



**UNIVERSITAT JAUME I - GRADO EN MEDICINA
TRABAJO FINAL DE GRADO
SEPTIEMBRE 2022**

Estudio observacional multicéntrico mediante puntaje de propensión comparando la adición de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) a la cirugía de intervalo (IDS) con neoadyuvancia previa versus cirugía de intervalo (IDS) con neoadyuvancia (tratamiento estándar) en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado.

Tutor: José Antonio Lluca Abella

Autora: Laura Isabel Martínez Palacios

Unidad Multidisciplinar de Cirugía Oncológica Abdomino-Pélvica (UMCOAP)
Hospital General Universitario de Castellón

TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL PROFESOR TUTOR hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas).

TÍTULO del TFG: Estudio observacional multicéntrico mediante puntaje de propensión comparando la adición de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) a la cirugía de intervalo (IDS) con neoadyuvancia previa versus cirugía de intervalo (IDS) con neoadyuvancia (tratamiento estándar) en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado.

ALUMNA: LAURA ISABEL MARTÍNEZ PALACIOS **DNI:** 20059797W

PROFESOR TUTOR: JOSÉ ANTONIO LLUECA ABELLA

JOSE ANTONIO
LLUECA|
ABELLA

Firmado digitalmente
por JOSE ANTONIO|
LLUECA|ABELLA
Fecha: 2022.09.05
07:35:34 +02'00'

Firmado (Tutor):

AGRADECIMIENTOS

Quería agradecer al Dr. José Antonio Lluca Abella y a la Dr. Ana Serra todo el tiempo, dedicación e ilusión que han puesto en la elaboración de este TFG y sobre todo por la gran labor de investigación que realizan día a día, intentando mejorar los tratamientos en el área de ginecología oncológica.

Gracias a mis profesores, mis compañeros, mi marido y mi familia por ayudarme en este largo camino.

Atentamente Laura I. Martínez Palacios.

RESUMEN

FUNDAMENTO y OBJETIVO: Reproducir el ensayo clínico de la Dra Van Driel (1). Comparar la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes, analizar la seguridad y eficacia de la adición la terapia quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) a la cirugía de intervalo (IDS).

MATERIAL Y MÉTODO: Ensayo clínico observacional, analítico longitudinal retrospectivo, descriptivo, multicéntrico elaborado en 10 hospitales del territorio español. Se analizaron los datos recogidos desde mayo del 2014 hasta noviembre del 2020 de las 509 pacientes tratadas en las unidades de referencia por cáncer de ovario estadio FIGO III y IV. Se seleccionaron 354 pacientes por medio del puntaje de propensión y se balanceó a 177 como brazo experimental con tratamiento basado en quimioterapia neoadyuvante más cirugía IDS con la adición de la terapia HIPEC (Cisplatino 75 mg/m², 41°C en 60 minutos) y quimioterapia adyuvante. Como grupo control se seleccionaron 177 pacientes que recibieron cirugía IDS con quimioterapia neoadyuvante previa y adyuvante postcirugía.

RESULTADOS: El intervalo libre de enfermedad en las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, cirugía IDS más HIPEC y quimioterapia adyuvante fue de 2.13 años frente a 1.36 años que presentaron las pacientes con quimioterapia neoadyuvante, cirugía IDS y quimioterapia adyuvante. No se evidenció diferencias entre la supervivencia global entre ambos grupos. No se encontraron diferencias en cuanto a seguridad entre ambos brazos de tratamiento.

CONCLUSIONES: La adición de la terapia HIPEC a la cirugía IDS permite un mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad y una eficacia y seguridad similar al empleo de únicamente cirugía IDS.

PALABRAS CLAVE: HIPEC, Cirugía IDS, Estadio FIGO, ICP.

ABSTRACT

PURPOSE: The clinical trial objective is to reproduce the clinical trial of Dr. Van Driel (1) and compare the disease free survival of patients, analyze the safety and efficacy of the addition of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) therapy to interval Deburking surgery (IDS).

METHODS: Retrospective, descriptive, multicentric, observational, longitudinal analytical clinical trial carried out in 10 hospitals in the Spanish territory. During the period from May 2014 to November 2020, a total of 509 patients treated in the reference units for advanced stage ovarian cancer. Through a non-randomized comparative study, 177 patients who received neoadjuvant chemotherapy plus IDS surgery with the addition of HIPEC therapy (Cisplatin 75 mg/m², 41°C in 60 minutes) as experimental arm and as a control group, 177 patients did receive neoadjuvant chemotherapy plus IDS surgery.

RESULTS: The disease free survival in patients who were treated with neoadjuvant chemotherapy, IDS surgery plus HIPEC and adjuvant chemotherapy was 2.13 years compared to 1.36 years for patients with neoadjuvant chemotherapy, IDS surgery and adjuvant chemotherapy. No difference was found between the overall survival between both groups. No difference was found between the two treatment arms in terms of security of patients.

CONCLUSIONS: The addition of HIPEC therapy to IDS surgery allows a longer disease free survival but similar efficacy and safety to the use of IDS surgery alone and no difference in the overall survival.

KEY WORDS: HIPEC, IDS Surgery, FIGO Stage, ICP.

EXTEND SUMMARY

PURPOSE: The advanced ovarian cancer is the leading cause of death in the group of gynecological tumors. At the time of diagnosis, 44% of all patients diagnosed with ovarian cancer, will present a FIGO stage III and IV, this means that at the time of diagnosis these patients will present advanced ovarian cancer.

Currently, various studies support the addition of HIPEC therapy to interval cytoreductive surgery as a method to increase disease free survival in the treatment of advanced ovarian cancer. For this reason, the clinical trial aims to reproduce Dr. Van Driel study and seek if it is possible to obtain the same results in terms of survival, safety, and efficacy as those obtained in that study. If the results obtained by Dr. Van Driel are proven, it will be possible to modify the current protocol for the treatment of advanced ovarian cancer and add HIPEC therapy to interval cytoreductive surgery.

The main objective of this clinical trial is to compare the disease free survival of patients with the addition of HIPEC therapy to IDS surgery. The treatment scheme of both groups of patients in neoadjuvant chemotherapy plus IDS surgery and adjuvant chemotherapy.

The specific objectives are to compare the safety and efficacy of the treatment of patients who undergo an addition of HIPEC therapy to IDS surgery, compared to patients who do not undergo HIPEC therapy.

METHODS: The clinical trial is an observational, multicenter, retrospective longitudinal analytical study.

The patients included in the study have been diagnosed with advanced ovarian cancer, FIGO status III and IV, recruited in the ten reference hospital centers in the respective multidisciplinary units for advanced ovarian cancer. The patient data analyzed have been collected from May 2014 to November 2020.

A total of 509 patients have been included in the study. Of these 509 patients, 354 patients were selected by a non-random method to prepare the Propensity Score. The 354 selected patients were divided into two groups: 177 patients were part of the patient group that underwent the addition of HIPEC therapy to IDS surgery and 177 patients were part of

the neoadjuvant chemotherapy treatment group, IDS surgery and adjuvant chemotherapy. The propensity Score allows the data obtained in this study to show how the use of HIPEC therapy would be if it were applied to the general population.

The HIPEC treatment used in this study is Cisplatin 75 mg/m², using a hyperthermia of 41°C with an infusion of 60 minutes.

RESULTS: The results obtained by analyzing the data of patients with advanced FIGO stage III-IV ovarian cancer with the treatment schedule of 3 cycles with neoadjuvant chemotherapy (Cisplatin-paclitaxel), IDS surgery with or without the addition of HIPEC therapy and 3 cycles with adjuvant chemotherapy (Cisplatin-Paclitaxel). The median age of the patients was 60.45 years in the group of patients without the addition of HIPEC therapy to IDS surgery and a median of 59.97 years in the group of IDS surgery with the addition of HIPEC therapy. The FIGO stage presented by the study patients was FIGO stage III in 139 patients (78.5%) in the treatment group without the addition of HIPEC and in 146 patients (82.5%) in the patients with the addition of HIPEC therapy. The most frequent histological subtype presented by the patients in the study was the serous histological subtype with a presence in 172 patients (97.2%) of the patients in the IDS surgery group without HIPEC and this subtype was present in 171 patients (96.6%) in the group of patients with addition of HIPEC therapy. The most frequently presented histological grade in both treatment groups was poorly undifferentiated G3, with a representation of 151 patients (85.3%) in the group of patients undergoing IDS surgery without HIPEC and in 122 patients (68.9%) of the patients from the IDS surgery group with the addition of HIPEC therapy.

The results obtained evaluating the safety of HIPEC therapy was that patients undergoing IDS surgery with HIPEC showed a total of 75 patients (41.8%) postoperative complications compared to 103 patients (58.2%) in the group of patients without the addition of HIPEC therapy. No differences were found in the degree of complication. The degree of complication in the group of patients with the addition of HIPEC therapy was categorized as a minor complication in 56 patients (31.6%) compared to 54 patients (30.7%) in the treatment group without the addition of HIPEC therapy. The risk of reoperation was similar when analyzing both treatment groups, with a total of 22 patients (12.5%) reoperated in the group of patients who did not undergo the addition of HIPEC therapy to IDS surgery

compared to 16 patients (9.00%).) of patients who underwent the addition of HIPEC therapy to IDS surgery.

The results of the efficacy of HIPEC therapy show that the patients with the addition of HIPEC therapy presented a recurrence during follow-up in a total of 119 patients (72.9%) compared to a total of 135 patients (76.3%) in the group of patients without addition of HIPEC therapy. The cause of death of the patients during follow-up was due to tumor progression in 67 patients (94.3%) in the IDS surgery group without the addition of HIPEC therapy and a total of 76 patients (95.00%) died from the same cause. . Patients who died due to treatment complications were a total of 4 patients in both treatment groups.

The time elapsed from surgery to recurrence was analyzed with a median of 1.08 years (interquartile range 0.67-2.08 years) in the group of patients treated with adjuvant chemotherapy, IDS surgery and adjuvant chemotherapy and a median of 1.33 years (interquartile range of 0.75-3.33 years) in the group of patients treated with the addition of HIPEC therapy to IDS surgery. This increase in survival from surgery to recurrence has not been reflected with statistically significant evidence in overall survival, due to not having a sufficient sample size, although a trend can be seen with a Hazard ratio of 0.88.

CONCLUSIONS: HIPEC therapy has been shown to increase the time from surgery to recurrence in patients with additional treatment of HIPEC therapy in IDS surgery. With the data analyzed comparing the efficacy of both lines of treatment, it can be stated that IDS surgery with HIPEC has similar efficacy to IDS surgery. HIPEC therapy has been shown not to pose a risk to patient safety.

KEYWORDS: HIPEC, IDS Surgery, FIGO Stage, PCI.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	Pág 14
1.1. Antecedentes	Pág 14
1.2. Planteamiento	Pág 15
1.3. Justificación y problema	Pág 18
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	Pág 19
2.1. Hipótesis	Pág 19
2.2. Objetivos	Pág 19
2.3. Contraste de hipótesis	Pág 20
3. MATERIAL Y MÉTODO	Pág 21
3.1. Diseño	Pág 21
3.2. Sujetos del estudio	Pág 21
3.2.1. Ámbito	Pág 21
3.2.2. Sujetos del estudio	Pág 21
3.2.3. Criterios de inclusión y exclusión	Pág 22
3.2.4. Requisitos para la participación de los centro	Pág 22
3.2.5. Diagrama de flujo	Pág 22
3.2.6. Tipo de muestreo	Pág 23
3.3. Variables y método de recogida de datos	Pág 23
3.3.1. Variables	Pág 23
3.3.1.1. Análisis estadístico principal	Pág 23
3.3.1.2. Análisis estadístico secundario	Pág 23
3.3.2. Recogida de datos	Pág 24
3.3.2.1. Fuentes de datos	Pág 24
3.3.2.2. Intervenciones a realizar	Pág 24
3.3.2.3. Sistema de gestión de datos	Pág 25
3.4. Métodos de medición	Pág 26
3.5. Tipo de análisis estadístico	Pág 26
3.6. Aspectos éticos	Pág 26

4. RESULTADOS	Pág 27
4.1. Pacientes	Pág 27
4.2. Seguridad	Pág 35
4.3. Eficacia	Pág 37
4.4. Supervivencia	Pág 39
5. DISCUSIÓN	Pág 45
5.1. Principales resultados del estudio	Pág 45
5.2. Interpretación de los resultados en relación a las hipótesis planteadas y a los publicado por otros autores	Pág 46
5.3. Limitaciones y puntos fuertes del estudio	Pág 47
5.4. Implicaciones para la práctica clínica y salud pública	Pág 48
5.5. Reconocimiento para investigaciones futuras	Pág 48
5.6. Conclusiones	Pág 48
6. BIBLIOGRAFÍA	Pág 49
7. ANEXOS	Pág 52
7.1. Abreviaturas y términos usados en el TFG	Pág 49
7.2. Conocimientos imprescindibles en ginecología oncológica	Pág 60
7.3. Cuestionario de las pacientes	Pág 65
7.4. Autoevaluación TFG. Modalidad investigación	Pág 71

ÍNDICE ABREVIATURAS

≥: Mayor o igual.

>: Mayor.

%: Porcentaje.

Ca125: Antígeno de cáncer 125.

Ca19.9: Antígeno carbohidrato 19.9.

CEA: Antígeno carcinoembrionario.

CCR: Cirugía de citorreducción.

CP: Carcinomatosis Peritoneal.

DFS: Disease free survival o supervivencia libre de enfermedad.

FIGO: Federación internacional de Ginecología y obstetricia.

FIGO III: Estadio 3 categorizado por la Federación internacional de Ginecología y obstetricia.

FIGO IV: Estadio 4 categorizado por la Federación internacional de Ginecología y obstetricia.

G1: Grado histológico 1.

G2: Grado histológico 2.

G3: Grado histológico 3.

G4: Grado histológico 4.

H0: Hipótesis nula.

H1: Hipótesis alternativa.

HIPEC: quimioterapia intraperitoneal hipertérmica o en inglés hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

IC: Intervalo de confianza.

IC95%: Intervalo de confianza 95%.

ICP: Índice de carcinomatosis Peritoneal.

IDS: Cirugía citorreductora de intervalo o en inglés interval Debulking surgery.

Nº: número.

NA: "Not Aviable" o dato/s no disponible/s.

OS: overall survival o supervivencia global.

P: valor de significación estadística.

PDS: Cirugía de citorreducción primaria.

