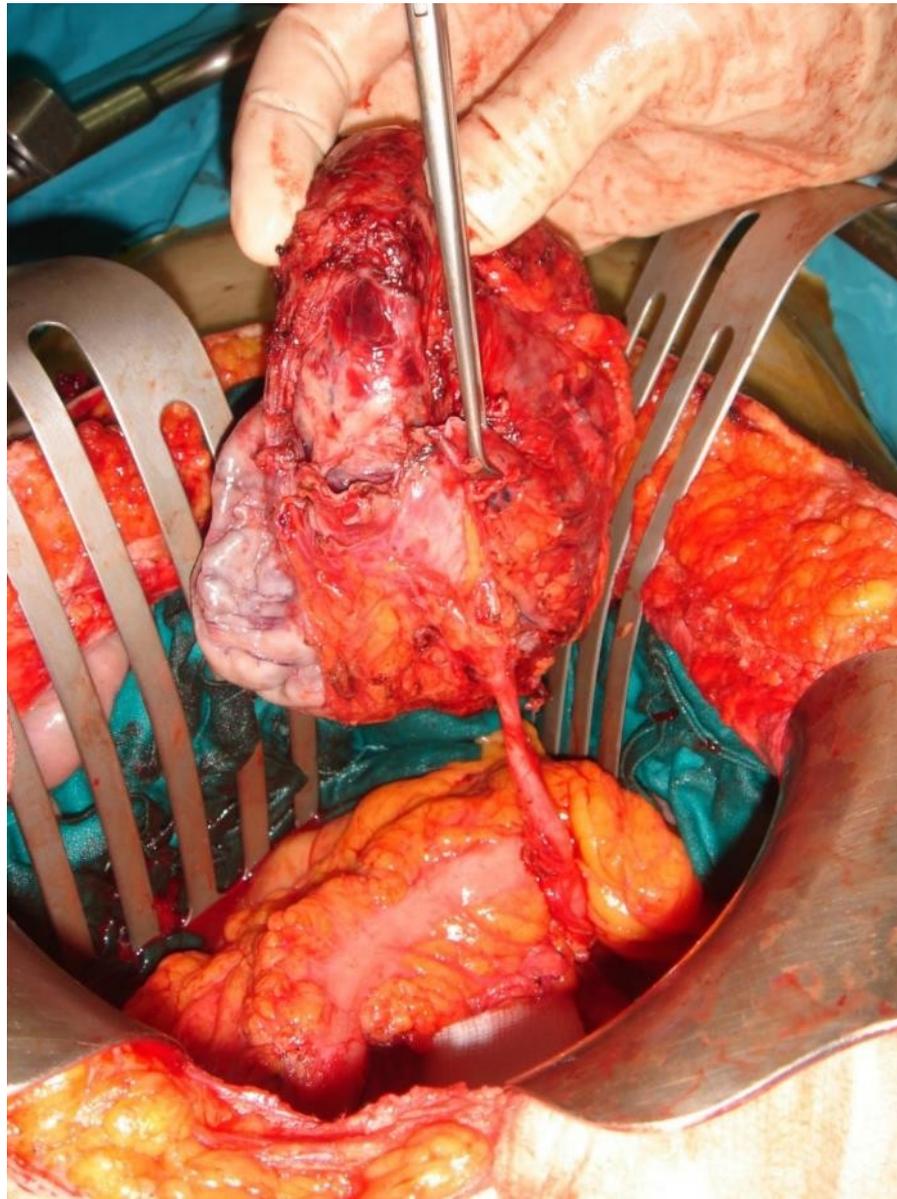
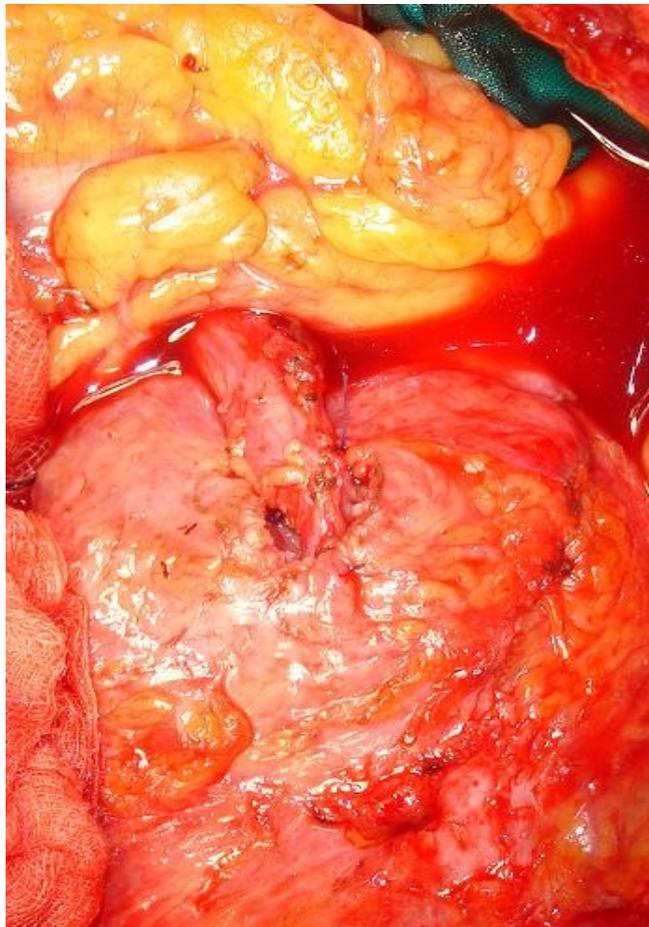


Figura 16. Pieza de resección que incluye la recidiva y un segmento de uréter.



Figura 17. Reconstrucción del tránsito urinario mediante reimplante ureteral a vejiga.



#### **2.2.5.1.4 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 transversal (Figura 18). Esta maniobra deja expuesto todo el mesocolon transversal 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 19). 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 20), 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 transversal se encuentra afectada sólidamente, infiltrando al mismo, lo que obliga a una resección segmentaria de colon transversal o a una verdadera hemicolectomía derecha ampliada.

Figura 18. Exposición del epiplón mayor desinsertado del colon transverso. Puede verse el inicio de la arcada de la gastroepiploica

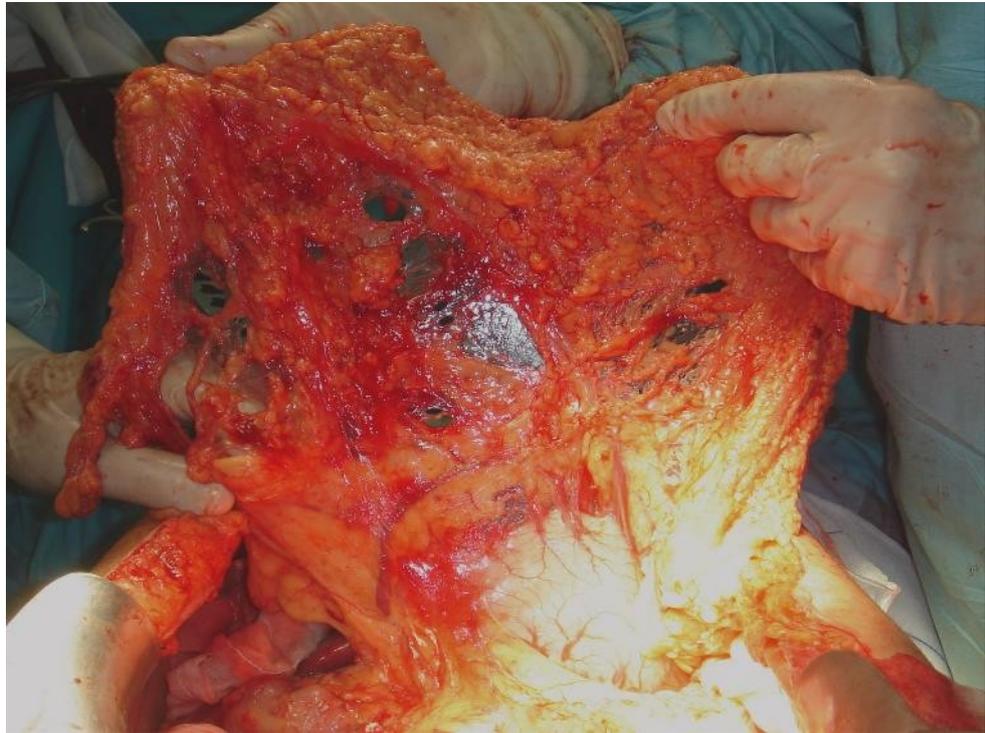


Figura 19. Omentectomía radical sin conservar la arcada de la gastroepiploica.

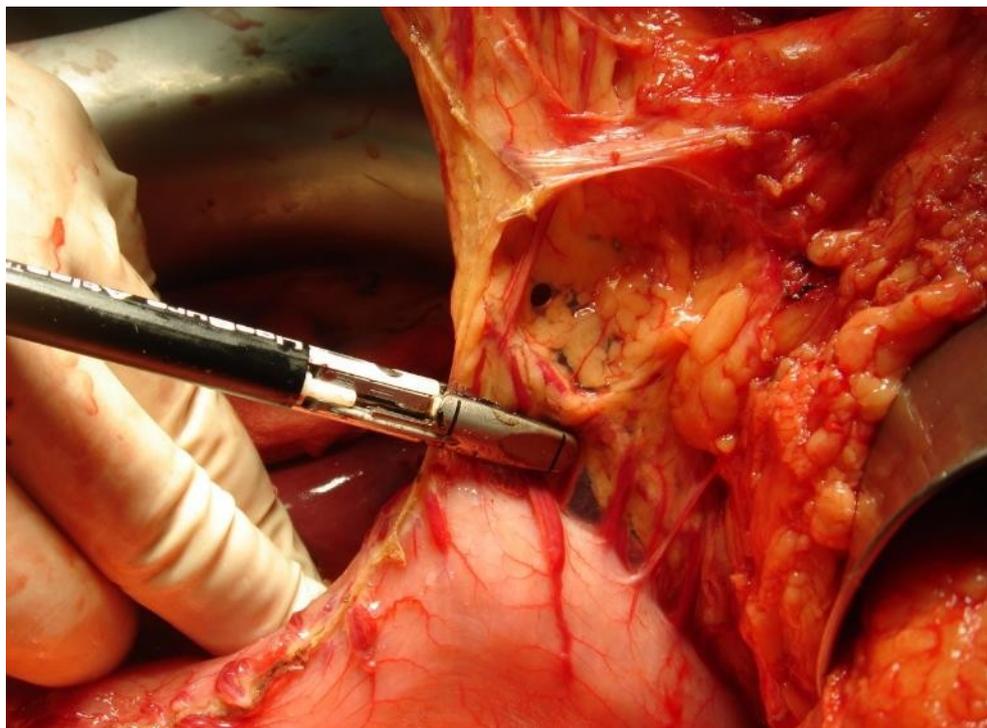
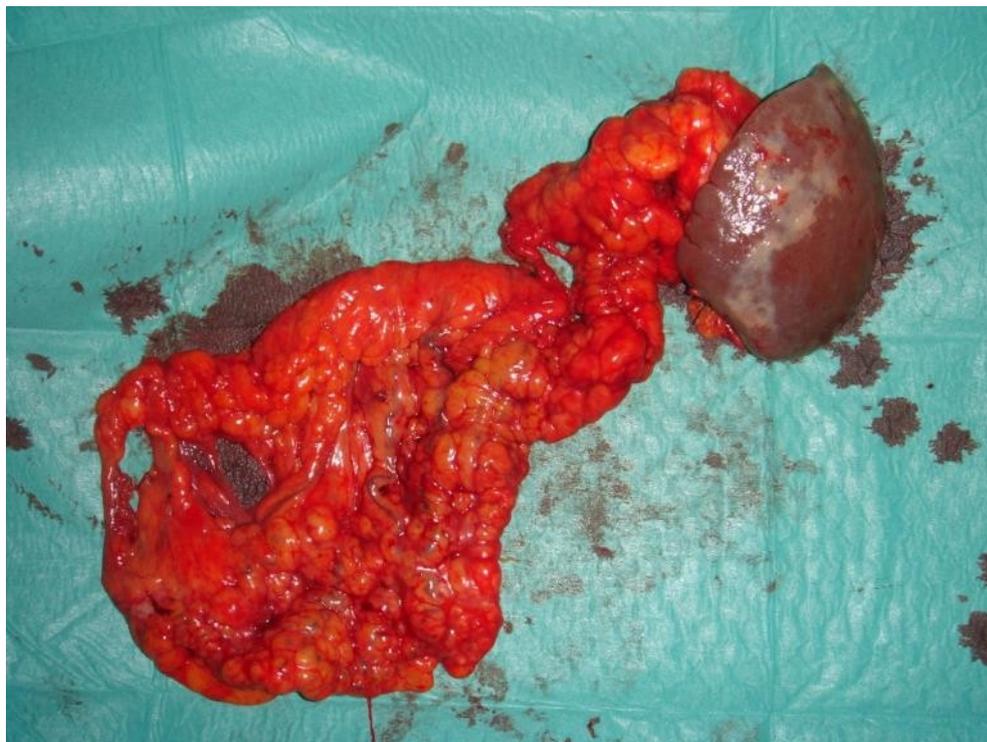


Figura 20. Omentectomía y esplenectomía monobloque.



#### **2.2.5.1.5 HILIO HEPÁTICO-OMENECTOMÍA 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 21 y 22), podemos observar cómo 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 21. Omentectomía menor

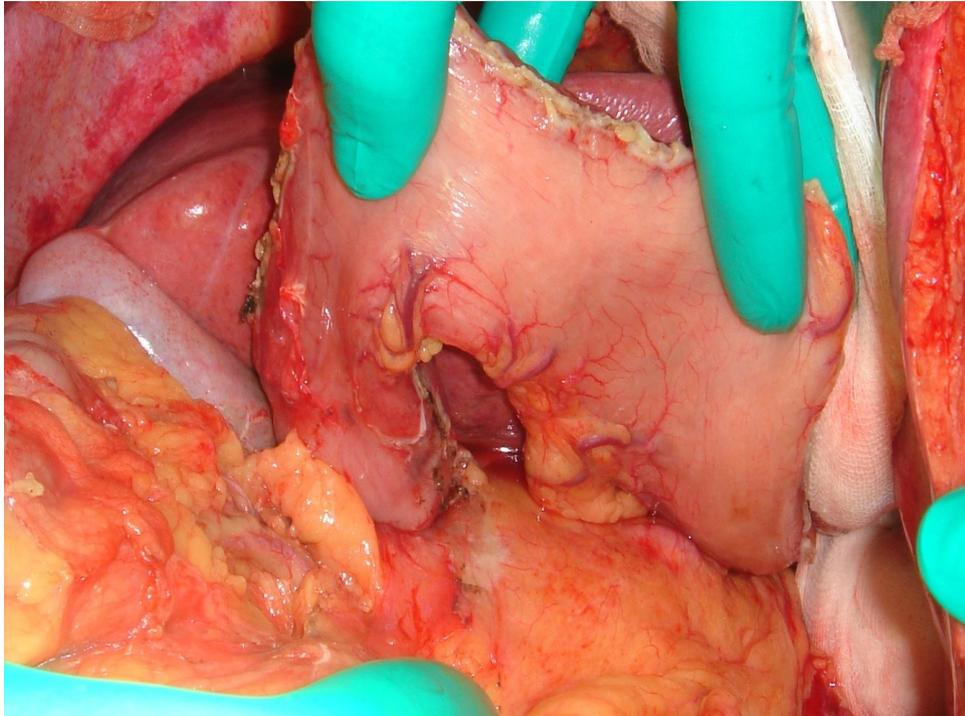


Figura 22. Colecistectomía, omentectomía menor y disección de los elementos del hilio hepático

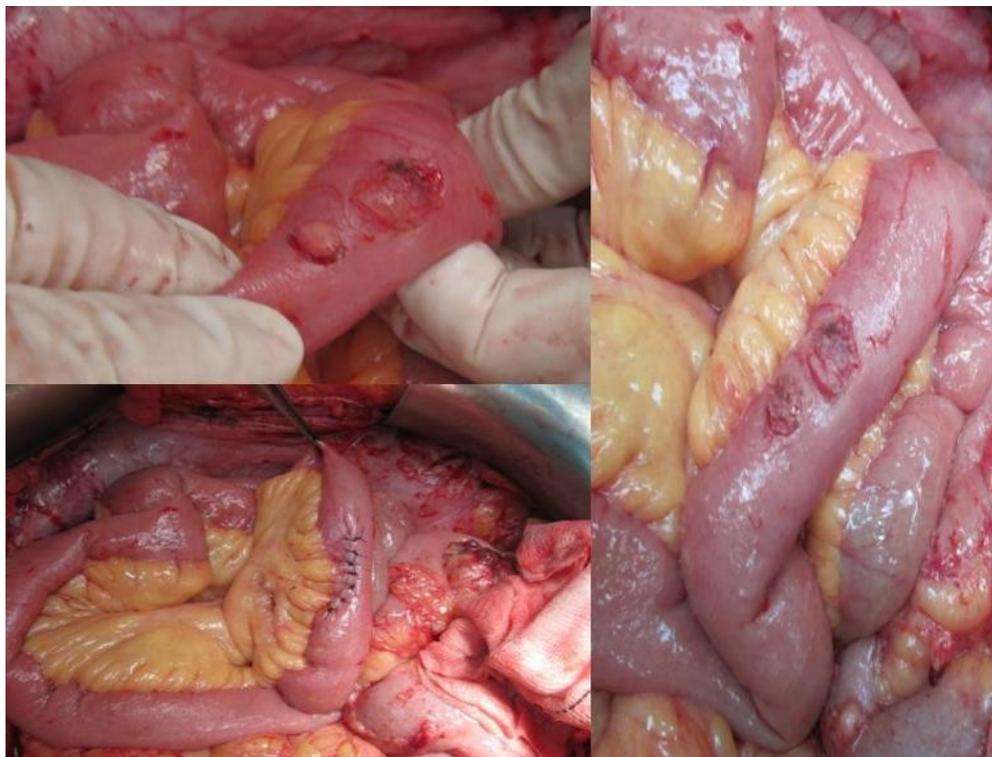


### 2.2.5.1.6 CITORREDUCCIÓN DEL INTESTINO DELGADO.

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 23).
- Tipo 3. Nódulos de tamaño moderado, invasivos, de localización anti-mesentérica. Requieren una resección de espesor total, elíptico, 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 23. Implantes tipo 2 en el intestino delgado (arriba izquierda) resecaos (derecha) con sutura de la seromuscular (abajo izquierda)



La citorreducción del meso del intestino delgado suele ser más 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 resecaos mediante exéresis de fragmentos de peritoneo visceral del meso o electrofulguración con punta de bola cuando estos son dispersos y numerosos (Figuras 24 y 25).

Figura 24. Afectación difusa del mesenterio del intestino delgado sin afectación de la serosa del tubo digestivo

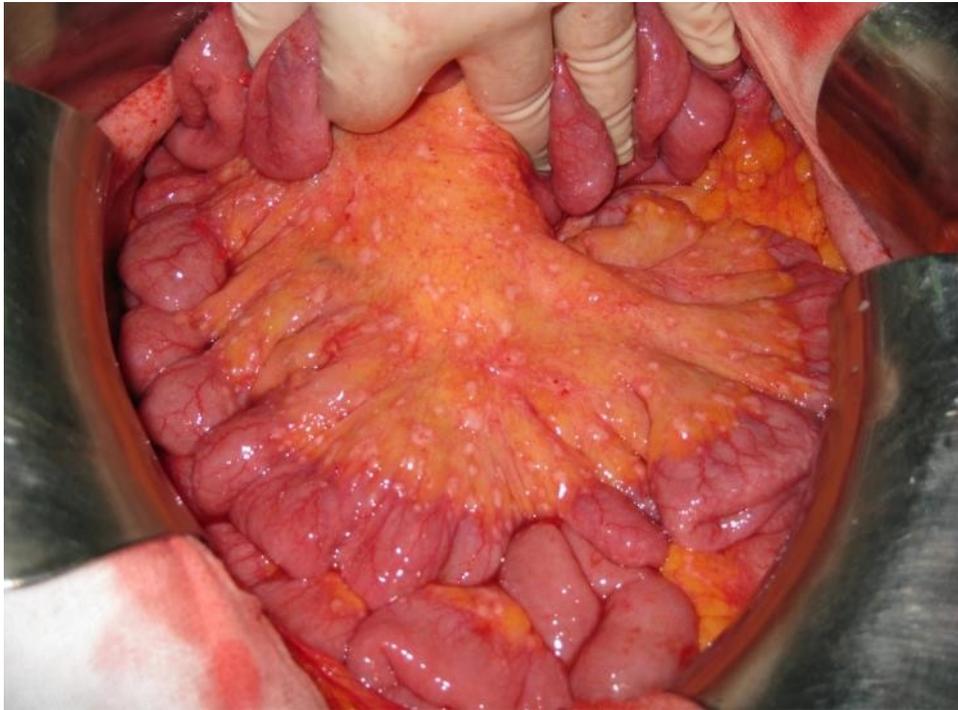
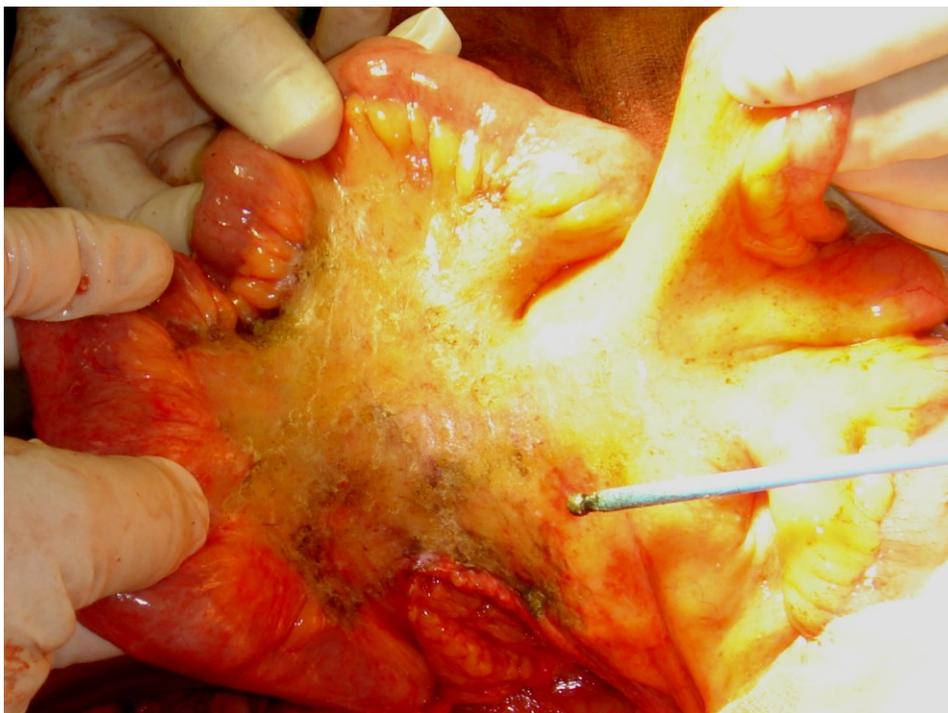
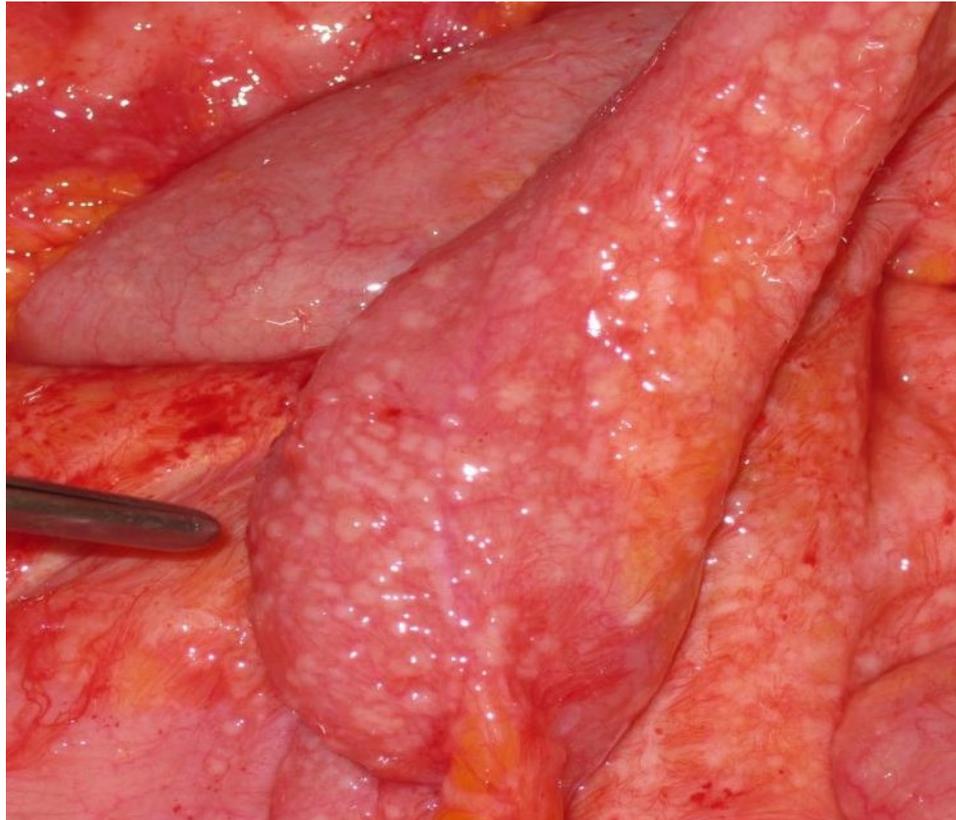


Figura 25. Citorreducción de los implantes del mesenterio del intestino delgado mediante electroevaporación con bisturí de punta de bola.



La afectación masiva de la serosa del intestino delgado (Figura 26) es considerada como un criterio de irresecabilidad y supone una de las limitaciones más importantes para la consecución de una cirugía óptima.

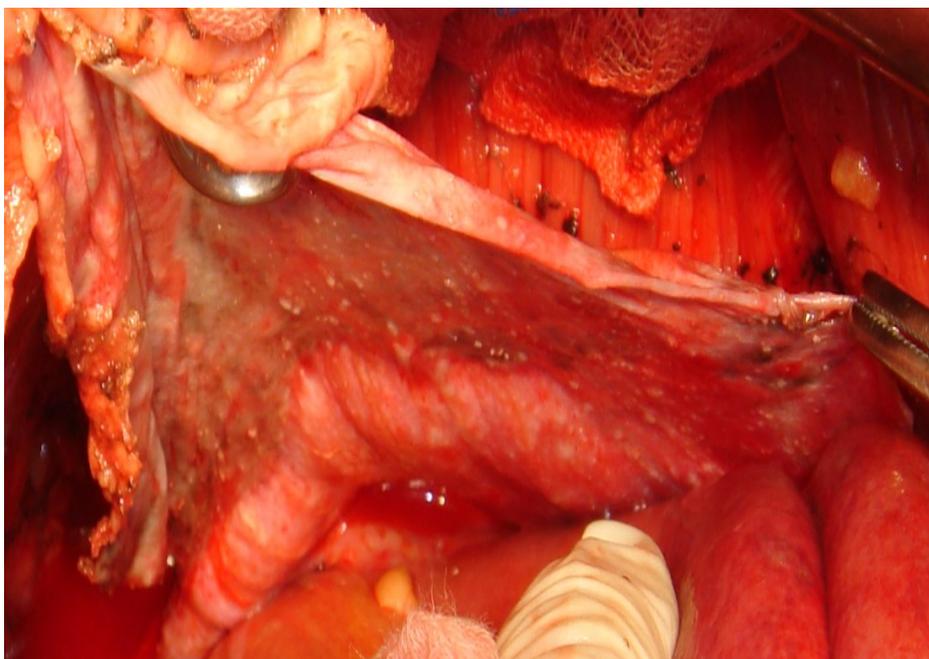
Figura 26. Afectación difusa de la serosa del intestino delgado.



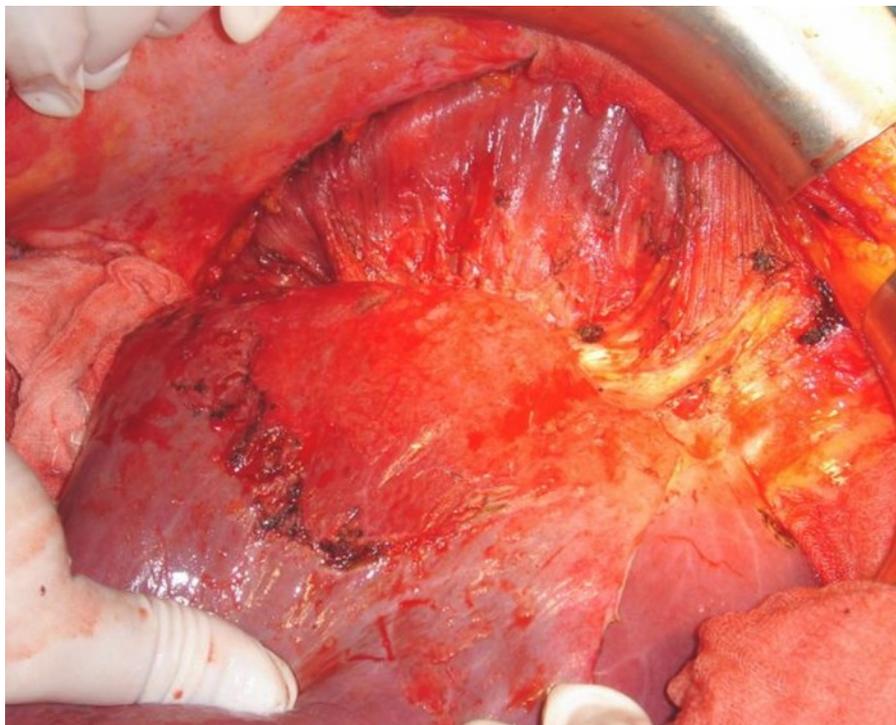
### 2.2.5.1.7 HIPOCONDRIO DERECHO

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 27 y 28).

Figura 27. Inicio de la peritonectomía diafragmática derecha.



**Figura 28.** Peritonectomía diafragmática derecha con resección parcial de la cápsula de Gleason.



#### **2.2.5.1.8 HIPOCONDRIO 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.

### **2.2.5.2 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 médico<sup>377,378,379,380</sup>.

Facchiano et al<sup>377</sup> 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, posteriormente en una revisión sistemática del mismo autor, incluyendo 8 estudios y 183 pacientes concluyó que la HIPEC laparoscópica es un procedimiento seguro y efectivo para el tratamiento de la ascitis refractaria maligna<sup>381</sup>. Garofalo et al<sup>378</sup> 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 al<sup>379</sup>, 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<sup>380,382</sup>. Esquivel y Averbach<sup>380</sup> comunicaron el primer caso de mesotelioma peritoneal de extensión limitada tratado con citorreducción y HIPEC. Posteriormente, Esquivel et al<sup>382</sup>, 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, siendo en los pacientes con resección laparoscópica e HIPEC la estancia postoperatoria de 6 días, sin utilizar drenajes en el postoperatorio.

### **2.2.6 MODALIDADES DE 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 <sup>2,383</sup> 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% <sup>2,383</sup>.

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 HIPEC<sup>384</sup>:

- **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 doxorrubicina, el oxaliplatino y el cisplatino<sup>385,386</sup>. 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 citostáticos<sup>387</sup>.

Después de la reunión de Milán en 2006, el debate sobre cuál es la mejor técnica para la administración de HIPEC todavía está abierto. Tras probar seis procedimientos técnicos diferentes Elías et al<sup>388</sup> demostró con un colorante que los procedimientos de HIPEC aplicados con la técnica de abdomen cerrado 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 y 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/m<sup>2</sup> de superficie corporal<sup>388</sup>. De esta manera recomiendan expresar las dosis de quimioterapia en mg/m<sup>2</sup>/l.

Los fármacos más utilizados en HIPEC y así como sus características farmacocinéticas están reflejados en la Tabla 14.

Tabla 14. HIPEC. Principales fármacos utilizados y sus características farmacocinéticas.

CITOSTÁTICO	AREA BAJO LA CURVA	SINERGIA CON HIPERTERMIA
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	-

### **2.2.7 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.

La mayoría de trabajos referentes a esta modalidad de tratamiento se han realizado en cáncer colorrectal <sup>2</sup><sup>383,389,390,391</sup>. Sugarbaker comunicó su experiencia en el Washington Cancer Institute con el uso de EPIC en cáncer de ovario primario y recurrente, utilizando el esquema de HIPEC con Cisplatino y Doxorrubicina, con posterior uso de Paclitaxel normo térmico intraperitoneal en los cinco primeros días postoperatorios, reportando mejoras en la supervivencia con aceptables tasas de morbilidad <sup>290</sup>. Recientes resultados en carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario hacen prometedora esta alternativa de tratamiento <sup>392</sup>.

Aunque no son excluyentes, de forma individual, la modalidad HIPEC presenta ventajas respecto a la EPIC <sup>384</sup> (Tabla 15):

Tabla 15. Ventajas e inconvenientes de la HIPEC frente a EPIC.

<b>HIPEC</b>	<b>EPIC</b>
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)	Prolongada (5 días)
Menores tasas fístulas anastomóticas	Mayores tasas fístulas anastomóticas
Más eficaz (estudios aleatorizados)	Menos eficaz

### **2.2.8 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 al<sup>393</sup>, aplicaron este concepto en la carcinomatosis secundaria a cáncer gástrico mediante el protocolo NIPS (Neoadjuvant Intraperitoneal and Systemic Chemotherapy), consiguiendo negativizar la citología del líquido peritoneal en el 63% de los casos, una respuesta completa en el 86% de los casos y 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 al<sup>249</sup> 5 pacientes recibieron Paclitaxel semanal en monoterapia por vía intraperitoneal (60 mg/m<sup>2</sup>, 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 procedimiento definitivo de citorreducción e HIPEC.

### 2.2.9 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 aspecto<sup>394,395,396,397,398</sup>. 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 síntomas<sup>394-396</sup>. Un reciente estudio de Hill et al<sup>397</sup>, 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 postoperatorio. Resultados similares comunicó Tuttle et al<sup>398</sup> 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 HIPEC<sup>399,400,401,402,403</sup>. 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).



### **3 PACIENTES Y MÉTODO.**



### **3.1 PACIENTES.**



### 3.1.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO Y PACIENTES.

El estudio se ha realizado en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España) y en el Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Murcia. La presente tesis doctoral está constituida por pacientes con el diagnóstico de carcinoma de ovario seroso estadios IIIC/IV, sometidas a una primera cirugía de su cáncer con intención curativa, intervenidas entre Enero de 1998 y Noviembre de 2011. Tras un análisis global de la serie, ésta fue dividida en 2 grupos: Grupo Control formado por aquellas pacientes cuya intervención se realizó antes del 1 de Enero de 2008, que incluía técnicas de citorreducción sin HIPEC y un Grupo HIPEC formado por aquellas pacientes intervenidas en un fecha posterior.

Se intervinieron en total a 194 pacientes desde el inicio de la serie, 119 durante el primer periodo, en el que sólo se realizó citorreducción quirúrgica (Grupo Control) y 75 durante el segundo, en las que se realizó citorreducción quirúrgica a la que se añadió HIPEC (Grupo HIPEC). El estudio se ha restringido a aquellas pacientes con citorreducción completa o con mínimo residuo tumoral al final de la cirugía ( $< 2,5$  mm), criterio usado en el Grupo HIPEC y para evitar sesgo de selección, en el Grupo Control. De las 119 pacientes del Grupo Control, 59 fueron excluidas del análisis por ser considerada su enfermedad irreseccable (32 pacientes) o por realizarse una cirugía óptima pero con un residuo tumoral tras la citorreducción mayor o igual a 2.5 mm en su diámetro máximo (27 pacientes). Siete de las 75 pacientes del Grupo HIPEC fueron excluidos por ser su enfermedad irreseccable. Finalmente, fueron analizados los datos de 128 pacientes, 60 formando parte del Grupo Control y 68 del Grupo HIPEC.

Las pacientes del Grupo Control fueron intervenidas por ginecólogos oncólogos y cirujanos generales. Todas las pacientes del grupo HIPEC fueron intervenidas dentro del programa de cirugía oncológica peritoneal que comenzó en la fecha utilizada en la división de ambos grupos, por un mismo equipo quirúrgico. El periodo de reclutamiento en el grupo Control abarca desde el 23 de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre del 2007. El periodo de reclutamiento de las pacientes del brazo prospectivo comenzó el 1 de enero de 2008 y finalizó el 25 de noviembre de 2011. El periodo de seguimiento del

estudio fue cerrado para su análisis estadístico el 31 de julio de 2012, con un seguimiento mínimo de la última paciente de 6 meses.

Se han excluido del análisis en la presente tesis doctoral a pacientes en las que se llevó a cabo una cirugía de rescate o de la recurrencia de su enfermedad.

### 3.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Fueron incluidas aquellas pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- Carcinomatosis peritoneal debidas a carcinoma epitelial de ovario avanzado, estadio III-C o IV. Las pacientes con estadio IV, fueron tratadas con QT sistémica y seleccionadas solamente si la enfermedad quedó confinada en la cavidad peritoneal, sin evidencia de enfermedad extraabdominal.
- 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  $\geq 8$  g/dl (después de la corrección en caso de anemia por deficiencia de hierro) recuento leucocitario con  $\geq 3,000/\text{mm}^3$  y plaquetas  $\geq 100,000/\text{mm}^3$ .
- Adecuada la 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  $\leq 80$  UI/L.
- Óptima función cardiopulmonar.
- Firma del consentimiento informado específico por escrito por parte de la paciente.

