



TESIS DE DOCTORADO

**CIRUGÍA DE
CITORREDUCCIÓN
ASOCIADA A
QUIMIOTERAPIA
INTRAPERITONEAL EN EL
CÁNCER DE OVARIO
PRIMARIO**

Natalia Rodríguez López

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2021





DECLARACIÓN DO AUTOR/A DA TESE

D./Dna. Natalia Rodríguez López

Título da tese: Cirugía de citorreducción asociada a quimioterapia intraperitoneal en el cáncer de ovario primario.

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De ser o caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.
- 4) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide a versión impresa coa presentada en formato electrónico

E comprométo-me a presentar o Compromiso Documental de Supervisión no caso de que o orixinal non estea na Escola.

En Santiago de Compostela, a ____ de _____ de _____

Firmado: Natalia Rodríguez López





AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR/TITOR DA TESE

D. Evaristo Varo Pérez

En condición de: Titor e director

Título da tese: Cirugía de citorreducción asociada a quimioterapia intraperitoneal en el cáncer de ovario primario.

INFORMA:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dna. Natalia Rodríguez López, baixo a miña dirección e titorización, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director/titor desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En Santiago de Compostela, a _____ de _____ de _____

Firmado: Evaristo Varo Pérez





AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR/TITOR DA TESE

D. José Aquilino Fernández Pérez

En condición de: Director

Título da tese: Cirugía de citorreducción asociada a quimioterapia intraperitoneal en el cáncer de ovario primario.

INFORMA:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dna. Natalia Rodríguez López, baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director/titor desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En Santiago de Compostela, a ____ de _____ de _____

Firmado: José Aquilino Fernández Pérez



*“Hazlo o no lo hagas,
pero no lo intentes”*

AGRADECIMIENTOS

A Sisqo, por todo el tiempo que le he robado, por los abrazos cuando nada tenía sentido y por haber aparecido en mi vida.

A mis hermanos, Anxo y Martina, por su ayuda, por las largas conversaciones, por ser como son y, en definitiva, por existir.

A mis padres, Esther y José, por su esfuerzo constante durante toda su vida para que pudiese alcanzar mis metas.

A Marta, por las largas tardes de trabajo, comida y canciones.

A Adri, Andrea, Ceci, David, Dani, Fabián, Gary, Luís, Mike, Minia y Pablo, por enseñarme que la familia es mucho más que los lazos de sangre. “Somos *Ohana*”.

A Lourdes, porque su recuerdo vivirá siempre en mi memoria.

A Alexia, Alba y Edey, por haber llegado a este mundo.

A Niko, Sombra, Salem y Kimi, por haberme enseñado lo que es el amor incondicional.

Al Dr. Aquilino Fernández, por su paciencia, por sus enseñanzas y por escuchar mis lamentos en aquellos momentos que más lo necesitaba.

Al Dr. Evaristo Varo, por su confianza en mí para la realización de este proyecto.

Al Dr. Manuel García, por su comprensión y apoyo.

A Chus, por esperarme siempre con un abrazo preparado.

A Pedro y María, por animarme cada día a seguir a pesar de las adversidades.

A todos mis compañeros y amigos del Hospital de Jove (Gijón) por haber sido la luz al final del túnel, por las mariscadas y por las tardes de guitarra.

A mis residentes pequeños y mayores, porque no dejo de aprender de ellos cada día.

A todos los miembros que pertenecen y han pertenecido a la Unidad de Transplante del Hospital Clínico Universitario de Santiago, porque sin ellos este trabajo no habría sido posible.

A Teresa, por asesorarme en esta labor.

RESUMEN

Cirugía de citorreducción asociada a quimioterapia intraperitoneal en el cáncer de ovario primario.

La introducción de la cirugía de citorreducción asociada a la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en el tratamiento del cáncer de ovario con afectación peritoneal ha supuesto un aumento notorio en la supervivencia de estas pacientes. El objetivo de este estudio es analizar la morbimortalidad postoperatoria, así como la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad, de las pacientes con cáncer de ovario primario intervenidas en el Hospital Clínico Universitario de Santiago y a las que se les realizó cirugía de citorreducción y quimioterapia intraperitoneal. Se tomará como muestra del estudio todas las mujeres con este diagnóstico a las que se realizó este procedimiento entre los años 2000 y 2015, ambos incluidos.

Cirurgía de citorreducción asociada a quimioterapia intraperitoneal no cancro de ovario primario

A introdución da cirurxía de citorreducción asociada á administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no tratamento do cancro de ovario con afectación peritoneal supuxo un aumento significativo na supervivencia destas pacientes. O obxectivo deste estudo é analizar a morbimortalidade postoperatoria, así como a supervivencia global e o tempo libre de enfermidade, das pacientes con cancro de ovario primario intervidas no Hospital Clínico Universitario de Santiago e ás que se lles realizou cirurxía de citorreducción e quimioterapia intraperitoneal. Tomarase como mostra

do estudo todas aquelas mulleres con este diagnóstico ás que se lles realizou este procedemento entre os anos 2000 e 2015, ambos incluídos.

Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary ovarian cancer

Ovarian cancer is one of the most cause of death from gynaecological cancer in the developed world. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy have shown improved survival in patients with primary ovarian cancer with peritoneal disease. The aim of this study is to analyse feasibility and results of this procedure, focus on overall survival and disease-free survival. All patients who underwent cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy due to primary advanced ovarian cancer since 2000 to 2015 were included in this study.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **AJCC:** American Joint Commitee on Cancer
- **ASA:** American Society fo Anesthesiologists
- **AUC:** Área bajo la curva
- **CA125:** Antígeno carbohidrato 125
- **CC-score:** índice de extensión de citorreducción
- **CCC:** Carcinoma de células claras
- **CCR:** Cáncer colorrectal
- **CEA:** Antígeno carcinoembrionario
- **CRS:** Cirugía de Citorreducción
- **ChRS:** Índice de respuesta a quimioterapia (Clasificación Böhm)
- **DWI:** Resonancia magnética nuclear con técnica de difusión
- **EC:** Carcinoma endometrioide
- **EOC:** Cáncer epitelial de ovario
- **FIGO:** Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
- **HE4:** Proteína epididimal humana 4
- **HGSC:** Carcinoma seroso de alto grado
- **HIPEC:** Quimioterapia Hipertérmica Intraperitoneal
- **HO:** Hospital de origen
- **HR:** Hazard ratio
- **IC95%:** Intervalo de confianza del 95%
- **ICP:** Índice de Carcinomatosis Peritoneal
- **IDS:** Cirugía de citorreducción de intervalo
- **IFN- α :** Interferón α
- **IP:** Intraperitoneal
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **LGSC:** Carcinoma seroso de bajo grado
- **MC:** Carcinoma mucinoso

- **MMR:** Mismatch repair
- **MTX:** Metotrexato
- **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network
- **ND:** No definido
- **OMS:** Organización mundial de la salud
- **OR:** Odds ratio
- **PET-TC:** Tomografía por emisión de positrones – Tomografía computarizada
- **PS - ECOG:** Performance Status – Eastern Cooperative Oncology Group
- **QT:** Quimioterapia
- **QTNA:** Quimioterapia neoadyuvante
- **RMN:** Resonancia magnética nuclear
- **RPC:** Respuesta Patológica Completa
- **SEER:** Surveillance, Epidemiology and End Results program
- **SG:** Supervivencia global
- **SLE:** Supervivencia libre de enfermedad
- **STIC:** Carcinoma tubárico intraepitelial seroso
- **SUV:** Unidades estandarizadas de valor
- **TB:** Tumor de Brenner
- **TC:** Tomografía computarizada
- **TNM:** Tumor, node and metastasis
- **UCI:** Unidad de cuidados intensivos
- **UTR:** Unidade de Transplante Abdominal

ÍNDICE

1. EL CÁNCER DE OVARIO.....	27
1.1. Epidemiología.....	27
1.2. Clínica.....	30
1.3. Diagnóstico.....	31
1.4. Clasificación y carcinogénesis de los EOC.....	37
1.5. Estadificación.....	45
1.6. Tratamiento del EOC avanzado.....	48
2. FACTORES PRONÓSTICOS EN EL EOC.....	73
2.1. Volumen tumoral residual.....	73
2.2. Índice de carcinomatosis peritoneal.....	75
2.3. Respuesta patológica tras neoadyuvancia.....	77
2.4. CA125 como predictor resecabilidad, volumen tumoral residual y recidiva.....	80
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	83
3.1. Tipo de estudio y criterios de inclusión y exclusión.....	83
3.2. Hipótesis y objetivos.....	84
3.3. Variables del estudio.....	85
3.4. Análisis estadístico.....	89
4. RESULTADOS.....	91
4.1. Análisis descriptivo.....	91
4.2. Análisis de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.....	98

4.3. Análisis de la respuesta patológica completa.....	100
4.4. Análisis del índice de carcinomatosis peritoneal.....	102
4.5. Análisis de la calidad de la citorreducción.....	104
4.6. Análisis del momento de la intervención.....	105
4.7. Análisis de los niveles de CA125.....	106
4.8. Análisis de las complicaciones postoperatorias.....	110
4.9. Otros factores pronósticos.....	113
4.10. Análisis multivariado.....	114
5. DISCUSIÓN.....	117
5.1. Estadio tumoral.....	118
5.2. La calidad de la citorreducción.....	119
5.3. La extensión de la enfermedad.....	119
5.4. Localización de la recidiva.....	120
5.5. Los niveles de CA125 y sus variaciones.....	121
5.6. La respuesta patológica.....	122
5.7. Idoneidad del momento de la intervención.....	123
5.8. La edad como factor de riesgo de mortalidad.....	124
5.9. Características de la intervención y postoperatorio.....	125
5.10. Las complicaciones postquirúrgicas.....	127
6. CONCLUSIONES.....	129
7. BIBLIOGRAFÍA.....	131
8. ANEXOS.....	195
8.1. Documento de aprobación del comité ético de investigación de Santiago-Lugo.....	195
8.2. Permisos concedidos para la reproducción de tablas y figuras de no elaboración propia.....	196

1. EL CÁNCER DE OVARIO

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de ovario comprende un grupo heterogéneo de neoplasias que se diferencian por su estirpe celular de origen, el grado patológico, los factores de riesgo, el pronóstico y el tratamiento [1, 2, 3, 4]. Es el 11º tumor más frecuente en mujeres, el 10º en España, y ocupa el 3º lugar entre las neoplasias de origen ginecológico [5, 6].

El riesgo de desarrollar un cáncer de ovario a lo largo de la vida es de 1.3% [7], y la incidencia global anual se sitúa en el 10.9 por cada 100.000 habitantes, aumentando progresivamente con la edad [5].

Representa la 5º causa de muerte por cáncer en mujeres y la principal causa de fallecimiento por cáncer ginecológico en países desarrollados [5, 7, 8], estando su pronóstico claramente relacionado con el estadio de la enfermedad, con tasas de supervivencia a 5 años en estadios iniciales > 70%, mientras que en estadios avanzados esta es sólo del 20–40% [7].

El subtipo epitelial (EOC) es el más frecuente, representando entre un 70–95% de los casos [5, 9, 10]. Los tumores no-epiteliales son menos agresivos y, de ellos, los de células germinales y los del estroma de los cordones sexuales son los más prevalentes, aunque del total de las neoplasias ováricas representan sólo el 3% y el 2%, respectivamente. Otros tumores no epiteliales incluyen los carcinomas de células pequeñas (hipercalcémico o no hipercalcémico) y el sarcoma.