RIC: Rango intercuartílico.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Selección de pacientes, balanceo y seguimiento. Diagrama de flujo.....	28
--	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficos y basales de las pacientes reclutadas en los diez centros multidisciplinares con datos no balanceados.	29
Tabla 2. Características basales de las pacientes previa a la cirugía de citorreducción de intervalo (IDS), empleando el puntaje de propensión. Análisis de los datos balanceados.	32
Tabla 3. Cirugía y sus complicaciones derivadas (serie balanceada con el puntaje de propensión).....	35
Tabla 4. Seguimiento de las pacientes para valorar la supervivencia y la eficacia de la adición de la quimioterapia HIPEC	37
Tabla 5. Comparativa del tiempo libre de enfermedad desde la cirugía hasta la recidiva procedente de las pacientes tratadas con cáncer de ovario estadio FIGO III y IV de las diez unidades multidisciplinares de cirugía oncológica abdomino-pélvica del territorio español.....	40
Tabla 6. Análisis de supervivencia Kaplan Meier comparando el uso de la terapia HIPEC en las pacientes tratadas de cáncer de ovario estadio FIGO III y IV de las diez unidades multidisciplinares de cirugía oncológica abdomino-pélvica del territorio español.....	41
Tabla 7. Hazard Ratio del uso de la terapia HIPEC en las pacientes tratadas de cáncer de ovario estadio FIGO III y IV de las diez unidades multidisciplinares de cirugía oncológica abdomino-pélvica del territorio español.....	43

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

El cáncer de ovario es considerado avanzado cuando las células tumorales procedentes del ovario de uno o ambos ovarios presentan una extensión pélvica y/o abdominal con/sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales pélvicos o paraórticos (1-2). La estadificación del cáncer de ovario avanzado se establece por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). La estadificación FIGO establece como cáncer avanzado los estadios III y IV (3).

Antes de los años 90 las pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario avanzado eran consideradas pacientes paliativas. El único tratamiento disponible para ellas se basaba en el empleo de quimioterapia y cirugías paliativas con desenlace funesto. A partir de los años 90 hubo un cambio de paradigma para estas pacientes, mediante el empleo de la cirugía citorreductora propuesta por el Dr. Sugarbaker. La cirugía citorreductora supuso un cambiado radical en el estatus de las pacientes, puesto que pasaban de ser consideradas pacientes paliativas a poder disponer de una cirugía efectiva que ofrecía un aumento de la supervivencia (4,5).

La cirugía citorreductora y el empleo de quimioterapia sistémica basada en platinos supuso un avance en los tratamientos disponibles para el cáncer de ovario avanzado, debido a que esta combinación de tratamiento permitía aumentar la supervivencia de las pacientes. Los avances de la cirugía citorreductora y el empleo de la quimioterapia basada en platinos permitió en algunos pocos casos controlar el cáncer de ovario avanzado (6-9).

A pesar de los avances, el cáncer de ovario supone la principal causa de muerte por tumores ginecológicos (10,11). No se dispone de ningún tratamiento curativo en el cáncer de ovario avanzado pero las líneas de investigación actuales y los avances permite un aumento en la supervivencia global, un aumento en el tiempo supervivencia libre de recidiva e incluso en algunas pacientes el control de la enfermedad. La combinación de cirugía citorreductora primaria o en caso de irreseabilidad la cirugía citorreductora de intervalo (IDS), mas el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de quimioterapia basada en

platinos es el responsable de este avance en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado (12-24).

El trabajo elaborado trata de reproducir el estudio de la Dra Van Driel (12). Este estudio analiza a pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario estadios FIGO III y IV mediante el empleo de la quimioterapia HIPEC junto a la cirugía citorreductora de intervalo (IDS) más quimioterapia neoadyuvante y adyuvante con Carboplatino y Paclitaxel como línea de investigación, frente a las pacientes tratadas con cirugía IDS más quimioterapia neoadyuvante y adyuvante con Carboplatino y Paclitaxel. A través de este ensayo clínico multicéntrico se analiza ambos tratamientos y compara las diferencias con el empleo del puntaje de propensión. Este trabajo pretende dilucidar si existe una modificación de la supervivencia desde la cirugía hasta la recidiva en las pacientes con cáncer de ovario avanzado mediante la incorporación de la terapia HIPEC en la cirugía citorreductora de intervalo.

1.2. Planteamiento

El planteamiento del estudio es revisar los últimos estudios publicados y reproducir el ensayo clínico de la Dra Van Driel.

El ensayo clínico de la Dra Van Driel (12) estudió el tratamiento del cáncer de ovario avanzado a través del empleo de tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante con Carboplatino y Paclitaxel, previo a la cirugía citorreductora de intervalo con o sin administración de la terapia HIPEC y posteriormente administró tres ciclos de quimioterapia adyuvante. El objetivo principal de su ensayo fue estudiar la supervivencia de las pacientes libre de recurrencia comparando la adición de la terapia HIPEC. El método empleado en el ensayo clínico de la Dra Van Driel consistió en asignar al azar 245 pacientes diagnosticadas de cáncer avanzado de ovario después de administrar tres ciclos de Carboplatino y Paclitaxel previo a la cirugía de intervalo, sin la adición o con la adición de HIPEC (Cisplatino 100 mg a 40 °C en 60 minutos). La aleatorización se realizó en el momento de la cirugía en los casos en los que se considera factible una cirugía que diera lugar a una cirugía de citorreducción completa. Se administra posteriormente tres ciclos adicionales de carboplatino y paclitaxel después de la operación.

El estudio de la Dra Van Driel (12), evidenció la eficacia de la adición de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) a la cirugía de intervalo (IDS) en el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario avanzado. La adición de la terapia HIPEC aumentó la supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia general, sin que este tratamiento supusiese un aumento de los efectos secundarios comparando la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica empleada frente a la quimioterapia sistémica. En el estudio realizado en este TFG se emplea la terapia HIPEC tanto en la cirugía citorreductora completa como en el cirugía citorreductora subóptima, a diferencia del ensayo clínico de la Dra Van Driel donde solo se empleo la terapia HIPEC en cirugía citorreductora completa. Se ha valorado añadir el grupo de pacientes que se obtiene una cirugía citorreductora subóptima debido a que la terapia HIPEC presenta un mayor control de las lesiones microscópicas.

El tratamiento planteado por la Dra Van Driel es empleado de manera similar en estudios recientes. El ensayo clínico del Dr Cascales (13) analizó la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía citorreductora y la adición de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) a la cirugía citorreductora en del tratamiento de la carcinomatosis en el cáncer de ovario avanzado.

El ensayo clínico unicéntrico en fase 3 propuesto por el Dr. Cascales (13) analizó dos grupos paralelos aleatorizados de pacientes diagnosticadas de carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario tratadas con quimioterapia neoadyuvante. El ensayo dividió a las pacientes en dos grupos, el primer grupo recibió cirugía citorreductora y el segundo grupo cirugía citorreductora con HIPEC (Cisplatino 75 mg/m² a 42 °C en 60 minutos). El objetivo principal de su estudio era la supervivencia libre de enfermedad, como objetivo secundario evaluar la supervivencia general, la morbilidad y la calidad de vida. El ensayo clínico evidenció que la adición del HIPEC en la cirugía citorreductora de intervalo (IDS) junto con quimioterapia neoadyuvante asoció una mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general. El ensayo clínico verificó que no existe diferencias en ambos grupos de tratamiento en la morbilidad postoperatoria, la mortalidad o la calidad de vida.

El estudio reciente del Dr Lim (14) expuso el beneficio clínico de la adición de HIPEC después de la cirugía IDS en mujeres con cáncer de ovario avanzado en estadios FIGO III y IV. El objetivo principal del estudio fue observar la supervivencia libre de progresión y

los objetivos secundarios fueron evaluar la supervivencia general y los efectos secundarios de la adición de la terapia HIPEC.

El ensayo clínico se realizó en 2 instituciones de Corea del Sur, donde se estudió dos brazos de tratamiento incorporando la terapia HIPEC al esquema de tratamiento que se le administraba a las pacientes con cáncer de ovario avanzado.

Un brazo de tratamiento fue realizar cirugía citorreductora primaria (PDS) con adición o no de la terapia HIPEC a la cirugía citorreductora y posteriormente administrar tres ciclos de quimioterapia adyuvante (Carboplatino-Paclitaxel) posteriores a la cirugía. Se aleatorizó a dos grupos de pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado estadio FIGO III o IV con una cirugía citorreductora completa. Al grupo control se le realizó cirugía PDS y posteriormente se empleó los tres ciclos de quimioterapia adyuvante. En el grupo experimental se realizó cirugía PDS con incorporación de la terapia HIPEC (Cisplatino 75 mg/m² a 41,5 °C en 90 minutos) y posteriormente tres ciclos de quimioterapia adyuvante. El objetivo principal del estudio fue evaluar la supervivencia libre de progresión de enfermedad y los objetivos secundarios fueron evaluar la supervivencia general y los efectos secundarios. El estudio del Dr Lim (14) mostró que la adición de la terapia HIPEC a la cirugía PDS no aportaba superioridad en la supervivencia general, como tampoco en la supervivencia libre de progresión.

El otro brazo de tratamiento analizado en el estudio del Dr. Lim se evaluaba la adición de la terapia HIPEC a la cirugía IDS. Las pacientes de este brazo experimental eran tratadas con tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino-Paclitaxel) y cirugía IDS con o sin adición de la terapia HIPEC y posteriormente se les administraba tres ciclos de quimioterapia adyuvante (Carboplatino-Paclitaxel). El grupo control estaba formado por pacientes con cáncer de ovario avanzado que eran tratadas con quimioterapia neoadyuvante, cirugía IDS y quimioterapia adyuvante. El grupo experimental era tratado con quimioterapia neoadyuvante con tres ciclos de Carboplatino-Paclitaxel, cirugía IDS junto con HIPEC (Cisplatino 75 mg/m² a 41,5 °C en 90 minutos) y posteriormente se les administraba quimioterapia adyuvante con tres ciclos de Carboplatino-Paclitaxel. Este brazo de tratamiento tenía como objetivo principal evaluar la supervivencia libre de progresión y como objetivos secundarios evaluar la supervivencia general y los efectos secundarios. Este brazo de tratamiento mostró que las pacientes tratadas en el grupo experimental con la terapia HIPEC mostraban un aumento del tiempo de supervivencia

libre de enfermedad y en la supervivencia global. No se evidenció diferencias en los efectos secundarios comparando ambos tratamientos.

Los ensayos clínicos descritos evidencian una necesidad de seguir investigando a través de futuros ensayos la adición de la terapia HIPEC a la cirugía IDS en el cáncer de ovario estadios FIGO III y IV. El ensayo clínico realizado en este TFG reproduce el ensayo de la Dra Van Driel, continuando su línea de investigación. Se pretende esclarecer si los resultados obtenidos previamente se reproducen, empleando una muestra mayor de pacientes de 10 unidades de referencia para la carcinomatosis peritoneal en el territorio español.

1.3. Justificación del problema

La relevancia del estudio consiste en reproducir el ensayo clínico de la Dra Van Driel para evidenciar si hay un aumento de supervivencia libre de enfermedad en las pacientes tratadas con terapia HIPEC durante la cirugía IDS, sin que esto suponga un aumento de los efectos secundario, tal como certificó la Dra Van Driel en su estudio.

La importancia de este ensayo clínico radica en demostrar la efectividad de la terapia HIPEC y poder implementar un cambio en los protocolos del tratamiento de cáncer de ovario avanzado estadio FIGO III y IV. De esta manera, se podría implementar como tratamiento de primera línea en tumores de ovario estadio FIGO III y IV con presencia de carcinomatosis no resecables la adición de la terapia HIPEC a la cirugía IDS en las pacientes subsidiarias a cirugía citorreductora.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la supervivencia libre de enfermedad a través la adición de la terapia HIPEC al esquema tratamiento neoadyuvante mas cirugía IDS y quimioterapia adyuvante en pacientes con estadio FIGO III y IV.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular y comparar seguridad de las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante mas cirugía IDS asociado HIPEC y quimioterapia adyuvante frente a las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, cirugía IDS y quimioterapia adyuvante
- Estimar la eficacia de los tratamiento empleados

2.2. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS CONCEPTUAL

Las pacientes con cáncer de ovario estadio FIGO III-IV tratadas con quimioterapia neoadyuvante, cirugía de citorreducción de intervalo (IDS) con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) y quimioterapia adyuvante presentan un aumento de la supervivencia libre de enfermedad.

HIPÓTESIS OPERATIVAS

Las pacientes con cáncer de ovario estadio FIGO III-IV tratadas con quimioterapia neoadyuvante, cirugía de citorreducción de intervalo (IDS) con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) y quimioterapia adyuvante presentan una seguridad similar valorando las complicaciones, el grado de estas complicaciones y las muertes tras la cirugía comparándolo con las pacientes del brazo control.

Las pacientes con cáncer de ovario estadio FIGO III-IV tratadas con quimioterapia neoadyuvante, cirugía IDS, HIPEC y quimioterapia adyuvante presentan una eficacia similar que ha sido valorada a través del tipo de recidiva, localización de la recidiva y el estado del paciente presentado en el último control.

2.3. CONTRASTE DE HIPÓTESIS

Contraste hipótesis conceptual

H0: Las pacientes del brazo experimental y del brazo control presentan una supervivencia libre de enfermedad similar

H1: Las pacientes del brazo experimental presentan un aumento en la supervivencia libre de enfermedad

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño

Ensayo clínico observacional, multicéntrico, analítico longitudinal retrospectivo

3.2. Población del estudio

3.2.1. Ámbito

El estudio analizará los datos recogidos desde mayo 2014 hasta noviembre 2020 por las unidades de referencia de los centros hospitalarios participantes en el estudio.

La población será recabada en las unidades de referencia hospitalarias para el tratamiento de carcinomatosis peritoneal en el cáncer de ovario estadio FIGO III y IV.

Las unidades hospitalarias de referencia participantes del estudio son: Hospital General de Castellón (Castellón de la Plana), Hospital General de Valencia (Valencia), Hospital Universitario de Elche (Elche), Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona), Hospital Universitario de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat), Hospital Virgen de Arrixaca (Murcia), Hospital Reina Sofía de Córdoba (Córdoba), Hospital Universitari Son Espases (Palma), Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona) y Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona).

3.2.2. Sujetos del estudio

Los sujetos del ensayo clínico proceden de las 515 pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado estadios FIGO III-IV con carcinomatosis peritoneal remitidas a las unidades de referencia de cirugía oncológica. Estas pacientes eran subsidiarias del tratamiento de quimioterapia neoadyuvante con tres ciclos de Carboplatino-Paclitaxel, cirugía IDS y quimioterapia adyuvante con tres ciclos Carboplatino-Paclitaxel. En el momento del acto quirúrgico se valoró el empleo de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) en las pacientes candidatas.

3.2.3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión al estudio:

- Edad <80 años
- Carcinoma de ovario
- Estadio III-IV de la FIGO
- Administración HIPEC (Cisplatino 100 mg/m² durante 60 min)
- PCI (escala de Sugarbaker) valorado intraoperatoriamente
- Neoadyuvancia (Carboplatino + Paclitaxel)

Criterios de exclusión del estudio:

- Edad >80 años
- Estadios I y II de la FIGO
- Cirugía citorreductora primaria sin neoadyuvancia

3.2.4. Requisitos para la participación de los centros colaboradores

- Hospitales con unidad de Ginecología y/o Cirugía Oncológica
- ≥15 Cánceres de ovario estadio III-IV/año.
- Aceptación del estudio por el Comité Ético del Hospital.
- Tasa de citorreducción óptima > 60% en cirugía de cáncer de ovario avanzado

3.2.5. Diagrama de flujo pacientes estudio

El sistema REDCap ha recabado los datos de 515 pacientes, han quedado excluidas 26 pacientes por no disponer de información de la variable HIPEC, información sobre la neoadyuvancia recibida, datos de la cirugía de citorreducción lograda o por cumplir criterios de exclusión.