### 3.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Fueron excluidas en ambos brazos 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 cardíaca en todos los estadios de la NYHA (New York Heart Association).
- Infección no controlada de cualquier etiología.
- ASA IV.
- Mujeres gestantes.
- Pacientes en las que los únicos gestos quirúrgicos realizados tuvieron un fin paliativo.
- Negación de la enferma a firmar el consentimiento informado específico por escrito.

### 3.1.4 VARIABLES DEL ESTUDIO.

La obtención de los datos referentes a cada paciente se realizó en el Grupo Control mediante el análisis retrospectivo y minucioso de las historias clínicas de nuestro hospital. En las pacientes del Grupo HIPEC se obtuvieron de la base de datos que, de forma prospectiva, se confeccionó al inicio del programa de Cirugía oncológica Peritoneal, en enero de 2008.

#### 3.1.4.1 VARIABLES PREOPERATORIAS.

- **EDAD**, se expresó en años. Para su análisis posterior se utilizó la mediana. 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 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 carcinoma seroso peritoneal primario.
  2. Estadio FIGO (IIC/IV) al diagnóstico.
  3. Escenario en el que se indicó la cirugía citorreductora con HIPEC (Primaria e Intervalo).
- **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.

- **ESTUDIO PREANESTÉSICO**, estableciendo el índice de riesgo anestésico ASA (American Society of Anesthesiologists), que se define como; ASA I: paciente sin ninguna patología asociada; ASA II: paciente con enfermedad sistémica leve bien controlada; ASA III: paciente con enfermedad sistémica grave que limita su actividad física pero que no le incapacita para la vida ordinaria). 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.

#### 3.1.4.2 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 de mayor tamaño, siendo la puntuación de 0 cuando no había 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. En el Grupo Control, el cálculo del PCI se realizó de manera retrospectiva según la descripción y evaluación del cirujano en la hoja operatoria y se contrastó con el análisis macroscópico de la hoja de anatomía patológica. Para el análisis de los datos se tomó como punto de corte la mediana del PCI.
- **ANASTOMOSIS DIGESTIVAS**. Se reflejó la necesidad de realizar una anastomosis digestiva y se analizó específicamente al subgrupo de pacientes con anastomosis de colon.
- **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, paraaórtica y/o pélvica y paraaórtica.
- **HIPEC.** La administración de HIPEC solamente se contempló en las pacientes del segundo grupo.
- **TIEMPO OPERATORIO.** El tiempo operatorio se estableció como el periodo de tiempo comprendido 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 en el segundo grupo. 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 el “Completeness Cytoreductive Score” propuesto por Sugarbaker, que refleja, al final de la fase de citorreducción, el diámetro máximo del remanente tumoral. 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 únicamente a los pacientes clasificados como CC-0 y CC-1.
- **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.

### 3.1.4.3 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 y moderadamente diferenciados frente a los tumores indiferenciados. Se agruparon de esta manera para que la variable “grado diferenciación” fuese homogénea en ambos grupos.

**2. PRESENCIA DE ADENOPATÍAS PATOLÓGICAS.** Se consideraron como adenopatías patológicas 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 histológica 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, ganglionar aislada, peritoneal y ganglionar, a distancia, peritoneal y a distancia y ganglionar y a distancia.
- 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, describiendo las diferencias entre los dos grupos.

#### **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. Este procedimiento quirúrgico se llevó a cabo de manera similar en ambos grupos.

#### **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. En el Grupo II estos puertos de entrada fueron posteriormente resecados durante la

cirugía radical con el objetivo de evitar una eventual siembra tumoral en la pared abdominal.

### **3.2.1.3 CITORREDUCCIÓN QUIRÚRGICA.**

El protocolo quirúrgico fue estandarizado en las pacientes del Grupo HIPEC e incluyó una laparotomía amplia xifopúbica, valorándose la extensión de la enfermedad peritoneal. En todas las pacientes del Grupo HIPEC se siguió la misma sistemática quirúrgica, comenzando la cirugía en la región pélvica, practicando una pelviperitonectomía 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.

En el Grupo Control, se realizó una citorreducción quirúrgica del tumor, realizándose peritonectomías a demanda, en función de los hallazgos operatorios y centrada en la zona afecta por la enfermedad, realizándose a su vez las resecciones pertinentes de los órganos afectados según el criterio del equipo quirúrgico que trató a cada paciente.

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

La aplicación de HIPEC solamente se realizó en el Grupo HIPEC, utilizando como citostático el paclitaxel, a dosis de 60 miligramos/m<sup>2</sup> de superficie corporal. La utilización de Cisplatino, a dosis de 75 miligramos/m<sup>2</sup> 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.

Está contemplada 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 EFECTO DE HIPEC EN PACIENTES CON CITORREDUCCIÓN COMPLETA.**

Para estudiar el efecto que la administración de HIPEC tuvo sobre la enfermedad microscópica, se analizó a las pacientes pertenecientes a los Grupos Control y HIPEC en las que se había realizado una citorreducción completa de su enfermedad (sin residuo tumoral visible al final de la cirugía).

Todas las pacientes seleccionadas fueron tratadas con el mismo esquema de quimioterapia sistémica, compuesto por un total de 6-8 ciclos de una combinación de platinos y taxanos. Las pacientes en las que se decidió el tratamiento con quimioterapia previa a la cirugía (enfermedad considerada irresecable al diagnóstico, pacientes con tratamiento ya administrado al ser remitidas a nuestro centro o pacientes con estadio IV al diagnóstico) fueron tratadas con 3-4 ciclos de quimioterapia sistémica antes de la cirugía. En éstas, el tratamiento se completó tras la cirugía hasta alcanzar un total de 6-8 ciclos del esquema descrito.

### 3.2.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Todos los datos del Grupo HIPEC 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 datos del Grupo Control han sido incluidos en la base de manera retrospectiva. Los datos de los dos grupos han sido analizados con el programa estadístico SPSS versión 17.0 (SPSS Chicago, IL).

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y sus porcentajes y comparadas mediante el test de la  $\chi^2$  de Pearson y el test de Fisher si era necesario. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media  $\pm$  desviación típica o mediana y rango (min-max) comparándose mediante el test de la t de Student.

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 globales, complicaciones graves y recurrencias), se realizó un análisis de regresión logística de Cox por el método “por pasos hacia adelante” con las variables estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en el análisis univariante.

Todos los resultados se consideraron significativos para un nivel  $\alpha < 0.05$ .

El cierre de la base de datos para el inicio del análisis estadístico se realizó en junio de 2012.



### **3.3 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE.**



### 3.3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS.

Forman parte de la presente tesis doctoral 128 pacientes con el diagnóstico de CP de origen ovárico y peritoneal primario, llevándose a cabo el procedimiento en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en el periodo comprendido desde el 1 Enero de 1998 hasta el 31 julio de 2011.

De las 128 pacientes 127 procedían de nuestra comunidad autónoma y la gran mayoría, 82 pacientes (64%), de nuestro centro hospitalario. El resto, como puede verse en la [Tabla 17](#), procedían de diferentes hospitales de la región de Murcia y una paciente fue remitida desde la comunidad autónoma de Castilla La Mancha.

[Tabla 17](#). 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 PRECEDENCIA	n (%)
H.U.V.A	82(64%)
HOSPITAL MORALES MESEGUER (MURCIA)	15(12%)
HOSPITAL NAVAL-ROSELL (CARTAGENA)	6(5%)
HOSPITAL RAFAEL MENDEZ (LORCA)	12(9%)
COMPAÑÍAS PRIVADAS (ASISA)	3(2%)
HOSPITAL LORENZO GUIRAO (CIEZA)	6(5%)
HOSPITAL VIRGEN DEL CASTILLO (YECLA)	2(2%)
HOSPITAL COMARCAL DEL NOROESTE (CARAVACA)	1(0,5%)
H.G.U. DE ALBACETE (ALBACETE)	1(0,5%)

### 3.3.2 VARIABLES PREOPERATORIAS.

- **EDAD:** La edad media de las pacientes fue de  $57,36 \pm 11,61$ . La mediana fue 57 (rango: 23-79).
- **COMORBILIDAD PREOPERATORIA.** La mayoría de las pacientes no padecían de enfermedades concomitantes graves como queda reflejado en la Tabla 18.

Tabla 18. Distribución de las pacientes de la serie en función de la presencia o no de enfermedades concomitantes.

COMORBILIDADES PREOPERATORIA	n (%)
NINGUNA	71(55%)
HTA AISLADA	27(22%)
DM AISLADA	7(5%)
DM + HTA	7(5%)
OTRA NEOPLASIA	2(2%)
HIPOTIROIDISMO	3(2%)
HTA + OBESIDAD + OTRA NEOPLASIA	3(2%)
ASMA EXTRÍNSECO	1(1%)
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA LEVE	1(1%)
HTA + ACXFA	2(2%)
HTA+CARDIOPATIA ISQUEMICA.	1(1%)
HTA + DM + OBESIDAD	2(2%)

- **HISTORIA ONCOLÓGICA.**

1. **TIPO DE TUMOR:** de las 128 pacientes de la serie, 119 pacientes (93%) fueron diagnosticadas de un cáncer de ovario y 9 pacientes (7%) de un carcinoma seroso peritoneal primario.
2. **ESTADIO FIGO:** presentaron estadio FIGO III, 113 pacientes, las restantes 15 pacientes fueron diagnosticadas en estadio FIGO IV de la enfermedad.
3. **INDICACIÓN DE LA CIRUGÍA:** la cirugía se indicó de forma primaria, en 50 pacientes (39%) y como cirugía de intervalo en 78 pacientes (61%).
4. **CIRUGÍA PREVIA:** a 19 pacientes (15%) se le realizó una cirugía previa (bien laparoscópica para diagnóstico-estadificación, bien laparotomía exploradora con toma de biopsias sin maniobras de citorreducción) .
5. **QUIMIOTERAPIA PREVIA:** a 78 pacientes (61%) se les administró quimioterapia sistémica neoadyuvante. El número medio de ciclos de las pacientes fue  $3,49 \pm 2,93$  ciclos de quimioterapia, la mediana fue de 4,5 ciclos (rango: 0-8). En aquellos casos en los que se administró quimioterapia preoperatoria el tiempo medio desde la finalización de la quimioterapia hasta la cirugía fue de  $5,94 \pm 1,18$  semanas, la mediana fue de 6 semanas (rango: 4-8).

En 9 pacientes (7%) se detectó la presencia de REACCIONES ADVERSAS a la misma.

- **ESTUDIO PREANESTÉSICO:** 16 pacientes (12%) pertenecían al grupo ASA I tras la evaluación preanestésica, 84 pacientes (66%) al grupo ASA II y los restantes 28 pacientes (22%) al grupo de ASA III. La distribución de los pacientes en referencia al ASA queda expuesta en la Tabla 19.

Tabla 19. Distribución de las pacientes de la serie en función de la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) de riesgo anestésico.

<b>CLASIFICACIÓN ASA</b>	<b>n (%)</b>
I	16 (12%)
II	84 (66%)
III	28 (22%)

### 3.3.3 VARIABLES INTRAOPERATORIAS.

- **PCI:** La extensión de la enfermedad peritoneal según la valoración intraoperatoria del índice de Carcinomatosis Peritoneal (PCI), tuvo una media de 11,19 con una desviación estándar de 7,33 y una mediana de 9 (rango: 3-36).
- **ANASTOMOSIS DIGESTIVAS:** Fue precisa la realización de resecciones intestinales en 38 pacientes (30%), siendo el recto-sigma la porción más frecuentemente resecada en 17 pacientes (13%). En 4 pacientes se practicó una colostomía terminal definitiva (Tabla 20).
- **CIRUGÍA SOBRE EL COMPARTIMENTO SUPRAMESOCÓLICO:** en 32 pacientes (25%) fue necesario 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 que más frecuentemente precisó cirugía de citorreducción fue el diafragma, 26 pacientes (20%) precisaron de peritonectomía diafragmática. Fue preciso realizar durante el proceso quirúrgico otras resecciones viscerales: 8 pacientes (6%) precisaron una resección parcial de la cápsula de Gleason, 4 pacientes (3%) fueron sometidos a colecistectomía y se realizó esplenectomía en 9 pacientes (7%). La resección del omento menor se llevó a cabo en 4 pacientes (7%). Estos procedimientos se resumen en la Tabla 20.
- **RESECCIÓN DE URETER/VEJIGA:** 4 pacientes (3%) precisaron algún tipo de cirugía sobre el uréter-vejiga de la orina (Tabla 20).
- **LINFADENECTOMÍA:** 25 pacientes (19%), fueron sometidas a algún tipo de linfadenectomía. A 14 pacientes (11%) se le realizó una linfadenectomía pélvica, 10 pacientes (8%) fueron sometidos a linfadenectomía pélvica y paraaórtica y a uno de ellos se le realizó linfadenectomía del hilio hepático (Tabla 20).

- **TIEMPO OPERATORIO:** La duración media de la Citorreducción (incluyendo la fase HIPEC en los pacientes en los que se realizó este procedimiento), fue de 270,70 minutos con una desviación típica de 138,89 minutos y una mediana de 270 minutos ( rango: 60-610).
- **GRADO DE CITORREDUCCION:** en 87 pacientes (68%) la cirugía fue completa, sin residuo tumoral objetivable, considerándose éstas como cirugía CC-0. En 41 pacientes (32%) 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:** 68 pacientes (60%) precisaron trasfusión de al menos un concentrado de hematíes durante la cirugía o en las primeras 24 horas.

Tabla 20. Procedimientos quirúrgicos realizados en la serie global de pacientes.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS	n (%)
<b>PERITONECTOMÍA PARIETAL</b>	
NO	57 (44%)
SI	71 (56%)
<b>RESECCIÓN INTESTINAL</b>	
NO	90 (70%)
SI	38 (30%)
RECTOSIGMA	17 (13%)
COLON DERECHO	6 (5%)
COLON IZQUIERDO	1 (1%)
COLECTOMÍA SUBTOTAL	2 (2%)
COLON DERECHO + RECTOSIGMA	1 (1%)
SIGMA	11 (8%)

<b>LINFADENECTOMÍA</b>		
NO		103(80%)
PELVICA		14(11%)
PÉLVICA + PARAAÓRTICA		10(8%)
HILIO HEPATICO		1(1%)
<b>CIRUGÍA COMPARTIMENTO SUPRAMESOCÓLICO</b>		
NO		96(75%)
SI		32(25%)
<b>PERITONECTOMÍA DIAFRAGMÁTICA</b>		
NO		102(80%)
SI		26(20%)
<b>RESECCIÓN PARCIAL CÁPSULA DE GLISSON</b>		8 (6%)
<b>OSTOMÍAS</b>		
NO		121(94%)
ILEOSTOMÍA		2(2%)
COLOSTOMÍA TERMINAL		4(3%)
ILEOSTOMIA PREVIA		1(1%)
<b>COLECISTECTOMÍA</b>		4 (3%)
<b>ESPLENECTOMÍA</b>		9 (7%)
<b>VEJIGA DE LA ORINA (PARCIAL)</b>		4 (3%)
<b>PARED ABDOMINAL</b>		3 (2%)

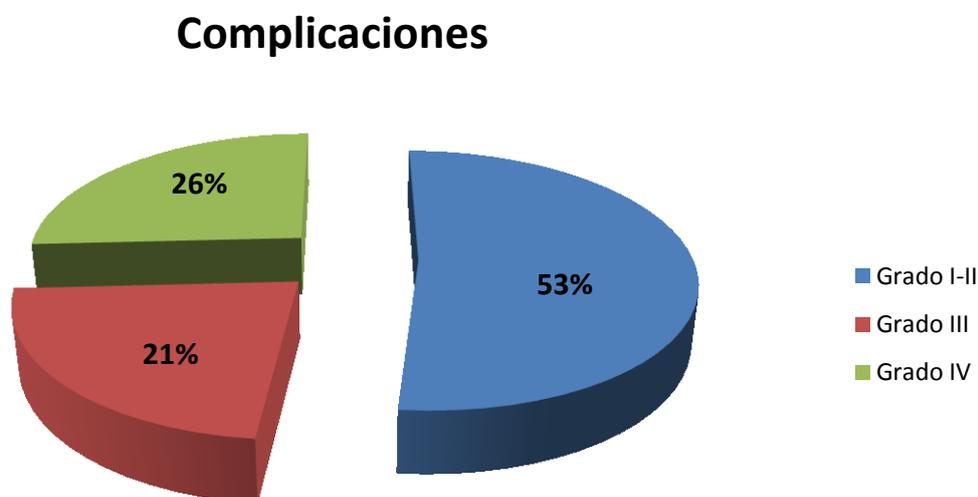
### 3.3.4 VARIABLES POSTOPERATORIAS.

1. **COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS.** Se detectaron 34 (26%) complicaciones postoperatorias relacionadas con el procedimiento quirúrgico, 18(14%) fueron de grado leve (grado I-II) y 16(12%) complicaciones fueron etiquetadas como graves (grado III-IV). Las complicaciones más frecuentes fueron las gastrointestinales en 13 pacientes (10%), siendo el íleo paralítico la más frecuente, en 8 de las mismas (6%). Siete pacientes (5%) desarrollaron algún tipo de complicación respiratoria, siendo la más frecuente el derrame pleural, en 6 pacientes (5%). Seis pacientes (5%) desarrollaron complicaciones hemorrágicas y 3 pacientes (2%) complicaciones infecciosas. Una paciente presentó una complicación hematológica, neutropenia severa, tras la HIPEC con Cisplatino. Siete pacientes (5%) desarrollaron complicaciones grado IV, siendo precisa para su resolución la reintervención quirúrgica. De éstas, 3 pacientes (2%) fueron reintervenidas por hemoperitoneo, 3 pacientes (2%) por evisceración y una por dehiscencia de la anastomosis. La [Tabla 21](#) y la [Figura 29](#) muestran un resumen del tipo de complicaciones y el grado de severidad de las mismas en las pacientes incluidas en la presente serie.

Tabla 21. Tipo y gravedad de las complicaciones. Se incluyen aquí las pacientes que precisaron reingreso hospitalario en los primeros 30 días desde la intervención.

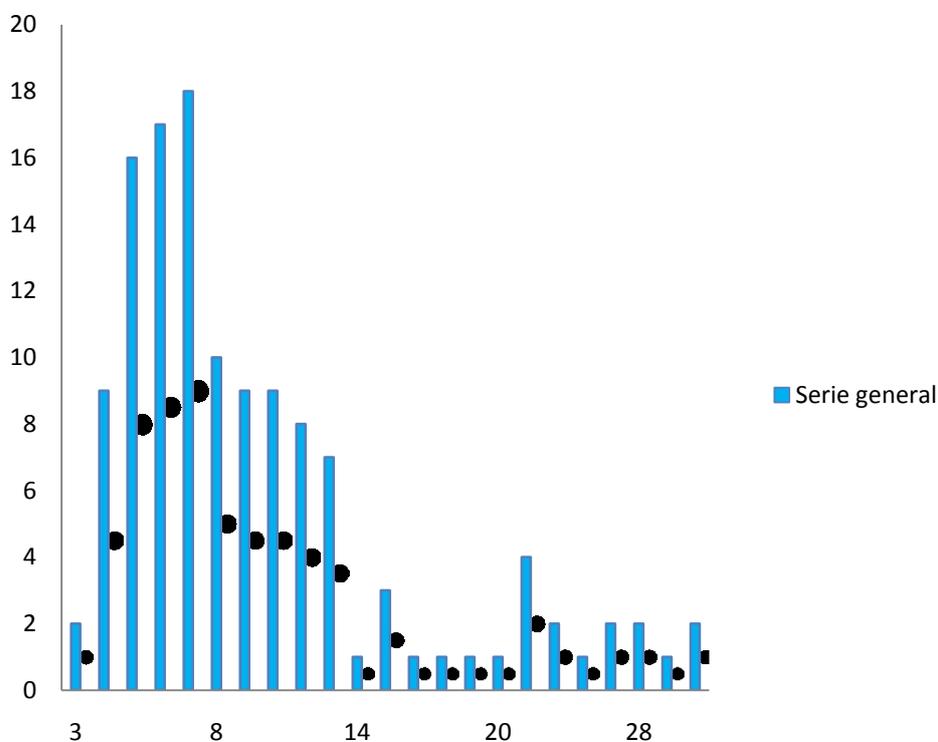
COMPLICACIONES GRUPO	GRADO SEGÚN NCI-CTCAE 3.0			
	I-II	III	IV	TOTAL
<b>HEMATOLÓGICAS</b>				
Neutropenia	1	-	-	<b>1</b>
Trombopenia	-	-	-	
<b>GASTROINTESTINALES</b>				
Diarrea	1	-	-	<b>13</b>
Íleo paralítico	8	-	-	
Dehiscencia anastomótica(fistula)	-	2	1	
Dehiscencia del muñón rectal	1	-	-	
<b>HEMORRÁGICAS</b>				
Sangrado autolimitado	2	-	-	
Hematoma pared abdominal	-	-	-	<b>6</b>
Hemoperitoneo	-	-	3	
Hemorragia digestiva alta	-	1	-	
<b>INFECCIOSAS</b>				
Herida quirúrgica	2	-	-	<b>3</b>
Absceso intraabdominal	-	1	-	
<b>RESPIRATORIAS</b>				
Distress respiratorio	-	-	-	
Derrame pleural	2	4	-	<b>7</b>
Hidroneumotórax	-	-	-	
Relajación diafragmática	1	-	-	
<b>URINARIAS</b>				
Fístula urinaria	-	-	-	<b>1</b>
Atrapamiento ureteral	-	1	-	
<b>CIERRE PARED (evisceración)</b>	-	-	3	<b>3</b>
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>34</b>

Figura 29. Gravedad de las complicaciones presentadas en la serie.



- **ESTANCIA POSTOPERATORIA:** La estancia hospitalaria media fue de 9,87 días con una desviación típica de 6,31 días y una mediana de 8 días (rango: 3-30). En estos días de ingreso hospitalario, se incluyó la estancia en la Unidad de Reanimación de nuestro hospital cuya estancia media fue de 1,35 días con una desviación típica de 1,39 días y una mediana de 1 días (rango: 0-5 días). Una representación gráfica sobre los días de estancia hospitalaria queda reflejada en la Figura 30.

Figura 30. Estancia postoperatoria hospitalaria en las pacientes incluidas en la serie.



- NECESIDAD DE REINGRESO HOSPITALARIO EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS TRAS LA INTERVENCIÓN:** cinco pacientes (4%) precisaron reingreso hospitalario. Una por un derrame pleural que precisó ser drenado con tubo de tórax, otra por dehiscencia que precisó de drenaje radiológico, una de ellas fue por colección intraabdominal residual, 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. Estas complicaciones han sido cuantificadas también en el global (ver apartado complicaciones postoperatorias).

- **ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LAS MUESTRAS RESECADAS:**

1. **GRADO DE DIFERENCIACIÓN:** 27 pacientes (21%) presentaban tumores bien diferenciados, 41 pacientes (33%) moderadamente diferenciados y 60 pacientes (46%) presentaban carcinomas poco diferenciados o indiferenciados. El grado de diferenciación queda esquematizado en la Tabla 22.
2. **PRESENCIA DE ADENOPATÍAS PATOLÓGICAS.** La presencia de adenopatías patológicas se obtuvo en 32 de las pacientes (25%). 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 22. Grado de diferenciación histológica de los tumores pertenecientes a la serie.

<b>GRADO DE DIFERENCIACIÓN</b>	<b>n (%)</b>
BIEN DIFERENCIADOS	27 (21%)
MODERADAMENTE DIFERENCIADOS	41 (33%)
INDIFERENCIADOS	60 (46%)

- **RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD:** de los 128 pacientes incluidas en el análisis, 76 pacientes (60%) presentaron recidiva de la enfermedad al cierre de la base de datos para su análisis.
  1. **LOCALIZACIÓN DE LA RECURRENCIA,** De las 72 pacientes en las que se había detectado recidiva, en 41 de las mismas ésta había sido exclusivamente peritoneal, en 4 pacientes exclusivamente ganglionar, en otras 8 pacientes la recidiva había sido a distancia, y en 19 pacientes además de la recaída peritoneal de la enfermedad, habían desarrollado enfermedad a distancia. Una representación esquemática queda reflejada en la Tabla 23.
  2. **SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.** La supervivencia libre de enfermedad alcanzada por las pacientes de la serie, a los 1,3 y 5 años fue del 67%, 35% y 25% respectivamente, con una mediana de 24 meses (IC95%: 17,28-30,72 meses). Una representación gráfica de la supervivencia libre de enfermedad queda reflejada en la Figura 31.
  3. **SUPERVIVENCIA GLOBAL:** la supervivencia global alcanzada a 1, 3 y 5 años fue del 95%, 62% y 31% respectivamente con una mediana estimada para la supervivencia de 53 meses (IC95%: 44,87-61,12 meses). De las 128 pacientes, 64 pacientes (50%) se encuentran vivas, 12 pacientes (9%) con enfermedad y 50 pacientes (39%) han sido éxitus por la enfermedad. Una representación gráfica de la supervivencia global queda reflejada en la Figura 32.

Tabla 23. Recidiva tumoral según localización de las pacientes incluidas en la serie.

CLASIFICACIÓN ASA	n (%)
PERITONEAL	41(48%)
GANGLIONAR	4(3%)
A DISTANCIA	8( 5%)
PERITONEAL Y A DISTANCIA	19(15%)

Figura 31. Supervivencia libre de enfermedad.

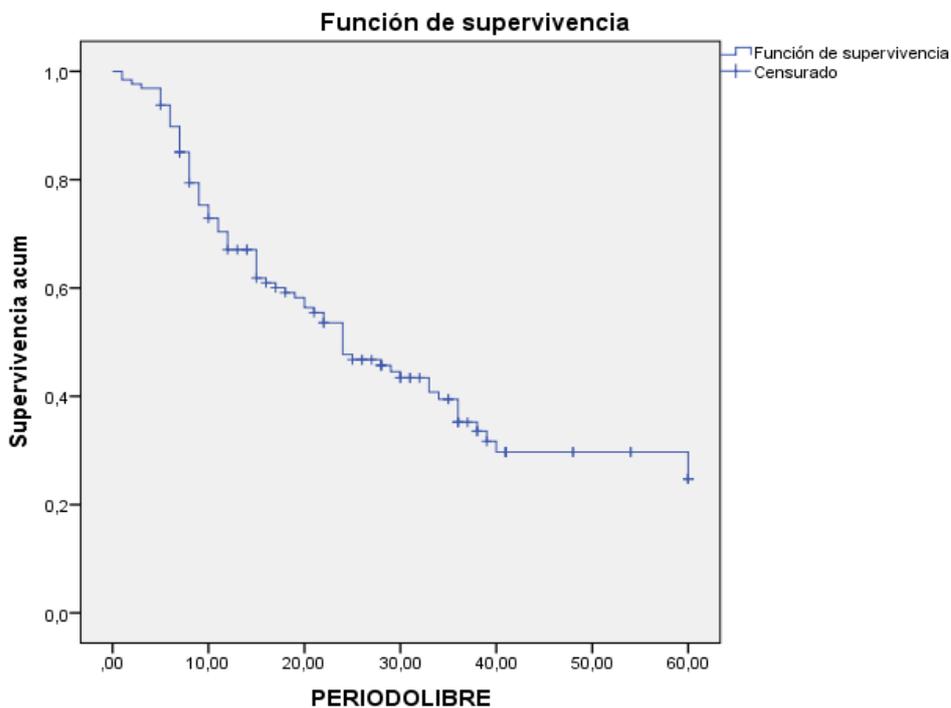
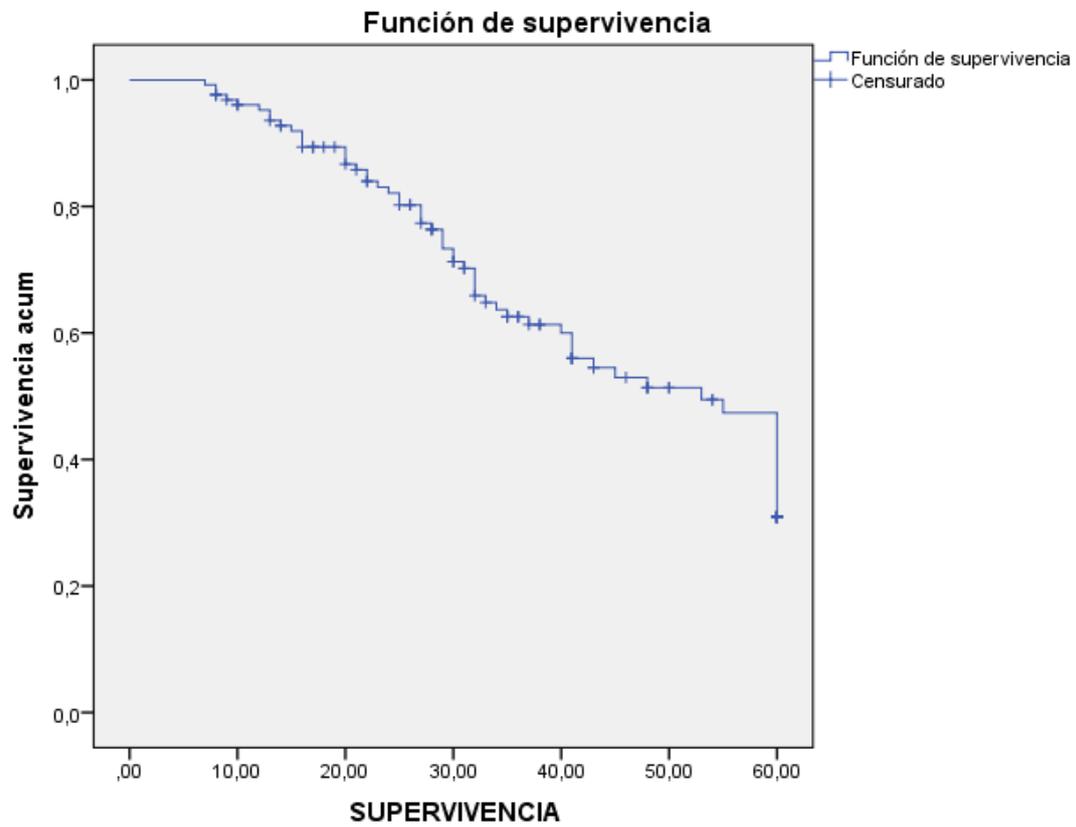


Figura 32. Supervivencia global



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



## **4 RESULTADOS.**



#### **4.1 RESULTADOS DE LA SERIE COMPLETA .**



#### 4.1.1 MORBILIDAD POSTOPERATORIA GLOBAL (I-IV).

##### 4.1.1.1 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).

##### 4.1.1.1.1 VARIABLES PREOPERATORIAS.

Ninguno de los factores analizados en el periodo preoperatorio en ambos grupos se relacionó con la aparición de complicaciones. 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 24](#).

[Tabla 24](#). Análisis univariante de los factores analizados en el periodo preoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones en ambos grupos.

VARIABLES PREOPERATORIAS	COMPLICACIONES		
	NO	SI	p
<b>EDAD (años±DE)</b>	56,58(11,74)	59,81(10,99)	NS
<b>TIPO DE TUMOR</b>			NS
OVARIO	90	29	
OTROS (Seroso peritoneal)	7	2	
<b>ESTADIO FIGO INICIAL</b>			NS
III	88	25	
IV	9	6	
<b>COMORBILIDAD PREOPERATORIA</b>			NS
NO	54	16	

SI	43	15	
<b>EXISTENCIA DE CIRUGÍAS PREVIAS</b>			NS
NO	83	26	
SI	14	5	
<b>QUIMIOTERAPIA PREVIA</b>			NS
NO	41	9	
SI	56	22	
<b>ESTUDIO PREANESTÉSICO</b>			NS
ASA I-II	78	22	
ASA III	19	9	
<b>GRUPO</b>			
CONTROL	48	12	NS
HIPEC	49	19	

#### 4.1.1.1.2 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 9 presentaron más complicaciones que los pacientes con PCI igual o menor de 9 (**p<0.001**).

La realización de anastomosis digestivas (**p<0.05**), concretamente las resecciones de colon (**p< 0,05**) y la realización de procedimientos de cirugía en el compartimiento supramesocólico (**p<0.01**) especialmente en las pacientes en las que fue preciso realizar resección del peritoneo diafragmático (**p<0.01**) fueron factores que se relacionaron con la aparición de complicaciones en el postoperatorio.

La transfusión sanguínea (**p<0.001**), también fue un factor relacionado con la aparición de complicaciones. Un resumen de las variables analizadas puede observarse en la Tabla 25.

Tabla 25. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo intraoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones.

VARIABLES INTRAOPERATORIAS	COMPLICACIONES		
	NO	SI	p
<b>PCI</b>			<b>&lt;0,001</b>
≤9	59	8	
>9	38	23	
<b>ANASTOMOSIS</b>			<b>&lt;0,05</b>
NO	69	15	
SI	28	16	
<b>SUPRAMESOCÓLICO</b>			<b>&lt;0,01</b>
NO	79	17	
SI	18	14	
<b>DIAFRAGMA</b>			<b>&lt;0,01</b>
NO	83	19	
SI	14	12	
<b>RESECCIÓN DE COLON</b>			<b>&lt;0,05</b>
NO	73	17	
SI	24	14	
<b>RESECCIÓN DE URÉTER-VEJIGA</b>			NS
NO	94	30	
SI	3	1	
<b>LINFADENECTOMÍA</b>			NS
NO	78	25	
SI	19	6	
<b>TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA</b>			<b>&lt;0,001</b>
NO	55	5	
SI	42	26	
<b>CITORREDUCCIÓN</b>			NS
CC-0	70	17	
CC-1	27	14	
<b>TIEMPO OPERATORIO</b>			NS
≤270	54	12	
>270	43	19	

#### 4.1.1.2 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 la necesidad de transfusión sanguínea (OR:2,86 IC95%: 1,52-5,39,  $p<0,01$ ) y la carga tumoral cuantificada mediante el PCI (PCI>9,OR:3,26,IC95%:1,11-10,86,  $p<0,05$ ), resultaron ser las dos únicas variables que, de forma independiente se relacionaron con la aparición de complicaciones (Tabla 26).

Tabla 26. Análisis multivariante de los factores relacionados con la aparición de complicaciones en el análisis univariante.

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	p
	(OR)		
<b>TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA</b>			<b>&lt;0,01</b>
NO	1		
SI	2,86	1,52-5,39	
<b>PCI</b>			<b>&lt;0,05</b>
≤9	1		
>9	3,26	1,11-10,86	

#### 4.1.2 MORBILIDAD POSTOPERATORIA GRAVE (III-IV).

##### 4.1.2.1 ESTUDIO UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES GRAVES.

###### 4.1.2.1.1 VARIABLES PREOPERATORIAS.

Ninguno de los factores analizados en el periodo preoperatorio se relacionó con la aparición de complicaciones en ambos grupos. 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 27](#).

[Tabla 27](#). Análisis univariante de los factores analizados en el periodo preoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones graves.

VARIABLES PREOPERATORIAS	COMPLICACIONES GRAVES		
	NO	SI	p
<b>EDAD (años <math>\pm</math>DE)</b>	57,38(11,60)	57,20 (12,07)	NS
<b>TIPO DE TUMOR</b>			NS
OVARIO	104	15	
OTROS (SEROZO PERITONEAL)	9	0	
<b>ESTADIO FIGO INICIAL</b>			NS
III	99	14	
IV	14	1	
<b>COMORBILIDAD PREOPERATORIA</b>			NS
NO	61	9	
SI	52	6	
<b>EXISTENCIA DE CIRUGÍAS PREVIAS</b>			NS
NO	96	13	
SI	17	2	
<b>QUIMIOTERAPIA PREVIA</b>			NS
NO	43	7	
SI	70	8	
<b>ASA</b>			NS

I-II	88	12	
III	25	3	
<b>GRUPO</b>			NS
CONTROL	53	7	
HIPEC	60	8	

#### 4.1.2.1.2 VARIABLES INTRAOPERATORIAS.

La necesidad de transfusión sanguínea ( $p < 0.05$ ) y un PCI  $> 9$  ( $p < 0.05$ ), fueron factores que se relacionaron con la aparición de complicaciones graves en el postoperatorio. Un resumen de las variables analizadas puede observarse en la Tabla 28.

Tabla 28. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo intraoperatorio que se relacionaron con la aparición de complicaciones graves.

VARIABLES INTRAOPERATORIAS	COMPLICACIONES		
	NO	SI	p
<b>PCI</b>			<b>&lt;0.05</b>
≤9	63	4	
>9	50	11	
<b>ANASTOMOSIS</b>			NS
NO	77	7	
SI	36	8	
<b>SUPRAMESOCÓLICO</b>			NS
NO	87	9	
SI	26	6	
<b>DIAFRAGMA</b>			NS
NO	92	10	
SI	21	5	

<b>RESECCIÓN DE COLON</b>			NS
NO	82	8	
SI	31	7	
<b>RESECCIÓN DE URÉTER-VEJIGA</b>			NS
NO	110	14	
SI	3	1	
<b>LINFADENECTOMÍA</b>			NS
NO	90	13	
SI	23	2	
<b>TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA</b>			<b>&lt;0,05</b>
NO	57	3	
SI	56	12	
<b>CITORREDUCCIÓN</b>			NS
CC-0	77	10	
CC-1	36	5	
<b>TIEMPO OPERATORIO</b>			NS
≤270	60	6	
>270	53	9	

#### 4.1.2.2 ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES GRAVES.

Tras el análisis multivariante (Tabla 29) de los factores que se relacionaron en el análisis univariante con el desarrollo de complicaciones graves en el postoperatorio, la transfusión sanguínea (OR: 4,07, IC95%:1,09-15,30,  $p<0,05$ ) y el PCI>9 (OR: 3,67, IC95%:1,80-7,46,  $p<0,05$ ) fueron las variables que, de forma independiente, se relacionaron con la aparición de complicaciones graves en el postoperatorio.