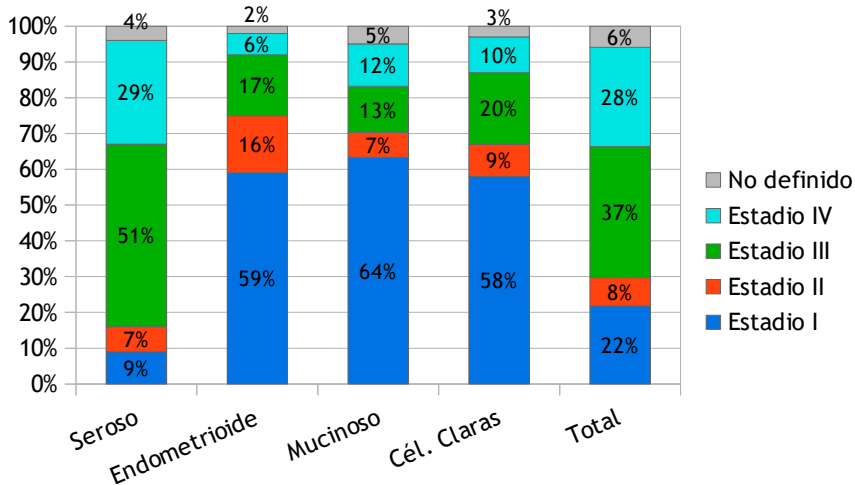


Figura 1: Distribución de frecuencias de neoplasias ováricas en función de su histología en EEUU entre 2007-2013 (7)

Diversos estudios epidemiológicos han permitido identificar factores de riesgo y protección para el cáncer de ovario epitelial (ver tabla 1.1) [1, 11, 12].

Tabla 1.1: Factores protectores y de riesgo para el cáncer de ovario

FACTORES PROTECTORES	Multiparidad Uso de anticonceptivos hormonales Lactancia materna Salpingooforectomía / Histerectomía / Ligadura tubárica
FACTORES DE RIESGO	Menarquia precoz Nuliparidad o embarazo tardío Tratamiento hormonal sustitutivo Endometriosis Estimulación ovárica para fecundación in vitro Tabaco Síndromes hereditarios (BRCA1/2, Síndrome Lynch, ...)

1.1.1. Síndromes hereditarios asociados al EOC

Las mutaciones en BRCA (BRCA1 y 2) se encuentra entre los factores de riesgo genéticos más estudiados en el cáncer de ovario. Están asociadas a un inicio temprano de la enfermedad [1, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19], con un riesgo acumulado a los 70 años del 40% para mutaciones en BRCA1 y del 18% para BRCA2 [20], principalmente para carcinomas serosos de alto grado [21]. Las pacientes con mutaciones en BRCA1/2 representan aproximadamente el 10% de todas las pacientes con cáncer de ovario [2] y se caracterizan por tener una mayor sensibilidad a la quimioterapia (QT) convencional y una mayor supervivencia a largo plazo [22, 23]

Otras mutaciones genéticas identificadas que aumentan el riesgo de cáncer de ovario son: BRIP1, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, ATM, NBN, PALB2, STK11 y EPCAM [15, 23, 24, 25, 26].

En las pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de ovario se recomienda el estudio de, al menos, las mutaciones en BRCA 1 y 2, la inestabilidad de microsatélites y alteraciones en la reparación ADN (mismatch repair [MMR]), ya que estos resultados pueden condicionar la elección del tratamiento de las recurrencias [27, 28, 29, 30, 31].

Parece que la realización de una salpingooforectomía bilateral profiláctica en mujeres con mutación en BRCA 1 ó 2 reduce el riesgo de cáncer de ovario, trompa y primario peritoneal en un 80% aproximadamente [32, 33, 34, 35]. El momento más adecuado para la realización de esta intervención está todavía en estudio, pero, teniendo en cuenta, que aquellas pacientes con mutaciones en BRCA1 suelen desarrollar EOC a edades más tempranas, se recomienda que en mujeres con mutaciones en BRCA1 se realice la cirugía a los 35–40 años, siempre que los deseos genésicos se hayan cumplido, mientras que en mutaciones en BRCA2 puede retrasarse hasta los 40–45 años [23]. En pacientes portadoras de otras mutaciones, el momento y el tipo de cirugía a realizar debe contemplarse caso por caso. Por

ejemplo, en portadoras de BRIP1 o RAD51C/D, el procedimiento quirúrgico se recomienda a los 45–50 años, mientras que en pacientes con síndrome de Lynch, aún siendo la salpingooforectomía bilateral una buena opción, debe considerarse la realización de histerectomía debido al mayor riesgo de cáncer endometrial que presentan estas pacientes [23].

Recientemente se ha identificado un precursor potencial de carcinoma seroso de alto grado en la trompa de Falopio, por lo que se ha propuesto realizar una cirugía reductora de riesgo extirpando exclusivamente estos anejos y preservando los ovarios, manteniéndose, de esta manera, la fertilidad y la función hormonal. Sin embargo, los beneficios de este planteamiento todavía no se han demostrado [36, 37, 38].

1.2. CLÍNICA

Debido a la falta de un programa de screening para la población general [39, 40, 41] y a la ausencia de signos o síntomas específicos, el 70–80% de las pacientes suelen diagnosticarse en fases avanzadas de la enfermedad, en las que las metástasis peritoneales o a distancia ya están establecidas [42, 43, 44, 45]. El peritoneo, actualmente considerado como afectación local, es el lugar más frecuente de enfermedad extraovárica [46]. Las metástasis a distancia, por diseminación hematógena, son raras (5%) [46] y suelen presentarse en un momento más tardío [47]. La afectación ganglionar puede aparecer en un 13–20% de los pacientes con estadios precoces, mientras que en la enfermedad avanzada puede superar el 50%, siendo la localización más frecuente los ganglios pélvicos y paraaórticos [48, 49].