La elaboración de los datos descriptivos se realizó con un total de 489 participantes. Se aportó los datos que han supuesto una pérdida en las variables causa de muerte en el seguimiento y tipo de recidiva.

Posteriormente, para la elaboración del puntaje de Propensión se realizó una comparativa no aleatorizada y se seleccionaron 177 pacientes componentes del brazo control que

recibieron quimioterapia neoadyuvante, cirugía IDS y quimioterapia adyuvante. En 177 pacientes del brazo experimental se empleó quimioterapia neoadyuvante mas cirugía IDS con la adición de HIPEC y quimioterapia adyuvante. El puntaje de propensión presentó una pérdida de datos en la variable tipo de recidiva en ambos grupos.

El diagrama de flujo está disponible en la **Figura 1**.

3.2.6. Tipo de muestreo

El tipo de muestreo empleado en el ensayo clínico es no aleatorizado utilizando el puntaje de propensión.

3.3. Variables y métodos de recogida de datos

3.3.1. Variables

Para analizar las variables, en la fase de análisis, se ha empleado una recogida retrospectiva de datos y una quasi-aleatorización utilizando el puntaje de propensión como método de control de los posibles efectos de confusión derivados del ensayo comparativo no aleatorizado. Dicho análisis se realizó bajo dos enfoques correspondientes al objetivo principal y a los objetivos secundarios:

3.3.1.1. Análisis estadístico principal

Supervivencia libre de enfermedad: El análisis de la supervivencia libre de enfermedad se realizó mediante el estimador de Kaplan-Meier y la Hazard Ratio.

3.3.1.2. Análisis estadístico secundario

Eficacia y seguridad: Fueron resumidas las características clínicas de la población incluida. Para las variables continuas se utilizó la media, la desviación estándar o bien el mínimo y el máximo con la mediana e intervalos intercuartílicos de acuerdo a la distribución. Para las variables discretas se reportaron las frecuencias y los porcentajes correspondientes. Para cada uno de los eventos de interés se reportó la frecuencia en cada grupo definido por la exposición.

3.3.2. Recogida datos

3.3.2.1. Fuente de datos

Las variables clínicas, anatomopatológicas, y quirúrgicas se especificaron en el Cuaderno de Recogida de Datos y se extrajeron de los registros clínicos hospitalarios localizados en el sistema REDCap.

3.3.2.2. Intervenciones a realizar

Desde Mayo del 2014 hasta Noviembre del 2020 se intervinieron un total de 515 pacientes entre los diez hospitales de referencia en sus respectivas unidades multidisciplinarias de cirugía oncológica abdomino-pélvica. Todas las pacientes son estudiadas por el equipo de referencia de su hospital e intervenidas por sus unidades.

Las pacientes de nuestro ensayo clínico acudieron a las unidades de referencia con el diagnóstico establecido de cáncer de ovario estadio FIGO III o IV. Se valoraron los criterios de inclusión y exclusión del estudio, para valorar si eran subsidiarias de participar en el ensayo clínico. Tras la valoración y ser consideradas aptas para el ensayo clínico se les solicitó el consentimiento informado y se les proporcionó toda la información oportuna.

Todas las pacientes en las diez unidades de referencia, previo a la cirugía se les administró de manera prequirúrgica tres ciclos de quimioterapia basada en Carboplatino-Paclitaxel.

Una vez finalizados los tres ciclos prequirúrgicos de quimioterapia, se proporcionó una cita para la cirugía de citorreducción.

Las cirugías de citorreducción se realizó bajo anestesia general una laparotomía y se empleó una incisión xifopubiana.

En un primer momento, se cuantificó el índice de carcinomatosis (ICP) (anexo 1). Tras la valoración ICP de la paciente se procedió a realizar la citorreducción de intervalo (anexo 1), intentando reseca la mayor parte de la masa tumoral, con la intención de lograr en todo momento conseguir una citorreducción completa u óptima.

La citorreducción lograda se valora con la escala (CC):

- CC0 o completa: No enfermedad macroscópica visible
- CC1 u óptima: Enfermedad residual <1 cm
- CC2 o subóptima: Enfermedad residual >1 cm

Tras la valoración macroscópica del residuo tumoral, se empleó en las pacientes candidatas, la quimioterapia hipertérmica abdominal (HIPEC) durante la cirugía. La terapia HIPEC consiguió perfundir quimioterapia a nivel de la cavidad abdominal, permitiendo así administrar dosis mayores de quimioterapia, que la que se podría tolerar vía parenteral. El tipo de HIPEC empleado en las diez unidades de referencia fue Cisplatino. Se administró Cisplatino 75 mg/m², se calentó a 42 °C , consiguiendo un incremento de la eficacia del fármaco. La hipertermia se logró a través de un dispositivo especial que calienta el fármaco y permite la circulación de este a través del abdomen. Este procedimiento HIPEC tuvo una duración de 60 minutos.

Finalmente, la paciente mantuvo un seguimiento por el personal investigador, donde se recogieron todos los datos de la paciente. Una vez finalizado el seguimiento de la paciente o tras finalizar la recogida de datos, se pasaron los datos recogidos a un Excel por los investigadores principales, posteriormente se pasaron todos los datos recogidos al cuaderno de datos y variables de las pacientes. En último lugar todos los datos fueron volcados a la base de datos REDCap.

3.3.2.3.Sistema de gestión de datos

Toda la información clínica y biológica fue recogida en el sistema de gestión de datos REDCap. Todos los registros se verificaron utilizando doble entrada de datos, con referencia al formulario de historia clínica de las pacientes.

Cada centro colaborador fue responsable de cumplimentar los formularios remitidos para cada una de las pacientes incluidas en el estudio. Tras la inclusión de una paciente, se comunicaba al centro coordinador para asignación de un número de identificación único.

Una vez completado el periodo de seguimiento de cada una de las pacientes, o en caso de exclusión, se remitía toda la información asociada a la paciente codificada con su

número de identificación al centro coordinador donde se realiza su fusión en una base de datos única.

3.4. Métodos de medición

Para las variables continuas se utilizó media, desviación estándar, o bien mínimo y máximo con la mediana e intervalos intercuartílicos, de acuerdo a la distribución. Para las variables discretas se reportaron las frecuencias y los porcentajes correspondientes. Para cada uno de los eventos de interés se reportaron la frecuencia en cada grupo definido por la exposición.

3.5. Tipo de análisis estadístico

Para las variables continuas se utilizó test para muestras independientes o Prueba de Mann-Whitney. Para variables categóricas se utilizó test de CHI-cuadrado. Para la supervivencia se empleó el log Rank.

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el software SPSS. (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp)

3.6. Aspectos éticos

El comité de ética del Hospital General de Castellón (CEIM) aprobó la participación de la alumna Laura Isabel Martínez Palacios con DNI 20059797W a fecha de 11 diciembre del 2021, Castellón de la Plana (Castellón) en el estudio NIHPEC_01.

Las pacientes firmaron un consentimiento de cesión de datos. El consentimiento informado era solicitado a las pacientes previamente a la cirugía para utilizar sus datos en investigaciones posteriores.

4. RESULTADOS

4.1. PACIENTES

Desde mayo del 2014 hasta noviembre del 2020 se han recogido un total de 515 pacientes entre los diez hospitales participantes, de las cuales fueron eliminadas 26 pacientes. Se realizó un análisis de datos de las 489 pacientes, 287 pacientes pertenecientes al grupo de tratamiento quimioterapia neoadyuvante y cirugía de citorreducción y 202 pacientes del grupo de quimioterapia neoadyuvante, cirugía citorreductora con adición HIPEC (Cisplatino 75 mg/m² a 41,5 °C en 90 minutos) **Tabla 1**. Posteriormente se realizó un análisis bivalente elaborado mediante el puntaje de propensión (Propensity Score) con una selección aleatoria no categorizada de ambos grupos de pacientes. Se establecieron dos categorías NO HIPEC y HIPEC como brazo experimental y se dividieron ambos grupos en 177 pacientes para cada categoría. Los datos de las pacientes seleccionadas se pueden observar en la **Figura 1**.

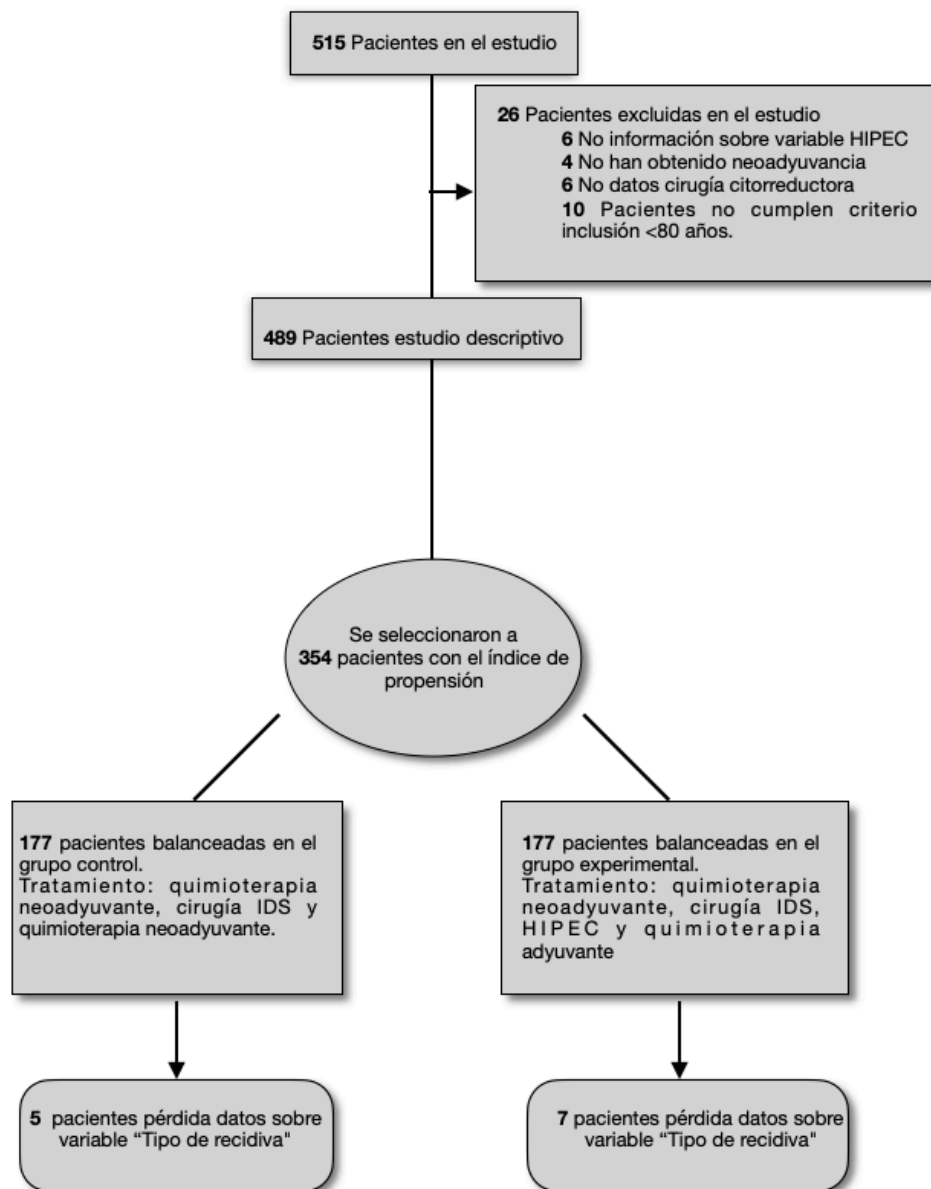
Los datos basales de las pacientes a través del puntaje de propensión y las características previas a la cirugía divididas en los dos grupos de tratamiento se muestran en la **Tabla 2**.

El índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) estudiado en el acto quirúrgico que mostraban las pacientes estaba comprendido con una puntuación de 1 y 10 en 98 pacientes (55.4%), entre 11 y 20 en 52 pacientes (29.4%) y más de 20 en 27 pacientes (15.3%) del grupo cirugía citorreductora sin HIPEC. Este ICP fue similar en las pacientes que recibieron terapia HIPEC con un ICP categorizado entre 1 y 10 en 96 pacientes (54.2%), entre 11 y 20 en 53 pacientes (29.9%) y en más de 20 en 28 pacientes (15.8%).

La citorreducción lograda en las pacientes fue completa en 134 pacientes (75.7%) en el grupo de cirugía IDS sin HIPEC y en el grupo de cirugía IDS se logró en 69 pacientes (39%). El grado de citorreducción óptima se consiguió en 34 pacientes (19.2%) del grupo de cirugía IDS sin empleo de HIPEC y en 108 pacientes (61.0%). En cambio, el grado de citorreducción subóptima fue categorizado en 9 pacientes del grupo cirugía IDS sin tratamientos HIPEC.

La estancia postoperatoria del proceso quirúrgico fue similar en ambos grupos, mostrando una mediana de 10.73 días (rango intercuartil 9-17 días) en el grupo de pacientes con tratamiento HIPEC y de 9.40 días (rango intercuartil 8-16 días) en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento HIPEC **Tabla 2**.

Figura 1. Diagrama de flujo selección de pacientes, balanceo y seguimiento.



La exclusión de las 26 pacientes del estudio, fue debida a la falta de datos que impidió realizar los análisis. No se disponía información sobre la variable HIPEC y su administración, no se aportaba información de la neoadyuvancia recibida, no se disponía de datos del grado de citorreducción lograda o incumplida criterios de inclusión del estudio. En el estudio descriptivo faltaban datos en varias pacientes sobre la causa de muerte en el seguimiento y sobre el tipo de recidiva que había manifestado la paciente. En la elaboración de los Propensity Score se encontró una pérdida de datos del tipo de recidiva que habían manifestado las pacientes.

Tabla 1. Características demográficos y basales de las pacientes reclutadas en los diez centros multidisciplinares con datos no balanceados.