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

VARIABLES	ODDS RATIO	IC 95%	p
	(OR)		
<b>PCI</b>			<b>&lt;0,05</b>
≤9	1		
>9	3,67	1,80-7,46	
<b>TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA</b>			<b>&lt;0,05</b>
NO	1		
SI	4,07	1,09-15,30	

### 4.1.3 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

#### 4.1.3.1 ANALISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE RECURRENCIAS.

##### 4.1.3.1.1 VARIABLES PREOPERATORIAS.

Tras el análisis univariante de los factores preoperatorios, la cirugía de intervalo ( $p < 0,001$ ), el estadio IV de la FIGO al diagnóstico de la enfermedad ( $p < 0,05$ ), pertenecer al grupo de pacientes con alto riesgo quirúrgico ASA III ( $p < 0,05$ ) y pertenecer al Grupo Control ( $p < 0,001$ ), fueron factores que se relacionaron con una mayor tasa de recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento y por lo tanto un menor intervalo libre de enfermedad (ILE). Un resumen de las variables que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad queda reflejado en la Tabla 30.

Tabla 30. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo preoperatorio que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad.

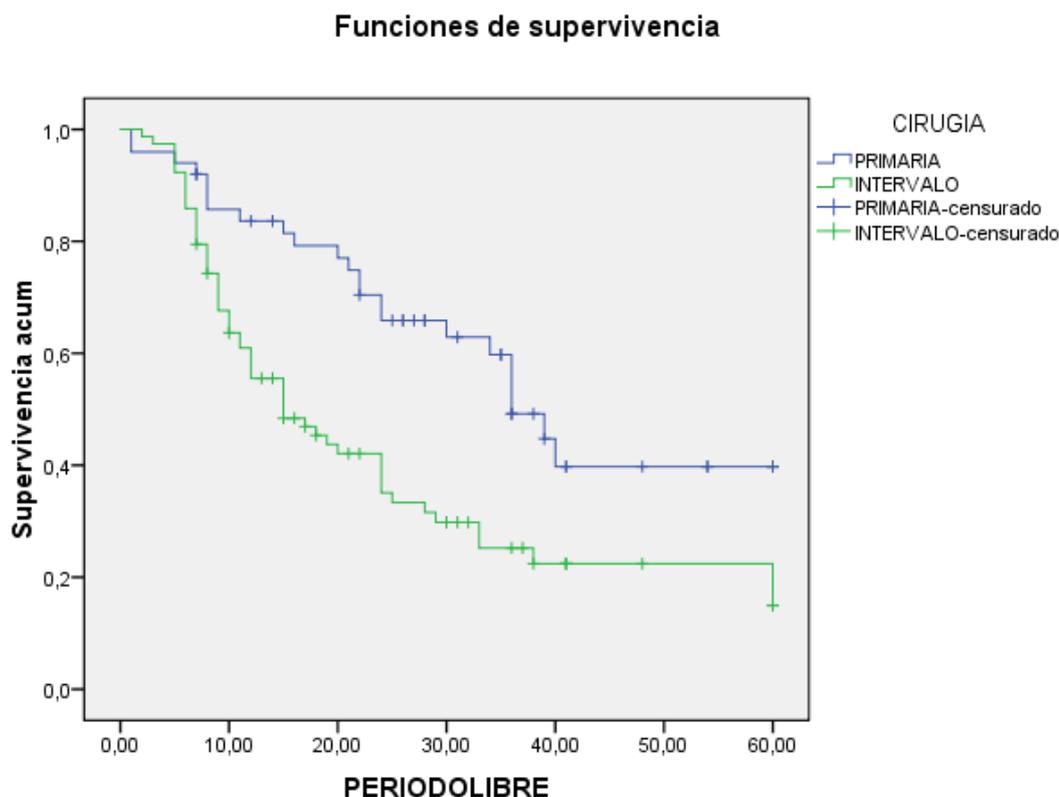
VARIABLES PREOPERATORIAS	SUPERVIVENCIA					
	n	Media	D.E	IC (95%)	Log Rank	p
<b>INDICACIÓN CIRUGÍA</b>						
PRIMARIA	50	38,008	3,226	31,685-44,330	11,106	<b>&lt;0,001</b>
INTERVALO	78	24,912	2,566	19,883-29,942		
<b>TIPO DE TUMOR</b>						
OVARIO	119	29,732	2,129	25,559-33,906	0,583	NS
SEROSO PERITONEAL	9	22,815	3,840	15,289-30,340		
<b>ESTADIO FIGO INICIAL</b>						
III	113	31,774	2,242	27,378-36,169	6,089	<b>&lt;0,05</b>
IV	15	18,931	4,621	9,872-27,989		

<b>CIRUGIA PREVIA</b>						
NO	109	29,833	2,234	25,454-34,211	0,145	NS
SI	19	24,184	3,096	18,115-30,253		
<b>TOXICIDAD PREVIA A QT</b>						
NO	119	30,049	2,167	25,802-34,297	0,026	NS
SI	9	26,778	5,908	15,197-38,358		
<b>ASA</b>						
I-II	100	35,510	2,405	27,796-37,223	5,867	<b>&lt;0,05</b>
III	28	18,737	2,530	13,779-23,696		
<b>GRUPO</b>						
CONTROL	60	21,953	2,293	17,495-26,447	18,57	<b>&lt;0,001</b>
HIPEC	68	36,581	2,665	31,357-41,804		

#### 4.1.3.1.1.1 INDICACIÓN DE CIRUGÍA.

Las pacientes con cirugía primaria presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1,3 y 5 años del 84%, 49% y 40% respectivamente, mientras que las pacientes sometidas a una cirugía de intervalo, con quimioterapia previa, presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1,3 y 5 años del 55%, 25% y 15% respectivamente (**p<0,001**). Una representación gráfica puede verse en la [Figura 33](#).

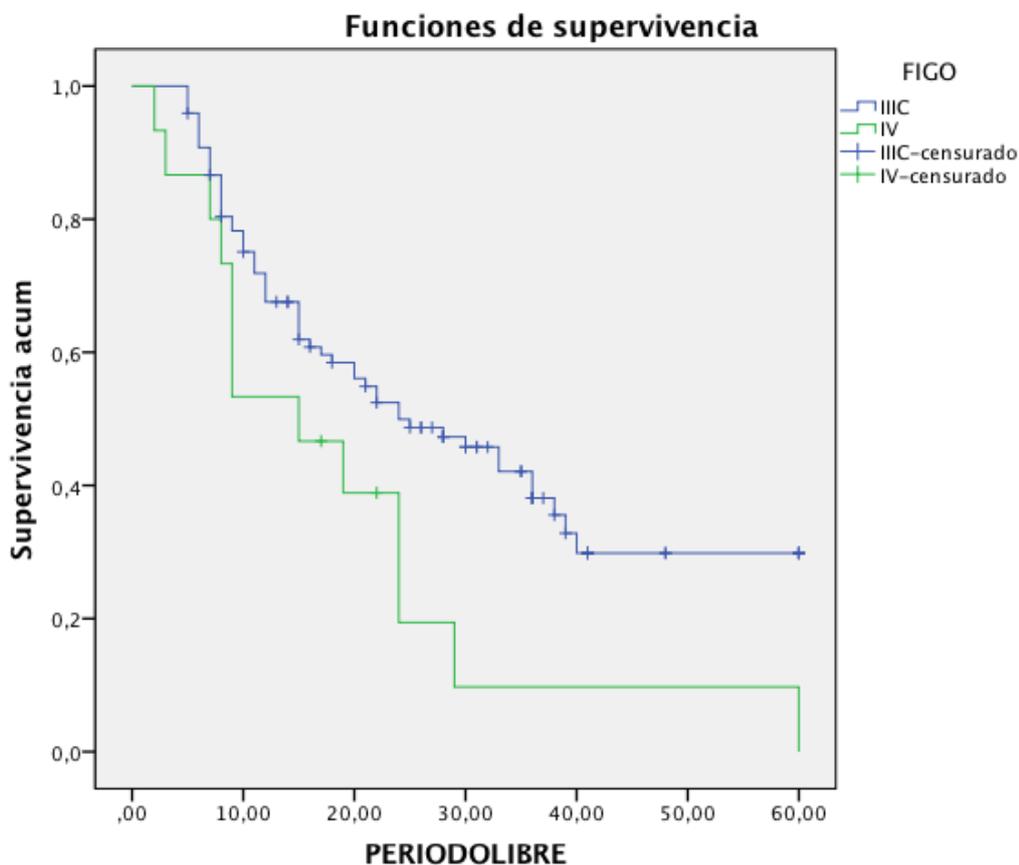
Figura 33. Influencia de la indicación de Cirugía en la supervivencia libre de enfermedad.



#### 4.1.3.1.1.2 ESTADIO FIGO INICIAL.

Las pacientes con estadio FIGO III al diagnóstico presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1,3 y 5 años del 69%, 38% y 32% respectivamente mientras que las pacientes con un estadio inicial FIGO IV presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años del 53%, 10% y 0% respectivamente ( $p < 0,05$ ). Una representación gráfica puede verse en la [Figura 34](#).

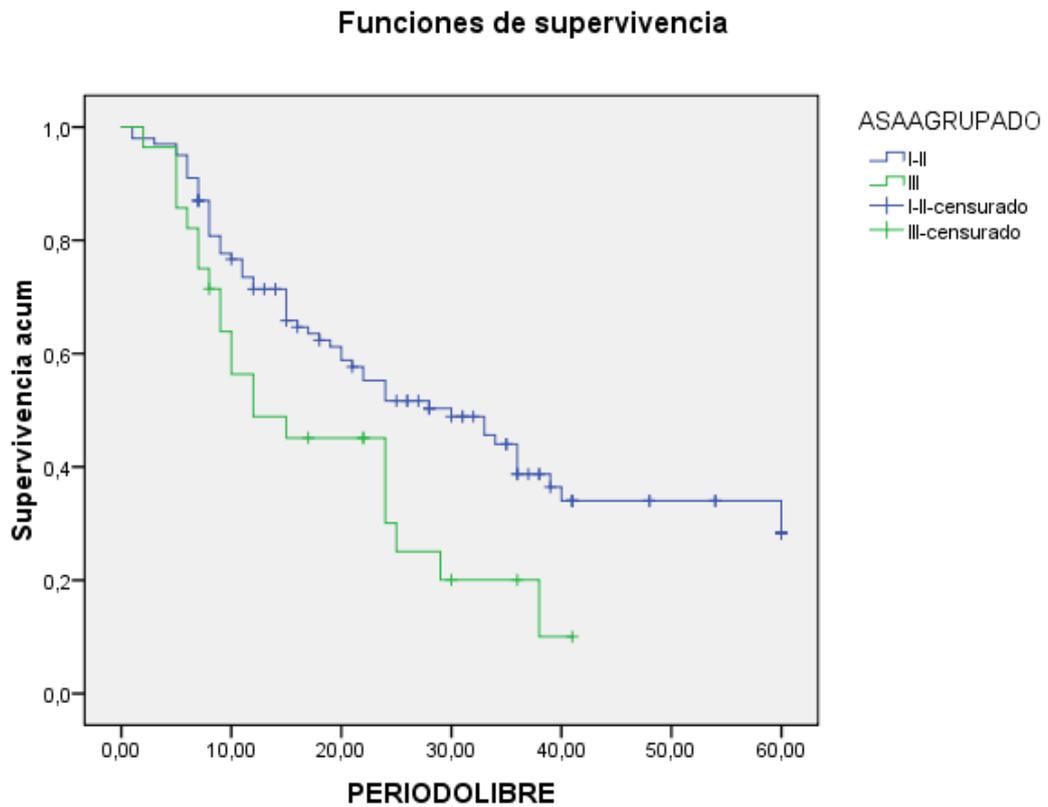
Figura 34. Influencia del Estadío FIGO al diagnóstico de la enfermedad en la supervivencia libre de enfermedad.



#### 4.1.3.1.1.3 RIESGO ANESTESICO, ASA.

El riesgo anestésico de nuestra serie ha sido cuantificado mediante la escala ASA (American Society of Anesthesiologists), desestimando actitud quirúrgica a todo paciente por encima de ASA III. Los pacientes de riesgo leve, ASA I-II, presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1,3 y 5 años de 71%, 39%, 28% siendo en los pacientes ASAIII a 1,3 y 5 años del 49%, 20% y 10% respectivamente ( $p < 0,05$ ). Una representación gráfica puede verse en la [Figura 35](#).

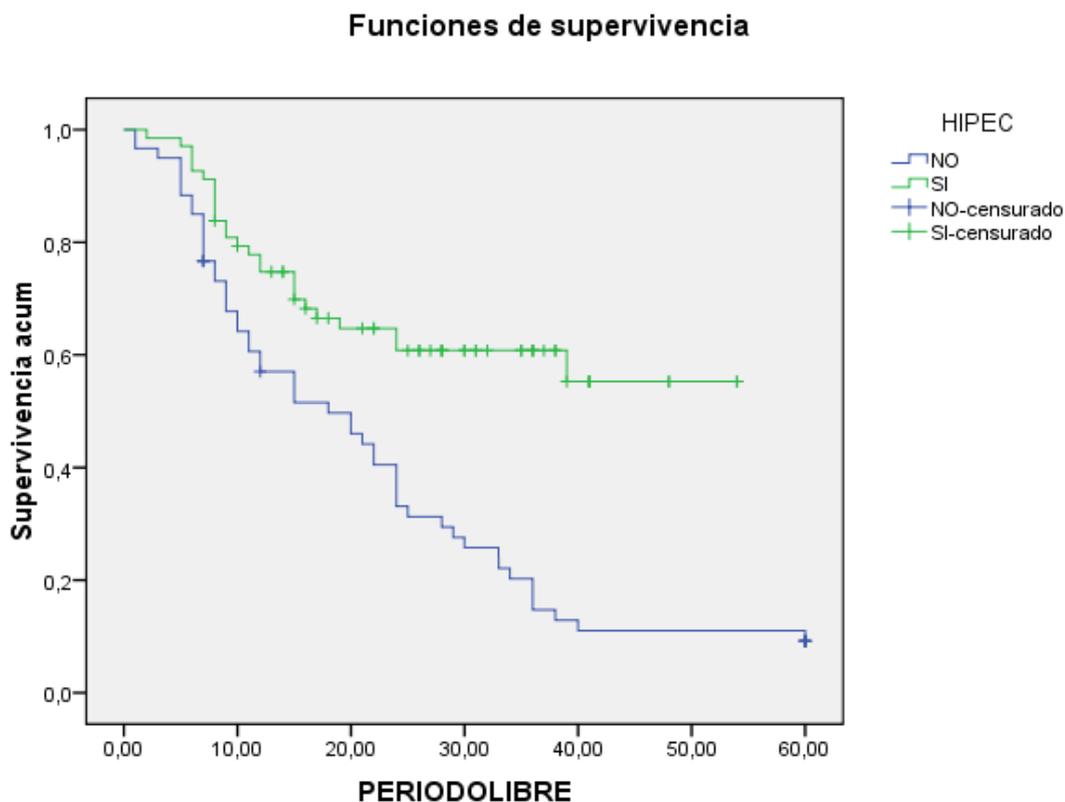
Figura 35. Influencia de la valoración del riesgo anestésico ASA en la supervivencia libre de enfermedad.



#### 4.1.3.1.1.4 GRUPO CONTROL O GRUPO HIPEC.

Las pacientes pertenecientes al Grupo Control (sin HIPEC), intervenidas de 1998 a 2007 en las que se realizó únicamente citorreducción quirúrgica, presentaron un intervalo libre de enfermedad a 1,2 y 3 años de 58%, 34% y 15% respectivamente, mientras que las pacientes del Grupo HIPEC, sometidas a citorreducción de máximo esfuerzo y HIPEC, presentaron un intervalo libre de enfermedad a 1,2 y 3 años de 75%, 61% y 61 % respectivamente. Esta variable resultó ser estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Una representación gráfica puede verse en la [Figura 36](#).

Figura 36. Influencia de la pertenencia a los diferentes subgrupos en la supervivencia libre de enfermedad.



#### 4.1.3.1.2 VARIABLES INTRAOPERATORIAS.

Tras el análisis univariante de los factores intraoperatorios, fueron factores que se relacionaron significativamente con una mayor tasa de recurrencias durante el postoperatorio y por lo tanto un menor intervalo libre de enfermedad (ILE): la no realización de anastomosis digestivas ( $p < 0,01$ ), la no realización de peritonectomía ( $p < 0,001$ ) y la citorreducción óptima pero con residuo tumoral de  $< 2,5$  cm. (CC-1) alcanzada tras el procedimiento quirúrgico ( $p < 0,001$ ). Un resumen de las variables que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad queda reflejado en la [Tabla 31](#).

Tabla 31. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo intraoperatorio que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad.

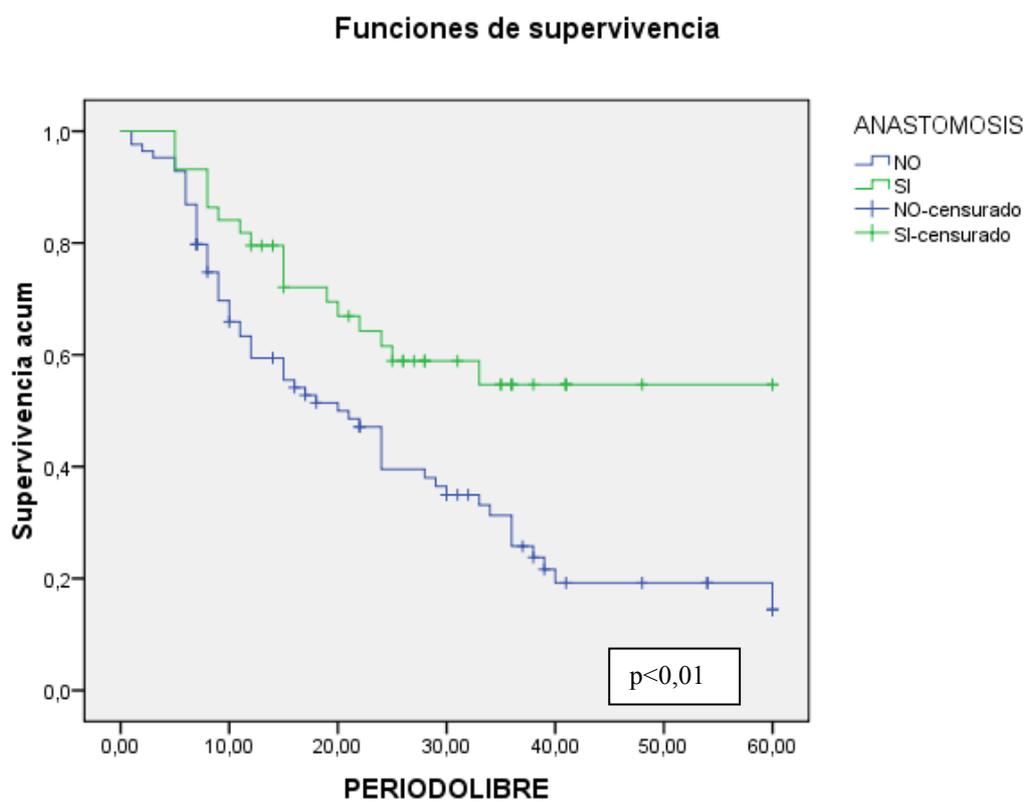
VARIABLES INTRAOPERATORIAS	SUPERVIVENCIA					
	n	Media	D.E	IC (95%)	Log Rank	p
<b>PCI</b>						
≤9	67	31,642	2,568	26,609-36,675	0,732	NS
>9	61	27,661	3,603	20,600-34,723		
<b>ANASTOMOSIS</b>						
NO	84	25,687	2,354	21,073-30,301	8,763	<b>&lt;0,01</b>
SI	44	39,845	3,624	32,742-46,948		
<b>DIAFRAGMA</b>						
NO	102	30,553	2,336	25,974-35,132	0,122	NS
SI	26	25,593	3,529	18,677-32,509		
<b>SUPRAMESOCOLICO</b>						
SI	32	27,754	3,324	21,239-34,269	0,090	NS
NO	96	29,858	2,361	25,230-34,485		
<b>PERITONECTOMIA</b>						
NO	57	23,071	2,544	18,084-28,058	11,614	<b>&lt;0,001</b>
SI	71	34,275	2,601	29,177-39,373		
<b>URINARIO</b>						
NO	124	30,159	2,129	25,986-34,332	0,201	NS
PARCIAL	4	25,500	5,717	14,294-36,706		
<b>COLON</b>						
NO	90	29,645	2,415	24,911-34,379	0,170	NS
SI	38	32,589	4,154	24,447-40,732		
<b>BAZO</b>						
NO	119	29,663	2,137	25,475-33,851	0,825	NS
SI	9	23,622	3,459	16,842-30,402		
<b>GLISSON</b>						
NO	120	30,302	2,157	26,074-34,530	0,116	NS
PARCIAL	8	25,250	6,314	12,874-37,626		

<b>LINFADENECTOMÍA</b>						
NO	103	29,696	2,322	25,144-34,247	0,346	NS
SI	25	33,944	4,788	24,559-43,329		
<b>CITORREDUCCIÓN</b>						
CC-0	87	34,856	2,579	29,801-39,912	14,029	<b>&lt;0,001</b>
CC-1	41	19,735	2,936	13,980-25,491		
<b>TRANSFUSIÓN (C.H)</b>						
NO	60	30,712	3,038	24,758-36,666	0,045	NS
SI	68	29,839	2,882	24,190-35,488		
<b>TIEMPO OPERATORIO</b>						
≤270	66	28,971	2,404	24,260-33,682	1,006	NS
>270	62	29,465	3,047	23,493-35,438		

#### 4.1.3.1.2.1 ANASTOMOSIS.

Las pacientes que precisaron la realización de anastomosis digestivas presentaron un intervalo libre de enfermedad mayor que las pacientes en las que no se realizó ninguna anastomosis. Entre las pacientes con anastomosis digestivas la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años entre fue del 86%, 70% y 70% mientras que en las pacientes sin anastomosis la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años entre fue del 70%, 52% y 52% (**p<0.01**). Una representación gráfica puede verse en la [Figura 37](#).

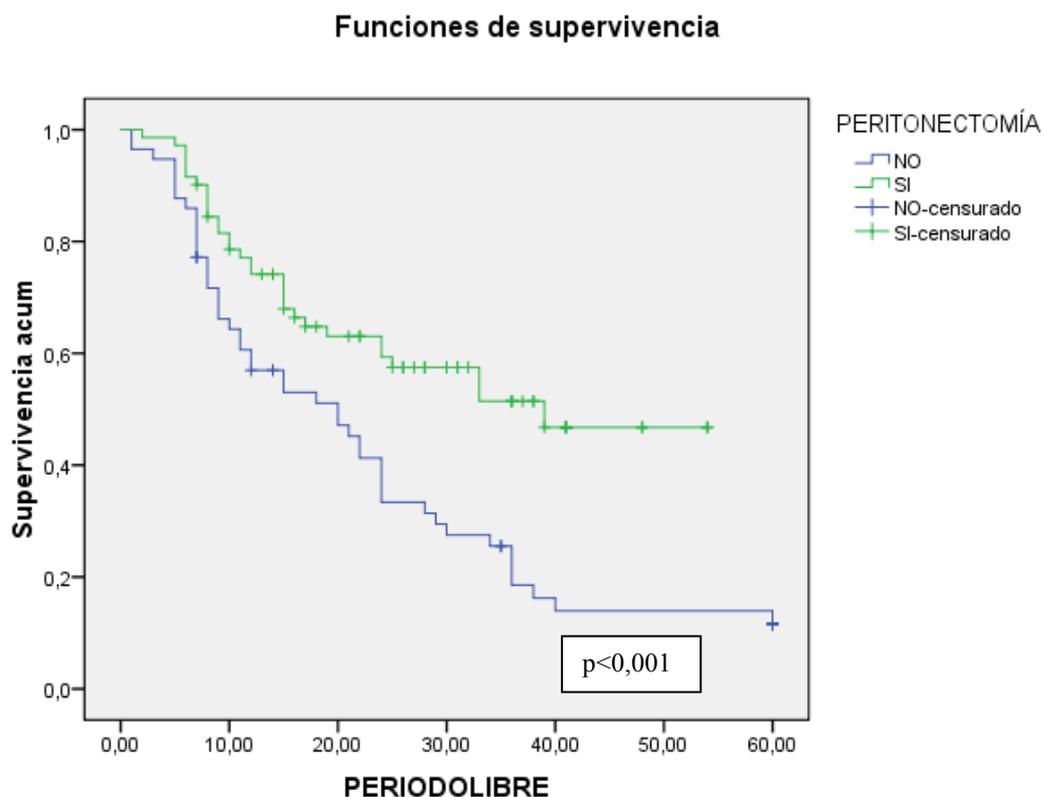
Figura 37. Influencia de la realización de anastomosis digestivas en la supervivencia libre de enfermedad.



#### 4.1.3.1.2.2 PERITONECTOMÍA.

Las pacientes en las que se realizó peritonectomía presentaron un intervalo libre de enfermedad superior al de aquellas en las que no se realizó, así las pacientes sometidas a peritonectomía presentaron un intervalo libre de enfermedad a 1,3 y 5 años del 74%,51%,46% mientras que las pacientes sin peritonectomía presentaron un intervalo libre de enfermedad a 1,3 y 5 años de 57%,19% y 12% respectivamente ( $p < 0,001$ ). Queda representado en la Figura 38.

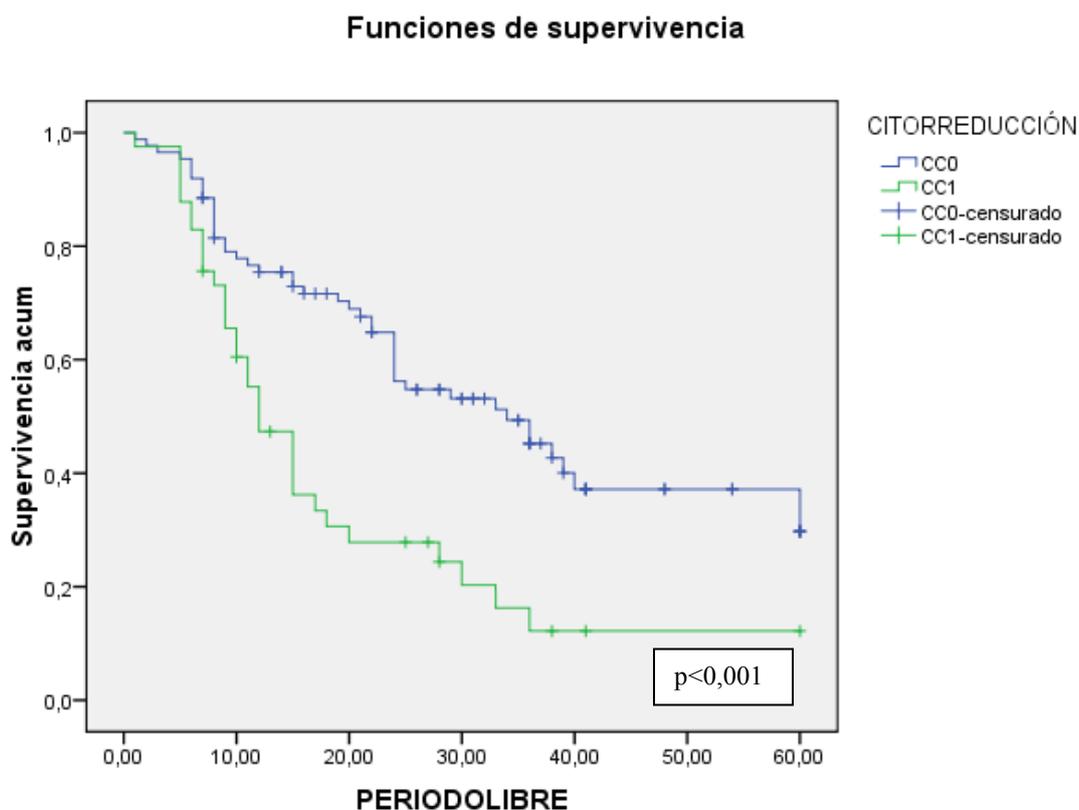
Figura 38. Influencia de la realización de peritonectomía sobre la supervivencia libre de enfermedad.



#### 4.1.3.1.2.3 GRADO DE CITORREDUCCIÓN.

Las pacientes en las que fue posible una citorreducción completa sin residuo tumoral visible (CC-0), la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 75%, 45% y 30% 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 47%, 12% y 12%. ( $p < 0.001$ ). Una representación gráfica puede verse en la Figura 39.

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



#### 4.1.3.1.3 VARIABLES POSTOPERATORIAS.

Tras el análisis univariante de los factores postoperatorios, el único factor que se relacionó con una mayor tasa de recurrencias durante el postoperatorio y por lo tanto un menor intervalo libre de enfermedad (ILE) fue el grado de diferenciación tumoral ( $p < 0.05$ ). Un resumen de las variables que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad queda reflejado en la Tabla 32.

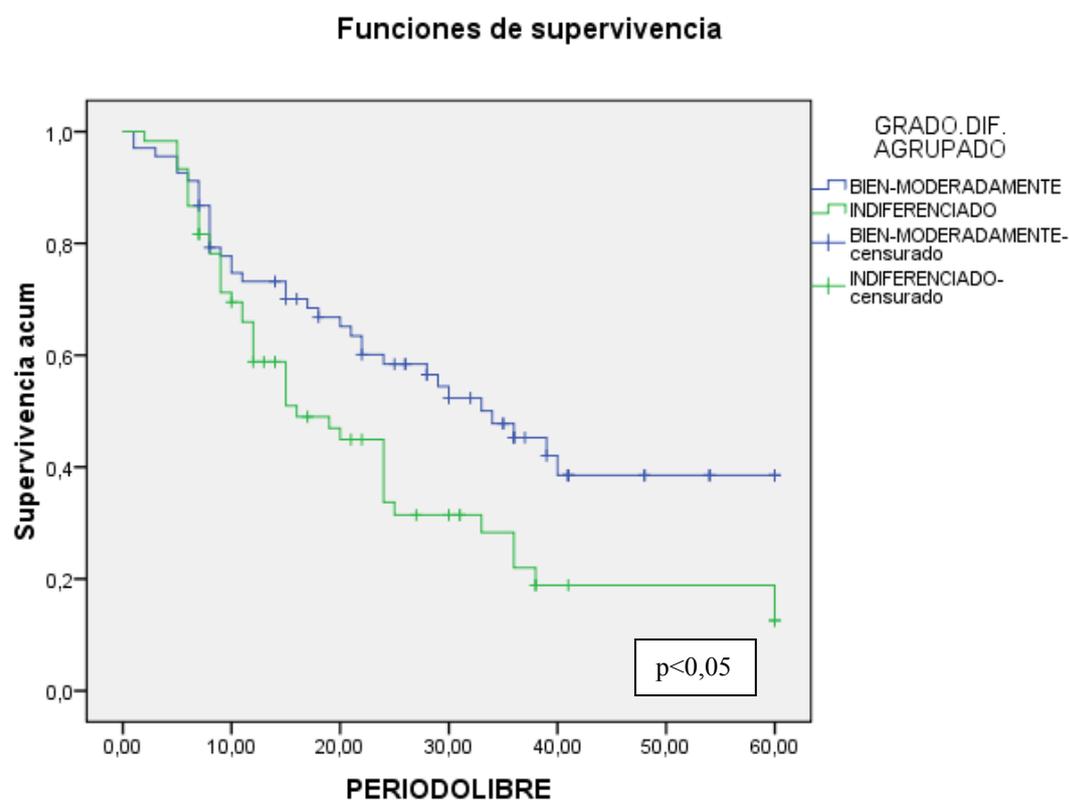
Tabla 32. Análisis univariante de los factores analizados en el periodo postoperatorio que se relacionaron con la recurrencia de la enfermedad.

VARIABLES POSTOPERATORIAS	SUPERVIVENCIA					
	n	Media	D.E	IC (95%)	Log Rank	p
<b>GRADO DE DIFERENCIACION</b>						
BIEN-MODERADAMENTE	68	34,674	2,914	28,962-40,385	6,327	<0,05
INDIFERENCIADO	60	24,719	2,799	19,234-30,205		
<b>GANGLIOS POSITIVOS</b>						
NO	96	31,361	2,426	26,606-36,116	1,345	NS
SI	32	20,385	2,012	16,441-24,329		
<b>ESTANCIA POSTOPERATORIA</b>						
≤7 días	63	33,607	3,220	27,295-39,919	1,651	NS
>7 días	65	27,539	2,627	22,389-32,688		
<b>RECIDIVA PERITONEAL</b>						
NO	31	17,129	2,244	12,731-21,527	0,755	NS
SI	41	14,585	1,804	11,049-18,122		
<b>COMPLICACIONES</b>						
NO	98	31,166	2,469	26,326-36,006	0,669	NS
SI	30	24,615	2,870	18,990-30,239		

#### 4.1.3.1.3.1 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 73%, 45% y 38% en pacientes con tumores bien-moderadamente diferenciados y del 59%, 22% y 12% en pacientes con tumores indiferenciados. ( $p < 0.05$ ). Una representación gráfica puede verse en la [Figura 40](#).

[Figura 40](#). Influencia del grado de diferenciación tumoral sobre la supervivencia libre de enfermedad.



#### 4.1.3.2 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, podemos observar que la indicación de cirugía de intervalo ( $p < 0.01$ ) y el pertenecer al Grupo Control (sin HIPEC) ( $p < 0.001$ ) fueron los dos factores que se relacionaron de forma independiente con la recidiva de la enfermedad durante el seguimiento (Tabla 33).

Tabla 33. Análisis multivariante de los factores relacionados con la aparición de recidivas en el análisis univariante.

FACTOR PRONÓSTICO DE RECIDIVA	ODDS RATIO	IC 95%	p
	(OR)		
<b>INDICACIÓN CIRUGÍA</b>			
PRIMARIA	1		
INTERVALO	2,19	1,33- 3,59	<0,01
<b>GRUPO</b>			
CONTROL	1		
HIPEC	0,38	0,23- 0,61	<0,001

## **4.2 ANALISIS DIFERENCIAL ENTRE GRUPOS.**



Tras analizar la serie global, pasamos en este apartado a analizar las diferencias encontradas entre el Grupo Control y el Grupo HIPEC, respecto a las variables pre, intra y postoperatorias, morbilidad, intervalo libre de enfermedad y supervivencia.

De los 128 pacientes que forman parte de la presente tesis doctoral con el diagnóstico de CP de origen ovárico y peritoneal primario, 60 pacientes constituyeron el Grupo Control y 68 pacientes el Grupo HIPEC.

Las pacientes del Grupo Control fueron intervenidas mediante cirugía citorreductora en el periodo comprendido desde enero 1998 a diciembre de 2007. Las 68 pacientes restantes, pertenecientes al segundo grupo, fueron intervenidas en el periodo comprendido desde el 1 Enero de 2008 hasta el 31 julio de 2011 por la unidad de Carcinomatosis Peritoneal, siendo sometidas a cirugía radical con procedimientos de peritonectomía y se les administró HIPEC. Todos los procedimientos, en ambos grupos, se llevaron a cabo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

#### 4.2.1 VARIABLES PREOPERATORIAS.

Las variables preoperatorias quedan reflejadas en la [Tabla 35](#).

##### 4.2.1.1 EDAD.

La edad media de las pacientes incluidas en el Grupo Control fue de  $57,23 \pm 11,95$  años, siendo su mediana 56,50 años (23-77 años). En el Grupo HIPEC la edad media fue de  $56,28 \pm 10,90$  años y la mediana 56 años (25-95 años), sin hallarse diferencias significativas entre ambos grupos.

##### 4.2.1.2 COMORBILIDAD PREOPERATORIA.

La mayoría de las pacientes de ambos grupos no padecían comorbilidades graves, un detalle de las principales comorbilidades de ambos grupos quedan reflejadas en la [Tabla 34](#). En el Grupo Control 28 pacientes (47%) y 30 pacientes (44%) del Grupo HIPEC, presentaron antecedentes de interés, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ([Tabla 34](#)).

[Tabla 34](#). Distribución de las pacientes de la serie en función de la presencia o no de enfermedades concomitantes.

COMORBILIDADES PREOPERATORIA	Grupo Control	Grupo HIPEC
NINGUNA	33(55%)	38(55%)
HTA AISLADA	14(23%)	13(19%)
DM AISLADA	2(3%)	5(7%)
DM + HTA	2(3%)	5(7%)
OTRA NEOPLASIA	2(3%)	0(0%)
HIPOTIROIDISMO	1(2%)	2(3%)
HTA + OBESIDAD + OTRA NEOPLASIA	2(3%)	1(2%)
ASMA EXTRÍNSECO	0	1(2%)
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA LEVE	0	1(2%)
HTA + ACXFA	1(2%)	1(2%)
HTA+CARDIOPATIA ISQUEMICA.	1(2%)	0
HTA + DM + OBESIDAD	1(2%)	1(2%)

### 4.2.1.3 HISTORIA ONCOLÓGICA.

**4.2.1.3.1. TIPO DE TUMOR:** del Grupo Control, 60 pacientes (100%) padecían un cáncer de ovario mientras que en el Grupo HIPEC, 59 pacientes (86%) presentaban un cáncer de ovario y 9 pacientes (10%) se intervinieron por un carcinoma peritoneal primario siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) como puede verse en la [Tabla 35](#).