Aquellos casos que presentan alguna sintomatología, esta suele ser vaga, pudiendo presentarse como distensión abdominal, pérdida de peso, astenia, dolor abdominal/pélvico sordo, saciedad precoz o pesadez tras las comidas y urgencia/aumento de frecuencia miccional [50, 51]. Además, en estadios avanzados, las pacientes pueden

presentar importante anorexia, disnea, obstrucciones intestinales, ascitis y derrame pleural como consecuencia de la extensión de la enfermedad a nivel locorregional o a distancia [50, 51].

Aproximadamente el 55% de las pacientes con enfermedad avanzada van a presentar afectación del espacio pleural al diagnóstico, bien por infiltración por contigüidad o por diseminación hematogena o linfática, y puede manifestarse como derrame pleural o como nódulos metastásicos [46]. Es necesaria una citología positiva para categorizar un derrame como maligno, por lo que en aquellos casos en los que no es posible la obtención de esta muestra, si existe un alto índice de sospecha podría ser necesaria la realización de una toracoscopia diagnóstica para toma de biopsias [52].

En pacientes en los que se demuestra afectación pleural puede plantearse una cirugía de citorreducción (CRS) de la cavidad abdominal y torácica con intención de eliminar la mayor cantidad de tumor, siempre y cuando las condiciones basales de la paciente sean óptimas y pueda tolerar el procedimiento completo [53, 54]. Sin embargo, la presencia de derrame pleural se ha relacionado con una disminución en la supervivencia global [55, 56]. Muchas de estas pacientes recibirán quimioterapia neoadyuvante (QTNA) debido a la extensión de la enfermedad y la dificultad para lograr una CRS completa [52, 54].

1.3. DIAGNÓSTICO

1.3.1. Pruebas de imagen

A pesar de que la ecografía es la prueba de evaluación inicial en el estudio de las masas anexiales [36, 57], la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) han resultado más útiles para la estadificación preoperatoria y la planificación quirúrgica [58, 59, 60].

La TC, asociada a parámetros clínicos, ha sido validada como una herramienta para predecir la probabilidad de citorreducción completa [61, 62, 63]. Sin embargo, en un estudio multicéntrico, se observó que la TC preoperatoria infraestimaba la extensión de la carcinomatosis en un 33% [64], ya que la sensibilidad de esta prueba para lesiones menores de 5–10 mm, especialmente si están localizadas sobre la superficie intestinal, es sólo del 25–50%, comparado con el 85–95% para nódulos de mayor tamaño [65].

El uso de la RMN ha ido en aumento en los últimos años debido, principalmente, a la aparición de estudios funcionales como la imagen de difusión (DWI), incrementando su sensibilidad y especificidad [66, 67, 68, 69], con valores que se sitúan en el 90% y 95% respectivamente, para la detección de la carcinomatosis peritoneal [70]. La DWI se ha demostrado superior a la TC para el diagnóstico de metástasis peritoneales, especialmente las localizadas en la superficie de las asas intestinales, en la raíz del mesenterio, en el peritoneo pélvico, en la superficie capsular hepática, en el saco menor, en el duodeno y en el tronco celíaco, así como para la identificación de afectación ganglionar, incluso aquellas adenopatías localizadas craneales a la vena renal [67, 71, 72, 73]. La DWI también ha resultado útil para la predicción de resección incompleta [73].

El PET-TC todavía no se considera una prueba rutinaria para la evaluación preoperatoria de las pacientes con EOC [74], aunque los últimos resultados apuntan a una mayor sensibilidad de este frente a la TC convencional para la detección de la carcinomatosis peritoneal [58, 75, 76, 77], además de una mayor capacidad en la identificación de metástasis ganglionares retroperitoneales o supradiafragmáticas [72, 73, 78]. Sin embargo, no es la prueba ideal para la estadificación local [78].

Martoni [79] y Vallius [80] investigaron el papel de las variaciones en la respuesta metabólica (SUV) de las captaciones en el PET-TC tras QTNA. Se apreció que el descenso del valor del

SUVmáx podría ser útil para diferenciar a las pacientes respondedoras al tratamiento de las no respondedoras. Sin embargo, hasta el momento el PET-TC sólo se considera indicado en la evaluación de la recidiva en pacientes con EOC [74].

En la tabla 1.2, se recogen aquellos hallazgos radiológicos que, en caos de estar presentes, suelen asociar una elevada probabilidad de resección incompleta [62, 63, 81].

Tabla 1.2: Criterios radiológicos sugestivos de imposibilidad de resección completa

Hallazgos radiológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Afectación intestinal extensa (intestino residual < 150 cm) • Afectación/retracción de la raíz del mesenterio • Adenopatías patológicas craneales al tronco celiaco • Infiltración pleural • Invasión pared pélvica • Afectación trigono vesical • Metástasis hepáticas / implantes cerca de la arteria hepática derecha • Implantes > 2cm en diafragma, saco menor, porta hepatis, fisura intersegmentaria, fosa vesicular o ligamento gastroesplénico/gastrohepático.

En un intento de cuantificar la extensión de la carcinomatosis peritoneal de manera preoperatoria, se aplicó el índice de carcinomatosis peritoneal a los hallazgos en la TC, resultando una herramienta útil para predecir tanto la supervivencia a 5 años como la probabilidad de citorreducción incompleta [82].

En la tabla 1.3 se resumen las indicaciones, limitaciones y ventajas de las pruebas complementarias más empleadas para el estudio del EOC.

Tabla 1.3: Indicaciones, ventajas y limitaciones de las principales técnicas de imagen empleadas [74]

Técnica	Indicaciones	Ventajas	Limitaciones
TC	· Técnica de elección para la evaluación de la carcinomatosis en tórax, abdomen y pelvis	· Disponibilidad	· Evaluación de la afectación mesentérica y de pequeños depósitos en la serosa intestinal
RMN	· Alergia a contrastes yodados · Evaluación de enfermedad en localizaciones de difícil resección	· Óptimo contraste en tejidos blandos · Detección de pequeños depósitos peritoneales · Predicción de reseabilidad	· Duración de la exploración · Limitada a centros especializados.
PET-TC	· Sospecha de recurrencia	· Rápida identificación de la localización de la recurrencia	· Falta de detalles anatómicos

1.3.2. Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son usados como parte de la evaluación inicial en pacientes con una masa anexial, junto con la historia clínica, la exploración física y los estudios de imagen.