Variable	Cirugía citorreductora IDS sin HIPEC** N=287(58.7%)	Cirugía Citorreductora IDS con HIPEC** N=202 (41.3%)	P-valor
Edad			
Edad al diagnóstico, años, mediana (RIC)	62.00 (54 – 69)	61 (53 – 68.00)	0.36 ¹
Grupo de edad, n° (%)			0.29 ²
<65 años	162 (56.4%)	121 (59.9%)	
>=65 años	125 (43.6%)	81 (40.1%)	
FIGO, n° (%)			0.012 ²
Estadio III	153 (53.3%)	164 (81.2%)	
Estadio IVA	30 (10.5%)	28 (13.9%)	
Estadio IVB	104 (36.2%)	10 (5.0%)	
Subtipo histológico, n° (%)			0.12 ²
Seroso	262 (92.3%)	196 (97.0%)	
Endometroide	9 (3.13%)	1 (0.5%)	
Carcinoma células de Clara	4 (1.4%)	1 (0.5%)	
Indiferenciado	4 (1.4%)	2 (1.1%)	
Otro	8 (2.7%)	2 (1%)	
Grado histológico, n° (%)			0,002 ²
Desconocido	16 (5.6%)	22 (10.9%)	
G1-G2 Bien diferenciado o moderadamente diferenciado	18 (6.3%)	33 (16.3%)	
G3 pobre o indiferenciado	253 (88.2%)	147 (72.8.4%)	
Comorbilidad, n° (%)			0,027 ²
No	169 (58.9%)	97 (48.1%)	
Si	118 (41.1%)	105 (51.9%)	
Puntuación índice Charlson, mediana (RIC)	0 (0-2)	0 (0-0)	< 0.001 ¹
Marcadores tumorales			
CEA, mediana (RIC)	1.20 (0.60 – 2.40)	2 (1.20 – 2.73)	0.33 ¹

CA 19.9, mediana (RIC)	10 (4-23)	11.50 (6 – 30.00)	0.98 ¹
Ca 125, mediana (RIC)	871 (301 – 2036)	90 (25 – 595)	<0.001 ¹
Ca15.3, mediana (RIC)	76.75 (26.60-152)	80 (38.60 – 101)	0.37 ¹
Citorreducción, n° (%)			0,001 ²
Completa	227 (79.1%)	76 (37.6%)	
Óptima	46 (16.1%)	126 (62.4%)	
Incompleta	14 (4.8%)	0 (0%)	
Estancia postoperatoria en días, mediana (RIC)	10.3 (9-16)	9.24 (8-.15)	0.15 ¹
Complicaciones postoperatorias, n° (%)			0,9 ²
No	154 (53.6%)	109 (54.0%)	
Si	133 (46.4%)	93 (46.0%)	
Complicación mayor Dindo-Clavien n° (%)			0.11 ²
No complicación	154 (53.6%)	109 (54.0%)	
Grado I	35 (12.1%)	18 (8.9%)	
Grado II	62 (21.5%)	53 (26.2%)	
Grado IIIa	10 (3.4%)	11 (5.4%)	
Grado IIIb	16 (5.5%)	3 (1.5%)	
Grado IVa	5 (1.7%)	6 (3.0%)	
Grado IVb	3 (1.0%)	0 (0.0%)	
Grado V (muerte)	2 (0.7%)	2 (1.0%)	
Grado de complicación n° (%)			0.77 ²
No complicaciones	154 (54.1%)	109 (54.0%)	
Menor (I-II)	97 (33.5%)	71 (35.2%)	
Mayor (III-IV)	36 (12.4%)	22 (10.8%)	
Reoperación n° (%)			0.53 ²
No	254 (88.5%)	186 (92.1%)	
Si	33 (11.5%)	16 (7.9%)	
Éxito postoperatorio n° (%)			0.84 ²
No	285(99.3%)	200 (99.0%)	
Si	2 (0.7%)	2 (1%)	
Estado último control n° (%)			0,01 ²

Terminal o muerta	109 (38.0%)	96 (47.5%)	
Viva sin enfermedad	73 (25.4%)	58 (28.7%)	
Viva con enfermedad	105 (36.6%)	48 (23.8%)	
Causa de muerte en el seguimiento n° (%)			0.28 ²
Por evolución del tumor	100(89.3%)	27(26.7%)	
Por complicaciones en el tratamiento	7 (6.2%)	5 (5.0%)	
NA	5 (4.5%)	69 (68.3%)	
Tiempo de seguimiento desde diagnóstico en años, mediana (RIC)	2.50 (1.50 – 3.75)	3.00 (1.83 – 5.17)	<0,001 ¹
Tiempo de seguimiento desde cirugía en años, mediana (RIC)	2.08 (1.17 – 3.58)	1.96 (1.17 – 4.38)	0.64 ¹
Recidiva en el seguimiento n° (%)			0,8 ²
No	84(29.3%)	57 (28.2%)	
Si	203 (70.7%)	145 (71.2%)	
Tipo de recidiva n° (%)			0.82 ¹
Peritoneal pura	53 (26.1%)	35 (23.9%)	
Visceral pura	25 (12.3%)	16 (11.0%)	
Ganglionar pura	16 (7.9%)	22 (15.2%)	
Mixta 1 (Peritoneal y visceral)	33 (16.3%)	28 (19.3%)	
Mixta 2 (ganglionar y otras)	65 (32.0%)	36 (24.8%)	
NA	11 (5.4%)	8 (5.8%)	
Tiempo desde cirugía a recidiva, en años, mediana (RIC)	1 (0.58 – 1.67)	1.25 (0.67 – 2.67)	<0.001 ¹
Fallecido durante el seguimiento n° (%)			0.02 ²
No	176 (61.3%)	102 (50.5%)	
Si	111 (38.7%)	100 (49.5%)	
Tiempo desde cirugía hasta fallecimiento en años (para fallecidos), mediana (RIC)	2.00(1.17 – 3.08)	1.50 (1.00 – 3.58)	0.80 ¹
Tiempo desde diagnóstico a fallecimiento (para fallecidos) en años, mediana (RIC)	2.46 (1.67 – 3.58)	2.58 (1.75 -4.00)	0.16 ¹

RIC: Rango intercuartílico

¹ p-valor variable continua calculado mediante el empleo del test Mann-Whitney.

² p-valor variable discreta calculado mediante el empleo del test Chi cuadrado.

**Grupo NO HIPEC: Grupo de pacientes se administra quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel), cirugía citorréductora de intervalo (IDS) y quimioterapia adyuvante (Carboplatino+Paclitaxel).

**Grupo HIPEC: Grupo de pacientes del brazo experimental. Se administró tratamiento de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel), cirugía citorrreductora IDS con adición quimioterapia HIPEC (Cisplatino 75 mg/m² a 41,5 °C en 90 minutos) y quimioterapia adyuvante (Carboplatino+Paclitaxel).

Tabla 2. Características basales de las pacientes previa a la cirugía de citorreducción de intervalo (IDS), empleando el puntaje de propensión. Análisis de los datos balanceados.

Variable	NO HIPEC** N=177(50%)	HIPEC** N=177 (50%)	P-valor
Edad			
Edad al diagnóstico, años, mediana (RIC)	60.45 (53.0-68.00)	59.97 (52.0-67.0)	0.66 ¹
Grupo de edad, n° (%)			0.91 ²
<65 años	105 (59.3%)	107 (60.5%)	
>=65 años	72 (40.7%)	70 (39.5%)	
FIGO, n° (%)			
Estadio III	139 (78.5%)	146 (82.5%)	
Estadio IVA	28 (15.8%)	22 (12.4%)	
Estadio IVB	10 (5.6%)	9 (5.1%)	
Subtipo histológico, n° (%)			
Seroso	172 (97.2%)	171 (96.6%)	0.98 ²
Endometroide	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
Carcinoma células de Clara	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
Indiferenciado	1 (0.6%)	2 (1.1%)	
Otro	2 (1.1%)	2 (1.1%)	
Grado histológico, n° (%)			
Desconocido	13(7.3%)	22 (12.4%)	0,2 ²
G1-G2 Bien diferenciado o moderadamente diferenciado	13 (7.3%)	33 (18.6%)	
G3 pobre o indiferenciado	151 (85.3%)	122 (68.9%)	
Comorbilidad, n° (%)			
No	1103 (63.8%)	88 (49.7%)	0.01 ²
Si	64 (36.2%)	89 (50.3%)	
Puntuación índice Charlson, mediana (RIC)	0 (0-2)	0 (0-0)	< 0.001¹

Marcadores tumorales			
CEA, media (SD)	5.59 (23.57)	3.07 (7.39)	0.308 ¹
CA 19.9, media (SD)	61.82 (365.45)	59.99(145.69)	0.96 ¹
Ca 125, media (SD)	2717.80 (6140.98)	631.86 (1478.48)	<0.001 ¹
Ca15.3, media (SD)	148.09 (217.59)	136.27 (230.83)	0.88 ¹
ICP categorizado, n° (%)			0.97 ²
Entre 1 y 10	98 (55.4%)	96 (54.2%)	
Entre 11 y 20	52 (29.4%)	53(29.9%)	
Mas de 20	27 (15.3%)	28 (15.8%)	
Citorreducción, n° (%)			0,11 ²
Completa	134 (75.7%)	69 (39.0%)	
Óptima	34 (19.2%)	108 (61.0%)	
Subóptima	9 (5.1%)	0 (0%)	
Estancia postoperatoria, en días, mediana (IRC)			0.15 ¹
	10.73 (9.0-17.0)	9.40 (8.0-16.0)	

*No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con la excepción de: comorbilidad previa a la cirugía de citorreducción, presentando una mayor comorbilidad previa el grupo de pacientes que tuvieron adición de la terapia HIPEC (p-valor = 0.01), la puntuación del índice de Charlson, siendo mayor en el grupo que no se le añadió HIPEC (p-valor = <0.001) y el marcador tumoral Ca125 que presentaba una mayor elevación en las pacientes que no recibieron la quimioterapia HIPEC (p-valor= <0.001).

RIC: Rango intercuartílico

+Subtipo histológico con categoría "otro" incluye el subtipo: Adenocarcinoma, Escamoso, Mucinoso.

¹ p-valor variable continua calculado mediante el empleo del test Mann-Whitney.

² p-valor variable discreta calculado mediante el empleo del test Chi cuadrado.

FIGO: Escala de estadificación del cáncer de ovario elaborada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

Puntuación índice de Charlson: Sistema de evaluación de la esperanza de la vida a los 10 años, teniendo en cuenta la edad y las comorbilidades de los sujetos.

- CEA: antígeno carcinoembrionario
- CA19.9: antígeno de carbohidrato 19.9. Elevación patológica >37U/ml.
- Ca125: antígeno superficie células ovario.
- Ca15.3: indicador de masa tumoral metastásica.

ICP categorizado: Índice de carcinomatosis peritoneal

Citorreducción: Cirugía de citorreducción de intervalo (IDS). Completa (no queda restos macroscópicos tumorales), Óptima (resto tumoral es menor de <1 cm), Subóptima (restos tumorales mayores <1 cm).

**Grupo NO HIPEC: Grupo de pacientes con administración de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel) y cirugía citorreductora de intervalo (IDS)

**Grupo HIPEC: Grupo de pacientes del brazo experimental con administración de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel), cirugía citorreductora IDS más adición quimioterapia HIPEC (Cisplatino 75 mg/m² a 41,5 °C en 90 minutos)

4.2. SEGURIDAD

Un total de 75 pacientes (41.8%) del grupo de tratamiento cirugía IDS con HIPEC pacientes manifestaron complicaciones postoperatorias. Las complicaciones postoperatorias mostradas fueron categorizadas como complicación menor en 56 pacientes (31.6%) y complicación mayor en 18 pacientes (10.2%), estos datos son similares en el grupo de pacientes sin tratamiento HIPEC, donde 75 pacientes (41.8%) de 177 pacientes presentaron complicaciones postoperatorias 54 pacientes (30.7%) presentaron complicaciones menores y 21 pacientes (11.9%) padecieron una complicación mayor. Las complicaciones manifestadas por las pacientes sin tratamiento HIPEC las presentaron 75 pacientes (41.8%) de 177 pacientes, estas fueron clasificadas como complicaciones menores en 54 pacientes (30.7%) y complicaciones mayores en 21 pacientes (11.9%).

Las muerte tras la cirugía se obtuvo en 2 pacientes (1.1%) del grupo HIPEC .

No hay diferencias en el número de de complicaciones ni en el grado de complicaciones entre ambos grupos.

Los datos de seguridad del proceso se recogen en la **tabla 3**.

Tabla 3. Cirugía y sus complicaciones derivadas (serie balanceada)

Variable	NO HIPEC** N=177(50%)	HIPEC** N=177 (50%)	P-valor
Complicaciones postoperatorias, n° (%)			1,00 ²
No	103 (58.2%)	103 (58.2%)	
Si	75 (41.8%)	75 (41.8%)	
Grado de complicación, n° (%)			0.61 ²
no complicaciones	103 (58.2%)	103 (58.2%)	
menor (I-II)	54 (30.7%)	56 (31.6%)	
mayor (III-V)	21 (11.9%)	18 (10.2%)	
Reoperación, n° (%)			0.38 ²
No	155 (87.5%)	161 (91.0%)	

Si	22 (12.5%)	16 (9.0%)	
Éxito postoperatorio, n° (%)			1,00²
No	177 (100%)	175 (98.9%)	
Si	0 (0%)	2 (1.1%)	

“ La media estancia postoperatoria en días, incluye 1 día de hospitalización en UCI después de recibir HIPEC, esta especificado en el protocolo hospitalario para el empleo de HIPEC.

¹ p-valor variable continua calculado mediante el empleo del test Mann-Whitney

² p-valor variable discreta calculado mediante el empleo del test Chi cuadrado

**Grupo NO HIPEC: Grupo de pacientes con administración de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel) y cirugía citorrreductora de intervalo (IDS)

**Grupo HIPEC: Grupo de pacientes del brazo experimental con administración de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel), cirugía citorrreductora IDS más adición quimioterapia HIPEC (Cisplatino 75 mg/m² a 41,5 °C en 90 minutos).

Éxito postoperatorio: Número de muertes en los días posteriores (15 días) de la cirugía citorrreductora

4.3. EFICACIA

Las pacientes con adición de la terapia HIPEC tuvieron una mediana de seguimiento de 3.68 años, 80 (45,2%) de 177 pacientes tuvo como estado muerta (éxitus). Cuatro (5%) de las 80 pacientes fallecidas tratadas con HIPEC habían fallecido por evolución del tumor, este porcentaje se repetía en las pacientes que no habían sido tratadas con HIPEC .

De las 177 pacientes tratadas con HIPEC mostraron recidiva en el seguimiento 129 (72.9%). El tipo de recidiva manifestada por las pacientes fue: 30 pacientes (23.3%) recidiva peritoneal pura, 16 pacientes (12.4%) visceral pura, 20 pacientes (15.15%) ganglionar pura, 23 pacientes (17.8%) mixta combinando recidiva peritoneal y visceral y 33 pacientes mixta combinando recidiva ganglionar, peritoneal y/o visceral (25.6%). Debido a una pérdida de datos en el sistema REDCap no se ha podido catalogar el tipo de recidiva en 7 pacientes (5.4%). Los datos se encuentran en la **tabla 4**.