**4.2.1.3.2. INDICACIÓN DE LA CIRUGÍA:** la cirugía se realizó en el Grupo Control de forma primaria, en 24 pacientes (40%) y como cirugía de intervalo en 36 pacientes (60%). En el Grupo HIPEC la cirugía se realizó de forma primaria en 26 pacientes (38%) y como intervalo en 42 pacientes (62%), no habiendo diferencias significativas entre ambos grupos ([Tabla 35](#)).

**4.2.1.3.3. CIRUGÍA PREVIA:** en el Grupo Control, 2 pacientes (3%) presentaban una cirugía previa (bien laparoscópica para diagnóstico-estadificación, bien laparotomía exploradora con toma de biopsias sin maniobras de citorreducción). En el Grupo HIPEC fueron sometidas a cirugía previa 17 pacientes (25%) con una mediana de 1 cirugía previa (rango: 0-5), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), como puede observarse en la [Tabla 35](#).

**4.2.1.3.4. ESTADIO FIGO:** cincuenta y dos pacientes (87%) del Grupo Control y 61 pacientes (90%) del Grupo HIPEC, fueron diagnosticadas en el estadio III de la FIGO, frente a 8 (13%) pacientes del Grupo Control y 7 (10%) del Grupo HIPEC que se diagnosticaron en el estadio IV de la FIGO, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ([Tabla 35](#)).

#### 4.2.1.3.5. QUIMIOTERAPIA PREVIA.

- Respecto a la quimioterapia preoperatoria, ésta fue administrada en 36 pacientes (60%) del Grupo Control y a 42 pacientes (62%) del Grupo HIPEC. El número medio de ciclos de las pacientes del Grupo Control fue  $3,68 \pm 3,08$  ciclos de quimioterapia, con una mediana de 6 (0-8) ciclos, en el Grupo HIPEC fue de  $3,32 \pm 2,81$

ciclos de quimioterapia, con una mediana de 4 (0-8) ciclos. En aquellos casos en los que se administró quimioterapia preoperatoria el tiempo medio desde la finalización de la quimioterapia hasta la cirugía fue en el Grupo Control de  $6,33 \pm 1,1$  semanas, con una mediana de 1 (4-8) semana y en el Grupo HIPEC de  $5,6 \pm 1,17$  semanas, con una mediana de 5 semanas (4-8 sem.).

#### **4.2.1.4 ANALITICA PREOPERATORIA.**

Entre los parámetros registrados preoperatoriamente no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a cifras de Creatinina, Hemoglobina, Plaquetas y Polimorfonucleares Neutrófilos. Sin embargo la Actividad de protrombina que en el Grupo Control tuvo una media de  $90,53 \pm 12,81$  y en el Grupo HIPEC de  $94,19 \pm 8,76$  si resultó esta diferencia estadísticamente significativa ( **$p < 0,05$** ) aunque no tuvo significación clínica en nuestras pacientes. En cuanto a los Marcadores tumorales recogidos, en el Grupo Control la media del CA-125 fue de  $923,54 \pm 2514,48$ . En el Grupo HIPEC, el CA-125 tuvo una media de  $382,12 \pm 759,01$ , no siendo esta diferencia estadísticamente significativa, como se ve en la [Tabla 35](#).

#### **4.2.1.5 ESTUDIO PREANESTÉSICO.**

Analizando el riesgo anestésico preoperatorio de las pacientes de ambos grupos, mediante la escala ASA, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. En el Grupo Control 49 pacientes (82%) pertenecían a la categoría de leve- moderado riesgo anestésico y 11 (18%) pacientes se hallaban dentro de la categoría ASA III. En el Grupo HIPEC, 51(75%) pacientes pertenecían a las categorías de ASA I-II, y 17(25%) fueron catalogados como de riesgo anestésico moderado-grave ([Tabla 35](#)).

Tabla 35. Resumen de las variables preoperatorias analizadas entre Grupos.

VARIABLES PREOPERATORIAS	Grupo Control (n=60)	Grupo HIPEC (n=68)	P
<b>EDAD (años, mediana y rango)</b>	56,50(23–77)	56(25–95)	NS
<b>COMORBILIDAD PREVIA</b>			NS
NO	32(53%)	38(56%)	
SI	28(47%)	30(44%)	
<b>TIPO DE TUMOR</b>			<b>&lt;0,01</b>
OVARIO	60 (100%)	59 (86%)	
PERITONEO	0 (0%)	9 (10%)	
<b>CIRUGIA</b>			NS
PRIMARIA	24 (40%)	26 (38%)	
INTERVALO	36 (60%)	42 (62%)	
<b>CIRUGIA PREVIA</b>			<b>&lt;0,001</b>
NO	58(97%)	51(75%)	
SI	2(3%)	17(25%)	
<b>ESTADIO FIGO</b>			NS
III	52(87%)	61(90%)	
IV	8(13%)	7(10%)	
<b>ANALITICA PREOPERATORIA</b>			
CREATININA	0,7607±,16168	0,7938±,17596	NS
HEMOGLOBINA	11,79±1,382	11,96±1,058	NS
PLAQUETAS	277883,33±	262705,88±	NS
PMN	7086,82±2423,823	6804,71±2163,034	NS
ACTIVIDAD PROTROMBINA	<b>90,53±12,816</b>	<b>94,19±8,746</b>	<b>&lt;0,05</b>
CA-125	923,54±2514,487	382,12±759,009	NS
<b>ASA-AGRUPADO</b>			NS
I-II	49(82%)	51(75%)	
III	11(18%)	17(25%)	

## 4.2.2 VARIABLES INTRAOPERATORIAS.

Las diferencias entre grupos respecto a las variables intraoperatorias quedan reflejadas en la Tabla 36.

En el Grupo HIPEC, respecto al Grupo Control, se realizaron un mayor número de anastomosis digestivas, 34(50%) vs 12(20%); mayor número de peritonectomías parietales, 64(94%) vs 7(12%) y mayor número de procedimientos en el compartimento supramesocólico, 30(44%) vs 3(5%), incluyendo estos la peritonectomía diafragmática (35 vs 3%), esplenectomía (12 vs 2%), glissonectomía (12 vs 0%) y colecistectomía (6 vs 0%).

Un resumen de los procedimientos quirúrgicos realizados durante el acto operatorio queda reflejado en la Tabla 36.

**4.2.2.1.PCI:** la extensión de la enfermedad peritoneal según la valoración intraoperatoria del índice de Carcinomatosis Peritoneal (PCI), tuvo en el Grupo Control una media de 9,63 con una desviación estándar de 6,35 y una mediana de 8 (rango: 3-36). En el Grupo HIPEC, la media del PCI fue de 12,56 con una desviación estándar de 7,90 y una mediana de 10 (3-36) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (**p<0,01**). Se intervinieron pacientes con enfermedad peritoneal más avanzada en el grupo HIPEC, como se puede ver en la proporción de pacientes que presentaron un PCI > 20(18% vs 3%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (**p <0,05**), como se puede observar en la Tabla 36.

### 4.2.2.2. PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS:

**4.2.2.2.1.ANASTOMOSIS DIGESTIVAS:** Fue precisa la realización de resecciones de intestino grueso en 15 pacientes (25%) del Grupo Control y 23 pacientes (34%) del Grupo HIPEC, siendo el recto-sigma la porción más frecuentemente resecada en ambos grupos (22%). Se observó que en el Grupo HIPEC la resección de recto se realizó en mayor número de ocasiones asociado al sigma que en Grupo Control, 15 y 2 respectivamente, la resección de colon no resultó ser una diferencia

estadísticamente significativa entre Grupos. Las anastomosis digestivas se realizaron en 12 pacientes (20%) del Grupo Control y 34 pacientes (50%) del Grupo HIPEC, resultando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ). En 2 pacientes del Grupo HIPEC se indicó, tras una anastomosis colorrectal baja, una ileostomía de protección de la misma y 3 pacientes del Grupo Control y 1 del Grupo HIPEC, precisaron de una colostomía terminal definitiva. La realización de Ostomías de cualquier tipo no representó una diferencia estadísticamente significativa entre grupos.

**4.2.2.2.2. PERITONECTOMIA PARIETAL:** La pelvipéritonectomía se realizó en 64 pacientes (94%) del Grupo HIPEC, incluyendo en la misma el útero, ambos anejos y el fondo de saco de Douglas, mientras que en el Grupo Control, se realizó la peritonectomía parietal en 7 pacientes (12%) de las 60 pacientes de este grupo, extirpando únicamente aquella parte del peritoneo parietal afecta, esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

**4.2.2.2.3. CIRUGÍA SOBRE EL COMPARTIMENTO SUPRAMESOCÓLICO:** 3 pacientes (5%) del Grupo Control y 30 pacientes (44%) del Grupo HIPEC, 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) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). El área que más frecuentemente precisó cirugía de citorreducción fue el diafragma, la peritonectomía se realizó en 2 pacientes (3%) en el Grupo Control y 24 pacientes (35%) en el Grupo HIPEC, resultado esta diferencia entre los dos grupos estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Se realizó esplenectomía en 1 paciente (2%) del Grupo Control y 8 pacientes (12%) del Grupo HIPEC, resultando esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ); la Colecistectomía y la extirpación total o parcial de la cápsula de Glisson fueron

procedimientos que no se realizaron en el grupo Control y si en el Grupo HIPEC, efectuándose en 4 pacientes (6%) y 8 pacientes (12%) respectivamente. Sólo la Glissonectomía resultó ser una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,01$ ), como se puede ver en la Tabla 36.

**4.2.2.2.4. RESECCIÓN DE URETER/VEJIGA:** 2 pacientes (3%) del Grupo Control y 2 pacientes (3%) del Grupo HIPEC precisaron algún tipo de cirugía sobre el uréter-vejiga de la orina, no resultando significativa la diferencia entre grupos.

**4.2.2.2.5. LINFADENECTOMÍA:** 8 pacientes (13%) del Grupo Control y 17 pacientes (25%) del Grupo HIPEC, fueron sometidas a algún tipo de linfadenectomía, no resultando esta diferencia estadísticamente significativa. A 3 pacientes del Grupo Control y 11 del Grupo HIPEC se le realizó una linfadenectomía pélvica, a 4 pacientes del Grupo Control y 6 pacientes del Grupo HIPEC se les realizó linfadenectomía pélvica y paraaórtica y sólo en 1 paciente del Grupo Control se realizó linfadenectomía del hilio hepático.

**4.2.2.3. GRADO DE CITORREDUCCION:** en 35 pacientes (58%) del Grupo Control y 52 pacientes (76%) del Grupo HIPEC la cirugía fue completa, sin residuo tumoral objetivable, considerándose estas como cirugía CC-0. En 25 pacientes (42%) del Grupo Control y 16 pacientes (24%) del Grupo HIPEC, 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. Ésta diferencia resultó ser estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

**4.2.2.4. NECESIDADES TRANSFUSIONALES DURANTE LA CIRUGÍA:** Fue necesaria la trasfusión de al menos un concentrado de hematíes durante la cirugía o en las primeras 24 horas en 27 pacientes (45%) del Grupo Control y 41 pacientes (60%) del Grupo HIPEC.

**4.2.2.5. TIEMPO OPERATORIO:** La duración media de la citorreducción, en el Grupo Control fue de 146,25 minutos con una desviación típica de 54,25 minutos y una mediana de 140 minutos (rango: 60-345), mientras que el Grupo HIPEC, en el que se incluyó el tiempo de la fase de HIPEC en las pacientes en las se completó el procedimiento completo, fue de 379,63 minutos, con una desviación típica de 91,02 minutos y una mediana de 380 minutos (rango: 240-610 minutos). Ninguna paciente del Grupo Control superó los 360 minutos de tiempo operatorio y si lo hicieron 35 pacientes (51%) del Grupo HIPEC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

**4.2.2.6. FÁRMACOS UTILIZADOS DURANTE LA HIPEC:** en el Grupo HIPEC se utilizó paclitaxel durante la fase de HIPEC en todas las pacientes excepto en 2 de ellas, por haber desarrollado durante la quimioterapia sistémica previa alergias puras al Taxol. En estas 2 pacientes se utilizó como citostático el Cisplatino a dosis de 75 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal.

Tabla 36. Resumen de las diferencias respecto al manejo intraoperatorio entre ambos grupos

VARIABLES INTROOPERATORIAS	Grupo Control (n=60)	Grupo HIPEC (n=68)	P
<b>PCI</b>	9,63±6,35* 8(3-36)**	12,56±7,9* 10(3-36)**	<0.01
<b>PCI-AGRUPADO</b>			
<10	34(57%)	33(48%)	NS
10-20	24(40%)	23(34%)	NS
>20	2(3%)	12(18%)	<0,05
<b>PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS</b>			
Anastomosis digestiva	12(20%)	34(50%)	<0.001
Peritonectomía parietal	7(12%)	64(94%)	<0.001
Resección de I.Grueso			
Ostomías	15(25%)	23(34%)	NS
Linfadenectomía	3(5%)	4(6%)	NS
Pélvica	8(13%)	17(25%)	NS
Pélvica y Paraaórtica	3(5%)	11(16%)	
Supramesocólico	4(7%)	6(9%)	
Peritonectomía diafragmática/resección	3 (5%)	30(44%)	<0.001
Esplenectomía	2 (3%)	24(35%)	<0.001
Glissonectomía	1 (2%)	8(12%)	<0.05
Colecistectomía	0 (0%)	8(12%)	<0.01
	0 (0%)	4(6%)	NS
<b>CITORREDUCCION</b>			<0,05
CC0	35(58%)	52 (76%)	
CC1	25(42%)	16 (24%)	
<b>TRANSFUSIONSANGUINEA</b>			NS
NO	33(55%)	27(40%)	
SI	27(45%)	41(60%)	
<b>TIEMPO OPERATORIO (MIN.)***</b>	<b>140±(60-345)</b>	<b>380(240-610)***</b>	<0.001
<b>TIEMPO-AGRUPADO (MIN.)***</b>			<0,001
≤270	57(95%)	9(13%)***	
>270	3(5%)	59(87%)***	
>360	0	35(51%)***	<0,001

PCI.\* media± desviación típica, \*\* mediana (rango), \*\*\* incluyendo la fase HIPEC

### 4.2.3 VARIABLES POSTOPERATORIAS.

Las diferencias entre grupos respecto a las variables postoperatorias quedan reflejadas en la [Tabla 37](#).

**4.2.3.1. ESTANCIA GLOBAL:** La estancia hospitalaria media fue en el Grupo Control de 12,59 días con una desviación típica de 7,45 días y una mediana de 10 días (3-30). En el Grupo HIPEC la media de estancia fue 7,51 días con una desviación típica de 3,83 días y una mediana de 6 días (3-25). La estancia global de las pacientes, desde su ingreso hasta el alta hospitalaria resultó ser una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre ambos grupos. En estos días de ingreso hospitalario, se incluyó la estancia en la Unidad de Reanimación (REA) de nuestro hospital cuya estancia media fue en el Grupo Control de 1,62 días con una desviación típica de 1,95 días y una mediana de 0,5 días (0-5 días). En el Grupo HIPEC la estancia en REA tuvo una media de 1,12 días con una desviación típica de 0,44 días y una mediana de 1 día (1-4). Una representación gráfica sobre los días de estancia hospitalaria queda reflejada en la [Figura 41](#).

**4.2.3.2. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS:** la Morbilidad relacionada con el proceso (incluyendo las complicaciones desde el Grado I al Grado IV), afectó en el Grupo Control a 14 pacientes (23%) y a 19 pacientes (28%) del Grupo HIPEC. En el Grupo Control, 6 fueron de grado leve (grado I-II) y 8 complicaciones (13%) fueron etiquetadas como graves (grado III-IV). Las complicaciones más frecuentes del Grupo Control fueron las gastrointestinales, en 5 pacientes (8%), siendo el íleo paralítico la más frecuente, en 3 de las mismas (5%). Tres pacientes desarrollaron un derrame pleural (5%), siendo ésta la única complicación respiratoria. Una paciente desarrolló complicaciones hemorrágicas y otra paciente complicaciones infecciosas. Cuatro pacientes (7%) desarrollaron complicaciones grado IV, siendo precisa para su resolución la reintervención quirúrgica. De éstas, una paciente fue reintervenida por hemoperitoneo y 3 pacientes por evisceración. La [Tabla 38](#) muestra un resumen del tipo de complicaciones y grado de severidad de las mismas en las pacientes incluidas en el Grupo Control.

En el Grupo HIPEC, 12 complicaciones fueron de grado leve (grado I-II) y 8 complicaciones fueron etiquetadas como graves (grado III-IV). Las complicaciones más frecuentes del Grupo HIPEC fueron las gastrointestinales, en 8 pacientes (12%), siendo el íleo paralítico la más frecuente, en 5 pacientes (7%). Cuatro pacientes desarrollaron algún tipo de complicación respiratoria (6%), siendo la más frecuente el derrame pleural, en 3 pacientes (4%), asociándose a la cirugía de citorreducción del diafragma. Cinco pacientes (7%) desarrollaron complicaciones hemorrágicas y 2 pacientes (3%) desarrollaron complicaciones infecciosas. Una paciente presentó una complicación hematológica, neutropenia severa, tras la HIPEC con cisplatino. Tres pacientes (4%) desarrollaron complicaciones grado IV, siendo precisa para su resolución la reintervención quirúrgica. De éstas, 2 pacientes (3%) fueron reintervenidas por hemoperitoneo y una paciente por dehiscencia de sutura de la anastomosis colorrectal. Una paciente precisó drenaje radiológico tras reingreso por presentar tras el alta un absceso intraabdominal. La [Tabla 39](#) muestra un resumen del tipo de complicaciones y grado de severidad de las pacientes incluidas en el Grupo HIPEC. Una representación grafica de la gravedad de las complicaciones queda reflejada en la [Figura 42](#).

De todas estas complicaciones solo resultó estadísticamente significativa la diferencia relacionada con el cierre de la pared abdominal (**p<0,05**).

Analizando la diferencia de las complicaciones graves (Grado III-IV) entre ambos grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ([Tabla 37](#)).

Tabla 37: Resumen de las variables postoperatorias analizadas entre Grupos.

VARIABLES POSTOPERATORIAS	Grupo Control (n=60)	Grupo HIPEC (n=68)	p
<b>ESTANCIA GLOBAL(DÍAS)*</b>	10(3-30)	6(3-25)	<0.001
<b>MORBILIDAD I-IV</b>	14(23%)	19(28%)	NS
RESPIRATORIAS	3(5%)	4(6%)	NS
DIGESTIVAS	5(8%)	8(12%)	NS
INFECCIOSAS	1(2%)	2(3%)	NS
HEMORRAGICAS	1(2%)	5(7%)	NS
FALLO SUTURA PARED ABDOMINAL	3(5%)	0(0%)	<b>&lt;0,05</b>
<b>MORBILIDAD III-IV</b>	7(12%)	8(12%)	NS
<b>REINTERVENCION (IV)</b>	5(8%)	3(4%)	NS
<b>GRADO DIFERENCIACIÓN</b>			NS
BIEN DIFERENCIADO	7(12%)	20(29%)	
MODERADAMENTE DIFERENCIADO	22(37%)	19(28%)	
INDIFERENCIADO	31(51%)	29(43%)	
<b>GRADO DIF-AGRUPADO</b>			NS
BIEN-MODERADAMENTE	29(48%)	39(57%)	
INDIFERENCIADO	31(52%)	29(43%)	
<b>GANGLIOS</b>			NS
NO	48(80%)	48(71%)	
SI	12(20%)	20(29%)	
<b>RECIDIVA POSTQUIRURGICA</b>	50(83%)	26(38%)	<b>&lt;0,001</b>
RECIDIVA AL AÑO	25(42%)	17(25%)	<b>&lt;0,05</b>
RECIDIVA A LOS 2 AÑOS	38(63%)	25(37%)	<b>&lt;0,01</b>
RECIDIVA A LOS 3 AÑOS	47(78%)	25(37%)	<b>&lt;0,001</b>
RECIDIVA A LOS 5 AÑOS	50(83%)	26(38%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>LUGAR RECIDIVA</b>			
PERITONEAL PURA	27(45%)	14(20%)	NS
GANGLIONAR	3(5%)	1(1%)	NS
A DISTANCIA	7(12%)	1(1%)	NS
PERITONEAL Y A DISTANCIA	8(13%)	11(16%)	NS

\* mediana y rango

Tabla 38. Tipo y gravedad de las complicaciones del Grupo Control. Se incluyen aquí las pacientes que precisaron reingreso hospitalario (\*) en los primeros 30 días desde la intervención.

COMPLICACIONES GRUPO CONTROL	GRADO SEGÚN NCI-CTCAE 3.0			
	I-II	III	IV	TOTAL
<b>HEMATOLÓGICAS</b>				
Neutropenia	-	-	-	<b>0</b>
Trombopenia	-	-	-	
<b>GASTROINTESTINALES</b>				
Diarrea	-	-	-	
Íleo paralítico	3	-	-	<b>5</b>
Dehiscencia anastomótica(fistula)	-	2	-	
Dehiscencia del muñón rectal	-	-	-	
<b>HEMORRÁGICAS</b>				
Sangrado autolimitado	-	-	-	
Hematoma pared abdominal	-	-	-	<b>1</b>
Hemoperitoneo	-	-	1	
Hemorragia digestiva alta	-	-	-	
<b>INFECCIOSAS</b>				
Herida quirúrgica	1	-	-	<b>1</b>
Absceso intraabdominal	-	-	-	
<b>RESPIRATORIAS</b>				
Distress respiratorio	-	-	-	
Derrame pleural	2	1	-	<b>3</b>
Hidroneumotórax	-	-	-	
Relajación diafragmática	-	-	-	
<b>URINARIAS</b>				
Fístula urinaria	-	-	-	<b>1</b>
Atrapamiento ureteral		1		
<b>CIERRE PARED (evisceración)</b>	-	-	3	<b>3</b>
<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>14</b>

Tabla 39. Tipo y gravedad de las complicaciones del Grupo HIPEC. Se incluyen aquí las pacientes que precisaron reingreso hospitalario (\*) en los primeros 30 días desde la intervención.

COMPLICACIONES GRUPO	GRADO SEGÚN NCI-CTCAE 3.0			
	I-II	III	IV	TOTAL
<b>HEMATOLÓGICAS</b>				
Neutropenia	1	-	-	<b>1</b>
Trombopenia	-	-	-	
<b>GASTROINTESTINALES</b>				
Diarrea	1	-	-	
Íleo paralítico	5	-	-	<b>8</b>
Dehiscencia anastomótica(fistula)	-	-	1	
Dehiscencia del muñón rectal	1	-	-	
<b>HEMORRÁGICAS</b>				
Sangrado autolimitado	2	-	-	
Hematoma pared abdominal	-	-	-	<b>5</b>
Hemoperitoneo	-	-	2	
Hemorragia digestiva alta	-	1	-	
<b>INFECCIOSAS</b>				
Herida quirúrgica	1		-	<b>2</b>
Absceso intraabdominal	-	1		
<b>RESPIRATORIAS</b>				
Distress respiratorio	-	-	-	
Derrame pleural	-	3	-	<b>4</b>
Hidroneumotórax	-	-	-	
Relajación diafragmática	1	-	-	
<b>URINARIAS</b>				
Fístula urinaria	-	-	-	<b>0</b>
Atrapamiento ureteral	-	-	-	
<b>CIERRE PARED (evisceración)</b>	-	-	-	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>20</b>

Figura 41. Diferencias entre Grupos respecto a la estancia postoperatoria.

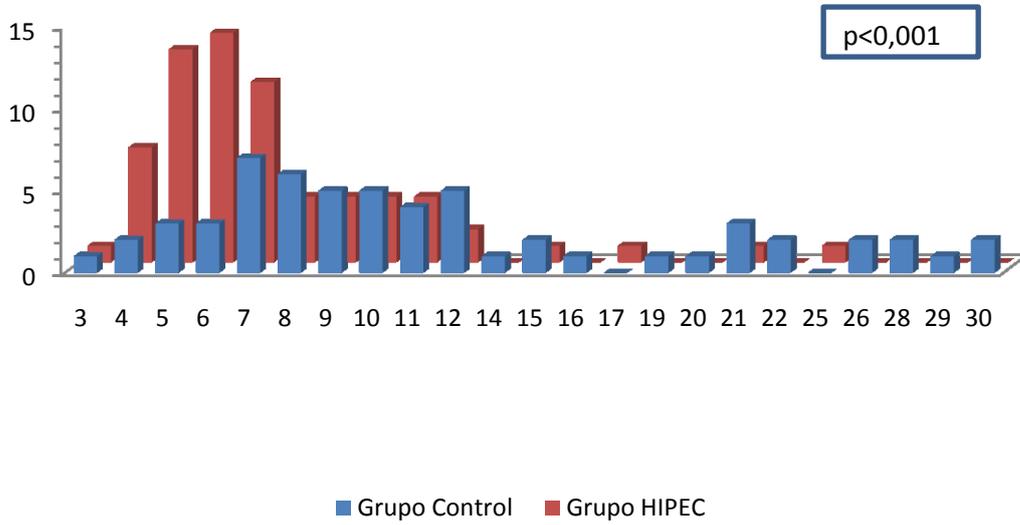
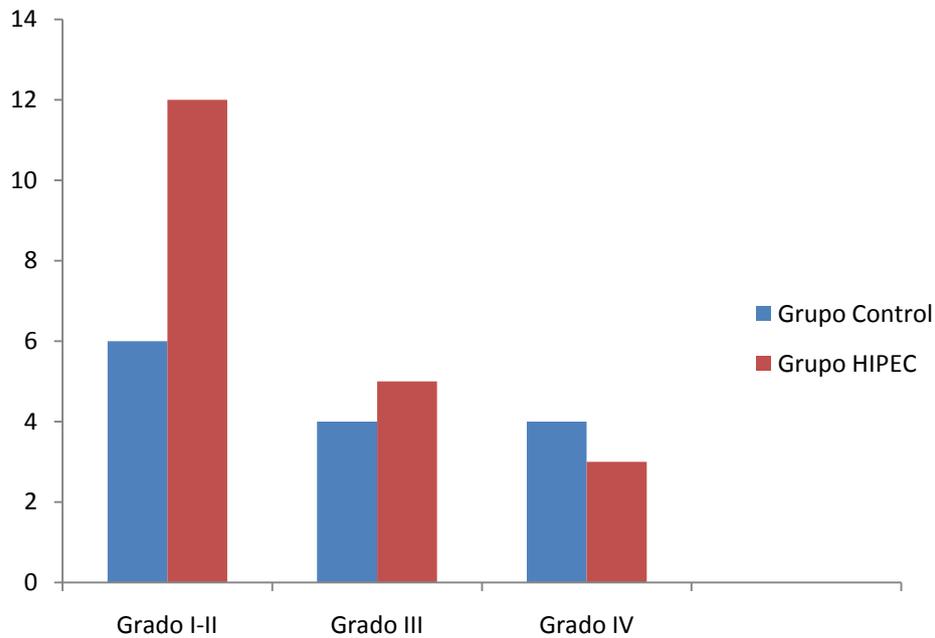


Figura 42. Gravedad de las complicaciones presentadas en ambos grupos.



**4.2.3.3. NECESIDAD DE REINGRESO HOSPITALARIO EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS TRAS LA INTERVENCIÓN:** dos pacientes del Grupo Control precisaron reingreso hospitalario, una por un derrame pleural que precisó ser drenado con tubo de tórax y otra por dehiscencia que precisó de drenaje radiológico. De las 3 pacientes que precisaron reingreso hospitalario del Grupo HIPEC, 1 de ellas fue por colección intraabdominal residual, 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.

**4.2.3.4. REINTERVENCIÓN:** precisaron ser reintervenidas debido a una complicación postquirúrgica 5 pacientes (8%) del Grupo Control y 3 pacientes (4%) del Grupo HIPEC, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

**4.2.3.5. GRADO DE DIFERENCIACIÓN:** en el Grupo Control, 29 pacientes (48%) presentaron tumores bien-moderadamente diferenciados y 31 pacientes (52%), tumores indiferenciados. En el Grupo HIPEC, 39 pacientes (57%) presentaron tumores bien-moderadamente diferenciados y 29 pacientes (43%) fueron informados como tumores escasamente diferenciados o indiferenciados (Tabla 37). En el grado de diferenciación tumoral no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos

**4.2.3.6. PRESENCIA DE ADENOPATÍAS PATOLÓGICAS:** la presencia de adenopatías patológicas se obtuvo en 32 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).

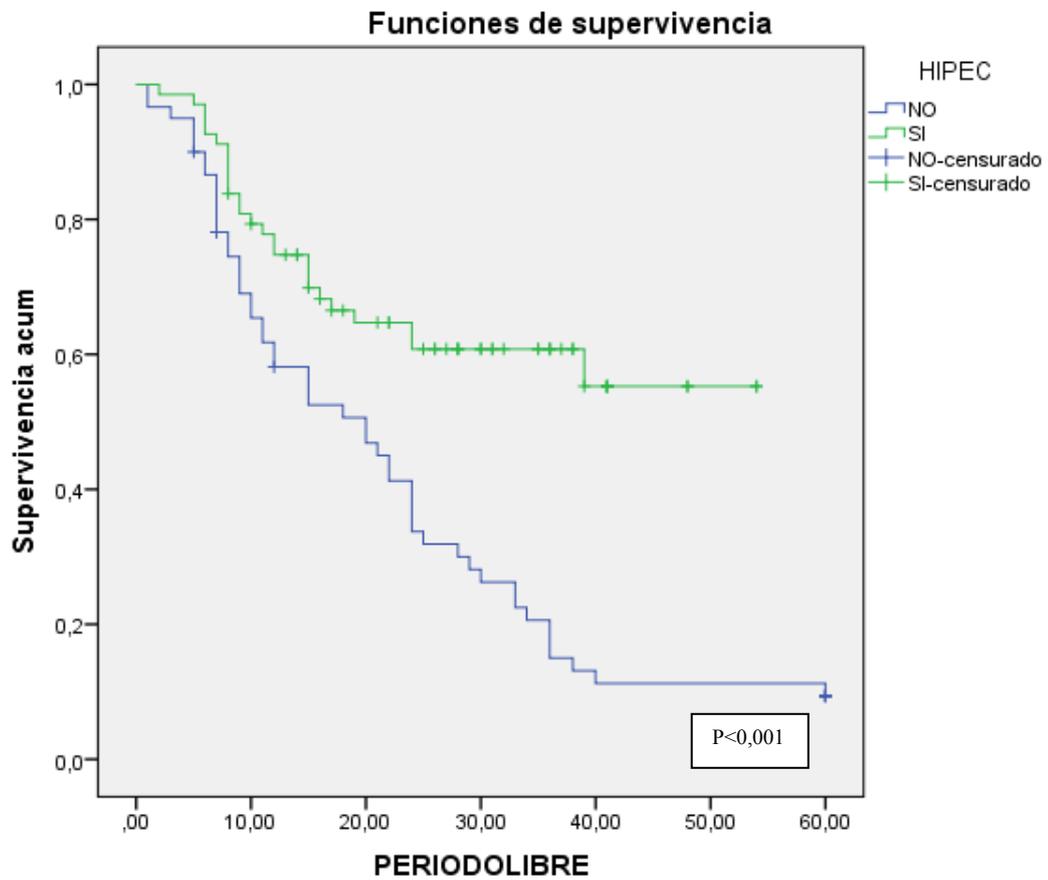
Tras el análisis de la pieza quirúrgica por Anatomía Patológica, se hallaron ganglios infiltrados por el tumor en 12 pacientes (20%) del Grupo Control y 20 pacientes (29%) del Grupo HIPEC no siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa (Tabla 37).

**4.2.3.7. RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD:** globalmente presentaron recidiva de la enfermedad tras la cirugía, 50 (83%) pacientes del Grupo Control y 26 (38%) pacientes del Grupo HIPEC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ). También resultaron estadísticamente significativas las diferencias entre grupos de recidiva al año ( $p<0,05$ ), los dos años ( $p<0,01$ ), los tres años ( $p<0,001$ ) y los 5 años ( $p<0,001$ ) como puede verse en la [Tabla 37](#).

**4.2.3.7.1. LOCALIZACIÓN DE LA RECURRENCIA:** de las 50 pacientes en las que se había detectado recidiva en el Grupo Control, en 27 de las mismas ésta había sido exclusivamente peritoneal, en 3 pacientes exclusivamente ganglionar, en otras 7 pacientes la recidiva había sido a distancia, y en 8 pacientes además de la recaída peritoneal de la enfermedad, habían desarrollado enfermedad a distancia. En el Grupo HIPEC, de las 26 pacientes con recidiva, 14 presentaron recidiva peritoneal, 1 paciente recidiva ganglionar, 1 paciente recidivó a distancia y 11 pacientes presentaron recidiva peritoneal y a distancia. Ninguno de los diferentes lugares de aparición de la recidiva presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

**4.2.3.7.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD:** respecto a la supervivencia libre de enfermedad alcanzada por las pacientes del Grupo Control, a los 1,2 y 3 años fue del 58%, 34% y 15% respectivamente, con una mediana de 20 meses (IC95%: 10,99-29,01 meses). En el Grupo HIPEC la supervivencia libre de enfermedad al año, a los 2 y a los 3 fue del 75%, 61% y 61% respectivamente, al cierre de la base no se había alcanzado la mediana del intervalo libre de enfermedad para este Grupo. Una representación gráfica de la supervivencia libre de enfermedad queda reflejada en [la Figura 43](#).

Figura 43. Supervivencia libre de enfermedad.



#### 4.2.3.8. MORTALIDAD RELACIONADA CON EL PROCEDIMIENTO: No hubo mortalidad derivada del procedimiento

#### 4.2.4. RESUMEN DE LAS PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS.

A continuación vamos a resumir esquemáticamente las principales variables en las que se han encontrado diferencias entre ambos Grupos.

Al analizar las variables preoperatorias entre ambos grupos, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características de las pacientes (edad, comorbilidades, ASA...) lo que nos sugiere que los Grupos de pacientes son homogéneos.

Tras el análisis de las variables asociadas a la fase intraoperatoria, encontramos como diferencias estadísticamente significativas:

- **PCI**, con una media de 12,56 (GRUPO HIPEC) vs 9,63(GRUPO CONTROL), con una  $p < 0,01$ .
- **PCI > 20**, doce (GRUPO HIPEC) vs 2 (GRUPO CONTROL) pacientes presentaron PCI < 20, con una  $p > 0,05$ .
- **Anastomosis Digestiva:** fueron precisas 34 (GRUPO HIPEC) vs 12(GRUPO CONTROL) anastomosis, con una  $p < 0,001$ .
- **Peritonectomía Parietal:** se realizó en 64(GRUPO HIPEC) vs 7(GRUPO CONTROL) pacientes, con una  $p < 0,001$ .
- **Procedimientos en el compartimento supramesocólico:** se realizaron en 30(GRUPO HIPEC) vs 3(GRUPO CONTROL) pacientes en el grupo Control con una  $p < 0,001$ .
- **Peritonectomía diafragmática:** en 30(GRUPO HIPEC) vs 3(GRUPO CONTROL) pacientes, con una  $p < 0,001$ ;
- **Esplenectomía:** en 8(GRUPO HIPEC) vs 1(GRUPO CONTROL) paciente, con una  $p < 0,05$ .
- **Glissonectomía:** en 8(GRUPO HIPEC) vs 0(GRUPO CONTROL) con una  $p < 0,01$ .

- **Citorreducción Completa (CC-0):** conseguida en 52(GRUPO HIPEC) vs 35(GRUPO CONTROL) pacientes con una  $p < 0,05$ .
- **Tiempo quirúrgico > 270 minutos:** en 59 (GRUPO HIPEC) vs 3(GRUPO CONTROL) pacientes, con una  $p < 0,001$ , precisando 35(GRUPO HIPEC) vs 0(GRUPO CONTROL) un tiempo quirúrgico > 360 minutos con una  $p < 0,001$ .

En cuanto a las variables postoperatorias, observamos diferencias entre Grupos:

- **Estancia hospitalaria:** la mediana de estancia fue de 6(GRUPO HIPEC) vs 10(GRUPO CONTROL) días, con una  $p < 0,001$ .
- **Complicaciones:** 3(GRUPO HIPEC) vs 0(GRUPO CONTROL) pacientes presentaron fallo de sutura de la pared, que precisó reintervención, siendo la  $p < 0,05$ .
- **Recidiva postquirúrgica:** 50 (GRUPO HIPEC) vs 26(GRUPO CONTROL), con una  $p < 0,001$ .
- **Recidiva 1 año:**  $p < 0,035$ .
- **Recidiva 2 años:**  $p < 0,002$ .
- **Recidiva 3 años:**  $p < 0,001$ .



### **4.3 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES CON CITORREDUCCIÓN COMPLETA.**



En un intento de realizar un contraste de la hipótesis central sobre la que se fundamenta el tratamiento de la HIPEC, analizamos al subgrupo de pacientes con citorreducción completa, sin residuo tumoral macroscópico (CC-0). Un total de 87 pacientes de las 128 de la serie, formaron parte del presente análisis, 35(40%) pertenecían al Grupo Control y 52 de ellas (60%) pertenecían al Grupo HIPEC y por lo tanto fueron tratadas después de enero de 2008 administrándoles HIPEC tras la citorreducción completa de su enfermedad. Un resumen de las principales variables de la serie está reflejado en la [Tabla 40](#).

[Tabla 40](#). Pacientes y características del tumor.