1.3.2.1 CA 125

Es una glucoproteína de alto peso molecular, producida por el gen MUC16, cuyos valores normales oscilan entre 0–35 U/mL [83].

Este marcador puede estar aumentado en otros tipos tumorales e incluso en patología benigna, por lo que no es útil para el diagnóstico inicial del cáncer de ovario [83, 84, 85]. Sin embargo, parece que los niveles de CA125 se relacionan con la extensión de la enfermedad y pueden tener valor pronóstico [86, 87], por lo que se recomienda su determinación preoperatoria de cara a monitorizar la respuesta al

tratamiento [88, 89], así como para realizar el seguimiento tras la intervención quirúrgica [11, 88, 90, 91].

1.3.2.2 HE4

Es una glucoproteína segregada en el tracto respiratorio y reproductor [92] que se sobreexpresa en tumores de ovario, principalmente en el subtipo endometriode [93]. Se consideran normales los valores < 70 pmol/L en mujeres premenopáusicas, mientras que en menopáusicas se aceptan valores < 140 pmol/L [94]. Sin embargo, sus niveles pueden verse aumentados un 20–30% en mujeres fumadoras [95], por lo que esta característica debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar el resultado.

Se objetivó que una concentración elevada de HE4 en plasma es un marcador preoperatorio independiente de mal pronóstico [96], presentando una mayor mortalidad aquellas pacientes con niveles de HE4 preoperatorios > 277 pmol/L, especialmente aquellas con subtipo seroso [97].

Según se ha visto en varios estudios [98, 99, 100], el uso combinado de CA125 y HE4 parece aumentar la sensibilidad de estos test en el diagnóstico del cáncer de ovario en la población general. Además HE4 está elevado en un porcentaje considerable de pacientes con niveles de CA125 normales, por lo que su determinación podría ser útil para controlar la respuesta a tratamiento o para realizar una detección precoz de las recidivas [101, 102, 103]. A pesar de ello, su determinación de rutina todavía no se ha incluido en las guías de práctica clínica actuales [104].

1.3.2.3 CEA y la relación CA125/CEA

El CEA es un marcador asociado a tumores gastrointestinales, pero también puede elevarse en el EOC con diferenciación mucinosa [11, 105], por que ha sido propuesto para el seguimiento del EOC

subtipo mucinoso [11]. Sus valores basales normales se encuentran entre 0–3.5 µg/L en no fumadoras y 0–5.5 µg/L en fumadoras.

Si en el proceso diagnóstico de una masa ovárica se evidencia una elevación de CEA, se recomienda realizar otras pruebas complementarias para descartar una neoplasia gastrointestinal [106, 107, 108]. La metástasis ováricas son más frecuentes que los tumores primarios mucinosos ováricos y, en ocasiones, es difícil distinguir entre estas dos entidades, siendo en estos casos muy útil la determinación de la expresión de PAX-8 mediante inmunohistoquímica [109].

Se ha propuesto el uso del ratio CA125/CEA séricos como método para diferenciar el cáncer de ovario del cáncer colorrectal, siendo el ratio CA125/CEA > 25 sugestivo de tumor primario ovárico, tubárico o peritoneal [110]. Esta relación es especialmente importante en aquellas pacientes con sospecha de EOC susceptibles de QTNA en las que no es posible la toma de muestra para el análisis histológico.

1.3.3. Laparoscopia diagnóstica

La laparoscopia permite una visualización directa de la cavidad peritoneal y de los pequeños nódulos que pudiesen haber pasado desapercibidos en las pruebas de imagen. Sin embargo, no resulta útil para la valoración de la transcavidad de los epiplones adyacente al tronco celiaco, las estructuras retroperitoneales (uréteres y páncreas), la afectación parenquimatosa hepática y esplénica o la profundidad de la infiltración diafragmática y del pedículo hepático [111, 112].

Fagotti evaluó el papel de este procedimiento en 65 pacientes con EOC a las que se realizaba una exploración laparoscópica seguida de una cirugía de citorreducción por vía laparotómica [113]. Se observó que en 34 de las 39 pacientes que se habían clasificado como completamente resecables en la laparoscopia, fue posible conseguir una citorreducción óptima. Además, todas las pacientes que fueron clasificadas en la laparoscopia como irresecables fue imposible la

resección completa en el momento de la laparotomía, arrojando, por tanto, un valor predictivo negativo del 100% frente al 73% con la valoración clínica y radiológica. El valor predictivo positivo tanto de la laparoscopia como de la evaluación clínica asociada a pruebas de imagen fue del 87%. Gracias a este estudio, los mismos investigadores desarrollaron un índice predictivo basado en hallazgos objetivos durante la laparoscopia diagnóstica (ver tabla 1.5) [114]. Según Fagotti, aquellas pacientes con un índice ≥ 8 tienen un 100% de probabilidad de resección incompleta o subóptima. Este valor fue validado posteriormente en varias publicaciones [115, 116, 117].

Tabla 1.4: Índice de Fagotti [115]

Parámetro	Puntuación	
	No	Sí
<i>Omental cake</i>	0	2
Afectación peritoneo parietal	0	2
Afectación diafragmática	0	2
Retracción mesentérica	0	2
Infiltración de intestino delgado	0	2
Infiltración gástrica	0	2
Metástasis hepáticas	0	2

Por tanto, la laparoscopia parece ser una herramienta útil a la hora de evaluar la probabilidad de citorreducción e identificar aquellos casos que se benefician de una cirugía primaria [118].