Tabla 4. Seguimiento de las pacientes para valorar la supervivencia y la eficacia de la adición de la quimioterapia HIPEC

Variable	NO HIPEC** N=177(50%)	HIPEC** N=177 (50%)	P-valor
Estado último control, n° (%)			0.05 ²
Terminal o muerta	71 (40.1%)	80 (45.2%)	
Viva sin enfermedad	38 (21.5%)	50 (28.2%)	
Viva con enfermedad	68 (38.4%)	47 (26.6%)	
Causa de muerte en el seguimiento, n° (%)			
Por evolución del tumor	67 (94.3%)	76 (95.0%)	
Por complicaciones del tratamiento	4 (5.7%)	4 (5.0%)	
Tiempo seguimiento desde diagnóstico, años, mediana (RIC)	2.98 (1.52-3.85)	3.68 (1.89-5.17)	0.004 ¹
Tiempo seguimiento desde cirugía, años, mediana (RIC)	2.66 (1.21-3.74)	2.58(1.21-4.48)	0.75 ¹
Recidiva en el seguimiento, n° (%)			0.5 ²
No	42 (23.7%)	48 (27.1%)	
Si	135 (76.3%)	129 (72.9%)	

Tipo de recidiva, n° (%)			
Peritoneal pura	35 (25.9%)	30 (23.3%)	
Visceral pura	20 (14.8%)	16 (12.4%)	
Ganglionar pura	12 (8.8%)	20 (15.5%)	
Mixta 1(peritoneal y visceral)	23 (17.0%)	23 (17.8%)	
Mixta 2 (ganglionar y otras)	40 (29.7%)	33 (25.6%)	
NA	5 (3.8%)	7 (5.4%)	
Tiempo desde cirugía hasta recidiva, años, mediana (RIC)	1.08 (0.67-2.08)	1.33 (0.75-3.33)	<0.001 ¹
Fallecidos durante el seguimiento, n° (%)			0.02 ²
No	108 (61.0%)	90 (50.8%)	
Si	69 (39.0%)	87 (49.2%)	
Tiempo desde cirugía hasta fallecimiento, años, mediana (RIC)	2.57 (1.17-3.12)	2.24 (1.15-2.98)	0.33 ¹
Tiempo desde diagnóstico a fallecimiento, años, mediana (RIC)	2.90 (1.23-3.56)	3.01 (1.31-3.68)	0.71 ¹

¹ p-valor variable continua calculado mediante el empleo del test Mann-Whitney

² p-valor variable discreta calculado mediante el empleo del test Chi cuadrado

**Grupo NO HIPEC: Grupo de pacientes con administración de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel) y cirugía citorreductora de intervalo (IDS)

**Grupo HIPEC: Grupo de pacientes del brazo experimental con administración de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel), cirugía citorreductora de intervalo (IDS) más adición quimioterapia HIPEC (Cisplatino 75 mg/m² a 41,5 °C en 90 minutos)

+ Tipo de recidiva: Manifestación nuevo crecimiento de implantes del cáncer de ovario

+ Peritoneal pura: La diseminación de implantes se produce en la superficie peritoneal en exclusiva

+ Visceral pura: La diseminación de las implantes se produce en órganos exclusivamente

+ Ganglionar pura: La diseminación de implantes se produce en los ganglios linfáticos adyacentes, como son paracólicos y paraórticos

+ Mixta 1 (peritoneal y visceral): se combinan la localización de los implantes provenientes de células tumorales en peritoneo y en órganos.

+ Mixta 2 (ganglionar y otras): combinación de diseminación de implantes a nivel ganglionar más peritoneal y/o visceral.

NA: Datos no disponibles por pérdida de datos en el registro REDCap

SD: Desviación típica

4.4. SUPERVIVENCIA

El análisis realizado por medio del puntaje de propensión mostraba el tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la recidiva. El tiempo es superior en el grupo que recibió la terapia HIPEC en la cirugía IDS, con una mediana de 1.33 años (rango intercuartil 0.75-3.33 años) frente al grupo de pacientes que recibió exclusivamente cirugía IDS 1.08 años (rango intercuartil 0.67-2.08 años) **Tabla 4**. Como podemos observar en la **Tabla 5** los datos obtenidos mediante el puntaje de propensión se corroboran con la tabla de supervivencia de Kaplan-Meier. La mediana de supervivencia para la pacientes que recibieron tratamiento HIPEC fue de 1.33 años (IC95%: 0.75-3.33) y para las pacientes que no recibieron tratamiento HIPEC la mediana fue de 1.08 años (IC95%: 0.67-2.08). Se obtuvo un 26% más de supervivencia libre de enfermedad en el grupo categorizado como cirugía IDS con HIPEC **Tabla 5**.

Realizando el contraste de hipótesis conceptual se puede afirmar con un p-valor de 0.013 las pacientes del brazo experimental presentan un aumento de supervivencia libre de enfermedad (tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la recidiva)

Analizando la supervivencia desde la cirugía hasta el fallecimiento se observó una mediana supervivencia de 2.57 años (rango intercuartil 1.17-3.12 años) para el grupo establecido de cirugía IDS sin HIPEC y una mediana de 2.24 años (rango intercuartil 1.15-2.98 años) en el grupo pacientes con adición de la terapia HIPEC a la cirugía IDS **Tabla 4**.

Analizando el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento, se obtuvo una supervivencia mediana de 2.90 años (rango intercuartil de 1.23-3.56 años) para el grupo de cirugía IDS frente a 3.01 años (rango intercuartil de 1.31-3.68 años) en el grupo con adición de quimioterapia HIPEC a la cirugía IDS **Tabla 4**.

Tabla 5. Comparativa el uso de la terapia HIPEC en las pacientes tratadas de cáncer de ovario estadio FIGO III y IV de las diez unidades multidisciplinares de cirugía oncológica abdomino-pélvica del territorio español.

A) Comparativa del tiempo libre de enfermedad desde la cirugía hasta la recidiva

Tiempo de supervivencia libre de enfermedad	Percentil 25	Mediana	Percentil 75
No HIPEC	0.67 (0.58-0.83)	1.08 (1.00-1.50)	2.08 (1.75-2.75)
HIPEC	0.75 (0.58-0.92)	1.33 (1.08-1.67)	3.33 (2.33- NA)

B) Comparativa del tiempo de supervivencia global desde el diagnóstico hasta el fallecimiento

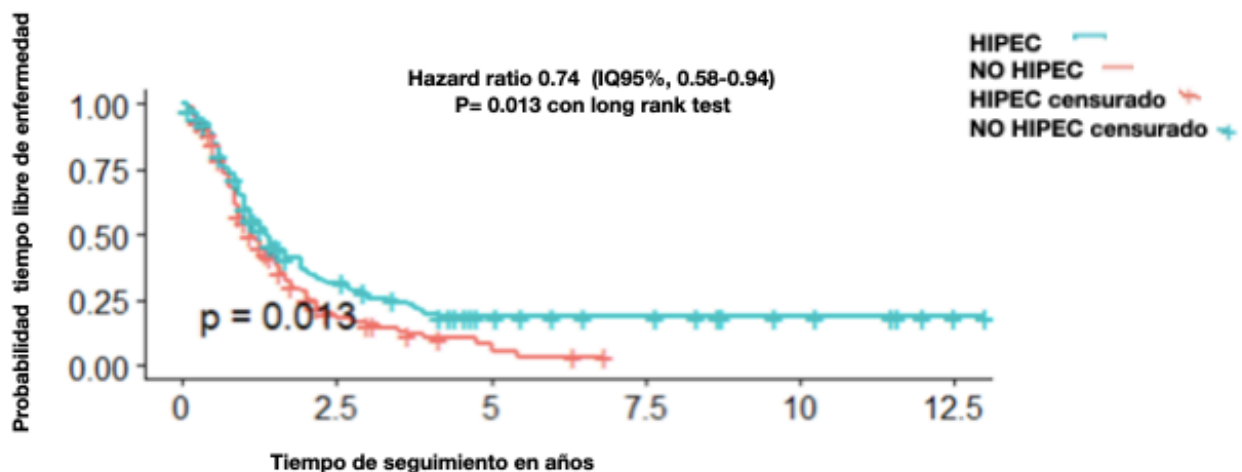
Tiempo de supervivencia global	Percentil25	Mediana	Percentil75
No HIPEC	2.41 (2.08 – 3.17)	4.17 (3.67 – 5.08)	7.25(5.92 – NA)
HIPEC	2.17 (2.00 – 3.08)	4.67 (3.75 – 6.25)	NA(7.50 – NA)

Grupo NO HIPEC: Grupo de pacientes con administración de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel) y cirugía citorreductora de intervalo (IDS)

Grupo HIPEC: Grupo de pacientes del brazo experimental con administración de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel), cirugía citorreductora de intervalo (IDS) más adición quimioterapia HIPEC (Cisplatino 75 mg/m² a 41,5 °C en 90 minutos)

Tabla 6. Análisis de supervivencia Kaplan Meier comparando el uso de la terapia HIPEC en las pacientes tratadas de cáncer de ovario estadio FIGO III y IV de las diez unidades multidisciplinares de cirugía oncológica abdomino-pélvica del territorio español.

A) Análisis de supervivencia Kaplan Meier del tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la recidiva



Número hasta el riesgo

No	177	21	5	0	0	0
Yes	177	44	16	11	6	2

Grupo NO HIPEC: Grupo de pacientes con administración de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel) y cirugía citorrreductora de intervalo (IDS)

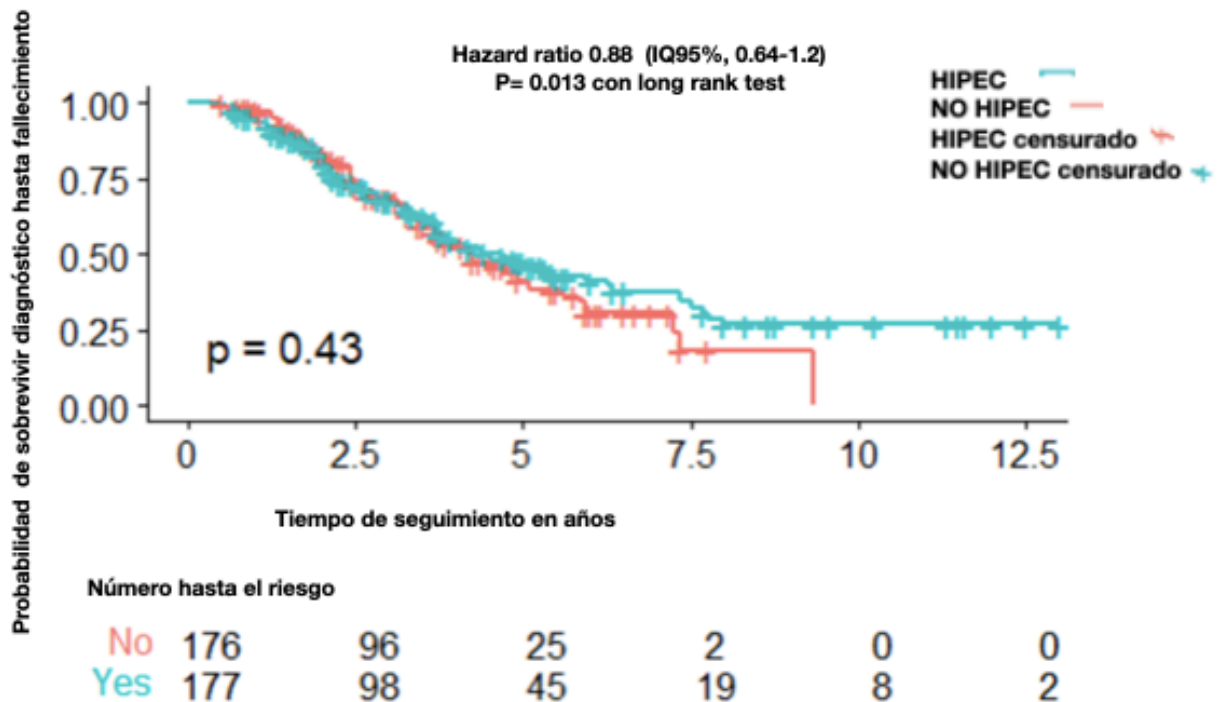
Grupo HIPEC: Grupo de pacientes del brazo experimental con administración de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel), cirugía citorrreductora de intervalo (IDS) más adición quimioterapia HIPEC (Cisplatino 75 mg/m² a 41,5 °C en 90 minutos)

¹P-valor calculado con long rank test

HIPEC censurado: no se dispone de los datos de las pacientes debido a que tras la recogida de datos aún no habían presentado la recidiva (datos con censura administrativa).

NO HIPEC censurado: no se dispone de los datos de las pacientes debido a que tras la recogida de datos aún no habían presentado la recidiva (datos con censura administrativa).

B) Análisis de supervivencia Kaplan Meier del tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el fallecimiento (supervivencia global)



Grupo NO HIPEC: Grupo de pacientes con administración de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel) y cirugía citorréductora de intervalo (IDS)

Grupo HIPEC: Grupo de pacientes del brazo experimental con administración de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel), cirugía citorréductora de intervalo (IDS) más adición quimioterapia HIPEC (Cisplatino 75 mg/m² a 41,5 °C en 90 minutos)

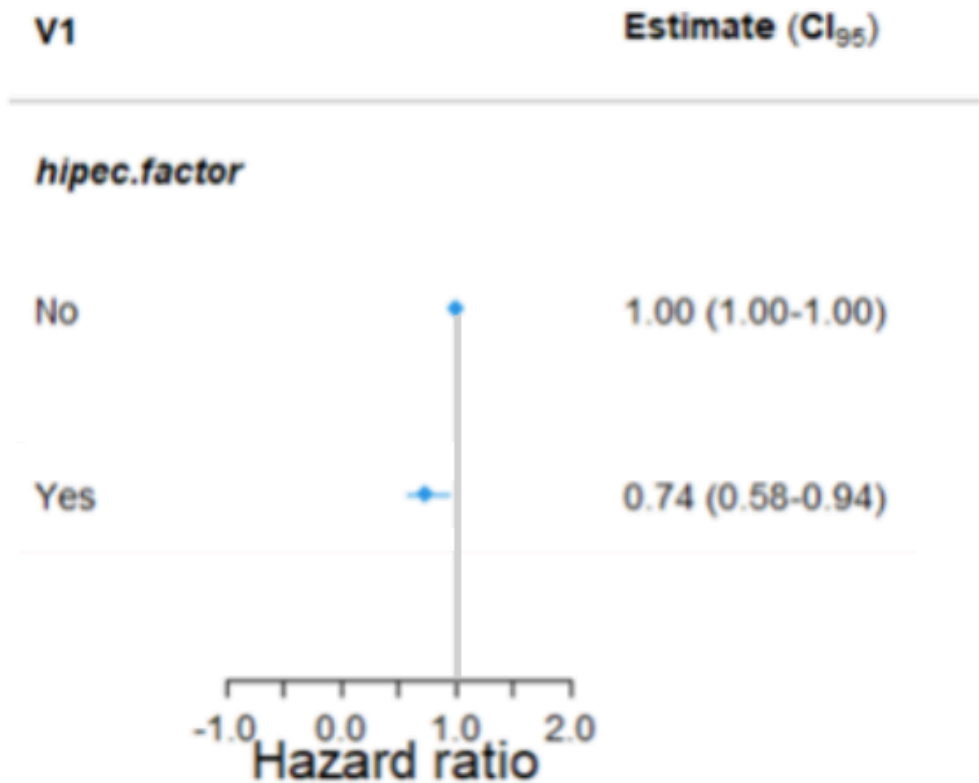
¹P-valor calculado con long rank test

HIPEC censurado: no se dispone de los datos de las pacientes debido a que tras la recogida de datos aún no habían presentado el evento (datos con censura administrativa).