VARIABLES	Grupo Control (n=35)	Grupo HIPEC (n=52)	p
<b>EDAD (mediana en años)</b>	57	57	N.S
<b>COMORBILIDAD PREVIA</b>			N.S
NO	17 (49%)	26 (50%)	
SI	18 (51%)	26 (50%)	
<b>CIRUGIA</b>			N.S
PRIMARIA	20 (57%)	23 (44%)	
INTERVALO	15 (43%)	29 (56%)	
<b>ESTADIO FIGO INICIAL</b>			N.S
III-C	29 (83%)	47 (90%)	
IV	6 (17%)	5 (10%)	
<b>ANALITICA PREOPERATORIA</b>			
CREATININA	0.73±0.15	0.79±0.17	N.S
HEMOGLOBINA	11.8±1.4	11.9±1.1	N.S
PLAQUETAS	279000±105218	265384±104892	N.S
PLAQUETAS	279000±105218	265384±104892	N.S
CA-125 (media±)	1102±1108	942±766	N.S
<b>ASA</b>			N.S
I	7 (20%)	4 (8%)	
II	22 (63%)	34 (65%)	
III	6 (17%)	14 (27%)	
<b>GRADO DIFERENCIACIÓN</b>			N.S
BIEN DIFERENCIADO	4 (11%)	15 (29%)	
MODERADAMENTE DIFERENCIADO	12 (34%)	17 (33%)	
INDIFERENCIADO	19 (55%)	20 (38%)	

La mediana de edad las pacientes de la serie fue de 57 años (rango: 29-79 años). Setenta y seis pacientes (87%) habían sido diagnosticadas de un cáncer de ovario en estadio IIIC y las restantes 11 en estadio IV. No existieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable preoperatoria considerada entre las pacientes tratadas con HIPEC frente a las no tratadas.

El grado de extensión intraperitoneal de la enfermedad (PCI) fue superior entre las pacientes tratadas con HIPEC (6 vs 9,  $p<0.01$ ). Respecto a las maniobras quirúrgicas necesarias para alcanzar una citorreducción completa de la enfermedad, la cirugía del compartimento supramesocólico (6% vs 33%,  $p<0.01$ ) y dentro de ella la peritonectomía diafragmática (3% vs 25%,  $p<0.01$ ), la resección del peritoneo parietal (8% vs 92%,  $p<0.001$ ) y la resección intestinal con anastomosis digestiva (20% vs 42%,  $p<0.05$ ) fueron procedimientos realizados con mayor frecuencia en las pacientes tratadas con HIPEC (Tabla 41).

**Tabla 41.** Hallazgos operatorios y procedimientos quirúrgicos practicados

HALLAZGOS OPERATORIOS	Grupo Control (n=35)	Grupo HIPEC (n=52)	p
<b>PCI (mediana)</b>	6 (3-16)	9 (3-26)	<b>&lt;0,01</b>
<b>PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS</b>			
Supramesocólico	2 (6%)	17 (33%)	<b>&lt;0,01</b>
Peritonectomía diafragmática	1 (3%)	13 (25%)	<b>&lt;0,01</b>
Esplenectomía	1 (3%)	4 (8%)	N.S
Resección de cápsula de Glisson	0	2 (4%)	N.S
Colecistectomía	0	2 (4%)	N.S
Linfadenectomía	3 (8%)	12 (23%)	N.S
Anastomosis digestiva	7 (20%)	22 (42%)	<b>&lt;0,05</b>
Resección de I.Gruoso	9 (26%)	13 (25%)	N.S
Ostomías	1 (3%)	3 (6%)	N.S
Resección uréter-vejiga	2 (6%)	2 (4%)	N.S
Resección del peritoneo parietal	3 (8%)	48 (92%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TRANSFUSIONSANGUINEA</b>			N.S
NO	21 (60%)	25 (48%)	
SI	14 (40%)	27 (52%)	
<b>TIEMPO OPERATORIO (MIN.)*</b>	148.8±55.7	360.8±75.9	<b>&lt;0,05</b>
<b>TIEMPO-AGRUPADO (MIN.)*</b>			
≤270	33 (94%)	7 (14%)	<b>&lt;0,001</b>
>270	2 (6%)	45 (86%)	
>360	0	24 (46%)	<b>&lt;0,001</b>

\*INCLUYENDO LA FASE DE HIPEC

Tras el análisis univariante de los factores relacionados con la aparición de recidiva de la enfermedad durante el seguimiento, fueron factores asociados con un menor intervalo libre de enfermedad: la realización de una anastomosis digestiva ( $p<0,01$ ), el tiempo quirúrgico superior a 270 minutos ( $p<0,01$ ), la presencia de tumores pobremente diferenciados ( $p<0,05$ ) y el no haber recibido tratamiento con HIPEC (Grupo Control) tras la citorreducción ( $p<0,05$ ).

Tras el análisis multivariante de los factores detectados en el análisis univariante (Tabla 42), no haber sido tratadas con HIPEC tras la citorreducción (HR: 8,77, IC95%: 2,76-14,42,  $p<0,01$ ) y la presencia de tumores con histologías indiferenciadas (HR: 1,98, IC95%: 1,45-8,56,  $p<0,05$ ) fueron factores independientes asociados con un menor intervalo libre de enfermedad. (Tabla42)

Tabla 42. Análisis multivariante de los factores relacionados con un mayor riesgo de recidiva (menor supervivencia libre de enfermedad) en las pacientes de la serie.

FACTOR PRONÓSTICO DE RECIDIVA	ODDS RATIO	IC 95%	p
	(OR)		
<b>HIPEC</b>			<b>&lt;0,01</b>
NO	<b>8,77</b>	<b>2,76-14.42</b>	
SI	<b>1</b>		
<b>TUMORES INDIFERENCIADOS</b>			<b>&lt;0,05</b>
NO	<b>1</b>		
SI	<b>1,98</b>	<b>1,45-8,56</b>	
<b>ANASTOMOSIS DIGESTIVA</b>			0,142
NO	1		
SI	2,255	0,762-6,675	
<b>TIEMPO QUIRÚRGICO &gt;270 (min)</b>			0,673
NO	1		
SI	0,692	0,125-3,828	

No se alcanzó la mediana de supervivencia libre de enfermedad en las pacientes tratadas con HIPEC (Grupo HIPEC) en el momento del cierre de la base de datos para su análisis. El análisis de las recurrencias demostró una ventaja significativa del tratamiento con HIPEC frente a la citorreducción aislada (Grupo Control). La supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años fue del 66% y 18% en las pacientes del Grupo Control (media:  $26,7 \pm 3,2$ , IC95%: 20.4-32.9 meses) y del 81% y 63% en las pacientes con HIPEC (media:  $39,1 \pm 2,9$ , IC95%: 33.3-44.8 meses) ( $p < 0,01$ ) (Figura 45).

Teniendo en cuenta las variables independientes tras el análisis multivariante, la administración de HIPEC no modificó los resultados de supervivencia respecto al intervalo libre de enfermedad en aquellas pacientes con tumores indiferenciados (Figura 45), pero sí en tumores con histologías más favorables, lo que nos hace pensar que la HIPEC es eficaz para enfermedad microscópica aunque la biología tiene un papel más que relevante en el pronóstico de estas pacientes.

Figura 45. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de ovario IIC-IV tras citorreducción completa.

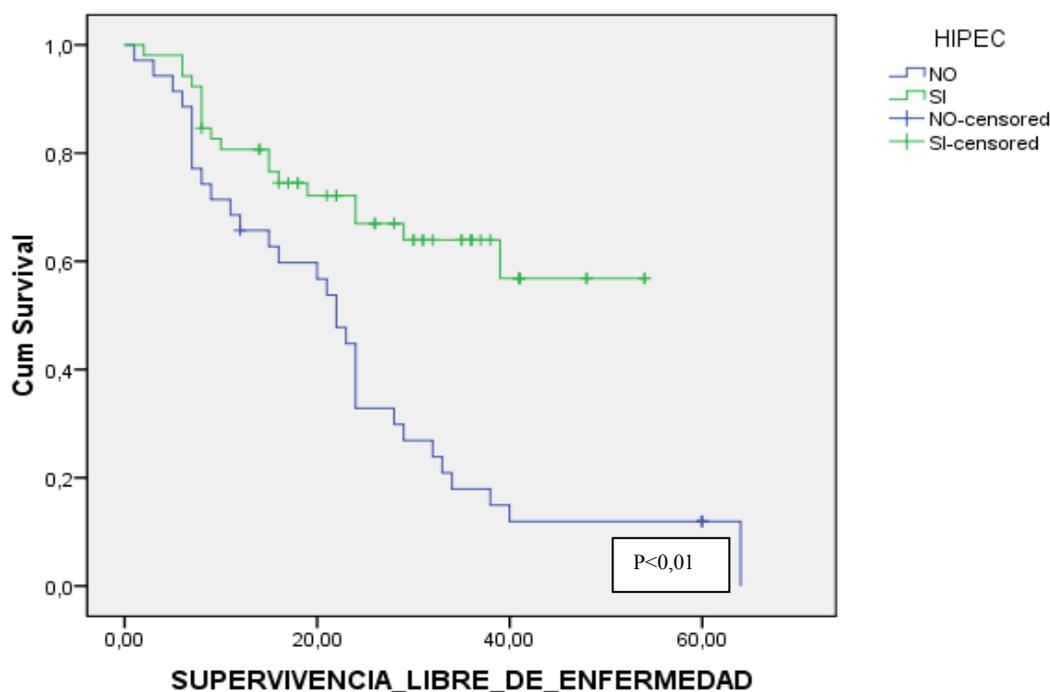
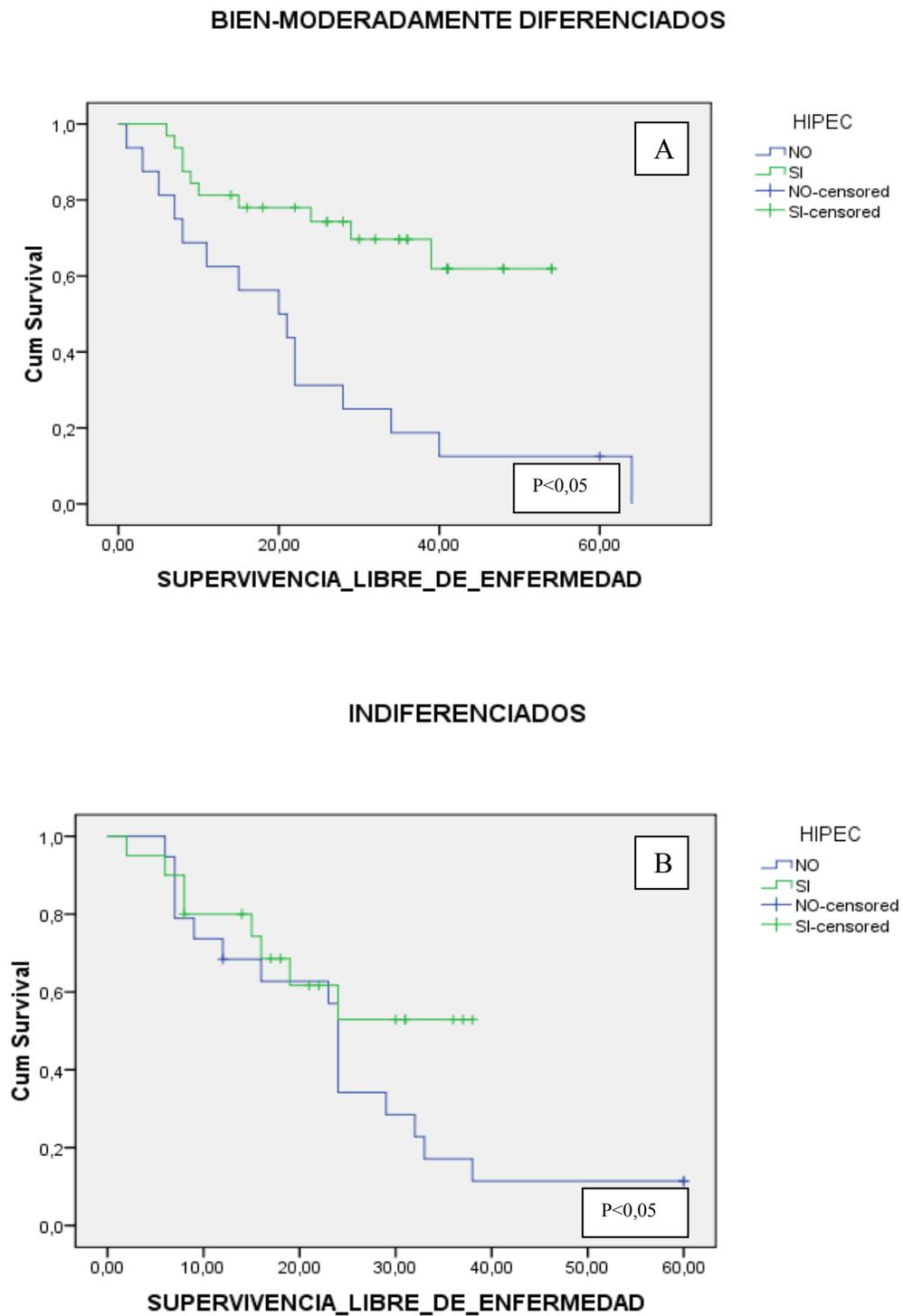


Figura 46. Impacto sobre la supervivencia libre de enfermedad de la administración de HIPEC en función del grado de diferenciación tumoral (A: tumores bien-moderadamente diferenciados, B: tumores indiferenciados).





## **5 DISCUSIÓN.**



## **5.1 DE LOS RESULTADOS GLOBALES DE LA SERIE.**



### 5.1.1 MORBIMORTALIDAD.

El cáncer epitelial de ovario (EOC) es la segunda causa de muerte por cáncer ginecológico<sup>11</sup>. Las tasas de curación son bajas porque la mayoría de los pacientes son diagnosticados con la enfermedad avanzada. El tratamiento está fundamentado en la cirugía citorreductora y quimioterapia basada en platino.

El pronóstico individual de la paciente con EOC depende fundamentalmente del estadio FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia)<sup>96,325</sup> y de la capacidad de realizar cirugía citorreductora óptima<sup>114,115,116,404</sup>. Globalmente 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%. La tasa de mortalidad relacionada con el procedimiento se sitúa entre el 0-12%<sup>240,247,251,253 - 256,258,260,261-272,274,286</sup>.

En nuestra serie global de pacientes se detectaron 34 complicaciones (27%) postoperatorias relacionadas con el procedimiento quirúrgico, 18(14%) fueron de grado leve (grado I-II), siendo el íleo paralítico la complicación más frecuentemente detectada, en 8 pacientes (6%), seguida del derrame pleural en 6 pacientes (5%). Dieciséis complicaciones (12%) fueron etiquetadas como graves (grado III-IV). Las complicaciones grado IV se presentaron en 7 pacientes (5%), siendo preciso para su resolución la reintervención quirúrgica, en 3 pacientes (2%) por hemoperitoneo, en 3 pacientes (2%) por evisceración y en una paciente por dehiscencia de la anastomosis (Tabla 21, página 183).

Para evitar estas complicaciones, es fundamental una buena selección de los pacientes. Esta evaluación no sólo debe estimar el riesgo peri y postoperatorio, sino también intentar predecir la probabilidad de enfermedad residual extensa<sup>405</sup>. Recientemente Aletti<sup>405</sup> identificó un subgrupo de pacientes con cáncer de ovario avanzado, que se caracterizaban por la alta diseminación inicial del tumor, la mala situación basal o el mal estado nutricional y la edad  $\geq 75$  años. En estas pacientes el alto esfuerzo quirúrgico para lograr enfermedad residual mínima se asoció con una morbilidad del 63,6% y el beneficio en la supervivencia fue muy limitado, deduciendo así que en determinados pacientes de alto riesgo la cirugía podría evitarse o incluso

retrasarse con el objetivo de mejorar sus condiciones preoperatorias (nutrición, comorbilidades...) <sup>406,407</sup>.

El temor a unas elevadas tasas de morbimortalidad, puede motivar la toma de decisiones erróneas respecto a cuan agresiva debe ser la cirugía, Chi et al. demostró que la realización de extensos procedimientos quirúrgicos no se tradujo en un aumento significativo de la morbimortalidad y sí en un aumento del porcentaje de citorreducciones óptimas <sup>408,409</sup>.

En este mismo sentido y tratando de reducir las complicaciones, el ensayo EORTC ha demostrado, con independencia del aspecto pronóstico en términos de supervivencia, una menor tasa de complicaciones en aquellos pacientes sometidos a QT adyuvante frente a los que se realizaba cirugía primaria <sup>153</sup> dejando abierta la cuestión de si es preferible inicialmente la cirugía o la neoadyuvancia <sup>410</sup>. La utilización de QT previa tampoco está exenta de complicaciones, fundamentalmente sistémicas de tipo hematológico o alérgico. Sin embargo, en nuestra serie, las pacientes tratadas con QT neoadyuvante no desarrollaron más complicaciones postoperatorias que aquellas sometidas a una cirugía primaria <sup>150</sup> (p=NS, Tablas 24 y 27, pág. 195 y 199).

A la morbimortalidad derivada del procedimiento quirúrgico, en las pacientes tratadas en el segundo grupo, debe tenerse en cuenta el tratamiento HIPEC añadido. Globalmente en este escenario clínico (CRS+HIPEC), la tasa de complicaciones asociadas a la realización de procedimiento de peritonectomía y HIPEC en carcinomatosis de origen ovárico se sitúa entre el 0-10%, con una morbilidad Grado I-II del 10-50% y de grado III-IV del 7-40% <sup>254,255,256,258,260,261,262,263,274,265,272,411</sup>.

Entre las complicaciones descritas en la literatura en pacientes con CP ovárica tratadas mediante CRS+HIPEC se encuentran: el íleo paralítico postoperatorio <sup>240,253,254,256,265,286</sup>, la dehiscencia anastomótica <sup>255,260</sup>, la hemorragia <sup>247,270,271,274</sup>, las complicaciones infecciosas <sup>263,264,267</sup> y el derrame pleural <sup>262,268</sup>. En nuestra serie, encontramos una tasa de complicaciones en el rango inferior a las descritas en la literatura. Además, 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 <sup>251,253-256,258,260-272,274</sup>.

Tradicionalmente en espera de un ensayo fase III, algunos grupos han considerado que la morbi-mortalidad de la HIPEC puede ser asumida como una alternativa terapéutica en desarrollo<sup>412</sup>.

Otro aspecto a tener en cuenta es el de la experiencia acumulada para el tratamiento de pacientes con CP mediante CRS+HIPEC. La curva de aprendizaje es un factor crucial en la obtención de tasas ajustadas de morbilidad postoperatoria<sup>413</sup>. Smeenk et al<sup>414</sup>, 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 al<sup>415</sup> 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 al<sup>416</sup>, 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. Recientemente, Kusamura et al. demostró que la morbilidad grados III-V, las tasas de citorreducciones incompletas y la puesta en marcha de un aprendizaje tutorizado por grupos especializados, consiguió reducir el número de casos necesarios para obtener una correcta curva de aprendizaje con adecuada radicalidad y aceptable seguridad para el paciente<sup>417,418</sup>.

Los **FACTORES IMPLICADOS EN LA PRESENCIA DE COMPLICACIONES** van a ser de muy distinta índole. Diversos factores analizados en la literatura se han relacionado con la aparición de complicaciones tales como: la extensión de la cirugía, el número de procedimientos de peritonectomía, incluyendo la peritonectomía diafragmática<sup>415,419,420,421,422</sup>, el número de resecciones viscerales<sup>422,423,424</sup>, el número de anastomosis digestivas realizadas<sup>422,425,426</sup>, la realización de una citorreducción incompleta<sup>424-426</sup>, la edad<sup>424</sup>, la dosis del agente citostático utilizado<sup>419</sup>, la realización de una anastomosis primaria de colon<sup>422,427</sup>, el sexo<sup>428</sup>, la temperatura intraabdominal alcanzada durante la fase de HIPEC<sup>428</sup> y la transfusión peroperatoria<sup>425</sup>.

Uno de los factores que ha demostrado estar relacionado con la aparición de complicaciones postoperatorias, es la necesidad de **TRANSFUSIÓN SANGUINEA PEROPERATORIA**. En nuestra experiencia la transfusión sanguínea fue un factor relacionado con la aparición de complicaciones ( $p < 0.001$ ). Siendo un factor que se mostró en el análisis multivariante como independiente en el desarrollo global de complicaciones (Tabla 26, página 198, OR: 2.86; IC: 1.52-5.39:  $p < 0,01$ ) así como en la aparición de complicaciones graves (Tabla 29, página 202, OR=4,07, IC 95%=1,09-15,30;  $p < 0,05$ ). Verwaal et al.<sup>425</sup> comunicó una tasa de morbilidad postoperatoria del 100% en aquellos pacientes con pérdidas hemáticas cuantiosas (>5 litros) durante la cirugía. Abu-Rustum et al.<sup>429</sup> Mostró que los pacientes con cáncer de ovario avanzado, trompa de Falopio, o cáncer peritoneal primario, que requerían una transfusión después de la citorreducción primaria, tenían un riesgo mayor de desarrollar una trombosis venosa y / o embolia pulmonar comparado con los no transfundidos.

La anemia preoperatoria, ha sido descrita como factor de riesgo independiente para precisar transfusión durante la cirugía<sup>430</sup>. La presencia de anemia no es infrecuente en pacientes oncológicos que han sido tratados con quimioterapia sistémica<sup>431,432</sup>, su corrección ha demostrado disminuir las necesidades intraoperatorias de transfusión<sup>433,434,435</sup>. 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 transfusión sanguínea intraoperatoria, menores tasas de morbimortalidad postoperatorias y mejores resultados respecto a la supervivencia<sup>436</sup>. No obstante, este método tiene como principal inconveniente el alto coste económico asociado al fármaco<sup>437</sup>.

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 transfundidos<sup>438,439</sup>.

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. Un estudio de seguimiento realizado por Black et al.<sup>440</sup>, sin embargo, muestra que las transfusiones de sangre no tienen un efecto adverso en la supervivencia global.

En nuestra serie la carga tumoral objetivada durante la laparotomía y cuantificada mediante el **PCI**, supuso un factor asociado al desarrollo de complicaciones en general (I-IV) y de complicaciones graves (III-IV). Las pacientes con un PCI mayor de 9 presentaron más complicaciones en general y complicaciones graves que las pacientes con PCI igual o menor de 9. En el análisis multivariante el PCI mayor de 9 resultó ser un factor que se asoció de forma independiente a la presencia global de complicaciones (Tabla 26, página 198, OR: 3,26; IC: 1.11-10.86: **p<0,05**) y de complicaciones graves (Tabla 29, página 202, OR: 3,67; IC: 1,80-7,46, **p< 0,05**).

No existe un consenso respecto al valor del PCI a partir del cual se pueda predecir un riesgo aumentado de complicaciones en el postoperatorio, siendo éste variable según las publicaciones<sup>419,441,442,443,444</sup>. El trabajo de Chua et al<sup>442</sup> 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 al<sup>443</sup> 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. 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<sup>419,441, 442,443</sup> Saxena et al<sup>445</sup> 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.

Una publicación previa de nuestro grupo señaló que el PCI >12 y la necesidad de realizar anastomosis digestivas, como los dos factores independientes en el análisis multivariante asociados a la presencia de complicaciones mayores<sup>446</sup>.

La relación entre el PCI con el grado de extensión de la cirugía (**CITORREDUCCIÓN**) ha sido ampliamente referido en la literatura<sup>419-422,424,428,441, 442,447,448,449,450,451</sup>. La necesidad, de realizar procedimientos extensos de citorreducción, determina un efecto sumatorio respecto a la aparición de morbilidad postoperatoria, ocasionado por el mayor número de gestos quirúrgicos que es preciso realizar, las mayores pérdidas hemáticas y a la prolongación de los tiempos quirúrgicos. Sin embargo, aunque el grado de extensión de la cirugía es evidente que ocasiona más morbilidad, no está claro que esté relacionado con el grado de mortalidad y existe suficiente evidencia acerca del beneficio sobre la supervivencia al conseguir una citorreducción óptima o subóptima<sup>114,116,313,452</sup>.

El porcentaje de pacientes en los que se consigue una citorreducción óptima varía ampliamente en la literatura del 15% a 85 %<sup>116</sup>. Hasta no hace mucho tiempo estas cifras de citorreducción en numerosas instituciones han sido notablemente inferiores al 50%<sup>453</sup>, no formando parte de los procedimientos realizados las actuaciones sobre el compartimento supramesocólico, por lo que la existencia de gran cantidad de tumor afectando diafragma, hígado o bazo era considerada como irresecable y el paciente recibía una cirugía subóptima. En el año 2001 Chi propone un cambio de concepto en el tratamiento de estas pacientes en un intento de mejorar las cifras de citorreducciones óptimas y propone la ampliación de los esfuerzos quirúrgicos mediante la incorporación de extensa cirugía abdominal superior incluyendo: peritonectomía diafragmática, esplenectomía, pancreatocistomía distal, resección parcial hepática, colecistectomía o resección de tumor de la porta hepatis en todos los casos en que se consideras necesario para lograr la citorreducción óptima. Este cambio de actitud ha traído consigo un aumento de la tasa de citorreducción primaria óptima sin aumentar las tasas de complicaciones mayores o la duración de la estancia hospitalaria<sup>454</sup>. Nuestro grupo, asumió en 2008 este cambio de mentalidad con la puesta en marcha de cirugías

más radicales para conseguir mayores tasas de citorreducción óptima, no por ello incrementándose las tasas de morbimortalidad respecto al control histórico (Grupo Control).

La necesidad de realizar cirugía en el compartimento supramesocólico, especialmente sobre el diafragma, varía en la literatura de un 10 a 100%, la resección intestinal de 20 a 100%, la esplenectomía del 1 a 33%, la pancreatectomía distal del 0 a 11%, la resección parcial hepática de 0 a 16% y la colecistectomía del 2 a 20%<sup>114, 132, 408, 454, 455, 456, 457, 458</sup>. Magtibay et al.<sup>126</sup> analizó las complicaciones postoperatorias de 112 pacientes que fueron sometidos a esplenectomía como parte de la cirugía citorreductora, informando de complicaciones incluidos los eventos tromboembólicos (8%), infecciones de la herida (6,3%), neumonía postoperatoria (4,5%) y sepsis (4,5%). Eisenkop et al.<sup>459</sup> también examinaron una cohorte de 49 pacientes que requirieron esplenectomía y la tasa de complicaciones en estos pacientes no era sustancialmente diferente de la tasa de complicaciones en un grupo similar de pacientes que se sometieron a citorreducción óptima, pero no requirió esplenectomía. Kehoe et al.<sup>460</sup> comunicó un 23% de fístulas pancreáticas en una serie de 17 pacientes que se sometieron a pancreatectomía distal con esplenectomía durante la cirugía citorreductora primaria, aunque la duración de la hospitalización de los pacientes con una fístula pancreática se incrementó, el tratamiento postoperatorio con quimioterapia no se retrasó para ninguno de estos pacientes. Sin embargo no es posible encontrar estudios contundentes que comparen cirugía ultraradical frente a la cirugía estándar en mujeres con cáncer de ovario avanzado y carcinomatosis, si bien, los existentes parecen mostrar que la cirugía ultraradical puede dar lugar a una mejor supervivencia con cifras controladas de morbimortalidad<sup>461</sup>.

La realización de **ANASTOMOSIS DIGESTIVAS** tras resecciones intestinales, se ha relacionado con la aparición de complicaciones en el postoperatorio tras citorreducción<sup>462, 463, 464, 465, 466, 467</sup>. La extensión de la enfermedad a las vísceras pélvicas vecinas conlleva en muchas ocasiones la necesidad de resección rectosigmoidea para lograr citorreducción óptima. La técnica de resección en bloque de la enfermedad pélvica, incluyendo el rectosigma adyacente y peritoneo pélvico con anastomosis primaria presenta una aceptable morbilidad asociada. Las pacientes con cáncer de ovario a menudo llevan asociada importante cirugía concomitante que incluye

múltiples resecciones de órganos, con tiempos de cirugía más largos, mayor pérdida de sangre y necesidad de hemoderivados a pesar de esto se han reportado bajas tasas de fugas anastomóticas que oscilan entre el 0-4%<sup>462,463,464,468,469,470,471,472</sup>.

Gusani et al<sup>426</sup> comunicó que la realización de anastomosis digestivas añadía un riesgo de 2,2 veces mayor, por cada anastomosis realizada, para desarrollar complicaciones grado III ó IV. Chua et al<sup>442</sup> 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<sup>424,447</sup>, o más de 3 anastomosis digestivas<sup>419</sup> han sido correlacionadas con un mayor riesgo de morbilidad postoperatoria.

En nuestra serie, fue precisa la realización de resecciones intestinales en 38 pacientes (30%), siendo el recto-sigma la porción más frecuentemente resecada en 17 pacientes (13%) y el haber precisado una anastomosis durante la cirugía se asocio a la aparición de complicaciones en general (Tabla 25, pág. 197, **p< 0,05**) aunque no se confirmó en el análisis multivariante.

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 Sugarbaker 1, 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<sup>425,473</sup>, 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.

En nuestra serie la realización de anastomosis digestivas (Tabla 25, pág. 197, **p< 0,05**), concretamente tras resecciones de colon (**p<0,05**), fueron factores que se

relacionaron con la aparición de complicaciones en el análisis univariante pero no en el multivariante.

La dehiscencia de la anastomosis es una de las complicaciones más temidas después de una resección colónica. La tasa de dehiscencias anastomóticas descritas en el procedimiento de HIPEC, se sitúa entre el 3 y el 15%. La fuga anastomótica se asocia con morbilidad considerable, incluyendo deterioro funcional general a largo plazo<sup>474</sup> y aumento de la mortalidad<sup>475,476,477</sup>. Varios estudios han encontrado que el tiempo quirúrgico prolongado y la transfusión de sangre fueron factores importantes asociados con la fuga anastomótica<sup>466,478</sup>. Otros datos indirectos avalan que la HIPEC no afecta significativamente a la tasa de dehiscencias anastomóticas<sup>479,480</sup>. En nuestra serie se presentó la dehiscencia anastomótica solamente en 3 pacientes, cifra en el límite bajo de las descritas en la literatura.

La realización o no de ostomías digestivas proximales para proteger dichas anastomosis también es un aspecto controvertido. Debemos tener en cuenta que la realización de estomas derivativas, especialmente la ileostomía de protección, no está exenta de morbilidad<sup>481</sup>, siendo posible la aparición de desórdenes hidroelectrolíticos como consecuencia de las pérdidas digestivas o de morbilidad asociada tras cierre de la misma. El concepto de ostomías de protección ha variado con el paso del tiempo y se inició cuando la Resección Anterior Baja (RAB) para el carcinoma rectal se hizo popular, en la década de los años cuarenta, la colostomía transversa, estaba recomendada en todos los casos<sup>482</sup>. Aunque una ostomía de protección no se ha demostrado que prevenga la fuga anastomótica<sup>477,483</sup> se ha demostrado que reduce la morbilidad<sup>477,483,484</sup> y mortalidad<sup>475</sup> asociadas a esta complicación. La decisión de crear una protección con ileostomía se hace a menudo mediante la evaluación del riesgo del paciente y de los factores predictivos de fuga anastomótica, fundamentalmente basados en las condiciones locales de la cirugía (distancia al margen, RT previa) o generales del paciente (paciente frágil, estado nutricional, esteroides<sup>484</sup>). El nivel de la anastomosis también es capaz de afectar la tasa de fugas anastomóticas<sup>477,485</sup>, encontrando fugas hasta en el 10% de las anastomosis bajas<sup>477,486</sup>. Verwaal et al<sup>425</sup> y Moran et al<sup>487</sup> 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 al<sup>450</sup> demostró que el único factor relacionado con la aparición de complicaciones era precisamente el haber realizado previamente un estoma derivativo de protección.

Las pacientes con cáncer de ovario que han experimentado RAB pueden tener diferentes factores de riesgo de dehiscencia anastomótica en comparación con pacientes con cáncer colorrectal, y la tasa más baja de fugas anastomóticas pueden ser directamente atribuibles al nivel de la anastomosis. Dado que el mesorrecto es generalmente seccionado en bloque con el cáncer de ovario, es probable que las anastomosis fueran al menos a 7-10 cm del margen anal, punto, que se considera que es lo suficientemente alto como para evitar de rutina el uso de una ileostomía en pacientes con cáncer rectal. Incluso en estudios en que los pacientes tenían ascitis de gran volumen (> 500 ml), la tasa de fuga anastomótica también había sido aceptablemente bajo 2,1-3,2%<sup>462,464,488</sup> lo que sugiere que las ileostomías pueden no ser necesarias de rutina para todos los pacientes y de hecho muchos autores han sugerido que la ileostomía debe reservarse para aquellos pacientes con anastomosis ultrabajas<sup>466,489</sup>. Nuestro grupo en este sentido, restringe el uso de ostomías temporales de protección de la anastomosis. En la presente serie, solamente en 2 pacientes (3%) con resección del rectosigma se indicó la presencia de una ostomía de protección, realizándose siempre en anastomosis bajas o ultrabajas.

Los estudios con tasas de citorreducción óptima superior al 50% generalmente incluyen un número sustancial de pacientes que se sometieron a una amplia gama de **PROCEDIMIENTOS EN EL COMPARTIMENTO SUPRAMESOCÓLICO** para alcanzar el estado óptimo residual<sup>490,491,492</sup>. La sucesiva introducción de procedimientos quirúrgicos más complejos como la cirugía del compartimento abdominal superior, aumentando el tiempo operatorio y la pérdida de sangre, viene asociado con un aumento del riesgo de complicaciones mayores<sup>409</sup>. La tasa de complicaciones mayores (grado III-V) en pacientes con cirugía en compartimento supramesocólico puede llegar a ser del 22%<sup>409</sup>, con una mortalidad del 1.4%. En nuestra serie, el análisis de los factores asociados a la aparición de complicaciones demostró en el estudio univariante, que la cirugía en compartimento supramesocólico se asoció significativamente (**p<0,01**) con la presencia de complicaciones, no mostrándose esta significación en el análisis multivariante. La tasa de complicaciones fue del 11%, y la de complicaciones mayores fue tan sólo del 4.7%.

Como ya hemos comentado, este cambio en el paradigma de abordaje de la cirugía en el cáncer de ovario avanzado ha supuesto la incorporación de extensos procedimientos quirúrgicos de máximo esfuerzo. Dentro de la cirugía del compartimento supramesocólico los **PROCEDIMIENTOS DE PERITONECTOMÍA DIAFRAGMÁTICA** son los más usuales. En nuestra serie estos procedimientos se relacionaron en el análisis univariante, con una mayor tasa de complicaciones postoperatorias (Tabla 25, pag.197,  $p<0.01$ ) pero este hallazgo no se confirmó en el análisis multivariante. La tasa global de complicaciones asociada al procedimiento fue de un 46%, de las que el 19% fueron complicaciones mayores, siendo la más frecuente el derrame pleural.

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<sup>120,129,130</sup>. 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 diafragma<sup>130</sup>. En nuestra serie el 20% (n= 26) de las pacientes precisó cirugía sobre el diafragma fundamentalmente sobre el diafragma derecho (86%).

La realización de peritonectomías diafragmáticas se ha relacionado con la aparición de complicaciones postoperatorias<sup>442</sup>. 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 profiláctico<sup>132</sup>. En nuestra experiencia, solamente 4 (15%) de las 26 pacientes que fueron sometidas a cirugía sobre el área diafragmática precisaron la colocación de un tubo de drenaje pleural. 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 fistulas pancreáticas<sup>441,448</sup>. En nuestra serie se han presentado 3 casos de hemoperitoneo que han precisado reintervención.

La **DURACIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO** se ha relacionado con la aparición de complicaciones en el postoperatorio. Con la incorporación de extensos procedimientos quirúrgicos las tasas de citorreducción óptima pueden incrementarse significativamente<sup>454</sup> Sin embargo, este aumento en las tasas de citorreducción óptima se asocia también con un aumento significativo en el tiempo operatorio, la pérdida de sangre, y el uso de hemoderivados.

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 al<sup>269</sup> 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 al<sup>423</sup> asoció un tiempo quirúrgico superior a 450 minutos con un PCI mayor de 20 como combinación predictiva de aplasia medular postoperatoria. En pacientes con pseudomixoma peritoneal, Saxena et al<sup>441</sup> 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 autor<sup>430</sup> un tiempo operatorio mayor de 9 horas como factor determinante de transfusión postoperatoria. Younan et al<sup>447</sup> 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 serie el tiempo operatorio no fue un factor determinante de morbilidad postoperatoria (Tabla 25, pág. 197) .Parece un contrasentido que con mayor tiempo operatorio no existan más complicaciones, pero a la vista de los resultados se puede comprobar que la mayor parte de los pacientes con tiempo reducido pertenecen a la primera parte de la serie en donde existía menos experiencia del equipo quirúrgico, la cirugía no era de máximo esfuerzo y no incluían el tiempo de la HIPEC puesto que no se realizaba en este grupo.

Otro de los factores implicados en la aparición de complicaciones en el postoperatorio es la presencia de **TOXICIDAD SISTÉMICA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE HIPEC**. Esta ha sido comunicada con una incidencia del 4

al 27%, y se presenta preferentemente entre las publicaciones que incluyen derivados del platino como fármaco utilizado durante la fase de HIPEC. En el estudio de Raspagliesi et al<sup>258</sup>, 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 al<sup>261</sup> 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 al<sup>269</sup>, la presencia de complicaciones hematológicas fue descrita como el efecto adverso más frecuente, con tasas del 32% aunque leves (grado II).