1.4. CLASIFICACIÓN Y CARCINOGENÉISIS DE LOS EOC

Estudios moleculares recientes mostraron que el EOC es una enfermedad muy heterogénea con marcadas variaciones tanto en su comportamiento biológico como en la respuesta a la QT o en su pronóstico [4].

Según el grado de proliferación celular, atipia nuclear y presencia o ausencia de invasión estromal, se pueden subdividir en benignos, borderline y malignos, siendo estos últimos los más frecuentes [119, 120].

En base a su histología, los tumores epiteliales de ovario se clasifican principalmente en cinco grandes grupos: serosos (alto grado [70%] y bajo grado [$< 5\%$]), endometrioides (10%), mucinosos (3%), células claras (10%), células transicionales ($< 1\%$) [121]. Son, en esencia, enfermedades distintas ya que presentan importantes diferencias en cuanto a su epidemiología, factores de riesgo genético, lesiones precursoras, patrones de diseminación, respuesta a QT e, incluso, el pronóstico [122, 123].

Esta clasificación se basa en la teoría tradicional de carcinogénesis, en la que los distintos tumores derivaban de la superficie del epitelio ovárico (mesotelio) y de quistes de inclusión epitelial que, debido a un cambio metaplásico mülleriano secundario a una inflamación repetida del tejido, conduce al desarrollo de los distintos tipos celulares como el seroso, el endometrioide, el de células claras, el mucinoso y el de células de transición, que se asemejan morfológicamente a los epitelios de la trompa de Falopio, endometrio, tracto gastrointestinal, endocérvix y urinarios de vejiga, respectivamente [124, 125].

Aunque el origen mesotelial no puede excluirse, existe la evidencia de que un considerable número de EOC son originados en otros órganos pélvicos que afectan secundariamente al ovario [124, 126, 127, 128, 129, 130]. Gracias a la identificación de las mutaciones de los genes BRCA 1 y 2 y el inicio en la práctica clínica habitual de la cirugía reductora de riesgo (salpingooforectomía bilateral), se comenzaron a examinar las piezas de resección en busca de tumores ocultos e intentar identificar lesiones precursoras. Según se ha publicado en algunos estudios recientes, parece que el epitelio de la trompa de Falopio juega un papel importante en el desarrollo del

cáncer de ovario, ya que se han identificado en la porción distal de la fimbria carcinomas tubáricos serosos intraepiteliales (STIC), sin lesiones ováricas asociadas [126, 127, 129, 130, 131, 132]. Se cree que alrededor del 50–70% de los tumores serosos de alto grado no hereditarios derivan de esta lesión precursora tubárica [128, 129], pero aún se desconoce si todos los STIC progresarán a carcinoma [2].

Se considera la mutación en TP53 como el primer evento conocido para la transformación maligna de las células secretoras de la trompa de Falopio, y puede ser identificado en estas lesiones precursoras [129, 130].

En el año 2004 Kurman y Shih publicaron una clasificación del cáncer de ovario en la que se integran características clínicas, moleculares y patológicas [133]. Este modelo divide el EOC en dos grandes grupos: el tipo I en los que se incluyen los subtipos endometriode, mucinoso, células claras, carcinoma seroso de bajo grado, tumores de Brenner y carcinomas seromucinosos (tumores Müllerianos mixtos); y el tipo II que engloba a los tumores serosos de alto grado, carcinomas endometrioides de alto grado, tumores malignos mesodérmicos mixtos (carcinosarcomas) y los carcinomas indiferenciados.

En la tabla 1.5 se resumen las características clínicas e histopatológicas de los tumores epiteliales ováricos más frecuentes.

Tabla 1.5: Características clínicas, patológicas y moleculares de los tumores ováricos tipo I y II más frecuentes [2, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 129, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142]

	TIPO I				TIPO II
	LGSC	MC	EC	CCC	HGSC
Frecuencia	< 5%	2-3%	10%	5-10%	70%
Lesión Precursora	Tumor seroso borderline	Tumor mucinoso borderline?	Endometriosis	Endometriosis	Carcinoma tubárico intraepitelial (STIC)
Factores de riesgo genético	?	?	Síndrome de Lynch	?	BRCA1/2
Comportamiento clínico	Crecimiento Lento. Indolente o agresivo				Crecimiento rápido. Agresivo
Estadio al diagnóstico	Precoz				Avanzado
Grado Tumoral	Bajo*				Alto
Alteraciones Genéticas	BRAF, KRAS, NRAS, ERBB2	KRAS (70%), HER2, TP53 (52%)	KRAS, PTEN, CTNNB1, PPP2R1 α , ARID1A	HNF1B, ARID1A, KRAS, PTEN, PIK3CA	TP53, BRCA1, BRCA2, CDK12, PTEN
Inmunofenotipo	CK7+, WT1+, ER+	CK7+, CK20-, ER-PR-, WT1-, PAX8+	CK7+, PAX8+, CK20-, CA125+, ER+, WT1+ (alto grado)	NapsinA+, WT1-, p53-, ER-	CK7+, CK20+, PAX8+, WT1+, ER+
Respuesta a quimioterapia	Intermedia	Baja	Alta	Baja	Alta
Pronóstico	Intermedio	Favorable	Favorable	Intermedio	Malo
Recurrencia	Baja				Alta

LGSC→ carcinoma seroso de bajo grado; MC→ carcinoma mucinoso; EC→ carcinoma endometriode; CCC→ carcinoma de células claras; HGSC→ carcinoma seroso de alto grado; * Los CCC son considerados de alto grado