NO HIPEC censurado: no se dispone de los datos de las pacientes debido a que tras la recogida de datos aún no habían presentado el evento (datos con censura administrativa).

Tabla 7. Hazard Ratio del uso de la terapia HIPEC en las pacientes tratadas de cáncer de ovario estadio FIGO III y IV de las diez unidades multidisciplinares de cirugía oncológica abdomino-pélvica del territorio español.

A) Hazard Ratio supervivencia tiempo libre de enfermedad



Variable	Valor P ¹	HAZARD RATIO
No HIPEC**	0,013	1.00 (IC 95%: 1.00-1.00)
HIPEC**		0.74 (IC 95%: 0.58-0.94)

¹P-valor calculado con Hazard Ratio

Estimate (CI95): Estimación intervalo de confianza al 95%

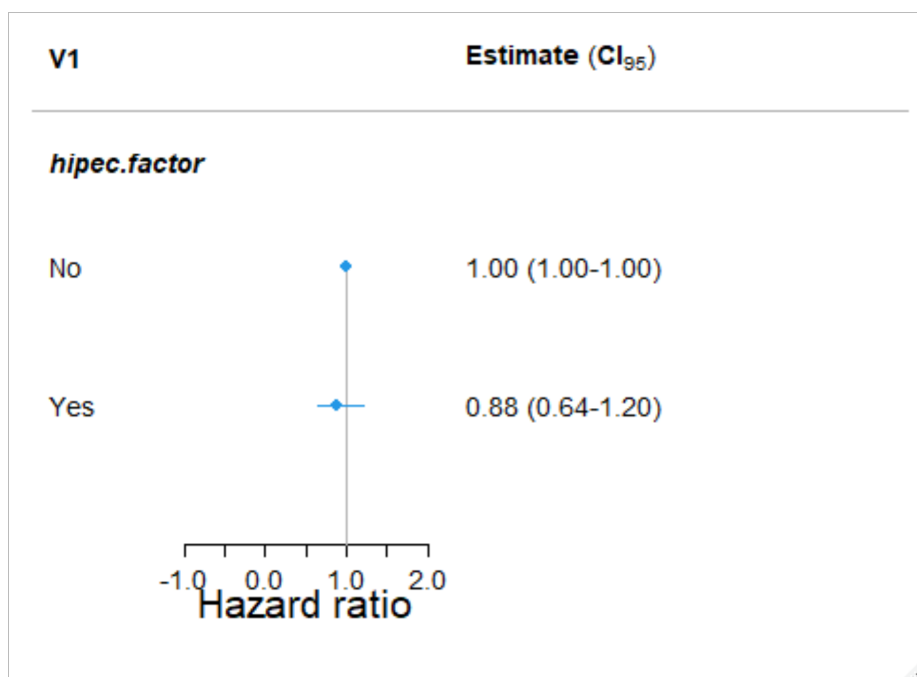
No: No se hizo adición de la terapia HIPEC a la cirugía IDS

Grupo NO HIPEC: Grupo de pacientes con administración de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel) y cirugía citorrreductora de intervalo (IDS)

Grupo HIPEC: Grupo de pacientes del brazo experimental con administración de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel), cirugía citorrreductora de intervalo (IDS) más adición quimioterapia HIPEC (Cisplatino 75 mg/m² a 41,5 °C en 90 minutos)

B) Hazard Ratio supervivencia desde el diagnóstico hasta el fallecimiento

Variable	Valor P ¹	HAZARD RATIO
No HIPEC**	0,43	1.00 (IC 95%: 1.00-1.00)
HIPEC**		0.88 (IC 95%: 0.64-1.20)



¹P-valor calculado con Hazard Ratio

Estimate (CI₉₅): Estimación intervalo de confianza al 95%

No: No se hizo adición de la terapia HIPEC a la cirugía IDS

Grupo NO HIPEC: Grupo de pacientes con administración de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel) y cirugía citorrreductora de intervalo (IDS)

Grupo HIPEC: Grupo de pacientes del brazo experimental con administración de tratamiento de quimioterapia neoadyuvante (Carboplatino+Paclitaxel), cirugía citorrreductora de intervalo (IDS) más adición quimioterapia HIPEC (Cisplatino 75 mg/m² a 41,5 °C en 90 minutos)

5. DISCUSIÓN

5.1. Principales resultados del estudio

La adición de la quimioterapia HIPEC a la cirugía IDS ha demostrado un aumento de supervivencia libre de enfermedad **tabla 4**. Este aumento se refleja en el tiempo de supervivencia libre en el grupo de pacientes con adición de HIPEC. No se ha podido demostrar un aumento de la supervivencia global **tabla 4**.

Los datos de supervivencia libre de enfermedad analizados con el puntaje propensión se corroboraron con el empleo de la tabla de supervivencia de Kaplan Meier, la regresión de Cox **tabla 6 A** y la Hazard Ratio **tabla 7 A**. En ambos métodos se evidenció la correlación de la adición de la terapia HIPEC a la cirugía IDS supuso un incremento de la supervivencia libre de enfermedad.

Este resultado evidenció que la adición de la terapia HIPEC a la cirugía citorreductora de intervalo permite disponer de un mayor tiempo hasta que aparezca la recidiva.

El tiempo de supervivencia global de las pacientes con adición de la terapia HIPEC no mostró diferencias comparando ambos grupos de tratamiento. En la **tabla 4** y **tabla 5** podemos observar que no se evidenciaron diferencias comparando ambos grupos de tratamiento. Esto se corroboró con el análisis de supervivencia de Kaplan Meier y la regresión de Cox en la **tabla 6 B** y la Hazard ratio **tabla 7 B**. La Hazard Ratio de 0.88 mostrada en el grupo experimental muestra una tendencia a la supervivencia. Esta tendencia mostrada en la Hazard Ratio se podría demostrar si dispusiésemos de un mayor tamaño muestral.

La adición de la terapia HIPEC con los datos analizados, mostró una eficacia similar en ambos grupos, si la muestra de pacientes hubiese sido mayor, se podría haber evidenciado estas diferencias. Con los datos disponibles de las pacientes balanceadas con el puntaje propensión, se puede afirmar que la adición de la quimioterapia HIPEC a la cirugía citorreductora de intervalo no supuso un mayor tiempo de hospitalización **tabla 4**.

La seguridad analizada a través del puntaje de propensión, mostró que el empleo de la terapia HIPEC no supuso un incremento de las complicaciones postoperatorias en las

pacientes sometidas a cirugía IDS. Las pacientes mostraron un número de complicaciones postoperatorias similar comparando ambos grupos de tratamiento. Analizando los grados de complicaciones postoperatorias obtuvimos unos resultados similares comparando ambos grupos de tratamiento. La terapia HIPEC demostró que no supone un riesgo para ser reintervenida por una complicación **tabla 3**.

La eficacia lograda en las pacientes con tratamiento HIPEC mostró tener una eficacia similar. Las pacientes que presentaban la variable vivas con enfermedad en el estado del último control fue similar en ambos grupos de tratamiento. Las recidivas manifestadas en las pacientes de ambos grupos de tratamiento fue similar, sin encontrar diferencias entre ambas líneas de tratamientos **tabla 4**.

5.2. Interpretación de los resultados en relación a las hipótesis planteadas y a los publicado por otros autores

El ensayo clínico evidenció un aumento de supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de ovario estadio FIGO III-IV tratadas con quimioterapia neoadyuvante, cirugía IDS con HIPEC y quimioterapia adyuvante. Este incremento de la supervivencia concuerda con los estudios previos dirigidos por la Dra Van Driel (1), el Dr Cascales (13) y Dr Lim (14), donde obtuvieron un incremento de la supervivencia libre de enfermedad en sus respectivos estudios.

La supervivencia global en nuestro estudio no evidenció diferencias comparando ambos grupos de tratamiento. En cambio, en los estudios anteriores (12-14) sí se observó ese incremento en la supervivencia global. No obstante, actualmente para valorar la eficacia de un tratamiento oncológico se emplea exclusivamente el tiempo de supervivencia libre de enfermedad (DFS) debido a que la supervivencia global (OS) puede estar influenciada por otros factores externos.

Las pacientes con cáncer de ovario estadio FIGO III-IV tratadas con quimioterapia neoadyuvante, cirugía IDS junto a HIPEC, quimioterapia adyuvante presentaron una seguridad similar valorando las complicaciones, el grado de estas complicaciones y las muertes tras la cirugía comparándolo con las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, cirugía de IDS y quimioterapia adyuvante. La seguridad analizada en los

estudios previos liderado por la Dra Van Driel (1), el Dr Cascales (13) y el Dr Lim (14) mostraban unos datos de seguridad empleando la terapia HIPEC en las pacientes con cáncer de ovario estadio FIGO III y IV similares a los obtenidos en nuestro estudio, sin mostrar diferencias en los grupos de pacientes que se emplea la terapia HIPEC frente al grupo de pacientes que no se emplea la adición de la terapia HIPEC.

Las pacientes con cáncer de ovario estadio FIGO III-IV tratadas con quimioterapia neoadyuvante, cirugía IDS con adición de HIPEC y quimioterapia adyuvante presentaron una eficacia similar valorando el estado del último control, la presencia de recidiva y el tipo de recidiva. Los datos de eficacia analizados en el estudio coincide con los estudios previos elaborados por la Dra Van Driel (12), Dr Cascales (13) y el Dr Lim donde no se encontró diferencias comparando ambos grupos de tratamientos analizando la causa de la muerte en el estudio, si presentaron recidiva de la enfermedad y analizando el tipo de recidiva presentada por las pacientes.

El contraste de hipótesis formulado establece que las pacientes estudiadas del brazo experimental a través del puntaje de propensión establece como válida la hipótesis H1. Descartamos H0 debido a que se encuentran diferencias estadísticamente significativas $p < 0.05$ (p supervivencia libre de enfermedad: 0.013). Con ello podemos concluir que el estudio muestra un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes del brazo experimental donde se ha realizado la adición de la terapia HIPEC a la cirugía IDS.

5.3. Limitaciones y puntos fuertes del estudio.

Como limitaciones de nuestro estudio podemos destacar las limitaciones propias de un retrospectivo. Entre ellas, las atribuibles a la inexistencia de una recolección de datos prospectivo. Así y todo se ha aplicado la técnica estadística de puntaje de propensión o índice de propensión que se asemeja a la randomización pero desde la perspectiva de los datos retrospectivos.

Como punto fuerte cabe destacar la validez externa por el elevado número de pacientes y su heterogeneidad debido al carácter nacional del estudio, siendo elaborado por los principales hospitales terciarios españoles en tratamiento de cáncer de ovario. Otro punto fuerte del estudio es que todas las pacientes se aplico la misma técnica quirúrgica y el mismo esquema de tratamiento clínico.

5.4. Implicaciones para la práctica clínica

El ensayo clínico realizado supone un cambio en el protocolo del manejo de las pacientes con cáncer de ovario avanzado estadio FIGO III-IV. Este cambio establecería el uso de la terapia HIPEC de manera conjunta a la cirugía citorrreductora de intervalo (IDS).

5.5. Reconocimiento para investigaciones futuras

Sería interesante investigar la efectividad de los diversos tipos de quimioterapia empleadas en el tratamiento HIPEC en función del subtipo histológico del origen tumoral.

Seguir recogiendo datos a través del sistema REDCap e incorporar un mayor número de pacientes para poder estudiar bien las variables que no han podido demostrar una superioridad en el empleo de la terapia HIPEC.

Realizar un estudio de supervivencia donde se analice el empleo en pacientes con cáncer de ovario estadio FIGO III y IV del esquema de tratamiento quimioterapia neoadyuvante con tres ciclos de Carboplatino-Paclitaxel, cirugía de citorreducción de intervalos (IDS) asociada a la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) y tres ciclos de quimioterapia adyuvante de Carboplatino-Paclitaxel, incluyendo en este esquema el Bevacizumab previo a la cirugía de citorreducción de intervalo.

5.6. Conclusiones

La terapia HIPEC asociada a la cirugía IDS muestra un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes tratadas por cáncer de ovario estadio FIGO III y IV. No se ha observado diferencias en eficacia y seguridad comparando ambos grupos de tratamiento. No se ha podido demostrar un aumento en la supervivencia global de las pacientes tratadas con cirugía IDS junto a HIPEC. Con todos estos resultados podemos concluir que la incorporación de la terapia HIPEC a la cirugía IDS supone un beneficio en el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario avanzado.

Con los datos obtenidos sería interesante modificar el protocolo actual y valorar la incorporación de la terapia HIPEC a la cirugía IDS en las pacientes subsidiarias a este tratamiento.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Van Leeuwen HS, Schreuder HWR, Hermans RHM et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230-240.
- 2 Casajuana Pérez A, Ruiz Labarta J, Ruíz Rodríguez J. Manual CTO de Medicina y Cirugía: Ginecología y obstetricia 12º edición. Madrid: CTO editorial SL, 2021. 72p.
- 3 Sociedad Española de Oncología Médica seom.org [Internet]. SEOM, España, Dr del Campo J Cáncer de ovario; 23 Enero 2020 [citado 2 de Abril del 2022]. Recuperado a partir de: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/ovario?showall=1&showall=1>.
- 4 Berek J.S., Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Special Issue: FIGO Cancer Report 2021. *International Journal of gynecology & Obstetrics*; Chapter Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. Editor: Michael Geary, 20 Octubre 2021. 61-85 p. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13878>.
- 5 Lluca Abella JA, Borrás Balada JL (dir. tes.), Gumà Padró J (dir. tes.). Epidemiología de las neoplasias malignas de ovario en Tarragona, 1980-2005 [Tesis doctoral en internet]. [Reus,Tarragona]: Universidad Rovira i Virgili, 2012. [citado 2 de febrero 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/96337/TESES%20DR-LLUECA.pdf;jsessionid=EA3FC796D9366637A91E1EEE68487B2?sequence=1>.
- 6 Asociación Española Contra el Cáncer AECC. Taxonommy term: cáncer de ovario. Madrid: AECC; Enero 2022 [Febrero 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-ovario>.
- 7 Vergote I, Tropé CG, Amant F. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953.
- 8 Lluca JA, Serra A, Rivadulla I, Gomez L, Escrig J. Prediction of suboptimal cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer based on preoperative and intraoperative determination of the peritoneal carcinomatosis index. *World J Surg Oncol*. 2018 Feb; 16: 37.
- 9 Lluca JA, Martínez-Ramos D, Escrig-Sos J, Torrella-Ramos A, Herraiz JL. Current status of ovarian cancer in the Spanish Province of Castellon. Prognostic factors in observed and relative survival. A population cancer registry-based study between 2004 and 2008. *Prog Obstet Ginecol* 2014; 57: 405-412.