En nuestro trabajo, en todas las pacientes con HIPEC se utilizó Paclitaxel, excepto en 2 de ellas, por haber desarrollado durante la quimioterapia sistémica previa alergias puras al Taxol. En estas 2 pacientes se utilizó como citostático el Cisplatino a dosis de 75 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal. Solamente hemos detectado un caso de neutropenia severa ( $< 500$  neutrófilos) en una de las 2 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 68 pacientes de nuestra serie.

### 5.1.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

Parece fuera de toda duda el valor incontestable de la citorreducción en pacientes con EOC en estadio avanzado sobre la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG). En un reciente análisis de la Cochrane sobre las repercusiones de la enfermedad residual en la supervivencia en mujeres con cáncer de ovario avanzado, el riesgo de muerte fue de 2,2 (intervalo de confianza del 95 % [IC]: 1,9-2,54) para las mujeres con enfermedad residual < 1 cm al final de la cirugía, en comparación con mujeres sin enfermedad residual<sup>493</sup>. Por lo tanto, el objetivo de todo procedimiento de citorreducción debería ser el de alcanzar una citorreducción completa de la enfermedad.

El estudio multicéntrico francés <sup>494</sup> sobre 527 pacientes con cáncer de ovario estadios IIIC-IV tratadas con cirugía primaria o de intervalo, mostró una mediana de 17,9 meses de supervivencia libre de enfermedad dependiendo de la extensión de la cirugía. Con una citorreducción CC-0 en el 71% de los casos (74% tras neoadyuvancia y 65% tras cirugía primaria) llegaron a la conclusión que el factor más importante para prolongar la SLE o la SG fue el grado de citorreducción conseguido, mejorando los resultados en aquellos pacientes que habían recibido cirugía primaria sin QT neoadyuvante.

En el carcinoma de ovario avanzado, la vía intraperitoneal de forma adyuvante, ha demostrado su utilidad sobre la supervivencia en 4 extensos estudios prospectivos (GOG 252 aún pendiente de comunicar resultados) y randomizados conducidos por el GOG <sup>229-231,238,239</sup>. Sin embargo, esta modalidad de aplicación intraperitoneal de quimioterapia ha sido criticada por varios motivos. Entre ellos, el GOG104<sup>229</sup>, 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 114<sup>230</sup> utiliza las mismas drogas pero con diferentes dosis de platino en cada brazo y el estudio GOG 172<sup>231</sup> 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. La comparación de la terapia con carboplatino IV frente IP, que propone el GOG 252 será un hallazgo importante para futuras decisiones sobre el tratamiento de las pacientes. Mientras tanto parece ser evidente la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados, prospectivos y bien diseñados para poder considerar este procedimiento de quimioterapia intraperitoneal como una opción consolidada, 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 al<sup>256</sup> 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 117 pacientes con cáncer de ovario en estadios IC-III, 60 de los cuales habían sido tratados con HIPEC basado en carboplatino e interferón  $\alpha$ . En el mismo sentido los trabajos Bae et al<sup>261</sup>, y Muñoz-Casares et al<sup>285</sup> demuestran esta mejora en la supervivencia y supervivencia libre de enfermedad.

No obstante, los grupos que consideramos la utilización de HIPEC en carcinomatosis ovárica nos apoyamos en los excelentes resultados comunicados<sup>240,250-286</sup>, 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.

Fueron varios los **FACTORES QUE SE RELACIONARON CON LA SLE** dentro de nuestra serie. El **PERTENECER A LA PRIMERA MITAD DE LA SERIE** (Citorreducción, sin HIPEC) ha resultado ser uno de los factores pronósticos más importante relacionado con la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), resultando junto con la **INDICACION DE CIRUGIA** (Primaria-Intervalo), las únicas variables estadísticamente significativas en el análisis multivariante de los factores asociados a la aparición de recidivas ( Grupo HIPEC: OR: 0,38 ; IC:0,23-0,61,  $p>0,001$ , Cirugía Intervalo OR: 2,19; IC: 1,33-3,59,  $p<0,01$  Tabla 33, pág. 216).

Las pacientes con **CIRUGÍA PRIMARIA** presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1,3 y 5 años del 84%, 49% y 40% respectivamente, mientras que las pacientes sometidas a una cirugía de intervalo, con quimioterapia previa, presentaron una SLE a 1,3 y 5 años del 55%, 25% y 15% respectivamente ( $p < 0,001$ , Fig. 33, pág. 184) (Tabla 33, pág. 205). La **ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA** ha demostrado ser un factor independiente tras el análisis multivariante, relacionado con una menor SLE 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 fue considerada como irsecable en el momento del diagnóstico o la paciente fue diagnosticada con estadio inicial IV de la FIGO en los casos de enfermedad primaria o bien procedía de otro centro tratada previamente con quimioterapia, 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 desde metanálisis de Bristow y Chi<sup>151</sup> 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 grupos<sup>269</sup> bajo la premisa de favorecer una tasa mayor de citorreducción óptima<sup>152</sup>, con tasas menores de morbilidad postoperatorias relacionadas con una menor necesidad de resecciones viscerales y menores pérdidas hemáticas, así como una estancia postoperatoria menor. Sin embargo el estudio prospectivo y randomizado de Vergote et al<sup>153</sup> 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. En nuestra serie, el ser intervenidas de forma primaria, sin QT neoadyuvante, resultó ser un factor independiente en el análisis uni y multivariante, relacionado con una mayor SLE, lo que conceptualmente está más a favor del metanálisis de Bristow y Chi.

**EL PERTENECER A LA PRIMERA MITAD DE LA SERIE** (Citorreducción, sin HIPEC) ha resultado ser uno de los factores pronósticos más importante relacionado con la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE). La SLE en las pacientes del Grupo Control, a los 1,2 y 3 años fue del 58%, 34% y 15% respectivamente, con una mediana de 20 meses (IC95%: 10,99-29,01 meses). En el Grupo HIPEC la supervivencia libre de enfermedad al año, a los 2 y a los 3 fue del 75%, 61% y 61% respectivamente, al cierre de la base no se había alcanzado la mediana en el periodo libre de enfermedad para este Grupo, siendo la diferencia entre ambos Grupos estadísticamente significativa  $p < 0,001$ . (Fig. 36, pág. 208).

Así, en el análisis de nuestra serie comprobamos como los pacientes del Grupo HIPEC que habían recibido cirugía de máximo esfuerzo y HIPEC, presentaban una mayor SLE que los del Grupo Control, independientemente del PCI, de las anastomosis realizadas, de las resecciones de colon, de la presencia de ganglios y de la necesidad de transfusión.

El beneficio potencial de la combinación de CRS y HIPEC para el tratamiento de la EOC avanzado o recurrente ya ha sido sugerido dentro de series pequeñas incluyendo grupos heterogéneos. Los trabajos con HIPEC aportan cifras de SLE sin diferencias importantes respecto a los de citorreducción de máximo esfuerzo y sin diferencia a su vez entre los de HIPEC en EOC primario y recurrente.

Numerosos trabajos se han referido al efecto de la CRS con HIPEC en EOC avanzado. Ryu et al<sup>256</sup> informó de una serie de 57 pacientes con EOC avanzado cuya mediana de SLE fue de 26 meses y el análisis multivariante mostró HIPEC como un factor pronóstico independiente. Gori et al<sup>257</sup> y Reichman et al<sup>495</sup> informaron sobre 29 y 13 pacientes, respectivamente, con EOC avanzado, siendo la mediana de SLE fue de 15 y 11 meses respectivamente. Bae<sup>261</sup> publica una serie de 67 pacientes tratados con HIPEC (un grupo con Paclitaxel y otro con Carboplatino) y los compara con un grupo control de cirugía convencional sin HIPEC encontrando mejoría en la SLE en ambos grupos tratados con HIPEC respecto al grupo control tratado sin HIPEC ( $p < 0.003$ ).

Guardiola et al<sup>263</sup> publicó una serie de 47 pacientes con EOC primarios con una mediana de SLE 14 meses. Por último, Deraco et al<sup>272</sup> publicó un estudio multi-institucional de la fase II para evaluar el impacto del tratamiento de CRS + HIPEC en la

SLE y la SG en 26 mujeres con estadio avanzado III-IV de EOC, todas las pacientes incluidas se sometieron a CRS, seguido de HIPEC. Las pacientes fueron tratadas con quimioterapia sistémica adyuvante. Macroscópicamente la citorreducción completa se logró en el 57% de las pacientes, la SG a cinco años fue de 60,7% y la mediana de SLE fue de 30 meses.

Sin embargo la mayoría de publicaciones están realizadas sobre series de pacientes con EOC avanzado y recurrente. De Bree et al <sup>496</sup> y Chatzigeorgiou et al<sup>253</sup> informaron sobre 19 y 20 pacientes, respectivamente, con cáncer de ovario recurrente, encontrando una mediana de SLE de 26 y 21 meses, respectivamente. Zanon et al <sup>254</sup> describieron una cohorte de 19 pacientes con EOC recurrente e informaron de una mediana en SLE de 17 meses. Piso et al<sup>255</sup> informó de una serie de 19 pacientes con carcinomatosis peritoneal con EOC primario o recurrente, la mediana de SLE fue de 18 meses. Raspagliesi et al<sup>258</sup> y Rufián et al<sup>283</sup> publicaron dos series con 40 y 33 pacientes respectivamente, con EOC avanzado y recurrente siendo la mediana de SLE y la SG en el primer trabajo de 11 y 32 meses, y la mediana de SG en el segundo trabajo, en los pacientes de con citorreducción óptima (enfermedad residual <1 cm) de 48 y 66 meses respectivamente. Rufián comunicó una mediana de SG de 48 meses (38 meses en primario y 57 meses en recurrente). Helm et al <sup>411</sup> y, Cotte et al <sup>260</sup> publicaron una serie de 18 y 81 pacientes con recurrencia Helm et al <sup>411</sup> informaron de una mediana de 10 meses en SLE y Cotte et al <sup>260</sup> describió una mediana de SLE de 19 meses. Di Giorgio et al<sup>262</sup> publicaron datos sobre 47 pacientes con EOC avanzado y recurrente, informando de una mediana de SLE de 20 meses. Pavlov et al <sup>265</sup> describió 56 pacientes con una mediana de SLE y SG de 26 y 38 meses respectivamente. Bereder et al<sup>264</sup> publicaron la serie más amplia sobre 246 pacientes con EOC avanzado y recurrente, siendo su mediana de SLE de 13 meses. El estudio multicéntrico francés liderado por Bakrin <sup>282</sup> en EOC primario y recurrente muestra una mediana de SLE de 11.8 meses, las cifras de SLE a 1,3 y 5 años fueron 52%, 18% y 12% respectivamente. En un informe reciente del registro de HYPER-O la mediana de supervivencia global de 83 pacientes con enfermedad recurrente de todos los tipos fue del 23,5 meses <sup>324</sup> (donde el 85 % tenían carcinomatosis peritoneal generalizada y el 28,6 % eran platino resistentes).

A manera de resumen podríamos citar ante esta heterogeneidad de trabajos, el estudio de Chan <sup>237</sup> haciendo una revisión de 24 trabajos no randomizados sobre 1167

pacientes en el que reporta una mediana de SLE entre 13 y 56 meses en pacientes con EOC avanzado frente a 13-24 meses en pacientes con EOC recurrente.

Otros **FACTORES QUE SE RELACIONARON CON LA SLE** en el análisis univariante fueron, el ESTADIO FIGO INICIAL, el RIESGO ANESTÉSICO (ASA), la REALIZACION DE ANASTOMOSIS DIGESTIVAS, la realización de PROCEDIMIENTOS DE PERITONECTOMIA, el GRADO DE CITORREDUCCION y el GRADO DE DIFERENCIACION TUMORAL.

El **ESTADIO FIGO** al diagnóstico y la extensión de la enfermedad determina el grado de agresividad y duración del procedimiento quirúrgico<sup>408</sup>, condicionando mayores tasas de cirugías del compartimento supramesocólico, especialmente del diafragma, y mayores pérdidas sanguíneas. Realmente hay que subrayar el papel que la cuantificación de la extensión de la Carcinomatosis mediante el PCI tiene, pues en la mayoría de los ensayos que evaluaron la cirugía en cáncer de ovario primario o recurrente, la extensión de la enfermedad incluyendo carcinomatosis se clasifica como FIGO IIIC sin otras precisiones. Pero los pacientes con FIGO IIIC pueden tener una carcinomatosis localizada y fácilmente resecable, o también una enfermedad amplia e irreseccable. El PCI se considera como una herramienta más adaptada para apreciar la extensión de la enfermedad, sea ésta enfermedad primaria o secundaria (carcinomatosis de origen digestivo)<sup>497</sup> y debe ser utilizada en el cáncer de ovario.

Nuestras pacientes con estadio FIGO III al diagnóstico presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1,3 y 5 años del 71%, 38% y 29% respectivamente mientras que las pacientes con un estadio FIGO inicial de IV presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años del 53%, 10% y 0% respectivamente (**p<0,05**, Fig. 34, pág. 206) La carga tumoral fue un factor que se relacionó con la supervivencia libre de enfermedad en el análisis univariante aunque no en el multivariante. En un reciente trabajo del grupo francés, Bakrin et al.<sup>282</sup> en el análisis multivariante sólo el PCI> 8 se muestra como factor pronóstico independiente (hazard ratio [HR] =2.55, p < 0.001 ) para supervivencia global y HR= 1.99, p < 0.001) para SLE tanto en pacientes con tumor primario como recurrente. Diferentes estudios han objetivado resultados similares<sup>251,255,260,265,269</sup>.

Aunque las pacientes FIGO IV, han presentado menor tasa de supervivencia general y de periodo libre de enfermedad en nuestra serie, estudios como el de du Bois<sup>498</sup> o Bristow<sup>117</sup>, postulan que estas pacientes también se benefician en términos de supervivencia y periodo libre de enfermedad de una completa citorreducción del tumor.

**EL RIESGO ANESTÉSICO (ASA)** es uno de los factores relacionados con la recurrencia temprana de la enfermedad, las complicaciones y la supervivencia global. Los pacientes con más comorbilidades preexistentes asociadas al cáncer, tales como la mala nutrición y el estado funcional tienen más riesgo de complicaciones y una tasa de mortalidad más elevada. Es por ello que se han desarrollado múltiples scores para identificar estos pacientes de riesgo y poder evitar tratamientos excesivos. La triada de edad > de 75 años, ASA III-IV y necesidad de cirugía compleja se correlaciona con excesivo riesgo de complicaciones y disminución de supervivencia y periodo libre de enfermedad por lo que se recomienda identificar este tipo de pacientes y tratarlas por métodos alternativos<sup>499</sup>. Jørgensen et al. sobre una serie de 961 pacientes identifica la comorbilidad ASA  $\geq$  III como un factor predictivo independiente de no recibir el tratamiento estándar o para poder realizar cirugía, señala también que las pacientes ASA III fueron un factor de mal pronóstico en la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad, durante todo el periodo de estudio, pero con efectos variables en el tiempo (hasta 100 días después del diagnóstico)<sup>500</sup>.

El riesgo anestésico de nuestra serie ha sido cuantificado mediante la escala ASA (American Society of Anesthesiologists), desestimando actitud quirúrgica a todo paciente por encima de ASA III. Los pacientes de riesgo leve, ASA I-II, presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 1,3 y 5 años de 71%, 39%, 28% siendo en los pacientes ASA III a 1,3 y 5 años del 49%, 20% y 10% respectivamente (**p < 0,05**, Fig. 35, pág. 207).

La **REALIZACIÓN DE ANASTOMOSIS DIGESTIVAS** cuando es necesaria, tiene la finalidad de conseguir una citorreducción óptima. En el estudio de Salani<sup>119</sup> se evaluaron los pacientes con cáncer de ovario que requirieron múltiples resecciones intestinales con el fin de lograr la citorreducción óptima. La necesidad de realizar múltiples resecciones intestinales se asoció con un mayor tiempo de hospitalización, mayor pérdida quirúrgica de sangre y una mayor tasa de

complicaciones durante la cirugía de citorreducción primaria óptima. Sin embargo, el requisito de  $\geq 2$  resecciones intestinales para lograr enfermedad residual óptima se asoció con una mediana de supervivencia global de 28,3 meses, que era inferior pero no estadísticamente diferente de los pacientes con enfermedad residual óptima cuando se requería  $\leq 1$  resección intestinal (37,8 meses,  $p = 0,09$ ). Estos datos sugieren que el requisito de múltiples resecciones intestinales con el fin de lograr la citorreducción óptima para el cáncer de ovario avanzado se asoció con un resultado de supervivencia estadísticamente superior en comparación con los pacientes que quedaron con enfermedad residual voluminosa.

En nuestra serie sin embargo, las pacientes que precisaron la realización de anastomosis digestivas presentaron un intervalo libre de enfermedad mayor que las pacientes en las que no se realizó ninguna anastomosis. Entre las pacientes con anastomosis digestivas la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 86%, 70% y 70% mientras que en las pacientes sin anastomosis la supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 70%, 52% y 52%. ( $p < 0,01$ ), Fig. 37 pág. 211.

La **REALIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DE PERITONECTOMÍA PARIETAL** forma parte del arsenal de procedimientos necesarios para conseguir una máxima citorreducción. En nuestra serie las pacientes en las que se realizó la resección del peritoneo parietal presentaron una SLE superior al de aquellas en las que no se realizó (Fig. 38, pág. 212). Las pacientes sometidas a peritonectomía presentaron un intervalo libre de enfermedad a 1,3 y 5 años del 74%,51%,46% mientras que las pacientes sin peritonectomía presentaron un intervalo libre de enfermedad a 1,3 y 5 años de 57%,19% y 12% respectivamente ( $p < 0,001$ ). Todo ello puede ser debido a que en nuestra serie, los procedimientos de peritonectomía se realizaron fundamentalmente en las pacientes del Grupo HIPEC.

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 31, página 209). La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 75%, 45% y 30% 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 47%, 12% y 12%. (**p<0.001**). Fig. 39, pág. 213.

Griffiths<sup>112</sup>, 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 al<sup>113</sup>, 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 al<sup>116</sup> demostró que por cada elevación de un 10% en la tasa de citorreducciones máximas la supervivencia global se incrementaba un 5,5%.

La reducción que se realice de esta carga tumoral es de suma importancia. Un estudio reciente realizado por Chang et al.<sup>501</sup> ha demostrado que los pacientes sin enfermedad residual macroscópica tenían una mejor supervivencia en comparación con los pacientes con enfermedad residual de 0,1-1 cm. Los pacientes en estadio IIC-IV de cáncer de ovario epitelial sin enfermedad residual al final de la cirugía tuvieron una mediana de supervivencia global de 86 meses y una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 35 meses en comparación con 46 meses y 15 meses de pacientes con 0,1-1 cm de enfermedad residual (P<0.01). Además, este estudio mostró un beneficio protector de la cirugía radical en comparación con cirugía simple con un riesgo relativo de 0,56 (P=0. 001).

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 del compartimento supramesocólico<sup>502</sup>. A ello se debe el cambio de paradigma quirúrgico propuesto por el grupo de Chi et al<sup>408</sup> a partir del año 2001, proponiendo citorreducciones más agresivas que incluían cirugías sobre el compartimento supramesocólico y procedimientos de peritonectomía. Así, en el grupo de 210 pacientes con procedimientos de cirugía citorreductora más agresiva, 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% obtenidas en fechas anteriores a este cambio de mentalidad).

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 misma <sup>6</sup>. 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 centímetros<sup>1</sup>. 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 respecto<sup>260</sup>. El porcentaje de pacientes en los que se consigue una citorreducción óptima puede variar según la literatura entre el 15% y el 85%<sup>116</sup>. Los estudios que incluyen cifras de citorreducción superiores al 50% suelen conllevar gran cantidad de procedimientos sobre el compartimento supramesocólico para conseguir esta citorreducción óptima<sup>490,491,493</sup>. En nuestra serie, en 87 pacientes (68%) la cirugía fue completa, sin residuo tumoral objetivable, considerándose estas como cirugía CC-0. 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<sup>255,262,267</sup>.

Indiscutiblemente, los mejores resultados de supervivencia se obtienen en aquellas pacientes en las que es posible conseguir una citorreducción completa de su enfermedad, escenario alcanzado mayoritariamente por grupos con experiencia en cirugía oncológica ginecológica y en hospitales con alto volumen de pacientes tratados cada año<sup>503,504,505</sup>. En este sentido el trabajo de Bristow<sup>503</sup> muestra el aumento de la

supervivencia y de posibilidades de recibir el tratamiento estándar en aquellos pacientes asistidos en hospitales con más de 21 pacientes año con cáncer de ovario en estadios IIIC-IV.

La evidencia sugiere que la cirugía ultraradical y más agresiva puede dar mejores resultados en cuanto a supervivencia y dudosos resultados en cuanto a periodo libre de enfermedad, calidad de vida y coste efectividad entre los dos grupos, es por tanto difícil sacar conclusiones definitivas respecto a los beneficios y efectos adversos de ambos tipos de cirugía y quizás sean necesarios nuevos estudios<sup>461</sup>.

En este sentido, al igual que otros grupos, nuestro grupo cambia de mentalidad e inicia en Enero de 2008 un programa de cirugía oncológica peritoneal que incluye con más frecuencia cirugía sobre el compartimento supramesocólico con peritonectomía diafragmática, esplenectomía, pancreatometomía distal, resecciones parciales hepáticas, etc. en el que se consigue un aumento del periodo libre de enfermedad sin aumentar las complicaciones.

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 dos 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 al<sup>267</sup> 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 al<sup>260</sup>, en 81 pacientes con escenarios clínicos heterogéneos, no encontró esta asociación estadísticamente significativa.

En nuestro trabajo, tras el análisis histológico de la pieza, en el estudio univariante 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

73%, 45% y 38% en pacientes con tumores bien-moderadamente diferenciados y del 59%, 22% y 12% en pacientes con tumores indiferenciados ( $p < 0.05$ , Fig.: 40, pág. 215). La presencia de afectación ganglionar en nuestra serie no resultó significativa.

Algunos autores como Covens<sup>506</sup>, Berman<sup>315</sup> y Crawford et al.<sup>507</sup> han sido críticos en sus trabajos respecto al beneficio de la citorreducción en tumores con biología agresiva, defendiendo que el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario avanzado dependía más de la biología tumoral que del esfuerzo quirúrgico. Sin embargo Adams et al.<sup>508</sup> en una serie de 134 pacientes con carcinoma de ovario avanzados o con histologías pobremente diferenciadas encuentra tras citorreducción de máximo esfuerzo tasas de supervivencia similares a los pacientes con teóricamente tumores menos agresivos y demuestra que la citorreducción óptima no es consecuencia directa de una biología favorable, y que la cirugía se justifica aun en una enfermedad más agresiva.

En base a estos resultados, nuestro grupo es partidario de realizar un máximo esfuerzo quirúrgico también en pacientes con histologías indiferenciadas para alcanzar los mejores resultados pronósticos<sup>114,509,510</sup>.

En conclusión, en nuestra serie, la asociación de CRS y HIPEC ha mejorado los resultados en la SLE de nuestras pacientes. 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 HIPEC. Si consideramos los estudios publicados hasta la fecha, 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 HIPEC, 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- $\alpha$  y en combinaciones) las dosis del mismo (por ejemplo, el cisplatino se ha utilizado a dosis variables entre 20 y 250 mgr/m<sup>2</sup>), la temperatura de perfusión (desde

37 hasta 46 °C) o el tiempo de perfusión (desde 30 hasta 120 minutos). Es evidente la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados, prospectivos y bien diseñados para poder considerar este procedimiento como una opción consolidada 7. Actualmente el uso de bevacizumab debe solucionar algunas controversias, fundamentalmente referidas a las dosis óptimas a utilizar, los escenarios clínicos más idóneos para su utilización y la duración del tratamiento<sup>511</sup>. Todas estas controversias permiten la consideración de otros procedimientos terapéuticos en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado como es el uso de la terapia con HIPEC.

Nuestros datos demuestran que la asociación de la máxima citorreducción y la administración de HIPEC han generado una mejora en los resultados del tratamiento del cáncer de ovario primario en estadios III-C/IV en nuestro centro. La prolongación significativa de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con citorreducciones completas es una evidencia indirecta que confirma la hipótesis central de la terapia HIPEC, según la cual mediante su administración se trata el componente microscópico de la enfermedad y ha cambiado el paradigma en el tratamiento de estas pacientes. Los resultados de los estudios prospectivos y randomizados en marcha al respecto serán los que determinen el verdadero beneficio HIPEC puede ofrecer a pacientes con cáncer de ovario avanzado.

## **5.2 DE LA DIFERENCIA ENTRE GRUPOS.**



En el año 2001 Chi propuso un cambio de concepto en el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario avanzado en un intento de mejorar las cifras de citorreducciones óptimas, proponiendo la ampliación de los esfuerzos quirúrgicos mediante la incorporación de extensa cirugía abdominal superior incluyendo: peritonectomía diafragmática, esplenectomía, pancreatectomía distal, resección parcial hepática, colecistectomía o resección de tumor de la porta hepatis en todos los casos en que se considerase necesario para lograr la citorreducción óptima. Este cambio de actitud ha traído consigo un aumento de la tasa de citorreducción primaria óptima sin aumentar las tasas de complicaciones mayores o la duración de la estancia hospitalaria<sup>454</sup>. Nuestro grupo, asumió en 2008 este cambio de mentalidad con la puesta en marcha de cirugías más radicales para conseguir mayores tasas de citorreducción óptima, no por ello incrementándose las tasas de morbimortalidad respecto al control histórico (Grupo Control). Esta cirugía más agresiva incorporaba procedimientos en compartimento supramesocólico, siempre que se considerase necesario para obtener una citorreducción óptima. Hasta esa fecha, la cirugía de estos tumores de ovario avanzados en nuestro centro hospitalario no incluía estos procedimientos sobre el compartimento supramesocólico. Este programa de citorreducción de máximo esfuerzo además incorporaba la utilización de HIPEC con la pretensión de tratar el componente microscópico de la enfermedad remanente.

Tras un análisis global de la serie, ésta fue dividida en 2 grupos: Grupo Control formado por aquellas pacientes cuya intervención se realizó antes del 1 de Enero de 2008, que incluía técnicas de citorreducción sin HIPEC y un Grupo HIPEC formado por aquellas pacientes intervenidas en un fecha posterior.

Se intervinieron en total a 194 pacientes desde el inicio de la serie, 119 durante el primer periodo, en el que sólo se realizó citorreducción quirúrgica (**Grupo Control**) y 75 durante el segundo, en las que se realizó citorreducción quirúrgica a la que se añadió HIPEC (**Grupo HIPEC**). El estudio se ha restringido a aquellas pacientes con citorreducción completa o con mínimo residuo tumoral al final de la cirugía (< 2,5 mm), criterio usado en el Grupo HIPEC y para evitar sesgo de selección, en el Grupo Control. Finalmente 128 pacientes fueron seleccionadas con este criterio, 60 formando parte del Grupo Control y 68 del Grupo HIPEC. Nuestros dos grupos de estudio resultaron homogéneos en cuanto a edad, presencia de comorbilidades, indicación de cirugía

(primaria-intervalo) y estadio FIGO (Tabla 35, pág. 223), hallando diferencias significativas entre ambos grupos que analizaremos con más detalle.

La máxima **CITORREDUCCIÓN QUIRÚRGICA** es el factor más importante y potencialmente modificable en el abordaje inicial del cáncer de ovario avanzado<sup>501</sup>. Las tasas de citorreducción óptimas, definidas como la presencia de un residuo tumoral al final de la cirugía menor de un centímetro, son variables en la literatura<sup>493</sup>. Su correlación con la supervivencia es clara y fue puesta de manifiesto en el metanálisis de Bristow et al<sup>116</sup> donde se evaluaron 81 estudios que incluían a 6995 pacientes y se comunicó una diferencia importante de la supervivencia global entre aquellos centros con tasas inferiores al 25% de cirugías óptimas frente a los que presentaban unas tasas superiores al 75%. La supervivencia general oscila entre 46,5 y 106 meses para los pacientes con CRS completa (sin enfermedad residual) y entre 12 y 39 meses para la CRS incompleta (enfermedad residual de más de 1 cm). Numerosos trabajos dejan patente el papel fundamental de la CRS en el tratamiento del EOC avanzado<sup>119,210,213,264,501,512,513</sup>.

Así, merced a la incorporación de la cirugía de máximo esfuerzo, la tasa de **CITORREDUCCIÓN** completa de la enfermedad con respecto a la serie global fue del 29% (35 de 119 pacientes) en el Grupo Control y del 69% (52 de 75 pacientes) en el Grupo HIPEC ( $p < 0.01$ ). El grupo de Chi realizó una citorreducción óptima (residuo tumoral  $< 1\text{cm}$ ) en el 75% de las pacientes sometidas a cirugía de máximo esfuerzo y tan solo del 50% en las pacientes con cirugía estándar ( $p < 0.01$ ). Estos datos son el resultado, como hemos comentado anteriormente, de un aumento significativo del esfuerzo quirúrgico realizado en las pacientes intervenidas tras el inicio del programa de cirugía oncológica peritoneal en nuestro centro, como consecuencia del cambio de mentalidad similar al descrito por Chi et al.<sup>408</sup> con cirugía de máximo esfuerzo a la que además hemos incorporado HIPEC. De manera que en las pacientes del Grupo HIPEC se realizó un mayor número de procedimientos de peritonectomía parietal, de resecciones intestinales y de citorreducciones del compartimiento supramesocólico. Este hecho se correlacionó con un aumento del tiempo operatorio, superior en las pacientes del segundo grupo, aún excluyendo el tiempo total invertido en la administración de HIPEC. Dentro del esfuerzo por conseguir el máximo grado de citorreducción es necesario la realización de **PERITONECTOMIAS** con resección del peritoneo

parietal. En nuestro estudio, hubo diferencias importantes entre ambos grupos; se realizó en el 12% de las pacientes del Grupo Control frente al 94% de las pacientes en el grupo de HIPEC ( $p<0.001$ ).

De igual manera son de capital importancia en el objetivo de conseguir la máxima citorreducción las acciones sobre el **COMPARTIMENTO SUPRAMESOCÓLICO**. Kuhn et al.<sup>490</sup> analizó la influencia de la cirugía en el compartimento supramesocólico en 107 pacientes con cáncer de ovario avanzado. Mientras que 41 pacientes recibieron cirugía diafragmática, esplenectomía, colecistectomía o pancreatectomía parcial como parte de la cirugía citorreductora, otros 66 pacientes recibieron cirugía citorreductora estándar sin los procedimientos descritos en el compartimento supramesocólico. La morbimortalidad fue superior en los pacientes del primer grupo que en los de cirugía estándar, aunque la cirugía diafragmática no presentó un incremento de la mortalidad. Esto llevó a los autores a cuestionar la relación riesgo-beneficio de realizar la esplenectomía y pancreatectomía parcial para la citorreducción del cáncer de ovario avanzad, sin embargo, la mediana de supervivencia fue de 71 meses para aquellos pacientes que se sometieron a procedimientos abdominales superiores y se quedaron con enfermedad residual microscópica frente a los 60 meses de supervivencia media para los pacientes con enfermedad residual microscópica que no recibieron cirugía abdominal superior y una mediana de supervivencia de 15 a 17 meses para los pacientes con enfermedad residual macroscópica. Además, Eisenkop et al.<sup>491</sup> demostró que no existen localizaciones tumorales intra-abdominales específicas o procedimientos quirúrgicos que correlacionen al tumor con una determinada agresividad biológica, por lo que llegan a la conclusión de que los intentos de citorreducción óptima no deben ser abreviados o anulados porque el tumor involucre un determinado órgano o región abdominal. En nuestra serie, la citorreducción en el compartimento supramesocólico se realizó fundamentalmente en las pacientes del Grupo HIPEC (44%) frente al 5% en las pacientes del Grupo Control ( $p<0.001$ ) Tabla 36, pág. 228). Los procedimientos realizados en el compartimento supramesocólico en este grupo HIPEC fueron fundamentalmente la peritonectomía-resección diafragmática ( $p<0,001$ ), que se realizó en 24 pacientes (92% de todos casos de peritonectomías diafragmáticas) presentando un 46% de complicaciones, de las que el 19% fueron complicaciones mayores, siendo la más frecuente el derrame pleural; la

esplenectomía (**p<0.05**) y glissonectomía (**p<0.01**). Estos procedimientos presentaron una tasa de complicaciones mayores del 11.7%, frente al 6.6% del Grupo Control.

En el mismo sentido, la necesidad de conseguir una citorreducción óptima obliga en muchas ocasiones a la realización de **RESECCIONES INTESTINALES**. El trabajo de Chi<sup>454</sup> de 2004 en el que postula el cambio de paradigma en el abordaje del EOC, en pro de conseguir una citorreducción máxima, aumenta el número de resecciones de colon del 10% al 29%. La resección del intestino es un esfuerzo que vale la pena en pacientes seleccionados con cáncer de ovario avanzado para aumentar la eficiencia terapéutica. La tasa de morbilidad quirúrgica de estos procedimientos no es grave y parece aceptable. En el estudio de Cai<sup>514</sup> se constató que la mediana de supervivencia en los pacientes sometidos a resección intestinal fue de 50,70 meses en comparación con 44,62 meses en los pacientes que se realizó citorreducción sin resección intestinal (**p<0,2176**). El análisis multivariante mostró la citorreducción óptima (**P <0.005**) como un factor pronóstico independiente en la supervivencia global.

Sin embargo el estudio de Salani<sup>119</sup> muestra menor tasa de supervivencia en pacientes con más resecciones intestinales, quizás debido a que presentaban más carga tumoral, aunque como el estudio de Cai, globalmente la supervivencia se asoció con enfermedad residual óptima.

En nuestra serie, la realización de anastomosis digestivas es mucho mayor, con diferencias significativas en los pacientes del Grupo de HIPEC. Se realizaron en el 20% de pacientes del Grupo Control y en el 50% del Grupo HIPEC, resultando esta diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (**p< 0,001**). Se presentó la dehiscencia anastomótica en 3 pacientes ,2 pacientes del Grupo Control (16,6%) y un paciente del Grupo HIPEC (2,8%), cifra en el límite bajo de las descritas en la literatura. En la presente serie, solamente en 2 pacientes (3%) del Grupo HIPEC con resección del rectosigma se indicó la presencia de una ostomía de protección, realizándose siempre en anastomosis bajas o ultrabajas.

Existen controversias en la literatura respecto a la **RESECCIÓN DE COLON** y el manejo de la anastomosis en relación a la HIPEC<sup>421,422</sup>. El impacto que tiene la HIPEC sobre las anastomosis es un factor relativamente poco estudiado. Sabemos que el calor por sí mismo no tiene un efecto deletéreo sobre la anastomosis pero 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<sup>515,516</sup> no demostrándose este efecto en los estudios realizados con el 5 fluorouracilo y el paclitaxel<sup>517, 518</sup>, que es el fármaco utilizado por nuestro grupo.

Es conocido que con la incorporación de extensos procedimientos quirúrgicos en el compartimento superior las tasas de citorreducción óptima pueden incrementarse significativamente<sup>454</sup>. Sin embargo, este aumento en las tasas de citorreducción óptima se asocia también con un aumento significativo en el **TIEMPO OPERATORIO**, la pérdida de sangre, y el uso de hemoderivados.

En nuestra serie, en las pacientes del Grupo HIPEC se realizaron más procedimientos de peritonectomía parietal, más resecciones intestinales y más citorreducciones sobre el compartimento supramesocólico. Este hecho se correlacionó con un aumento del tiempo operatorio medio, superior en las pacientes del segundo grupo (Grupo HIPEC), (Tabla 36, pág. 228) en las que además se tuvo en cuenta el tiempo total de la HIPEC ( $p < 0,001$ ).

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. Es por eso que las cifras de mortalidad y morbilidad publicadas sean altas (morbilidad en torno al 30% y mortalidad relacionada con el proceso del 1-5%)<sup>420</sup>. A pesar de la diferencia en los procedimientos realizados en las pacientes con cirugía estándar o cirugía de máximo esfuerzo, las cifras de **ESTANCIA HOSPITALARIA** no han supuesto un incremento en la estancia global de las pacientes del Grupo HIPEC, sino todo lo contrario gracias a la aplicación de protocolos de rehabilitación perioperatoria precoz (Fast-Track) en estas pacientes. 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, aunque la citorreducción implique extensas áreas de peritoneo. En estas pacientes, es posible la puesta en marcha de procedimientos de

recuperación acelerada. Son pocos los trabajos publicados en este sentido<sup>286</sup>. Nuestro grupo ha trabajado en estos pacientes seleccionados, desde 2008, con introducción precoz de alimentación, uso de procinéticos, movilización precoz, no preparación de colon, no utilización de drenajes o sonda nasogástrica etc. Así se puede justificar que las pacientes del grupo HIPEC, presenten estancias más cortas a pesar de haber recibido mayor número de procedimientos quirúrgicos y de HIPEC. La mediana de estancia hospitalaria en el Grupo Control fue de 10 (3-30) días, mientras que Grupo HIPEC la mediana de estancia fue 6(3-25) días (**p<0,001**), Tabla 37 y Figura 41 (pags.231 y 234).

Nuestros datos preliminares<sup>286</sup> apoyan que en la cirugía de la carcinomatosis peritoneal de origen ovárico, con realización de citorreducciones agresivas seguidas de HIPEC, la puesta en marcha de programas de rehabilitación multimodal, es factible en un grupo de pacientes seleccionadas. La decisión de continuar con el protocolo de Fast Track puede modificarse en función de los hallazgos intraoperatorios durante la intervención, o en función del tipo de cirugía practicada a la paciente.