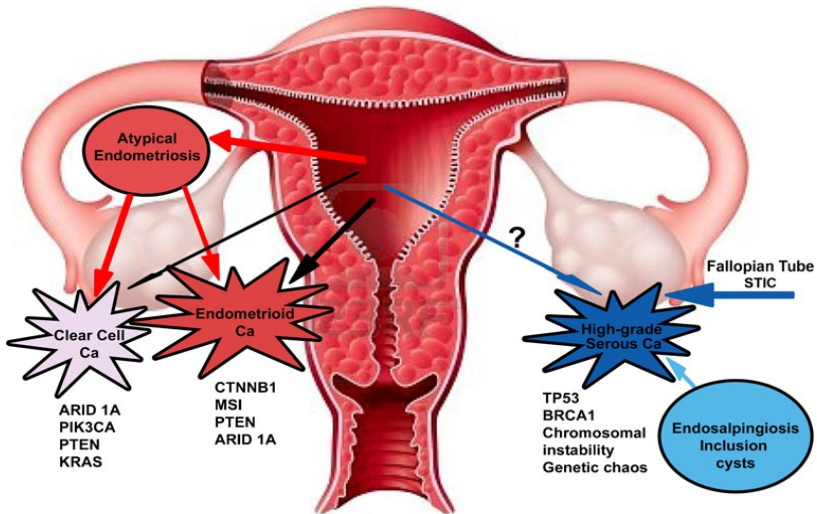


Figura 2: Clasificación de los tumores ginecológicos según su origen y mutaciones más frecuentes asociadas [122]

1.4.1. Tumores de ovario borderline

Los tumores borderline son un subtipo de lesiones epiteliales primarias con características citológicas sugestivas de malignidad pero que en la evaluación microscópica no se aprecia clara afectación del estroma [104, 143]. La microinvasión (< 5mm) puede aparecer ocasionalmente en todos los subtipos de tumores borderline, pero es más frecuente en los serosos y los mucinosos [143]. Aunque la presencia de microinvasión ha sido relacionada con un mayor riesgo de recurrencia en algunas series [144], la mayoría de los estudios no han identificado tal asociación [145, 146], por lo que estos tumores deben ser clasificados y tratados como tumores borderline [143].

Los tumores borderline serosos se presentan de forma bilateral en un 15–25% de los casos y hasta en un 15–40% pueden tener afectación peritoneal [147]. La variante micropapilar está asociada más frecuentemente a implantes invasivos extraováricos que el tumor

borderline típico, característica por la que ha sido definida como carcinoma seroso de bajo grado (LGSC) no invasivo en la última clasificación de la OMS [148] y debe ser considerado una entidad independiente de los LGSC [143].

El tratamiento para estos tipos tumorales es la cirugía. En el caso de mujeres postmenopáusicas se recomienda la realización de una histerectomía con anexectomía bilateral, mientras que en las mujeres premenopáusicas se intentará mantener la fertilidad siempre que sea posible, mediante una preservación uterina y al menos una parte de un ovario [149, 150]. En mujeres jóvenes con estadios iniciales podría valorarse la realización de quistectomías, en lugar de anexectomías, con el objetivo de aumentar la fertilidad [143, 149, 151, 152], sin que se haya demostrado claramente un mayor riesgo de recidiva [143]. La apendicectomía no se recomienda de forma sistemática, incluso en el subtipo mucinoso [108]. Es importante realizar una adecuada inspección peritoneal para descartar afectación extraovárica [143] ya que la enfermedad residual es un factor pronóstico conocido [153, 154], por lo que, en caso de existir, la extirpación de todos los implantes es mandatorio.

La necesidad de tratamiento adyuvante en este tipo de tumores está en discusión [155]. De acuerdo con la evidencia disponible en este momento, no existe beneficio en el uso de QT tras la cirugía inicial en pacientes con tumores de ovario borderline serosos con implantes invasivos [155, 156, 157].

Tabla 1.6: Clasificación de la OMS del EOC del año 2014 [148]

Tumor Seroso (S)	
• Cistadenoma seroso	Benigno
• Adenofibroma seroso	Benigno
• Papiloma superficial seroso	Benigno
• Tumor seroso borderline / Tumor seroso con proliferación atípica	Borderline
• Tumor seroso borderline variante micropapilar / LGSC no invasivo	CIS/ IEN grado III *
• Carcinoma seroso de bajo grado (LGSC)	Maligno
• Carcinoma seroso de alto grado (HGSC)	Maligno
Tumor Mucinoso (M)	
• Cistadenoma mucinoso	Benigno
• Adenofibroma mucinoso	Benigno
• Tumor mucinoso borderline / Tumor mucinoso con proliferación atípica	Borderline
• Carcinoma mucinoso (MC)	Maligno
Tumor Endometrioide (E)	
• Quiste endometrioide	Benigno
• Cistadenoma endometrioide	Benigno
• Adenofibroma endometrioide	Benigno
• Tumor endometrioide borderline / Tumor endometrioide con proliferación atípica	Borderline
• Carcinoma endometrioide (EC)	Maligno
Tumor de Células Claras (CC)	
• Cistadenoma de células claras	Benigno
• Adenofibroma de células claras	Benigno
• Tumor de células claras borderline / Tumor de células claras con proliferación atípica	Borderline
• Carcinoma de células claras (CCC)	Maligno

Tabla 1.7: Clasificación de la OMS del EOC del año 2014 [148]

Tumor de Brenner (TB)	
• Tumor de Brenner	Benigno
• Tumor de Brenner borderline / Tumor de Brenner con proliferación atípica	Borderline
• Tumor de Brenner maligno	Maligno
Tumor Seromucinoso	
• Cistadenoma seromucinoso	Benigno
• Adenofibroma seromucinoso	Benigno
• Tumor seromucinoso borderline / Tumor seromucinoso con proliferación atípica	Borderline
• Carcinoma seromucinoso	Maligno
Carcinoma Indiferenciado	Maligno
Tumores Mesenquimales	
• Sarcoma del estroma endometrioide de bajo grado	Maligno
• Sarcoma del estroma endometrioide de alto grado	Maligno
Tumores mixtos mesenquimal & epitelial	
• Adenosarcoma	Maligno
• Carcinosarcoma	Maligno
* CIS / IEN grado III: Carcinoma in situ/neoplasia intraepitelial grado III	

1.5. ESTADIFICACIÓN

Los sistemas de estadificación tienen un propósito doble: proporcionar una terminología estándar que permita compara los pacientes entre los distintos centros y asignar a las pacientes a un grupo pronóstico con un tratamiento específico. La clasificación TNM actualmente en vigor del cáncer de ovario fue publicada en la 8º edición del AJCC Staging Manual [158] en el año 2017.