- 10 Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(1):34-43.
- 11 Las cifras del cáncer de España 2020 [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica SEOM. 2020 [citado Febrero 2022]. Recuperado a partir de: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cáncer_2020.pdf.
- 12 Defunciones por causa de muerte [Internet]. Instituto Nacional de Estadística INE. 2020 [citado Febrero 2022]. Recuperado a partir de :<https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=49967>.
- 13 Cascales Campo JA, Gonzalez Gil A, Gil Gómez E, González Sánchez E, Martín García J, Alonso Romero JL et al. Cytoreductive Surgery With or Without HIPEC After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer: A Phase 3 Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2022 Apr;29(4):2617-2625.
- 14 Lim MC, Chang S-J, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA surg*. 2022 Mayo 1;157(5):374-383.
- 15 Cascales Campos PA, Parilla Paricio JJ (dir. tes.), Ramírez Romero P (dir. tes.), Parilla Patricio P (dir. tes.). Estudio multivariante de los factores asociados con la morbilidad postoperatoria y la recurrencia tras la citorreducción y quimioterapia intraperitoneal, intraoperatoria hipertermia (HIPEC) en pacientes con carcinomas peritoneal por carcinoma de ovarios. [Tesis doctoral en Internet]. [Murcia]: Facultad de Medicina de Murcia; 2012. [citado 2 de febrero 2022]. Recuperado a partir de: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/28429>.
- 16 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;7:1-7.
- 17 Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for chemoresistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: Prospective study of 81 patients. *World J Surg*. 2007;31(9):1813-1820.
- 18 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(2):149-155.

- 19 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(6):671-675.
- 20 Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: Report from the fourth ovarian cancer consensus conference. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):750-755.
- 21 Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: Report from the fourth ovarian cancer consensus conference. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):750-755.
- 22 González-Gil A, Gómez-Ruiz ÁJ, Gil-Martínez J, et al. Tako-tsubo syndrome after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (HIPEC) with cisplatin: an unusual complication of cytoreductive surgery plus HIPEC. *Clin Exp Metastasis*. 2020;37:445–6.
- 23 Koole SN, Kieffer JM, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RH, et al. Health-related quality of life after interval cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with stage III ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2019;S0748-7983:30444–5.
- 24 Wang Y, Ren F, Chen P, Liu S, Song Z, Ma X. Effects of cytoreductive surgery plus hyperthermic IntraPEritoneal chemotherapy (HIPEC) versus cytoreductive surgery for ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45:301–9.

7. ANEXOS

7.1. Abreviaturas y términos usados en el TFG

ESTADIO FIGO: Escala de estadificación del cáncer de ovario elaborada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

Tabla anexo 1. Estadios FIGO

Estadio I	IA	T1a N0 M0	Limitado a un ovario
	IB	T1b N0 M0	Limitado a ambos ovarios
	IC	T1c N0 M0	Estadio IA o IB con: - Cápsula rota - Tumor en la superficie - Ascitis/lavado peritoneal + malignidad
Estadio II	IIA	T2a N0 M0	Extensión y/o implantes en útero/ovarios
	IIB	T2b N0 M0	Extensión a otros tejidos pélvicos
	IIC	T2c N0 M0	Estadio IIA o IIB con: Ascitis/lavado peritoneal + malignidad
Estadio III	IIIA	T3a N0 M0	Implantes microscópicos fuera de la pelvis (cavidad abdominal)
	IIIB	T3b N0 M0	Implantes macroscópicos (<2 cm) en cavidad abdominal y/o ganglios afectados
	IIIC	T3c y/o N1	Implantes macroscópicos (>2 cm) en cavidad abdominal y/o ganglios afectados

Estadio IV			Presencia de metástasis en órganos distales (adenopatías supraclaviculares, Metástasis hepáticas, pleurales...) - Quedan excluidas metástasis peritoneales - La metástasis en cápsula hepática se consideran estadio III eL derrame pleural ha de incluir citología positiva para considerarse estadio IV.
------------	--	--	--

GRADO COMPLICACIÓN DINDO-CLAVIEN: Estadiaje del grado de complicación postquirúrgico relacionado con la cirugía. Se divide en complicaciones menores (grado I y II), complicaciones mayores grado III (grado IIIa y IIIb), grado IV (IVa y IVb) y grado V o muerte.

Tabla anexo 2. Grado de complicación Dindo-Clavien

Menores

Grado I Cualquier complicación que requiera tratamiento farmacológico después de la cirugía

Grado II Cualquier complicación que un tratamiento con una cirugía menor

Mayores

Grado III Cualquier complicación que requiera cirugía, endoscopio, intervención radiológica o multiterapia

Grado IIIa Complicación que no requiere anestesia general

Grado IIIb Complicación que requiere de anestesia general

Grado IV Cualquier complicación que requiere de tratamiento en cuidados intensivos o cuidados de soporte vital

Grado IVa Disfunción de un órgano

Grado IVb Disfunción multiorgánica

Muerte

Grado IV Complicación que produzca la muerte del paciente

HIPEC: quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica

No se dispone actualmente de un esquema único donde se establezca el fármaco utilizado, la dosis y la duración en la terapia HIPEC. Por ello, sería interesante en investigaciones futuras que se establezca un esquema del fármaco, dosis, tiempo y temperatura.

Los esquemas de la terapia HIPEC utilizado asociada a la cirugía de citorreducción en anteriores investigaciones con derivados del grupo farmacológico de los Platinos en cáncer de ovario avanzado:

Tabla anexo 3. Esquemas HIPEC empleados en investigaciones anteriores.

Autor y año de publicación	Escenario clínico	Nº pacientes	Fármaco	Dosis	Tiempo HIPEC	Temperatura
Cavaliere et al ¹ (2000)	Recurrente-persistente	20	Cisplatino	25 mg/m ² /l	90 min	41.5-42.5 °C
Deraco et al ² (2001)	Recurrente-persistente	27	Cisplatino	25 mg/m ² /l	60 min	42.5 °C
Panteix et al ³ (2002)	Recurrente	16	Cisplatino	60/80/100 mg/m ² /l	90 min	41-43 °C
Chatzigeorgiu et al ⁴ (2003)	Recurrente-persistente	20	Cisplatino	50-70/mg/m ²	120 min	39-40°C
Zanon et al ⁵ (2004)	Recurrente-persistente	30	Cisplatino	100-150/mg/m ²	60 min	41.5-42.5 °C
Piso et al ⁶ (2004)	Primario-recurrente	19	Cisplatino o Mitoxantrona	75 mg/m ² /l o 15 mg/m ² /l	90 min	41.5 °C
Ryu et al ⁷ (2005)	Intervalo-2º intención (Second look)	57	Carboplatino-Interferon alfa	350 mg/m ² -5 millones UI/m ²	90 min	43-44°C
Gori et al ⁸ (2005)	Second look	32	Cisplatino	100 mg/m ²	60 min	41-43 °C
Rasplagliesi et al ⁹ (2006)	Recurrente-persistente	40	Cisplatino-MitoC o Cisplatino-Doxorrubicina	25/3.3 mg/m ² /l o 43/15.25 mg/l	No especificado	42.5 °C
Lentz et al ¹⁰ (2007)	Primario-second look	17	Carboplatino	400-1200mg/m ² /L	90 min	39-43°C
Cotte et al ¹¹ (2007)	Primario-recurrente/persistente	81	Cisplatino	20 mg/m ²	90 min	44-46 °C

Autor y año de publicación	Escenario clínico	Nº pacientes	Fármaco	Dosis	Tiempo HIPEC	Temperatura
Bae et al¹² (2007)	Consolidación rescate	96	Paclitaxel o Carboplatino	175 mg/m ² o 350 mg/m ²	90 min	43-44°C
Helm et al¹³ (2008)	Recurrente-persistente	18	Cisplatino o Mito C	100 mg/m ² o 40 mg/m ²	90 min	42-43°C
Di Giorgio et al¹⁴ (2008)	Primario, intervalo, second look, recurrente	45	Cisplatino	75 mg/m ²	60 min	41-43 °C
Guardiola et al¹⁵ (2009)	Primario-intervalo	47	Cisplatino	90 mg/m ²	120 min	37°C
Fagotti et al¹⁶ (2009)	Recurrente	25	Oxaliplatino	460 mg/m ²	30 min	42°C
Bereder et al¹⁷ (2009)	Intervalo, recurrente-persistente	246	Cisplatino +- Doxurubicina o MitoC	No disponible	90 min	40°C
Pavlov et al¹⁸ (2009)	Primario-recurrente	56	Doxorubicina + Cisplatino	0.1 mgr/kg + 15 mgrs/m ²	120 min	40°C
Lim et al¹⁹ (2009)	Primario-intervalo	30	Cisplatino	75 mg/m ²	90 min	41.5 °C
Ceelen et al²⁰ (2009)	Recurrente	42	Cisplatino u Oxaliplatino	100-250 mg/m ² , 460 mg/m ²	90 min o 30 min	40.5-41°C
Carrabin et al²¹ (2010)	Intervalo, recurrente	22	Oxaliplatino	460 mg/m ²	30 min	41-43 °C
Van Driel et al²² (2018)	Intervalo	245	Cisplatino	100 mg/m ²	60 min	40°C
Cascales et al²³ (2022)	Intervalo	71	Cisplatino	75 mg/m ²	60 min	42°C
Lim et al²⁴ (2022)	Primaria-intervalo	184	Cisplatino	75 mg/m ²	90 min	41.5 °C

Bibliografía tabla:

Tabla extraída, modificada y ampliada procedente de la tesis del Dr Cascales: Cascales Campos PA, Parilla Paricio JJ (dir. tes.), Ramírez Romero P (dir. tes.), Parilla Patricio P (dir. tes.). Estudio multivariante de los factores asociados con la morbilidad postoperatoria y la recurrencia tras la citorreducción y quimioterapia intraperitoneal, intraoperatoria hipertermia (HIPEC) en pacientes con carcinomas peritoneales por carcinoma de ovarios. [Tesis doctoral en Internet]. [Murcia]: Facultad de Medicina de Murcia; 2012. Pág

110. [citado 2 de febrero 2022]. Recuperado a partir de: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/28429>.

1. Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol*. 2000;74:41-4
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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.
7. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94:325–32.
8. Gori J, Castaño R, Toziano M, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:233-9
9. 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.
10. Lentz SS, Miller BE, Kucera GL: Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy using carboplatin: A phase I analysis in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106:207–210.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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
19. 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
20. 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.
21. 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.

22. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Van Leeuwen HS, Schreuder HWR, Hermans RHM et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(3):230-240.
23. Cascales Campo JA, Gonzalez Gil A, Gil Gómez E, González Sánchez E, Martín García J, Alonso Romero JL et al. Cytoreductive Surgery With or Without HIPEC After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer: A Phase 3 Clinical Trial. *Ann Surg Oncol.* 2022 Apr;29(4):2617-2625.
24. Lim MC, Chang S-J, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA surg.* 2022 Mayo 1;157(5):374-383.

IDS: Cirugía citorreductora de intervalo

ICP o PCI: Índice de carcinomatosis peritoneal

ÍNDICE DE CHARLSON: Sistema de evaluación de la esperanza de la vida a los 10 años, teniendo en cuenta la edad y las comorbilidades de los sujetos. Cuenta con la edad y 19 ítems (Infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, patología del tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, patología hepática leve, enfermedad hepática moderada o grave, diabetes, diabetes con lesión de órgano, hemiplejía, patología renal, neoplasia, leucemia, linfoma maligno, metástasis sólida, VIH).

Patología	Puntuación
Enfermedad coronaria	1
Insuficiencia Cardiaca congestiva	1
Enfermedad Vascular periférica	1
Enfermedad vascular cerebral	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera peptídica	1
Enfermedad hepática leve	1

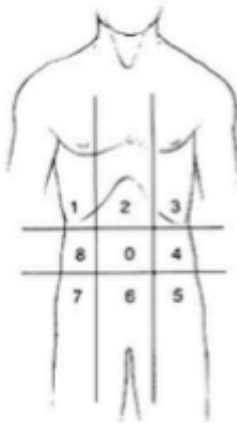
Diabetes	1
Hemiplejia	2
Enfermedad renal moderada-severa	2
Diabetes con daño órgano diana	2
Cualquier tumor	2
Cualquier leucemia	2
Cualquier linfoma	2
Enfermedad hepática grave moderada-severa	3
Tumor sólido metastásico	6
SIDA	6

ÍNDICE DE SUGARBAKER: El índice peritoneal de Sugarbaker calcula el índice de carcinomatosis peritoneal (ICP). El ICP o PCI en inglés evalúa la extensión de la enfermedad en la cavidad abdominopélvica y da una valoración cuantitativa del grado de extensión peritoneal del cáncer de ovario. Además posee un valor pronóstico, en la supervivencia de las pacientes de cáncer de ovario en función de la puntuación obtenida.

Para realizar el cálculo del ICP se divide el abdomen en 13 regiones anatómicas. Las regiones en la tabla están nombradas como "Regions". El tamaño de la lesión nombrado como "Lesion Size Score" categoriza los implantes en función de su tamaño. L0 refiere que no hay implantes y establece una puntuación de 0 puntos. LS1 identifica los implantes visibles con un tamaño inferior a 0.5 cm de diámetro, se procede a puntuar con 1 punto la región afectada. LS2 significa que los implantes son visibles con un tamaño mayor de 0,5cm de diámetro y menor a 5 cm, se puntúa con 2 puntos la región que lo presente. LS3 identifica a los implantes con un diámetro mayor de 5 cm o implantes confluentes entre sí, se puntúa con 3 puntos la región con dicho hallazgo.

Las puntuaciones que se pueden establecer a través del ICP de Sugarbaker están comprendidas entre 0-39 puntos.

Peritoneal Cancer Index



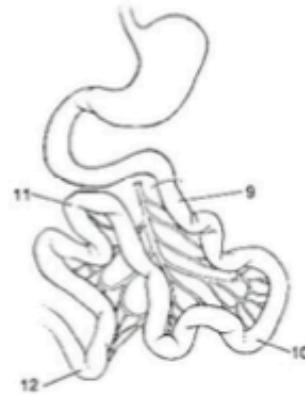
- Regions**
- 0 Central
 - 1 Right Upper
 - 2 Epigastrium
 - 3 Left Upper
 - 4 Left Flank
 - 5 Left Lower
 - 6 Pelvis
 - 7 Right Lower
 - 8 Right Flank
 - 9 Upper Jejunum
 - 10 Lower Jejunum
 - 11 Upper Ileum
 - 12 Lower Ileum

Lesion Size

Lesion Size Score

- LS 0 No tumor seen
- LS 1 Tumor up to 0.5 cm
- LS 2 Tumor up to 5.0 cm
- LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence

PCI



7.2. Conocimientos imprescindibles en ginecología oncológica

El cáncer de ovario avanzado estadio FIGO III-IV es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico. A pesar de los avances en los tratamientos desarrollados en los últimos años, la tasa de supervivencia para las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario es del 44% a los 5 años del diagnóstico. Esta tasa de supervivencia merma en las pacientes con carcinomatosis peritoneal, convirtiendo la tasa de supervivencia de estas pacientes en un 20-30% a los 5 años del diagnóstico.