**EL GRADO DE DIFERENCIACIÓN** y la biología del tumor son los principales determinantes de los resultados del paciente y por lo general triunfando sobre la técnica quirúrgica, sin embargo, la biología del tumor es difícil de cuantificar de manera clínicamente útil. Mientras la polémica sigue en cuanto a si es la biología del tumor o la habilidad quirúrgica lo que permite a un paciente someterse a citorreducción óptima, hay pocas dudas acerca de que una citorreducción subóptima no ofrece ningún beneficio de supervivencia para el paciente<sup>116,322,452,457</sup>. En cualquier caso, en nuestra serie, otro factor independiente asociado con un peor intervalo libre de enfermedad fue la presencia **TUMORES INDIFERENCIADOS**. La supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con histologías bien o moderadamente diferenciadas fue significativamente mayor en el Grupo HIPEC, sin embargo, la administración de HIPEC no aportó ninguna mejoría en los resultados obtenidos tras su utilización en el subgrupo de pacientes con tumores indiferenciados, lo que puede suponer una limitación de la HIPEC en este subgrupo de pacientes.

**LA PRESENCIA DE COMPLICACIONES** según el tipo de abordaje terapéutico ha sido ampliamente debatida en la literatura. El estudio multicéntrico de Bakrin<sup>282</sup> sobre 566 pacientes con cáncer de ovario avanzado primario y recurrente

tratados con citorreducción de máximo esfuerzo y HIPEC, señala que el riesgo de complicaciones aumentó en pacientes que fueron tratados en primera línea (OR=1.7; p = 0.008), para pacientes con PCI>8 (OR=2.17; p = 0.003), para pacientes con citorreducción CC-1 y CC-2 (OR= 2.06; p=0.031) y aquellos en los que se utilizó cisplatino en la QT intraperitoneal (OR=3.08; p=0.002). Chan <sup>237</sup> realiza una revisión de 24 estudios no aleatorizados que comprendían 1.167 pacientes con cáncer de ovario avanzado sometidos a CRS y HIPEC. Destaca y alerta sobre la tasa de complicaciones del procedimiento con complicaciones menores que variaron del 16% al 90%, y la presencia de complicaciones mayores desde el 0% al 40% que en algunos casos precisaron la suspensión del estudio <sup>241</sup>.

En nuestra serie hubo una tasa global de complicaciones del 28% (16% de tipo I-II y 12% de tipo III-IV) y no existieron diferencias significativas al evaluar la morbilidad postoperatoria global (I-IV) ni grave (III-IV) entre ambos grupos. Únicamente la evisceración en el postoperatorio por fallo de la sutura de la laparotomía fue mayor en las pacientes del Grupo Control frente al Grupo HIPEC, pero con significación estadística marginal (5% vs 0%, p<0.05). (Tabla 37, pág. 231). A diferencia de los resultados comunicados por Chi et al <sup>408</sup>, en nuestro estudio no detectamos diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de transfusión sanguínea intraoperatoria ni en las tasas de morbilidad postoperatoria entre ambos grupos.

En cuanto a la utilización de quimioterapia intraperitoneal en el Grupo HIPEC aunque los derivados del platino son los fármacos más frecuentemente utilizados en pacientes con carcinoma de ovario avanzado, primario y recurrente <sup>290,519,520</sup>, nuestro estudio utilizó paclitaxel como fármaco durante la fase de HIPEC. A pesar de las controversias sobre el uso de taxanos y su relación sinérgica con el calor <sup>521</sup> existen estudios publicados que sugieren la eficacia del tratamiento HIPEC con Paclitaxel <sup>261</sup>. El estudio de Bae et al <sup>261</sup> sobre pacientes con cáncer de ovario sometidos a una segunda cirugía, demostró una mejora de la supervivencia con diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes en estadios III tratados con HIPEC. En este estudio, 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. El estudio de Bae et al concluyó que Paclitaxel y carboplatino tuvieron un efecto beneficioso equiparable. En el estudio de Muñoz-Casares et al<sup>285</sup> con 26 pacientes con cáncer de ovario recurrente (12 sin HIPEC y 14 con HIPEC) también demostró que la asociación de HIPEC con Paclitaxel tras citorreducción quirúrgica se asociaba a una mayor supervivencia a 5 años, del 11% y 58%, superiores en el grupo tratado con HIPEC tras la citorreducción.

En nuestro trabajo, tan solo en 2 pacientes se utilizó como citostático el Cisplatino por alergias puras al Taxol. En una de ellas se presentó un caso de neutropenia severa que se resolvió sin consecuencias. Ninguna otra alteración relacionada con toxicidad derivada del uso de paclitaxel ha sido detectada en las 68 pacientes de nuestra serie.

Es difícil determinar si la **MORTALIDAD** asociada con los procedimientos de citorreducción y HIPEC es causada por la cirugía o la HIPEC. La mortalidad por cualquier causa dentro de los 30 días de CRS primaria para EOC en series basada en la población es del 3,7% (2,5 % -4,8 %) y en series de un solo centro tiene una media de 2,5 % (0 % -6,7 %) <sup>522</sup>. Chua et al.<sup>519</sup> revisaron 19 estudios que incluían CRS y HIPEC en todos los tipos de EOC y encuentra una mortalidad entre el 0% y el 10% .En los 141 pacientes sometidos a CCR y HIPEC en el registro HYPERO , la mortalidad fue del 2,1 % <sup>324</sup>. En la revisión de Helm sobre 13 publicaciones, incluyendo 256 pacientes sometidos a HIPEC para EOC recurrente, la mortalidad fue del 3,9 % (10 de 256) <sup>523</sup>.

En nuestra serie no hubo mortalidad.

Los trabajos de Elías et al<sup>443</sup>, Chua et al<sup>442</sup>, Saxena<sup>445</sup> y otros <sup>431,441,443,444</sup> ponen de manifiesto la estrecha relación entre los **VALORES ELEVADOS DE PCI** y la aparición de complicaciones. De la misma forma en el trabajo de Bakrin<sup>282</sup> el riesgo de complicaciones se incrementó en aquellos pacientes con PCI>8 (OR=2.17; p = 0.003). En nuestra serie el grado de extensión intraperitoneal de la enfermedad (**PCI**) fue significativamente inferior en el Grupo Control. La media del PCI en el Grupo Control fue de 9,63 ±6,35 (mediana 8 (3-36)) frente a una media de PCI en el Grupo HIPEC de 12,56±7,9 (mediana: 10 (3-36)), con una **p<0.01** (Tabla 36, pág. 228). A pesar de la diferencia del PCI entre ambos grupos, no se presentaron diferencias en las complicaciones.

La comparación de los resultados en estos dos grupos de pacientes, tratados antes o después de 2008, presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio de cohortes consecutivo, no prospectivo ni randomizado. El periodo de seguimiento en las pacientes del segundo grupo es más corto, hecho que no nos permite evaluar con precisión los resultados de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, aunque los resultados obtenidos al año y los 3 años muestran diferencias significativas a favor del grupo de pacientes tratadas con HIPEC. Por último, la metodología utilizada en nuestro estudio no nos permite determinar cuál es el verdadero grado de influencia en los resultados de la administración de HIPEC con Paclitaxel. El hecho de que en pacientes con citorreducciones completas de su enfermedad la administración de HIPEC haya conseguido prolongar significativamente la SLE debe ser interpretado como un signo indirecto del efecto beneficioso del tratamiento con HIPEC en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Este aumento de la SLE no alteró sin embargo las características en cuanto a la localización de las recidivas detectadas durante el seguimiento.

Nuestro estudio ha demostrado que la implantación de un programa de cirugía oncológica peritoneal, que incluye además de la citorreducción, la utilización de HIPEC (pertenecer al Grupo HIPEC), ha prolongado la **SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD** en pacientes con carcinoma de ovario avanzado IIC/IV. Sin embargo, siempre subyace la duda de si esta prolongación de la supervivencia libre de enfermedad es debida al efecto HIPEC o a la cirugía de máximo esfuerzo. Esta duda solamente puede ser resuelta con la realización de un ensayo clínico en el que se randomice HIPEC si o HIPEC no. Con el propósito de evaluar la eficacia de HIPEC en EOC se han propuesto siete ensayos clínicos, unos en curso y otros en fase de propuesta<sup>524</sup>. Nuestro grupo está trabajando en este sentido con la realización de un ensayo de estas características (EudraCT: 2011-001715-31).



### **5.3 DE LA ADMINISTRACIÓN DE HIPEC EN PACIENTES CON CITORREDUCCION COMPLETA.**



Debemos recordar que, la eficacia de la administración de HIPEC está basada en el tratamiento del componente microscópico de la enfermedad con medidas mecánicas, físicas y químicas. Por un lado, durante el tiempo en el que se administra, un flujo continuo se establece dentro de la cavidad peritoneal, lo que permite un lavado de las células tumorales, restos de tejidos y acúmulos de fibrina (estos últimos favorecen la implantación de las células tumorales). En segundo lugar el calor por si mismo promueve la muerte de las células tumorales, más sensibles que las células sanas, mediante diferentes mecanismos que implican alteraciones en la reparación del ADN, desequilibrios en las proteínas del citoesqueleto e inestabilidad de las membranas celulares. Además, el tratamiento con HIPEC genera un efecto positivo y sinérgico a la acción del fármaco utilizado <sup>525,526</sup>. Por último, la vía intraperitoneal permite mayores concentraciones del fármaco dentro de la cavidad peritoneal. En el caso del Paclitaxel, fármaco utilizado en nuestro estudio, se pueden conseguir concentraciones 1000 veces superiores en la cavidad peritoneal respecto a las alcanzadas en el compartimento plasmático con su administración sistémica <sup>527,528</sup>. Sin embargo, hemos de aceptar que la administración de HIPEC no es un tratamiento cíclico y gran parte de los fármacos utilizados en cáncer de ovario son fármacos cuya acción depende de la fase del ciclo celular en la que se encuentre la célula tumoral, por lo que la eficacia teórica podría no verse reflejada en la práctica clínica real.

Los derivados del platino son los fármacos que con más frecuencia se han utilizado durante la fase de HIPEC en pacientes con carcinoma de ovario avanzado, primario y recurrente <sup>290,519,520</sup>. En nuestro estudio se utilizó paclitaxel durante el tratamiento con HIPEC y supone la primera evidencia a nivel mundial de su eficacia como fármaco en HIPEC. A pesar de que pueden existir controversias sobre el uso de taxanos y su relación sinérgica con el calor <sup>521</sup>, existen algunas evidencias indirectas comunicadas en la literatura respecto al beneficio de la HIPEC con paclitaxel en pacientes con cáncer de ovario. El estudio de Bae et al <sup>261</sup> sobre pacientes con cáncer de ovario sometidos a una segunda cirugía, demostró una mejora de la supervivencia con diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes en estadios III tratados con HIPEC. En este estudio, 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. En su estudio, paclitaxel y carboplatino tuvieron un efecto beneficioso equiparable. En el estudio de Muñoz-Casares et al <sup>285</sup> sobre 26 pacientes con cáncer de ovario recurrente (12 sin HIPEC y 14 con HIPEC con Paclitaxel) demostró que la asociación de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica tras la citorreducción quirúrgica se asociaba a una mayor supervivencia a los 5 años, del 11% y 58%, superiores en el grupo tratado con HIPEC tras la citorreducción.

Nuestros resultados globales y por grupos sugieren que HIPEC es eficaz en el tratamiento de la enfermedad microscópica en pacientes con cáncer de ovario primario en estadios III-C/IV sometidos a una citorreducción completa como lo demuestra la prolongación del intervalo libre de enfermedad descrito para el subgrupo de pacientes tratadas con esta terapia combinada.

Pero esta prolongación de la supervivencia libre de enfermedad puede ser debida al efecto HIPEC o a la cirugía de máximo esfuerzo. Es por ello que para aclarar estas dudas y para acercarnos más al verdadero grado de influencia en los resultados de la administración de HIPEC con Paclitaxel, es por lo que analizamos este subgrupo de pacientes en las que fue posible una citorreducción completa en los Grupos Control y HIPEC, eliminando así el sesgo que pueda suponer la citorreducción y partiendo pues de pacientes CC0 en ambos grupos en los que la citorreducción fue completa.

En nuestra serie, dentro de este grupo de pacientes con citorreducción completa de su enfermedad, encontramos que las pacientes que recibieron el tratamiento con HIPEC presentaban un grado de extensión intraperitoneal de la enfermedad ,**PCI**, superior (6 vs 9,  $p<0.01$ ) y para alcanzar esta citorreducción completa fueron necesarias muchas más maniobras quirúrgicas, como la cirugía del compartimento supramesocólico (6% vs 33%,  $p<0.01$ ), la peritonectomía diafragmática(3% vs 25%,  $p< 0,01$ ), la resección del peritoneo parietal (8% vs 92%,  $p<0.001$ ) y la resección intestinal con anastomosis digestiva (20% vs 42%,  $p<0.05$ ) (Tabla 41, pág. 244). Tras el análisis multivariante de los factores detectados en el análisis univariante (Tabla 42, pág. 245), no haber sido tratadas con HIPEC tras la citorreducción (HR: 8,77, IC95%: 2,76-14,42,  $p<0,01$ ) y la presencia de tumores con histologías indiferenciadas (HR: 1,98, IC95%: 1,45-8,56,  $p<0.05$ ) fueron factores independientes asociados con un menor intervalo libre de enfermedad. (Tabla 42)

Encontramos una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes tratadas con HIPEC frente a la citorreducción aislada (Grupo Control). La supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años fue del 66% y 18% en las pacientes del Grupo Control (media: 26,7±3.2, IC95%: 20.4-32.9 meses) y del 81% y 63% en las pacientes con HIPEC (media: 39.1±2.9, IC95%: 33.3-44.8 meses) ( $p<0.01$ ) (Figura 45, pág. 246). No se alcanzó la mediana de supervivencia libre de enfermedad en las pacientes tratadas con HIPEC (Grupo HIPEC) en el momento del cierre de la base de datos para su análisis.

Además de la no utilización de HIPEC, el otro factor independiente asociado con un peor intervalo libre de enfermedad en nuestra serie fue la presencia tumores indiferenciados. Teniendo en cuenta las variables independientes tras el análisis multivariante, la administración de HIPEC no modificó los resultados de supervivencia respecto al intervalo libre de enfermedad en aquellas pacientes con tumores indiferenciados. La supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con histologías bien o moderadamente diferenciadas fueron significativamente mayores cuando eran tratadas con HIPEC. Sin embargo, la administración de HIPEC no aportó ninguna mejoría en los resultados obtenidos tras su utilización en el subgrupo de pacientes con tumores indiferenciados, lo que puede suponer una limitación de la HIPEC en este subgrupo de pacientes.

Ya hemos comentado, como algunos autores como Covens<sup>506</sup> y Berman<sup>315</sup> han postulado que el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario avanzado dependía más de la biología tumoral que del esfuerzo quirúrgico. Esta corriente de opinión fue reforzada por el trabajo de Crawford et al<sup>507</sup> tras analizar retrospectivamente el estudio prospectivo del Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancer (SCOTROC) en el que, 889 pacientes con cáncer de ovario IC-IV fueron analizados y tras la identificación de factores referidos a la agresividad biológica del tumor, los pacientes fueron estratificados acorde a un score en 4 grupos. Las pacientes con tumores biológicamente más agresivos y con resecciones completas de la enfermedad no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad frente a las pacientes con citorreducciones óptimas pero con un residuo macroscópico visible al final de la cirugía menor de 2 centímetros. Por otro lado, la influencia relativa de la biología del tumor y el impacto real de la máxima citorreducción fue estudiada por

Adams et al<sup>508</sup> en una serie de 134 pacientes con carcinoma de ovario avanzado o con histologías pobremente diferenciadas. En este trabajo se evaluaron como factores de agresividad biológica tumoral tanto el grado de infiltración tumoral por linfocitos TCD8+ como la actividad mitótica mediante el análisis de los niveles de Ki67. Los pacientes con tumores más agresivos (baja infiltración tumoral por linfocitos T CD8+ tasas elevadas de Ki67) se beneficiaron de una citorreducción agresiva y las tasas de supervivencia fueron similares a los pacientes con tumores teóricamente menos agresivos en función del método utilizado. Así pues, y en base a los resultados comunicados previamente, nuestro grupo es partidario de realizar un máximo esfuerzo quirúrgico también en pacientes con histologías indiferenciadas para alcanzar los mejores resultados pronósticos<sup>114,492,501,509,510</sup>, aunque los resultados en este subgrupo de pacientes no se vieron modificados con la administración de HIPEC.

En conclusión, la utilización de HIPEC con Paclitaxel tras una primera citorreducción completa en pacientes con cáncer de ovario avanzado en estadios III-C/IV ha supuesto un impacto positivo sobre el intervalo libre de enfermedad. Este hallazgo puede ser interpretado como una evidencia indirecta que apoya la eficacia de la HIPEC para el tratamiento de la enfermedad microscópica. Dicha influencia positiva no fue observada en pacientes con tumores indiferenciados.

## **6 CONCLUSIONES.**



1. En relación al análisis en la serie global de la morbilidad postoperatoria y la supervivencia libre de enfermedad:
  - a. Un PCI>9 y la necesidad de transfusión sanguínea perioperatoria fueron factores que se asociaron con la aparición de complicaciones tanto globales (I-IV) como específicamente las graves (III-IV).
  - b. La cirugía sin quimioterapia neoadyuvante y la pertenencia al segundo grupo temporal de la serie (pacientes tratadas con citorreducción y HIPEC) fueron factores relacionados con un aumento de la supervivencia libre de enfermedad.
2. Respecto a la comparativa entre los 2 grupos considerados en el análisis:
  - a. Las pacientes intervenidas en el segundo grupo (citorreducción y HIPEC), presentaron mayor carga tumoral cuantificada con el PCI.
  - b. En estas se realizó un cirugía más agresiva, como lo demuestran las tasas de citorreducción en el compartimento supramesólico, tasas de resección y anastomosis intestinales.
  - c. Como consecuencia de una mayor cirugía, el tiempo operatorio fue significativamente superior en el grupo tratado con citorreducción y HIPEC.
  - d. No se objetivó un aumento de las tasas de morbilidad postoperatoria en el análisis diferencial de los grupos.
  - e. La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente superior entre las pacientes intervenidas con citorreducción y HIPEC.
3. Respecto al análisis realizado en pacientes con citorreducciones completas:
  - a. HIPEC con Paclitaxel fue eficaz en el tratamiento de la enfermedad microscópica.
  - b. El beneficio sobre la supervivencia libre de enfermedad en este escenario clínico no se objetivó en pacientes con tumores indiferenciados, lo que pone de manifiesto la importancia de la biología tumoral como potencial limitación en esta terapia intraperitoneal.



1. Regarding the analysis, in the overall series, postoperative morbidity and disease-free survival:
  - a. A PCI > 9 and the need for perioperative blood transfusion were factors associated with the occurrence of both overall (I-IV) and severe (III-IV) complications.
  - b. Surgery without neoadjuvant chemotherapy and belonging to the second group of patients (those treated with cytoreduction and HIPEC) were factors associated with increased disease-free survival.
  
2. Regarding the comparison between the 2 groups considered in the analysis:
  - a. Patients tapped in the second group (cytoreduction and HIPEC), had higher tumor burden quantified with PCI.
  - b. In these patients a more aggressive surgery was performed, as shown by the rates of cytoreduction in the supramesocolic compartment resection rates, and intestinal anastomosis.
  - c. Regarding a major surgery, the operating time was significantly higher in the group treated with cytoreduction and HIPEC.
  - d. Increased rates of postoperative morbidity were not demonstrated in the differential analysis of the groups.
  - e. The disease-free survival was significantly higher among patients operated with cytoreduction and HIPEC.
  
3. Regarding the analysis of patients with complete cytoreductions:
  - a. HIPEC with paclitaxel was effective in the treatment of the microscopic disease.
  - b. The benefit on disease-free survival in this clinical scenario was not seen in patients with undifferentiated tumors, which highlights the importance of tumor biology as a potential limitation of intraperitoneal therapy.



## **7 BIBLIOGRAFÍA.**



- <sup>1</sup> Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995; 221:29-42.
- <sup>2</sup> Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, 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.
- <sup>3</sup> Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 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 Sep; 15(9):2426-32.
- <sup>4</sup> Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomixoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:484-92
- <sup>5</sup> Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol.* 2007;18:827-34
- <sup>6</sup> Sugarbaker PH: “It's what the surgeon doesn't see that kills the patient”. *J Nippon Med Sch* 2000 ; 67: 5-8.
- <sup>7</sup> 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.
- <sup>8</sup> Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
- <sup>9</sup> Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11–30.

<sup>10</sup> [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)

<sup>11</sup> <http://globocan.iarc.fr>

<sup>12</sup> Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. "Incessant Ovulation" and ovarian cancer. *Lancet*. 1979 Jul 28; 2(8135):170–173.

<sup>13</sup> Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971 Jul 17; 2(7716):163–163.

<sup>14</sup> Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 1983 Oct; 71(4):717–721.

<sup>15</sup> Landen CN Jr, Birrer MJ, Sood AK. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 20;26(6):995-1005.

<sup>16</sup> 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

<sup>17</sup> 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.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006; 85:819.

<sup>20</sup> Bristow RE, Karlan BY. The risk of ovarian cancer after treatment for infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1996 Feb; 8(1):32-7.

- <sup>21</sup> Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 572–79.
- <sup>22</sup> 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: 217–24.
- <sup>23</sup> Pearce CL and Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012 Apr; 13(4):385-94.
- <sup>24</sup> 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.
- <sup>25</sup> Boyd, J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol* 2003; 88:S8.
- <sup>26</sup> Li, AJ, Karlan, BY. Genetic factors in ovarian carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2001; 3:27.
- <sup>27</sup> Risch, HA, McLauGrupo HIPEClin, 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.
- <sup>28</sup> Risch HA, McLauGrupo HIPEClin JR, Cole DE, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005; 104:2807.
- <sup>29</sup> Werness BA, Eltabbakh GRUPO HIPEC. Familial ovarian cancer and early ovarian cancer: biologic, pathologic, and clinical features. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20:48 - 63.
- <sup>30</sup> Pharoah PD, Ponder BAJ. The genetics of ovarian cancer. *Best Pract*

Res Clin Obstet Gynaecol 2002; 16:449- 68.

<sup>31</sup>Prat J, Ribé A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. Hum Pathol. 2005 Aug; 36(8):861-70.

<sup>32</sup> Lakhani, SR, Manek, S, Penault-Llorca, F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. Clin Cancer Res 2004; 10:2473.

<sup>33</sup> Jordan, SJ, Whiteman, DC, Purdie, DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. Gynecol Oncol 2006; 103:1122.

<sup>34</sup> Faber MT, Kjær SK, Dehlendorff C, Chang-Claude J, Andersen KK, Høgdall E, Webb PM, Jordan SJ; Australian Cancer Study (Ovarian Cancer); Australian Ovarian Cancer Study Group, Rossing MA, Doherty JA, Lurie G, Thompson PJ, Carney ME, Goodman MT, Ness RB, Modugno F, Edwards RP, Bunker CH, Goode EL, Fridley BL, Vierkant RA, Larson MC, Schildkraut J, Cramer DW, Terry KL, Vitonis AF, Bandera EV, Olson SH, King M, Chandran U, Kiemenev LA, Massuger LF, van Altena AM, Vermeulen SH, Brinton L, Wentzensen N, Lissowska J, Yang HP, Moysich KB, Odunsi K, Kasza K, Odunsi-Akanji O, Song H, Pharaoh P, Shah M, Whittemore AS, McGuire V, Sieh W, Sutphen R, Menon U, Gayther SA, Ramus SJ, Gentry-Maharaj A, Pearce CL, Wu AH, Pike MC, Risch HA, Jensen A; Ovarian Cancer Association Consortium Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. Cancer Causes Control. 2013 May; 24(5):989-1004.

<sup>35</sup> Kolahdooz F, Ibiebele TI, van der Pols JC, Webb PM. Dietary patterns and ovarian cancer risk. Am J Clin Nutr. 2009 Jan; 89(1):297-304.

<sup>36</sup> Lee AH, Su D, Pasalich M, Binns CW. Preserved foods associated with increased risk of ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2013 Jun; 129(3):570-3.

- <sup>37</sup> Nagle CM, Olsen CM, Bain CJ, Whiteman DC, Green AC, Webb PM Tea consumption and risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 2010 Sep; 21(9):1485-91.
- <sup>38</sup> Lee AH, Su D, Pasalich M, Binns CW. Tea consumption reduces ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol*. 2013 Feb; 37(1):54-9.
- <sup>39</sup> Tworoger, SS, Gertig, DM, Gates, MA, et al. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008; 112:1169.
- <sup>40</sup> 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.
- <sup>41</sup> Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce CL, Pike MC, Rossing MA, Terry KL, Wu AH; Australian Cancer Study (Ovarian Cancer); Australian Ovarian Cancer Study Group, Risch HA, Yu H, Doherty JA, Chang-Claude J, Hein R, Nickels S, Wang-Gohrke S, Goodman MT, Carney ME, Matsuno RK, Lurie G, Moysich K, Kjaer SK, Jensen A, Hogdall E, Goode EL, Fridley BL, Vierkant RA, Larson MC, Schildkraut J, Hoyo C, Moorman P, Weber RP, Cramer DW, Vitonis AF, Bandera EV, Olson SH, Rodriguez-Rodriguez L, King M, Brinton LA, Yang H, Garcia-Closas M, Lissowska J, Anton-Culver H, Ziogas A, Gayther SA, Ramus SJ, Menon U, Gentry-Maharaj A, Webb PM; Ovarian Cancer Association Consortium Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Mar 22; 20(2):251-62.
- <sup>42</sup> 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.
- <sup>43</sup> Guha M. The pill and ovarian cancer prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Feb 6; 105(3):154-6.

- <sup>44</sup> Hankinson, SE, Hunter, DJ, Colditz, GA, et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993; 270:2813.
- <sup>45</sup> Rice MS, Murphy MA, Vitonis AF, Cramer DW, Titus LJ, Tworoger SS, Terry KL. Tubal ligation, hysterectomy, and epithelial ovarian cancer in the New England case-control study. *Int J Cancer*. 2013 May 3.
- <sup>46</sup> Sieh W, Salvador S, McGuire V, Weber RP, Terry KL, Rossing MA, Risch H, Wu AH, Webb PM, Moysich K, Doherty JA, Felberg A, Miller D, Jordan SJ; Australian Cancer Study (Ovarian Cancer); Australian Ovarian Cancer Study Group, Goodman MT, Lurie G, Chang-Claude J, Rudolph A, Kjær SK, Jensen A, Høgdall E, Bandera EV, Olson SH, King MG, Rodriguez-Rodriguez L, Kiemeny LA, Marees T, Massuger LF, van Altena AM, Ness RB, Cramer DW, Pike MC, Pearce CL, Berchuck A, Schildkraut JM, Whittemore AS; Ovarian Cancer Association Consortium. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol*. 2013 Apr;42(2):579-89.
- <sup>47</sup> Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol*. 2011 Jul;42(7):918-31.
- <sup>48</sup> Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19:3–9.
- <sup>49</sup> Dietl J, Wischhusen J, Häusler SF. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? *Hum Reprod* 2011; 26:2918–24.
- <sup>50</sup> Chiaffarino, F, Parazzini, F, Decarli, A, et al. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97:318.
- <sup>51</sup> Herzog TJ, Dinkelspiel HE. Fallopian tube removal: "stic-ing" it to ovarian cancer: what is the utility of prophylactic tubalremoval? *Curr Oncol*. 2013 Jun; 20(3):148-51.

- <sup>52</sup> Gwinn ML, Lee NC, Rhodes PH, Layde PM, Rubin GL. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol*. 1990; 43(6):559–568.
- <sup>53</sup> Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34:433–443.
- <sup>54</sup> Veras E, Mao TL, Ayhan A, et al. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33:844–853.
- <sup>55</sup> Martin DC. Cancer and endometriosis: do we need to be concerned? *Semin Reprod Endocrinol*. 1997; 15:319–324.
- <sup>56</sup> Lim D, Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma. *Pathology*. 2013 Apr. Num: 3. Pag: 229-42.
- <sup>57</sup> Landen CN Jr, Birrer MJ, Sood AK. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 20; 26(6):995-1005.
- <sup>58</sup> Dahiya N, Morin PJ. MicroRNAs in ovarian carcinomas. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Jan 29; 17(1):F77-89.
- <sup>59</sup> Bartels CL, Tsongalis GJ. MicroRNAs: novel biomarkers for human cancer. *Clinical chemistry*. 2009 Apr. Num: 4. Pag: 623-31.
- <sup>60</sup> Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351: 2519-29.
- <sup>61</sup> Friedman GD, Skilling JS, Udaltsova NV, Smith LH. Early symptoms of ovarian cancer: a case control study without recall bias. *Fam Pract* 2005; 22: 548-53.
- <sup>62</sup> Holguin T, Padilla RS, Ampuero F. Ovarian adenocarcinoma presenting with the sign of Leser-Trelat. *Gynecol Oncol* 1986; 25: 128-32.

<sup>63</sup>Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1371-82.

<sup>64</sup> Serov SF, Scully RE, Sobin IH. Histological typing of ovarian tumours .International histological classification of tumors no. 9. Geneva: World Health Organization, 1973.

<sup>65</sup> Soslow RA.Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27:161-174.

<sup>66</sup> Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004; 164(5):1511–1518.

<sup>67</sup> Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012; 460:237–249.

<sup>68</sup> Romero I, Bast RC Jr. Minireview: human ovarian cancer: biology, current management, and paths to personalizing therapy. *Endocrinology*. 2012 Apr . Num:4 . Pag: 1593-602.

<sup>69</sup> Jones S, Wang TL, Shih IM, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010; 330:228-31.

<sup>70</sup> Wiegand KC, Shah SP, Al-A Grupo HIPECa OM, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010;363(16):1532-43.

<sup>71</sup> Prat J . New insi Grupo HIPECts into ovarian cancer pathology. *Annals of Oncology*. 2012 sep, 23 (Supplement 10): 111–117,

<sup>72</sup> Gershenson DM, Sun CC, Lu KH et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 361–368

- <sup>73</sup> Seidman JD, Ronnett BM, Kurman RJ. Pathology of borderline (low malignant potential) ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002 Aug; 16(4):499-512.
- <sup>74</sup> 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.
- <sup>75</sup> Pectasides D, Fountzilas G, Aravantinos G, et al. Advanced stage mucinous epithelial ovarian cancer: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience. *Gynecol Oncol*. 2005; 97: 436–441.
- <sup>76</sup> Hess V, A'Hern R, Nasiri N, et al. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1040–1044.
- <sup>77</sup> Storey, D. J., Rush, R., Stewart, M., Rye, T., Al-Nafussi, A., Williams, A. R., Smyth, J. F. and Gabra, H. (2008), Endometrioid epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 112: 2211–2220.
- <sup>78</sup> McMeekin DS, Burger RA, Manetta A, DiSaia P, Berman ML. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and its relationship to endometriosis. *Gynecol Oncol*. 1995 Oct; 59(1):81-6.
- <sup>79</sup> Storey DJ, Rush R, Stewart M, Rye T, Al-Nafussi A, Williams AR, Smyth JF, Gabra H. Endometrioid epithelial ovarian cancer : 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer*. 2008 May 15; 112(10):2211-20.
- <sup>80</sup> Crotzer DR, Sun CC, Coleman RL, et al. Lack of effective systemic therapy for recurrent clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2007; 105:404–408.

- <sup>81</sup> Goff BA, Sainz De La Cuesta R, Muntz HG. et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecol Oncol.*1996; 60:412–417.
- <sup>82</sup> Duska LR, Garrett L, Henretta M, Ferriss JS, Lee L, Horowitz N. 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 Mar;116(3):374-7.
- <sup>83</sup> Arnogiannaki N, Grigoriadis C, Zygouris D, Terzakis E, Sebestiadou M, Tserkezoglou A. Proliferative Brenner tumor of the ovary. clinicopathological study of two cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011; 32(5):576-8.
- <sup>84</sup> Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. *Gynecol Oncol.* 2006; 6:185–191.
- <sup>85</sup> Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol.* 2005; 6(Suppl):S13–S57.
- <sup>86</sup> Ayhan A, Guvendag Guven ES, Guven S, Kucukali T. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2005 Sep; 98(3):439-45.
- <sup>87</sup> Du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P. Borderline tumors of the ovary - a systematic review, German. *Geburtsh Frauenheilk.* 2009; 6:807–833.
- <sup>88</sup> Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, Harter P, Ewald-Riegler N, Jaenicke F, du Bois A. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010; 6:1115–1124.
- <sup>89</sup> Ahmed AA, EtemadmoGrupo HIPECadam D, Temple J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in hiGrupo HIPEC grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol* 2010; 221:49-56.

- <sup>90</sup> Senturk E, Cohen S, Dottino PR, Martignetti JA. A critical re-appraisal of BRCA1 methylation studies in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:376-83.
- <sup>91</sup> Herzog TJ, Dinkelspiel HE. Fallopian tube removal: "stic-ing" it to ovarian cancer: what is the utility of prophylactic tubal removal? *Current oncology* 2013 Jun ; 20(3):148-51.
- <sup>92</sup> Mills SE, Andersen WA, Fechner RE, Austin MB. Serous surface papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 10 cases and comparison with stage III–IV ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1988; 2: 827–834.
- <sup>93</sup> Eltabbakh GRUPO HIPEC, Piver MS. Extraovarian primary peritoneal carcinoma. *Oncology (Williston Park).* 1998 Jun;12(6):813-9; discussion 820, 825-6
- <sup>94</sup> Bloss JD, Brady MF, Liao SY, Rocereto T, Partridge EE, Clarke-Pearson DL. 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.
- <sup>95</sup> Hoskins WJ: Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 71 (4 Suppl): 1534-40, 1993.
- <sup>96</sup> FIGO Committee on Gynecologic Oncology.: Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 105 (1): 3-4, 2009.
- <sup>97</sup> Ovary and primary peritoneal carcinoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 419-28.
- <sup>98</sup> Köbel M, Bak J, Bertelsen BI, Carpen O, Grove A, Hansen ES, Levin Jakobsen AM, Lidang M, Måsbäck A, Tolf A, Gilks CB, Carlson JW. *Histopathology. Ovarian*

Carcinoma Histotype Determination is HiGrupo HIPECly Reproducible and Is Improved ThrouGrupo HIPEC the Use of Immunohistochemistry. 2013 Dec 11.

<sup>99</sup> Kalloger SE, Kobel M, Leung S et al. Calculator for ovarian carcinoma subtype prediction. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2011; 24;512-521.

<sup>100</sup> Kobel M, Kalloger SE, Boyd N et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: Implications for biomarker studies. *PLoS medicine* 2008; 5;e232.

<sup>101</sup> Altman AD, Nelson GS, Grupo HIPECatage P et al. The diagnostic utility of tp53 and cdkn2a to distinguish ovarian hiGrupo HIPEC-grade serous carcinoma from low-grade serous ovarian tumors. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2013.

<sup>102</sup> O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE, Deavers MT, Malpica A, McCluggage WG. HiGrupo HIPEC-grade ovarian serous carcinoma exhibits significantly hiGrupo HIPECer p16 expression than low-grade serous carcinoma and serous borderline tumour. *Histopathology* 2007; 50; 773-779.

<sup>103</sup> Al-Hussaini M, Stockman A, Foster H, McCluggage WG. Wt-1 as sists in distinguishing ovarian from uterine serous carcinoma and in distinguishing between serous and endometrioid ovarian carcinoma. *Histopathology* 2004;44;109-115.

<sup>104</sup> Sieh W, Kobel M, Longacre TA et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: An ovarian tumor tissue analysis consortium study. *The lancet oncology* 2013; 14; 853-862.

<sup>105</sup> Kao YC, Lin MC, Lin WC, Jeng YM, Mao TL. Utility of hepatocyte nuclear factor-1beta as a iagnostic marker in ovarian carcinomas with clear cells. *Histopathology* 2012; 61; 760-768.

- <sup>106</sup> Kato N, Sasou S, Motoyama T. Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (hnf-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2006; 19; 83-89.
- <sup>107</sup> Wiegand KC, Lee AF, Al-A Grupo HIPECa OM et al. Loss of baf250a (arid1a) is frequent in hi Grupo HIPEC-grade endometrial carcinomas. *The Journal of pathology* 2011; 224; 328-333.
- <sup>108</sup> Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009; 374: 1371–82.
- <sup>109</sup> Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95:S161–92.
- <sup>110</sup> Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH: Intraperitoneal cancer dissemination: Mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22:465–472
- <sup>111</sup> Meigs JV. *Tumours of the female pelvic organs*. New York: Macmillan, 1935.
- <sup>112</sup> Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma *Natl Cancer Inst Monogr*, 42 (1975), 101–104.
- <sup>113</sup> 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.

<sup>114</sup> 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.

<sup>115</sup> Bristow RE, Berek JS. Surgery for ovarian cancer: how to improve survival. *Lancet* 2006; 367:1558.

<sup>116</sup> Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–59.

<sup>117</sup> Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72:278.

<sup>118</sup> 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.

<sup>119</sup> 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; 107:495-499.

<sup>120</sup> 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.

<sup>121</sup> 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

<sup>122</sup> Cascales-Campos PA, Gil J, Gil E, Feliciangeli E, González-Gil A, Parrilla JJ, Parrilla P. Treatment of Microscopic Disease with Hyperthermic Intraoperative

Intraperitoneal Chemotherapy After Complete Cytoreduction Improves Disease-Free Survival in Patients with Stage IIIC/IV Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar 6.

<sup>123</sup> Westermann, C, Mann, WJ, Chumas, J, et al. Routine appendectomy in extensive gynecologic operations. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162:307.

<sup>124</sup> Ayhan, A, Gultekin, M, Taskiran, C, et al. Routine appendectomy in epithelial ovarian carcinoma: is it necessary? *Obstet Gynecol* 2005; 105:719

<sup>125</sup> 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.

<sup>126</sup> Magtibay, PM, Adams, PB, Silverman, MB, Cha SS, Podratz KC. Splenectomy as part of cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102:369-74

<sup>127</sup> Merideth MA, Cliby WA, Keeney GL, Lesnick TG, Nagorney DM, Podratz KC. Hepatic resection for metachronous metastases from ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2003 Apr; 89(1):16-21. la hepatectomía para conseguir la citorreducción complete se puede realizar con bajas tasas de morbi-mortalidad en equipos entrenados.

<sup>128</sup> Glockzin G, Renner P, Popp FC, Dahlke MH, von Breitenbuch P, Schlitt HJ, Piso P. Hepatobiliary procedures in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr; 18(4):1052-9.

<sup>129</sup> Cliby W, Dowdy S, Feitoza S, et al. Diaphragm resection for ovarian cancer: technique and short-term complications. *Gynecol Oncol* 2004; 94:655–60.

<sup>130</sup> 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.

<sup>131</sup> Dowdy SC, Loewen RT, Aletti G, Feitoza SS, Cliby W. Assessment of outcomes and morbidity following diaphragmatic peritonectomy for women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2008 May; 109(2):303-7.

<sup>132</sup> Eisenhauer EL, D'Angelica MI, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Jarnagin WR, Barakat RR, Chi DS. Incidence and management of pleural effusions after diaphragm peritonectomy or resection for advanced mullerian cancer. *Gynecol Oncol* 2006 Dec; 103(3) :871–7.

<sup>133</sup> 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.

<sup>134</sup> Sugarbaker PH, Gutman M, VerGrupo HIPECese M. Transureteroureterostomy: An adjunct to the management of advanced primary and recurrent pelvic malignancy. *Int J Colorectal Dis*. 2003; 18:40–4.

<sup>135</sup> 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.

<sup>136</sup> Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, Rossi RS, Chiari S, Campagnutta E, Greggi S, Angioli R, Manci N, Calcagno M, Scambia G, Fossati R, Floriani I, Torri V, Grassi R, Mangioni C. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer*. 2006; 95(6):699-704.

<sup>137</sup> Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 Sep; 126(3):381-6.

- <sup>138</sup> Ditto A, Martinelli F, Reato C, Kusamura S, Solima E, Fontanelli R, Haeusler E, Raspagliesi F. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2012 Nov;19(12):3849-55.
- <sup>139</sup> Fagotti A, De Iaco P, Fanfani F, Vizzielli G, Perelli F, Pozzati F, Perrone AM, Turco LC, Scambia G. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients at the time of interval debulking surgery: a double-institution case-control study. *Ann Surg Oncol*. 2012 Oct; 19(11):3522-7.
- <sup>140</sup> <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01218490?term=lymphadenectomy+AND+ovarian+cancer&rank=4>
- <sup>141</sup> 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
- <sup>142</sup> Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351:2489-97.
- <sup>143</sup> 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.
- <sup>144</sup> 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.
- <sup>145</sup> 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

- <sup>146</sup> Ansquer Y, Leblanc E, ClouGrupo HIPEC K, et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma. *Cancer*. 2001; 91:2329–2334.
- <sup>147</sup> 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.
- <sup>148</sup> 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.
- <sup>149</sup> Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy for the management of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002; 16:585-96.
- <sup>150</sup> 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.
- <sup>151</sup> 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.
- <sup>152</sup> 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.
- <sup>153</sup> 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.
- <sup>154</sup> Redman CW, Warwick J, Luesley DM, et al. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:142.

- <sup>155</sup> 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.
- <sup>156</sup> Tebes SJ, Sayer RA, Palmer JM, et al. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106:482.
- <sup>157</sup> 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.
- <sup>158</sup> 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.
- <sup>159</sup> 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.
- <sup>160</sup> 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.
- <sup>161</sup> Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:273.
- <sup>162</sup> Güngör M, Ortaç F, Arvas M, et al. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97:74.
- <sup>163</sup> 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.

<sup>164</sup> Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 1:87.

<sup>165</sup> 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.

<sup>166</sup> Chi DS, McCaughey T, Humberstone 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.

<sup>167</sup> 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.

<sup>168</sup> 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.

<sup>169</sup> 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.

<sup>170</sup> Yoon SS, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Resection of recurrent ovarian or fallopian tube carcinoma involving the liver. *Gynecol Oncol* 2003; 91:383.

<sup>171</sup> Merideth MA, Cliby WA, Keeney GL, et al. Hepatic resection for metachronous metastases from ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 89:16.

<sup>172</sup> 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.

- <sup>173</sup> Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau TS. Metastatic patterns in histologic variants of ovarian cancer. An autopsy study. *Cancer* 1989; 64:1508.
- <sup>174</sup> 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.
- <sup>175</sup> Pothuri B, Vaidya A, AGrupo HIPECajanian C, et al. Palliative surgery for bowel obstruction in recurrent ovarian cancer: an updated series. *Gynecol Oncol* 2003; 89:306.
- <sup>176</sup> Leitao MM, Jr, Kardos, S, Barakat, RR, Chi, DS. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95:181.
- <sup>177</sup> 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.
- <sup>178</sup> 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.
- <sup>179</sup> 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.
- <sup>180</sup> Chu CS, Rubin SC. Second-look laparotomy for epithelial ovarian cancer: a reappraisal. *Curr Oncol Rep* 2001; 3:11
- <sup>181</sup> 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

- <sup>182</sup> Podczaski E, Manetta A, Kaminski P, et al. Survival of patients with ovarian epithelial carcinomas after second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1990; 36:43
- <sup>183</sup> Gershenson DM, Copeland LJ, Wharton JT, et al. Prognosis of surgically determined complete responders in advanced ovarian cancer. *Cancer* 1985; 55:1129
- <sup>184</sup> 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
- <sup>185</sup> 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
- <sup>186</sup> 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.
- <sup>187</sup> 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
- <sup>188</sup> Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ. Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival. *Gynecol Oncol* 1997; 67:88
- <sup>189</sup> 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
- <sup>190</sup> 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.

- <sup>191</sup> 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.
- <sup>192</sup> Ozols RF. Paclitaxel (Taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000; 27:3.
- <sup>193</sup> 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
- <sup>194</sup> The 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* 360 (9332): 505-15, 2002.
- <sup>195</sup> du Bois A, Lück HJ, Meier W, et al.: A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95 (17): 1320-9, 2003.
- <sup>196</sup> Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al.: Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18 (17): 3084-92, 2000.
- <sup>197</sup> 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
- <sup>198</sup> 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.

<sup>199</sup> 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

<sup>200</sup> 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.

<sup>201</sup> 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.

<sup>202</sup> 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.

<sup>203</sup> 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.

<sup>204</sup> 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.

<sup>205</sup> 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.

<sup>206</sup> 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.

- <sup>207</sup> 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.
- <sup>208</sup> McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25:340.
- <sup>209</sup> 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.
- <sup>210</sup> 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; 21:3194-00.
- <sup>211</sup> Vasey PA, Jayson GRUPO CONTROL, 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.
- <sup>212</sup> 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.
- <sup>213</sup> 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.

<sup>214</sup> 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.

<sup>215</sup> 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.

<sup>216</sup> 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.

<sup>217</sup> 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.

<sup>218</sup> Burger RA, Brady MF, Rhee J, Sovak MA, Kong G, Nguyen HP, Bookman MA. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Oct; 131(1):21-6.

<sup>219</sup> Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29; 365(26):2473-83.

<sup>220</sup> Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Lemin A,

Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29; 365(26):2484-96.

<sup>221</sup> Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, Hilpert F, Cervantes A, Brown J, Lanceley A, Velikova G, Sabate E, Pfisterer J, Carey MS, Beale P, Qian W, Swart AM, Oza A, Perren T. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013 Mar; 14(3):236-43.

<sup>222</sup> 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.

<sup>223</sup> Markman, M. Intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 1991; 18:248.

<sup>224</sup> 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.

<sup>225</sup> 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.

<sup>226</sup> 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

<sup>227</sup> 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.

<sup>228</sup> 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.

<sup>229</sup> 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.

<sup>230</sup> 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

<sup>231</sup> Armstrong DK, Bundy BN, Baergen R, et al. Randomized phase III study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin versus IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): a Gynecologic Oncology Group trial (GOG 172). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. ; 21:201a2002.

<sup>232</sup> NCI Clinical Announcement, [http://ctep.cancer.gov/hiGrupo HIPECliGrupo HIPECts/20060105\\_ovarian.htm](http://ctep.cancer.gov/hiGrupo_HIPECliGrupo_HIPECts/20060105_ovarian.htm)

<sup>233</sup> Walker JL. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: 2009 goals. *Gynecol Oncol* 2009; 112:439.

- <sup>234</sup> Gray HJ, Shah CA, Swensen RE, et al. Alternative intraperitoneal chemotherapy regimens for optimally debulked ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 116:340.
- <sup>235</sup> 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.
- <sup>236</sup> Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD005340.
- <sup>237</sup> Chan DL, Morris DL, Rao A, Chua TC. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manag Res*. 2012; 4:413-22.
- <sup>238</sup> Landrum LM, Java J, Mathews CA et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gyn Oncol* 2013; 130: 12–18
- <sup>239</sup> Walker JL. Intraperitoneal chemotherapy requires expertise and should be the standard of care for optimally surgically resected epithelial ovarian cancer patients. *Ann Oncol*. 2013 Dec; 24 Suppl 10:x41-45.
- <sup>240</sup> 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
- <sup>241</sup> 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

<sup>242</sup> 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 Jun 16;(6):CD007822

<sup>243</sup> 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>

<sup>244</sup> 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

<sup>245</sup> 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.

<sup>246</sup> Deraco M, Raspagliesi F, Kusamura S. Management of peritoneal surface component of ovarian cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12:561–83.

<sup>247</sup> 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

<sup>248</sup> 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.

<sup>249</sup> 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.

- <sup>250</sup> Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol*. 2000;74:41-4
- <sup>251</sup> 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
- <sup>252</sup> 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.
- <sup>253</sup> 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.
- <sup>254</sup> 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.
- <sup>255</sup> 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.
- <sup>256</sup> Ryu KS, Kim JH, Ko HS, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94:325–32.
- <sup>257</sup> Gori J, Castaño R, Toziano M, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:233-9
- <sup>258</sup> 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.

<sup>259</sup> Lentz SS, Miller BE, Kucera GL: Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy using carboplatin: A phase I analysis in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106:207–210.

<sup>260</sup> 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.

<sup>261</sup> 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.

<sup>262</sup> Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113:315–25.

<sup>263</sup> 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.

<sup>264</sup> 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.

<sup>265</sup> 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.

<sup>266</sup> 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

<sup>267</sup> 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.

<sup>268</sup> 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.

<sup>269</sup> 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

<sup>270</sup> 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.

<sup>271</sup> 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

<sup>272</sup> 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; 122:215–220

- <sup>273</sup> 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
- <sup>274</sup> 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.
- <sup>275</sup> Konigsrainer I, Beckert S, Becker S, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in peritoneal recurrent ovarian cancer: experience and lessons learned. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396(7):1077–1081.
- <sup>276</sup> Tentes AA, Kakolyris S, Kyziridis D, Karamveri C. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Oncol.* 2012; 2012:358–341.
- <sup>277</sup> Deraco M, Virzi S, Iusco DR, Puccio F, Macrì A, Famulari C, Solazzo M, Bonomi S, Grassi A, Baratti D, Kusamura S. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study. *BJOG.* 2012 Jun; 119(7):800-9.
- <sup>278</sup> Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, Catena F, Cavaliere D, Coccolini F, De Iaco P, Di Battista M, Framarini M, Gazzotti F, Grupo HIPECermandi C, Kopf B, Saponara M, Tauceri F, Vallicelli C, Verdecchia GM, Pinna AD. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Jun; 22(5):778-85.
- <sup>279</sup> Bakrin N, Cotte E, Golfier F, Gilly FN, Freyer G, Helm W, Glehen O, Bereder JM. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Ann Surg Oncol.* 2012 Dec; 19(13):4052-8.

- <sup>280</sup> Fagotti A, Costantini B, Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Margariti PA, Turco LC, Piovano E, Scambia G. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol.* 2012 Dec;127(3):502-5..
- <sup>281</sup> Gonzalez Bayon L<sup>1</sup>, Steiner MA, Vasquez Jimenez W, Asencio JM, Alvarez de Sierra P, Atahualpa Arenas F, Rodriguez del Campo J, Garcia Sabrido JL. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol.* 2013 Oct;39(10):1109-15.
- <sup>282</sup> Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, Abboud K, Meeus P, Ferron G, Quenet F, Marchal F, Gouy S, Morice P, Pomel C, Pocard M, Guyon F, Porcheron J, Glehen O; FROGRUPO HIPECI (French Oncologic and Gynecologic HIPEC) Group. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Dec;39(12):1435-43
- <sup>283</sup> 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.
- <sup>284</sup> 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.
- <sup>285</sup> 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.

- <sup>286</sup> 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.
- <sup>287</sup> Cascales Campos P, Gil J, Parrilla P. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Sep 12. pii: S0748-7983(13)00752-X.
- <sup>288</sup> 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.
- <sup>289</sup> Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Kovacevic PA, et al. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:315-20
- <sup>290</sup> 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.
- <sup>291</sup> 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.
- <sup>292</sup> 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.
- <sup>293</sup> 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.

- <sup>294</sup> Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*. 2003;362:1921-8.
- <sup>295</sup> Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg*. 2008; 248:189-98.
- <sup>296</sup> Freixinet JL, Rodríguez PM. Fast track in thoracic surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008; 16:187-8.
- <sup>297</sup> White PF, Eng M. Fast-track anesthetic techniques for ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007; 20:545-57.
- <sup>298</sup> Berberat PO, Ingold H, Gulbinas A, et al. Fast track--different implications in pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11:880-7.
- <sup>299</sup> 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.
- <sup>300</sup> Recart A, Duchene D, White PF, et al. Efficacy and safety of fast-track recovery strategy for patients undergoing laparoscopic nephrectomy. *J Endourol*. 2005; 19:1165-9.
- <sup>301</sup> Gralla O, Haas F, Knoll N, et al. Fast-track surgery in laparoscopic radical prostatectomy: basic principles. *World J Urol*. 2007; 25:185-91.
- <sup>302</sup> 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.
- <sup>303</sup> 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.

- <sup>304</sup> 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
- <sup>305</sup> 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
- <sup>306</sup> 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.
- <sup>307</sup> 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.
- <sup>308</sup> 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.
- <sup>309</sup> 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.
- <sup>310</sup> 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
- <sup>311</sup> Guenaga KF, Matos D, Castro AA, et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev;* 2003 (2) CD001544.
- <sup>312</sup> Mynster T, Jensen L, Jensen FG, et al. The effect of posture on late postoperative oxygenation. *Anaesthesia.* 1996;51:225-7

- <sup>313</sup> Winter WE, Maxell GL, Fian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Gynecologic Oncology Group. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007; 25:3621–7.
- <sup>314</sup> Friedlander ML, Dembo AJ. Prognostic factors in ovarian cancer. *Semin Oncol*. 1991; 18:205-12.
- <sup>315</sup> Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993; 71:606–14.
- <sup>316</sup> Winter III WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007; 25:3621–7.
- <sup>317</sup> Duska LR, Chang YC, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF, et al. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999; 85:2623–9.
- <sup>318</sup> Chan JK, Loizzi V, Lin YG, Brewster WR, Osann K, DiSaia PJ. Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important? *Obstet Gynecol* 2003; 102:156–61.
- <sup>319</sup> Chan JK, Urban R, Cheung MK, Osann K, Shin JY, Husain A, et al. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer* 2006; 95:1314–20.
- <sup>320</sup> Berman ML. Future directions in the surgical management of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90:S33.
- <sup>321</sup> Makar AP, Baekelandt M, Trope CG, Kristensen GB. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 56:175–80.

<sup>322</sup> Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:974–80.].

<sup>323</sup> 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.

<sup>324</sup> 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.

<sup>325</sup> Muraji M, Sudo T, Iwasaki S, Ueno S, Wakahashi S, Yamaguchi S, Fujiwara K, Nishimura R. Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. *Gynecol Oncol*. 2013 Dec; 131(3):531-4.

<sup>326</sup> 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.

<sup>327</sup> 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.

<sup>328</sup> Akahira JI, Yoshikawa H, Shimizu Y, Tsunematsu R, Hirakawa T, Kuramoto H, et al. Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 2001; 81:398–403.

<sup>329</sup> Sampson JA. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *Am J Pathol*. 1931; 7:423-444.

- <sup>330</sup> Sugarbaker PH: Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. *Cancer Treat Res* 1996; 82:79–100
- <sup>331</sup> 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.
- <sup>332</sup> 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.
- <sup>333</sup> Tsujimoto H, Takahashi T, 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.
- <sup>334</sup> 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.
- <sup>335</sup> 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
- <sup>336</sup> 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.
- <sup>337</sup> 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.

- <sup>338</sup> Forones NM, Tanaka M. CEA and CA 19-9 as prognostic indexes in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:905-8.
- <sup>339</sup> Ito S, Gejyo F. Elevation of serum CA19-9 levels in benign diseases. *Intern Med* 1999; 38:840-1.
- <sup>340</sup> 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
- <sup>341</sup> 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.
- <sup>342</sup> 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
- <sup>343</sup> Mogensen O. Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1992;44:207-12
- <sup>344</sup> 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.
- <sup>345</sup> 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.
- <sup>346</sup> Walkey MM, Friedman AC, Sohotra P, Radecki PD. CT manifestations of peritoneal carcinomatosis. *AJR* 1988; 150:1035-1041.

- <sup>347</sup> 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.
- <sup>348</sup> 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
- <sup>349</sup> Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology* 2002; 223:495–9.
- <sup>350</sup> Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 1993; 72:1631–1636
- <sup>351</sup> 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.
- <sup>352</sup> 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.
- <sup>353</sup> 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.
- <sup>354</sup> Funicelli L, Travaini LL, Landoni F, Trifirò G, Bonello L, Bellomi M. Peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: the role of CT and [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT. *Abdom Imaging*. 2010 Dec; 35(6):701-7.
- <sup>355</sup> 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

<sup>356</sup> 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.

<sup>357</sup> 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.

<sup>358</sup> Delbeke D, Martin WH. Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiol Clin North Am* 2001; 39:883–917.

<sup>359</sup> 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.

<sup>360</sup> Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, et al. Peritoneal carcinomatosis: role of (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003; 44:1407–12.

<sup>361</sup> 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.

<sup>362</sup> Pfannenber 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.

<sup>363</sup> 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.

- <sup>364</sup> 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.
- <sup>365</sup> Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 625-627
- <sup>366</sup> Garofalo A, Valle M. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J*. 2009; 15:190-5.
- <sup>367</sup> 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.
- <sup>368</sup> Fader AN, Escobar PF. Laparoendoscopic single-site surgery (LESS) in gynecologic oncology: technique and initial report. *Gynecol Oncol*. 2009; 114:157-61.
- <sup>369</sup> Yan T, Sugarbaker P. Rectus abdominis muscle resection for abdominal wall recurrence of mucinous adenocarcinoma or peritoneal mesothelioma. *Tumori*. 2008; 94:309 –313.
- <sup>370</sup> Cook TA, Dehn TC. Port-site metastases in patients undergoing laparoscopy for gastrointestinal malignancy. *Br J Surg*. 1996 Oct; 83(10):1419-20.
- <sup>371</sup> Beuran M, Negoii I, Paun S, Lobontiu A, Filipoiu F, Moldoveanu A, Negoii R, Hostiuc S. Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) second-look peritoneoscopy for staging of limited peritoneal carcinomatosis. *Med Hypotheses*. 2013 Jun; 80(6):745-9.
- <sup>372</sup> 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; 1996. p. 359–74.

<sup>373</sup> 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.

<sup>374</sup> Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43:15–25.

<sup>375</sup> Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, et al. Regional chemotherapy and intraoperative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 1994; 41:124–9.

<sup>376</sup> 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.

<sup>377</sup> 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.

<sup>378</sup> 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.

<sup>379</sup> 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

- <sup>380</sup> 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.
- <sup>381</sup> Facchiano E, Risio D, Kianmanesh R, Msika S. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: indications, aims, and results: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 2012 Sep;19(9):2946-50.
- <sup>382</sup> 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
- <sup>383</sup> 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
- <sup>384</sup> Elias D, Sideris L, Baton O, et al. Tratamiento quirúrgico curativo de las carcinomatosis peritoneales. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica – E – 40-085* (2004)
- <sup>385</sup> 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
- <sup>386</sup> Esquis P, Consolo D, Magnin G, et al. HiGrupo HIPEC intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg*. 2006; 244:106-12
- <sup>387</sup> Ortega-Deballon P, Facy O, Rat P. A "happy marriage" between open and closed techniques of heated intraperitoneal chemotherapy. *Cancer J*. 2009 ; 15:448

<sup>388</sup> 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

<sup>389</sup> 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.

<sup>390</sup> 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.

<sup>391</sup> 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

<sup>392</sup> Tentes AA, Korakianitis OS, Kakolyris S, Kyziridis D, Veliovits D, Karagiozoglou C, Sgouridou E, Moustakas K. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer. *Tumori.* 2010 May-Jun; 96(3):411-6.

<sup>393</sup> 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

<sup>394</sup> 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

<sup>395</sup> McQuellon R, Duckworth KE. Health-related quality of life and cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Curr Probl Cancer.* 2009; 33:203-18.

- <sup>396</sup> 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
- <sup>397</sup> 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.
- <sup>398</sup> 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
- <sup>399</sup> 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
- <sup>400</sup> Eton DT, Fairclou Grupo HIPEC 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.
- <sup>401</sup> Ware JE, Snow KK, Kosinski M, et al.: SF-36 health survey. In: Manual and interpretation guide. Boston: Nimrod Press; 1993. 33.
- <sup>402</sup> Radloff LS: The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977; 1:385–401.
- <sup>403</sup> 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.
- <sup>404</sup> Winter III WE, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV

epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2008 Jan 1;26(1):83–9.

<sup>405</sup> Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, et al. Identification of patient groups at hiGrupo HIPECest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 2011; 120(1):23–8.

<sup>406</sup> Geisler JP, Linnemeier GRUPO CONTROL, Thomas AJ, Manahan KJ. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007 Jul; 106(1):128–31.

<sup>407</sup> Zaloga GP. Parenteral nutrition in adult inpatients with functioning gastrointestinal tracts: assessment of outcomes. *Lancet* 2006 Apr 1; 367(9516):1101–11.

<sup>408</sup> Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol*. 2009;114(1):26–31.

<sup>409</sup> Chi DS, Zivanovic O, Levinson KL, Kolev V, Huh J, et al. The incidence of major complications after the performance of extensive upper abdominal surgical procedures during primary cytoreduction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2010;119(1):38–42

<sup>410</sup> Chi DS, Schwartz PE. Cytoreduction vs. neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008; 111(3):391–9.

<sup>411</sup> Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS, Metzinger DS, Gordinier ME, Parker LP, Edwards RP. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007; 105:90–96.

- <sup>412</sup> Lorusso D, Mancini M, Di Rocco R, Fontanelli R, Raspagliesi F. The role of secondary surgery in recurrent ovarian cancer. *Int J Surg Oncol.*2012;2012:613980
- <sup>413</sup> Mohamed F, Moran B. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer J* 2009;15: 196–199
- <sup>414</sup> Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg.* 2007; 94:1408–1414.
- <sup>415</sup> 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
- <sup>416</sup> Moran BJ. Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery. *J Public Health (Oxf).* 2006; 28:375–378.
- <sup>417</sup> Kusamura S, Baratti D, Hutanu I, Rossi P, Deraco M. The importance of the learning curve and surveillance of surgical performance in peritoneal surface malignancy programs. *Surg Oncol Clin N Am.* 2012 Oct;21(4):559-76.
- <sup>418</sup> Kusamura S, Baratti D, Virzi S, Bonomi S, Iusco DR, Grassi A, Hutanu I, Deraco M. Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: analysis of two centres. *J Surg Oncol.* 2013 Mar; 107(4):312-9.
- <sup>419</sup> 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

<sup>420</sup> 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

<sup>421</sup> 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

<sup>422</sup> 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

<sup>423</sup> 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

<sup>424</sup> 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

<sup>425</sup> 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,

<sup>426</sup> Gusani N, Cho S, Colovos C, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume HIPEC-tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15:754–63.

<sup>427</sup> Raffi A, Stoeckle E, Jean-Laurent M, Ferron G, Morice P, Houvenaeur G, Lecuru F, Leblanc E, Querleu D. Multi-center evaluation of post-operative morbidity

and mortality after optimal cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *PLoS One*. 2012; 7(7):e39415.

<sup>428</sup> 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.

<sup>429</sup> Abu-Rustum NR, Richard S, Wilton A, Lev G, Sonoda Y, Hensley ML, et al. Transfusion utilization during adnexal or peritoneal cancer surgery: effects on symptomatic venous thromboembolism and survival. *Gynecol Oncol* 2005; 99:320–6.

<sup>430</sup> 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.

<sup>431</sup> 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

<sup>432</sup> 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

<sup>433</sup> 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,

<sup>434</sup> Verma V, Schwarz RE. Factors influencing perioperative blood transfusions in patients with gastrointestinal cancer. *J Surg Res*, 2007;141:97–104

<sup>435</sup> 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

- <sup>436</sup> 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
- <sup>437</sup> Monk TG, GoodnouGrupo HIPEC LT, Brecher ME, et al. A prospective randomized comparison of three blood conservation strategies for radical prostatectomy. *Anesthesiology.* 1999;91:24–33
- <sup>438</sup> Katz SC, Shia J, Liau KH, et al. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2009;249:617-23
- <sup>439</sup> 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
- <sup>440</sup> Black D, Iasonos A, Ahmed H, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Effect of perioperative venous thromboembolism on survival in ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107:66–70].
- <sup>441</sup> 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.
- <sup>442</sup> 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.
- <sup>443</sup> 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.

- <sup>444</sup> 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
- <sup>445</sup> Saxena A, Yan TD, Morris DL. Critical assessment of preoperative and operative risk factors for complications after iterative peritonectomy procedures. *Eur J Surg Oncol*. 2010r; 36:309-14
- <sup>446</sup> Cascales Campos P, Gil J, Parrilla P. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Sep 12. [Epub ahead of print]
- <sup>447</sup> 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.
- <sup>448</sup> 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.
- <sup>449</sup> Goere D, Blot F, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 C after compete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2007;14(6):1818–24
- <sup>450</sup> 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
- <sup>451</sup> WriGrupo HIPECt JD, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Neugut AI, Herzog TJ, Hershman DL. Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 Dec; 123(3):467-73.

- <sup>452</sup> Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, et al. Identification of prognostic factors in advanced ovarian epithelial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 82:532–7.
- <sup>453</sup> Redman JR, Petroni GR, Saigo PE, Geller NL, Hakes TB. Prognosis factors in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986 ; 4:515-23.
- <sup>454</sup> Chi DS, Franklin CC, Levine DA, et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol Oncol* 2004 ; 94:650–4.
- <sup>455</sup> Chéreau E, Ballester M, Selle F, et al. Pulmonary morbidity of diaphragmatic surgery for stage III/IV ovarian cancer. *BJOG* 2009 Jul; 116(8):1062–8.
- <sup>456</sup> Mourton SM, Temple LK, Abu-Rustum NR, et al. Morbidity of rectosigmoid resection and primary anastomosis in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005 Dec; 99(3):608–14.
- <sup>457</sup> Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998 May; 69(2):103–8.
- <sup>458</sup> E. Chereau , R. Rouzier , S. Gouy , G. Ferron , F. Narducci , C. Bergzoll , C. Huchon, F. Lecuru , C. Pomel , E. Darai , E. Leblanc , D. Querleu , P. Morice. Morbidity of diaphragmatic surgery for advanced ovarian cancer: Retrospective study of 148 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Feb; 37(2):175-80.
- <sup>459</sup> Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin WM. Splenectomy in the context of primary cytoreductive operations for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100:344–8.

- <sup>460</sup> Kehoe SM, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, D'Angelica M, Jarnagin WR, et al. Incidence and management of pancreatic leaks after splenectomy with distal pancreatectomy performed during primary cytoreductive surgery for advanced ovarian, peritoneal and fallopian tube cancer.] *Gynecol Oncol*. 2009 Mar; 112(3):496-500.
- <sup>461</sup> Ang C, Chan KKL, Bryant A, Naik R, Dickinson HO. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD007697.
- <sup>462</sup> Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D, et al. Safety and efficacy of low anterior en bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:115– 20
- <sup>463</sup> Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD. Rectosigmoid colectomy and reanastomosis to facilitate resection of primary and recurrent gynecologic cancer. *Obstet Gynecol* 1984; 64:715– 20.
- <sup>464</sup> de la Cuesta RS, Goodman A, Halverson SS, Fuller Jr AF. En bloc pelvic peritoneal resection of the intraperitoneal pelvic viscera in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer J Sci Am* 1996; 2:152.
- <sup>465</sup> Bristow RE, del Carmen MG, Kaufman HS, Montz FJ. Radical oophorectomy with primary stapled colorectal anastomosis for resection of locally advanced epithelial ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2003; 197:565– 774.
- <sup>466</sup> Makela JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:653– 60.
- <sup>467</sup> Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World JSurg* 2002; 26:499– 502.

- <sup>468</sup> Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D, et al. Safety and efficacy of low anterior en bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83:115– 20.
- <sup>469</sup> Sonnendecker EW, Beale PG. Rectosigmoid resection without colostomy during primary cytoreductive surgery for ovarian carcinoma. *Int Surg* 1989; 74:10 – 2.
- <sup>470</sup> Clayton RD, Obermair A, Hammond IG, Leung YC, McCartney AJ. The Western Australian experience of the use of en bloc resection of ovarian cancer with concomitant rectosigmoid colectomy. *Gynecol Oncol* 2002; 84:53 –7.
- <sup>471</sup> Soper JT, Couchman G, Berchuck A, Clarke-Pearson D. The role of partial sigmoid colectomy for debulking epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1991; 41:239–44.
- <sup>472</sup> Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S, et al. Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88:389– 97.
- <sup>473</sup> Shen P, Hawksworth J, Lovato J, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:178–186
- <sup>474</sup> Hallbook O, Sjodahl R. Anastomotic leakage and functional outcome after anterior resection of the rectum. *Br J Surg* 1996; 83:60 – 2.
- <sup>475</sup> Mileski WJ, Joehl RJ, Rege RV, Nahrwold DL. Treatment of anastomotic leakage following low anterior colon resection. *Arch Surg* 1988; 123:968– 71.
- <sup>476</sup> Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Sjodahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004; 6:462–9.

- <sup>477</sup> Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factor contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg* 1973; 177:513– 8.
- <sup>478</sup> Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World JSurg* 2002;26:499– 502
- <sup>479</sup> Graf W, Westin J-E, Paahlman 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,
- <sup>480</sup> Valliant JC, Nordlinger B, Deuffic S, et al. Adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil in high-risk colon cancer. *Ann Surg* 2000;231:449–56
- <sup>481</sup> 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.
- <sup>482</sup> Dixon C. Anterior resection for carcinoma low in the sigmoid and rectosigmoid. *Surgery* 1944;15
- <sup>483</sup> Leester B, Asztalos I, Polnyib C. Septic complications after low anterior rectal resection—Is diverting stoma still justified? *Acta Chir Jugosl* 2002;49:67 –71
- <sup>484</sup> Morgenstern L, Yamakawa T, Ben-Shoshan M, Lippman H. Anastomotic leakage after low colonic anastomosis. Clinical and experimental aspects. *Am J Surg* 1972; 123:104– 9.
- <sup>485</sup> Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998;85:3558.21  
Pakkastie TE, Luukkonen PE, Jarvinen HJ.

- <sup>486</sup> Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W. Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:239–43.
- <sup>487</sup> Moran BJ, Cecil TD. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12: 585–603.
- <sup>488</sup> Eisenkop SM, Nalick RH, Teng NN. Modified posterior exenteration for ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1991;78:879– 85.
- <sup>489</sup> Chessin DB, Enker W, Cohen AM, et al. Complications after preoperative combined modality therapy and radical resection of locally advanced rectal cancer: a 14-year experience from a specialty service. *J Am Coll Surg* 2005 (Jun.); 200(6):876 –82.
- <sup>490</sup> Kuhn W, Florack G, Roder J, Schmalfeldt B, Pache L, Rust M, et al. The influence of upper abdominal surgery on perioperative morbidity and mortality in patients with advanced ovarian cancer FIGO III and IV. In *J Gyn Cancer* 1998; 8:56–63.
- <sup>491</sup> Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003; 90:390–6.
- <sup>492</sup> Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107:77–85.
- <sup>493</sup> Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 8. Art. No.: CD007565.

- <sup>494</sup> Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, Morice P, Darai E, Classe JM, Ferron G, Stoeckle E, Pomel C, Vinet B, Chereau E, Bergzoll C, Querleu D. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day practice: a Retrospective French Multicentric Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Oct; 22(8):1337-43.
- <sup>495</sup> Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, Bryan M, Harrison J, Pliner L, Harrison LE. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 90: 51-56; discussion 56-58
- <sup>496</sup> de Bree E, Romanos J, Michalakis J, Relakis K, Georgoulas V, Melissas J, Tsiftsis DD. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. *Anticancer Res* 2003; 23: 3019-3027
- <sup>497</sup> Portilla AG, Shigeki K, Dario B, et al. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008; 98:228–31.
- <sup>498</sup> du Bois A<sup>1</sup>, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115(6):1234-44..
- <sup>499</sup> Langstraat C, Cliby WA. Considerations in the surgical management of ovarian cancer in the elderly. *Curr Treat Options Oncol*. 2013 Mar; 14(1):12-21.
- <sup>500</sup> Jørgensen TL, Teiblum S, Paludan M, Poulsen LØ, Jørgensen AY, Bruun KH, Hallas J, Herrstedt J. Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2012 Nov; 127(2):367-74.

<sup>501</sup> Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012; Dec; 19(13):4059-67.

<sup>502</sup> 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.

<sup>503</sup> Bristow RE, Palis BE, Chi DS, Cliby WA. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: Impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol Oncol*. 2010; 118:262-7.

<sup>504</sup> Marth C, Hieble S, Oberainger W, Winter R, Leodolter S, Sevelde P. Influence of department volume on survival for ovarian cancer: results from a prospective quality assurance program of the Austrian Association for Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19:94–102.

<sup>505</sup> du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 112:422–36.

<sup>506</sup> Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2000; 78:269–74.

<sup>507</sup> Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23:8802–11.

<sup>508</sup> 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

- <sup>509</sup> Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1991 ; 9(7):1138–50.
- <sup>510</sup> Peiretti M, Zanagnolo V, Aletti GD, Bocciolone L, Colombo N, et al. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience. *Gynecol Oncol*. 2010; 119(2):259–64.
- <sup>511</sup> Raja FA, Chopra N, Ledermann JA. Optimal first-line treatment in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2012 ; 23 Suppl 10:118-27.
- <sup>512</sup> Armstrong DK<sup>1</sup>, 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 Jan 5; 354(1):34-43.
- <sup>513</sup> Song YJ<sup>1</sup>, Lim MC, Kang S, Seo SS, Kim SH, Han SS, Park SY. Extended cytoreduction of tumor at the porta hepatis by an interdisciplinary team approach in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011; 121(2):253-7.
- <sup>514</sup> Cai HB<sup>1</sup>, Zhou YF, Chen HZ, Hou HY. The role of bowel surgery with cytoreduction for epithelial ovarian cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Dec; 19(10):757-62. Epub 2007 Sep 21.
- <sup>515</sup> Fumagalli U, Trabucchi E, Soligo M, et al. Effects of intraperitoneal chemotherapy on anastomotic healing in rats. *J Surg Res*. 1991; 50:82–87.
- <sup>516</sup> 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

- <sup>517</sup> 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.
- <sup>518</sup> Arikian AY, Gunal O, Pehlivan M, Alper M. The effect of intraperitoneal paclitaxel administration on colonic anastomosis. *Hepatogastroenterology.* 2000;47:1273–1276
- <sup>519</sup> 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
- <sup>520</sup> Deraco M, Baratti D, Laterza B, Balestra MR, Mingrone E, Macrì A, Virzì S, Puccio F, Ravenda PS, Kusamura S. Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:4-9
- <sup>521</sup> Bouquet W, Deleye S, Staelens S, De Smet L, Van Damme N, DeberGrupo HIPEC I, Ceelen WP, De Vos F, Remon JP, Vervaeet C. Antitumour efficacy of two paclitaxel formulations for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in an in vivo rat model. *Pharm Res.* 2011;28:1653-60
- <sup>522</sup> Gerestein CG, Damhuis RA, Burger CW, et al. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer:a systematic review [review]. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114:523–7.
- <sup>523</sup> Helm CW. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Oncologist* 2009; 14:683–94.
- <sup>524</sup> Coccolini F, Ansaloni L, Corbella D, Lotti M, Glehen O. Criticalities in randomized controlled trials on HIPEC for ovarian cancer. *World J Obstet Gynecol.* 2013 November 10; 2(4): 124-128.

<sup>525</sup> Christophi C, Winkworth A, Muralidaran V, Evans P. The treatment of malignancy by hyperthermia. *Surg Oncol* 1998; 7:83–90.

<sup>526</sup> Takahashi I, Emi Y, Hasuda S, et al. Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors. *Surgery* 2002; 131:S78–S84.

<sup>527</sup> Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis: natural history and rational therapeutic interventions using intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Res.* 1996; 81:149-68.

<sup>528</sup> Markman M, Rowinsky E, Hakes T, et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1485–1491.