Los síntomas y signos del cáncer de ovario son inespecíficos en etapas precoces. La carcinomatosis peritoneal (CP) es la forma de presentación más típica del cáncer de ovario avanzado. La Sociedad Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) establece la carcinomatosis peritoneal como estadio FIGO III-IV. El grado de CP se calcula posteriormente a la cirugía con el índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) de Sugarbaker (el ICP de Sugarbacker viene explicado en el anexo apartado “ampliación conocimientos generales”).

La anatomía patológica en el cáncer de ovario clasifica los tumores en función de su extirpe celular histológica. El tumor de ovario se clasifica según su origen epitelial en seroso, adenocarcinoma, mucinoso, células de claras, endometroide, escamoso e indiferenciado. El tumor seroso de alto grado es la estirpe mas frecuente hallada en los tumores de ovario. A su vez, podemos diferenciar las células tumorales en función de su grado de diferenciación. Este grado de diferenciación se clasifica en grado 1 (células bien diferenciadas), grado 2 (células moderadamente diferenciadas), grado 3 (células pobremente diferenciadas).

Las pacientes con sospecha de cáncer de ovario son estudiadas con ecografía transvaginal, marcadores tumorales (CEA, Ca125, Ca19.9) y Tomografía Axial Computerizada (TAC) o Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para valorar el grado de extensión. El diagnóstico definitivo se establece por la laparoscopia diagnóstica. La laparoscopia diagnóstica permite realizar el diagnóstico de cáncer de ovario con la anatomía patológica de las muestras biológicas extraídas, decretar una estadificación del cáncer de ovario, visualizar de manera directa la extensión de la enfermedad y permitir una planificación del procedimiento radical. La cirugía exploratoria consiste en realizar una histerectomía con doble anexectomía junto con una omentectomía, biopsia del

peritoneo vesical, fondo de saco de Douglas, repliegues paracólicos y de la cúpula diafragmática además de linfadenectomía pélvica y paraórtica. La anatomía patológica de los restos biológicos obtenidos en los procesos comentados establece el diagnóstico. Este diagnóstico realizado por la unidad de anatomía patológica indica la estadificación de la de la FIGO y la extirpe histológica del tumor.

La estadificación del cáncer de ovario se halla con la estadificación de la FIGO. El grado de extensión del tumor a través de la estadificación FIGO categoriza a las pacientes con cáncer de ovario en función de la localización de dicho tumor. Esta estadificación clasifica estadio I al tumor limitado a los ovarios, estadio II a la extensión pélvica del tumor, estadio III cuando presenta extensión abdominal y/ o metástasis hepática y estadio IV si muestra metástasis a distancia. El estadio FIGO III y estadio IV indica cáncer de ovario avanzado.

El esquema actual empleado en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado consiste en administrar quimioterapia neoadyuvante, cirugía citorreductora y quimioterapia adyuvante.

La quimioterapia neoadyuvante es la quimioterapia empleada de manera previa a la cirugía. Esta quimioterapia consiste en emplear una combinación de dos fármacos de la familia de los platinos, el Carboplatino y el Paclitaxel. Se administra a las pacientes una combinación de ambos fármacos en 3 ciclos de manera previa a la cirugía.

La cirugía citorreductora se puede realizar como cirugía citorreductora primaria (CCP) o cirugía de intervalo "Debulking" (IDS).

La cirugía citorreductora primaria (CCP) se considera el tratamiento estándar en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado. Esta cirugía consiste en una cirugía radical del cáncer de ovario. El objetivo de la CCP radica en conseguir eliminar toda la carga tumoral posible observada macroscópicamente por el cirujano. El tamaño de la resección conseguida por el cirujano clasifica la CCP como completa, cuando se consigue una resección completa de la diseminación observada por el cirujano, CCP óptima si la relación del volumen tumoral residual es menor de <1 cm o CPP subóptima si la relación volumen tumoral residual es >1 cm. El grado de citorreducción lograda representa el factor pronóstico mas importante para valorar el riesgo de recidiva. La citorreducción completa logra un aumento de tiempo supervivencia libre de recidiva e incluso en algunas pacientes que presentan estadios FIGO IV.

La cirugía IDS se realiza cuando no se puede emplear la CCP debido a que la paciente presenta un estado irreseccable del tumor o debido a las características de la paciente está CCP está contraindicada debido a su agresividad.

La quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC) tiene como objetivo el tratamiento de la enfermedad tumoral microscópica durante la cirugía mediante la aplicación de medidas físicas a través de la hipertermia y medidas químicas por medio de citostáticos (Platinos). El empleo de esta técnica permite administrar dosis mayores de quimioterapia. El escenario clínico empleado para la administración de la terapia HIPEC es durante el procedimiento quirúrgico de la cirugía citorreductora CCP o en la cirugía citorreductora IDS. El fármaco administrado en la terapia HIPEC consiste en Cisplatino a dosis de 100 mg/m² durante 60 minutos a una temperatura de 41.5°C. Solo se puede administrar si sabemos el origen primario del tumor como este caso que es cáncer de ovario, también se puede emplear en tumores apendiculares, mesoteliomas, carcinomas colorectales. Se necesita un equipo multidisciplinar que coordinen su empleo en las unidades de referencia. Es importante la condición previa de la paciente debido a la agresividad de la técnica quirúrgica. La quimioterapia a nivel local administrada en condiciones de hipertermias permite un mayor efecto y una mayor acción contra las células tumorales. La hipertermia aumenta la penetración de la quimioterapia en la superficie peritoneal, induce la apoptosis y activa una serie de proteínas que sirve como receptores de las células natural killer, inhibe la angiogénesis y tiene efecto citotóxico directo al promover la desnaturalización de las proteínas.

Bibliografía conocimientos imprescindibles en ginecología oncológica

- * Casajuana Pérez A, Ruiz Labarta J, Ruíz Rodríguez J. Manual CTO de Medicina y Cirugía: Ginecología y obstetricia 12^o edición. Madrid: CTO editorial SL, 2021. 72p.
- * Vergote I, Tropé CG, Amant F. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-953.
- * Lluca JA, Serra A, Rivadulla I, Gomez L, Escrig J. Prediction of suboptimal cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer based on preoperative and intraoperative determination of the peritoneal carcinomatosis index. *World J Surg Oncol.* 2018 Feb; 16: 37.

- * Lluca JA, Martínez-Ramos D, Escrig-Sos J, Torrella-Ramos A, Herraiz JL. Current status of ovarian cancer in the Spanish Province of Castellon. Prognostic factors in observed and relative survival. A population cancer registry-based study between 2004 and 2008. *Prog Obstet Ginecol* 2014; 57: 405-412.
- * Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(1):34-43.
- * Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Van Leeuwen HS, Schreuder HWR, Hermans RHM et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230-240.
- * Cascales Campo JA, Gonzalez Gil A, Gil Gómez E, González Sánchez E, Martín García J, Alonso Romero JL et al. Cytoreductive Surgery With or Without HIPEC After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer: A Phase 3 Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2022 Apr;29(4):2617-2625.
- * Lim MC, Chang S-J, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA surg*. 2022 Mayo 1;157(5):374-383.
- * Cascales Campos PA, Parilla Paricio JJ (dir. tes.), Ramírez Romero P (dir. tes.), Parilla Patricio P (dir. tes.). Estudio multivariante de los factores asociados con la morbilidad postoperatoria y la recurrencia tras la citorreducción y quimioterapia intraperitoneal, intraoperatoria hipertermia (HIPEC) en pacientes con carcinomas peritoneal por carcinoma de ovarios. [Tesis doctoral en Internet]. [Murcia]: Facultad de Medicina de Murcia; 2012. [citado 2 de febrero 2022]. Recuperado a partir de: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/28429>

7.3. Cuestionario de las pacientes

Página 1 cuestionario

ANEXO 1. Ensayo NIHPEC_01: Cuaderno de datos y variables

Código_id _____

OrigenCaso _____

Edad _____

TipoCarcinomatosis 3. Ovárica

7. Primaria

FIGO 1. Estadio III

2. Estadio IV

3. Otros estadios

Metástasis 0. NO

1. Sí

Localización Metástasis _____

Tipo AP 1. Seroso

2. Adenocarcinoma

3. Mucinoso

4. Células claras

5. Endometroide

6. Escamoso

7. Indiferenciado

8. Otros

HistologíaBiopsiaPreoperatoria _____

Comorbilidad 0. NO

1. Sí

CharlsonEdad _____

CharlsonEdadCategorizado 1. 0

2. 1-3

3. 4-8

FechaDiagnóstico _____

CEA _____ CA199 _____

CA125 _____ CA153 _____

Neoadyuvancia 0. NO

1. Sí

EsquemaNeoadyuvancia _____

FechaCirugía _____

ICP operatorio _____

ICP operatorio categorizado 1. 1-10

2. 11-20

3. >20

HIPEC 0. NO

1. Sí

HIPEC fármacos _____

Hipec Dosificación _____

- Tipo HIPEC
- 1. Coliseum
 - 2. Cerrada
 - 3. Diferida

- Citorreducción
- 0. Citorreducción completa
 - 1. Citorreducción óptima
 - 2. Citorreducción subóptima

Estancia postoperatoria _____

- Complicaciones postoperatorias
- 0. NO
 - 1. Sí

- Complicación mayor Dindo-Clavien
- 0. No complicaciones
 - 1. Grado I
 - 2. Grado II
 - 3. Grado III
 - 4. Grado 4
 - 5. Grado V (muerte)

- Grado complicación
- 0. No complicaciones
 - 1. Menor (I-II)
 - 2. Mayor (III-V)

Reoperación 0. NO

1. Sí

Reoperación 1ª _____

Reoperación 2ª _____

Reoperación 3ª _____

Éxito postoperatorio 0. NO

1. Sí

Éxito postoperatorio 1-30 días 0. NO

1. Sí

Éxito postoperatorio 31-90 días 0. NO

1. Sí

Describe Causa Éxito Postoperatorio _____

Adyuvancia 0. NO

1. Sí

Esquema Adyuvancia _____

Adyuvancia completada 0. NO

1. Sí

Fecha Último Control _____

- Estado Último Control
- 1. Terminal o Muerta
 - 2. Viva con enfermedad
 - 3. Viva sin enfermedad

Fecha Muerte _____

- Causa Muerte en el seguimiento
- 1. Por evolución del tumor
 - 2. Por complicaciones del tratamiento
 - 3. Causa ajena al proceso

- Recidiva en el seguimiento
- 0. NO
 - 1. Sí

Fecha de la recidiva _____

Tiempo seguimiento desde diagnóstico (meses) _____

Tiempo seguimiento desde cirugía (meses) _____

Tiempo seguimiento desde cirugía a recidiva (meses) _____

Histología final _____

- Grado histológico
- 0. Desconocido
 - 1. G1 Bien diferenciado
 - 2. G2 Moderadamente diferenciado
 - 3. G3 Pobre o Indiferenciado

- Infiltración Neural/Vascular/linfática
- 0. NO
 - 1. Sí

Linfadenectomía reglada 0. NO

1. SÍ

Nº de ganglios analizados _____

Nº de ganglios positivos _____

7.4. Autoevaluación TFG. Modalidad investigación

Lista de verificación

A. ASPECTOS FORMALES GENERALES		Si	No*
A1. La presentación general, estructura y apartados cumple con las normas		X	
A2. La extensión de mi TFG cumple con el mínimo y máximo de longitud			X
A3. He revisado que mi texto no presenta errores gráficos, ortográficos ni		X	
A4. Mi redacción es clara y precisa, de manera que su lectura es coherente y fluida		X	
A5. Las tablas, las figuras y las imágenes están adecuadamente tituladas,		X	
A6. He revisado que todos los recursos bibliográficos o webgráficos que he empleado a lo largo del TFG están adecuadamente citados e incluidos en el		X	
A7. En el apartado de bibliografía he aplicado normas de estilo recomendadas en comunicación científica (ej. normas Vancouver, APA, etc.)		X	

*En caso de contestar No en alguno de los ítems, justifique las razones:

Ítem	Justificación
A2	La extensión del resumen son 250 palabras. Si se incluye las palabras: Fundamento y objetivo, material y métodos, resultados, conclusiones y palabras clave. La extensión del resumen es de 260 palabras.

B. ESTRUCTURA Y CONTENIDOS		Si	No*
B1. Resumen	Se presenta un resumen con antecedentes, objetivos, métodos (diseño del estudio o del experimento, participantes, medición de las variables, tipo de análisis),	X	
B2. Introducción/			
B2.1	Se justifica el interés y el fundamento científico de la investigación en el contexto de la revisión crítica de los	X	
B2.2	La revisión de los antecedentes se centra fundamentalmente en estudios recientes y en revisiones sistemáticas de	X	
B2.3	Se formula la(s) hipótesis de investigación y objetivo(s) especificando participantes, intervención (es)/exposición(es),	X	
B3. Métodos			
B3.1. Diseño clínico /	Se especifica el tipo de diseño de investigación y se describen los elementos clave del mismo	X	

B3.2. Experimentos laboratorio (si	Se explica el protocolo o el procedimiento de los experimentos realizados en el laboratorio, y se describen		
B3.3. Contexto	Se explica el contexto de la investigación, con los lugares y las fechas relevantes, (periodos de reclutamiento, seguimiento,	X	
B3.4. Participantes / sujetos	Se especifican los criterios de selección, así como las fuentes y el método de selección de los participantes/sujetos	X	
	Se justifica o se explica cómo se determinó el tamaño de la	X	
B3.5. Variables	Se definen claramente todas las variables: de respuesta o efecto, exposiciones /intervenciones, y covariables	X	
B3.6. Fuentes de datos/medidas	Se indica para cada variable de interés las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida)	X	
B3.7. Análisis estadístico	Se especifican todos los métodos y test estadísticos utilizados, incluidos los empleados para controlar los	X	
B. ESTRUCTURA Y CONTENIDOS		Si	No*
B4. Resultados			
B4.1. Participantes / sujetos experimentales	Se indica el número de participantes / sujetos experimentales en cada fase del estudio (ej., número inicialmente elegibles, aquellos que finalmente fueron	X	
	Se especifican las razones de la pérdida de participantes en	X	
B4.2. Resultados descriptivos	Se describen las características de los participantes en el estudio (ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información descriptiva sobre las exposiciones y variables de resultado	X	
B4.3. Resultados analíticos	Se proporcionan estimaciones no ajustadas de la asociación y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%)	X	
	Se aporta el resultado de los test de contraste de hipótesis		
B5. Discusión y conclusiones			
B5.1	Se resumen los resultados principales de los objetivos del	X	
B5.2	Se proporciona una interpretación global prudente de los resultados considerando los objetivos, limitaciones y	X	
B5.3	Se discuten las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión	X	
B5.4	Se plantea las potenciales implicaciones de los resultados para la práctica clínica y/o futuras investigaciones	X	