Tabla 1.8: Clasificación AJCC - TMN (FIGO) para tumores de ovario, trompa y primario peritoneal (8º ed. 2017) [158]

Clasificación TNM (FIGO)			
I	T1N0M0		
	IA	T1a-N0-M0	
	IB	T1b-N0-M0	
	IC	T1c-N0-M0	
II	T2-N0-M0		
	IIA	T2a-N0-M0	
	IIB	T2b-N0-M0	
III	IIIA	IIIA1	T1/T2-N1-M0
		IIIA1(i)	T1/T2-N1a-M0
		IIIA1(ii)	T1/T2-N1b-M0
	IIIA2	T3a-CualquierN-M0	
	IIIB	T3b-CualquierN-M0	
	IIIC	T3c-CualquierN-M0	
IV	CualquierT-CualquierN-M1		
	IVA	CualquierT-CualquierN-M1a	
	IVB	CualquierT-CualquierN-M1b	

Tabla 1.9: Estadaje AJCC - TMN para el cáncer de ovario, trompa de Falopio y primario peritoneal (8º ed. 2017) [158]

T	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No existe evidencia de tumor primario
T1	Tumor limitado a los ovarios (uno o ambos) o a la(s) trompa(s) de Falopio
T1a	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio, sin tumor en la superficie ovárica o de la trompa ni células malignas en el líquido peritoneal
T1b	Tumor limitado a los dos ovarios (cápsula intacta) o trompas de Falopio, sin tumor en la superficie ovárica o en la trompa, ni células malignas en el líquido peritoneal
T1c	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, con algunas de las siguientes características:
T1c1	Vertido durante la cirugía
T1c2	Rotura de la cápsula antes de la cirugía o tumor en la superficie del ovario o la trompa de Falopio
T1c3	Células malignas en el lavado peritoneal
T2	Afectación de uno o dos ovarios/trompas de Falopio con extensión pélvica o tumor primario peritoneal
T2a	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/u ovarios
T2b	Extensión o implantes en tejidos pélvicos
T3	Afectación de uno o dos ovarios/trompas de Falopio o tumor primario peritoneal con metástasis peritoneales más allá de la pelvis o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos/paraaórticos)
T3a	Afectación peritoneal microscópica más allá de la pelvis con/sin afectación de ganglios retroperitoneales
T3b	Afectación peritoneal macroscópica más allá de la pelvis con tamaño ≤ 2 cm, con/sin afectación de ganglios retroperitoneales
T3c	Afectación peritoneal macroscópica más allá de la pelvis con tamaño > 2 cm, con/sin afectación de ganglios retroperitoneales (incluye cápsula del hígado y del bazo, sin afectación parenquimatosa)

Tabla 1.10: Estadaje AJCC - TMN para el cáncer de ovario, trompa de Falopio y primario peritoneal (8° ed. 2017) [158]

N	
NX	La afectación ganglionar regional no puede ser evaluada
N0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
	N0(i+) Células tumorales aisladas en ganglios linfáticos regionales ≤ 0.2 mm
N1	Metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales (confirmación histológica)
	N1a Metástasis ganglionares > 0.2 mm y ≤ 10 mm
	N1b Metástasis ganglionares > 10 mm
M	
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
	M1a Derrame pleural con citología positiva
	M1b Metástasis parenquimatosa hepática o esplénica, metástasis a órganos extra-abdominales (incluyendo ganglios linfáticos inguinales y extra-abdominales) y afectación transmural del intestino

1.6. TRATAMIENTO DEL EOC AVANZADO

El estándar de tratamiento en el cáncer de ovario avanzado es la cirugía de citorreducción seguida de QT sistémica, siendo el carboplatino asociado a paclitaxel el régimen más utilizado [10, 43, 47, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166], describiéndose una tasa de respuesta del 70–80% [44, 167, 168].

Este tratamiento ha conseguido resultados a largo plazo poco alentadores, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 28 meses en el mejor de los casos [47, 169], superando en en raras ocasiones los 18 meses [170], y una tasa de supervivencia a 5 años entre el 30–40% [5, 44, 47, 161, 163, 164, 167, 171].

La supervivencia se va a ver modificada, principalmente, por el estadio de la enfermedad y el subtipo histológico de EOC (tabla 1.11).

Tabla 1.11: Supervivencia a 5 años (%) del cáncer de ovario por subtipo histológico y estadio [7]

	Seroso	Endometrioide	Mucinoso	Células Claras	Total
I	86	95	92	85	89
II	71	84	69	71	71
III	42	59	30	35	41
IV	26	29	13	16	20
Global	43	82	71	66	47

A pesar de tener buena respuesta inicial al tratamiento, el 75–80% de las pacientes presentarán recurrencia de la enfermedad a los 5 años, bien a nivel local, en áreas resecaadas o no durante la cirugía, o bien como metástasis a distancia [9, 43, 47, 161, 163, 164, 166, 169, 172, 173].

Actualmente se ha aceptado el uso de otros agentes en el tratamiento del EOC avanzado, como el bevacizumab (anti-VEGF) y el olaparib y el niraparib (inhibidores de PARP).

El bevacizumab, en base a los resultados de los ensayos clínicos GOG0218 [174] e ICON7 [175, 176], se considera una opción de tratamiento de primera línea tras la citorreducción administrado de forma concomitante a QT sistémica y posteriormente como terapia de mantenimiento [104], incluso en pacientes con tumores platino-resistentes. Se ha propuesto en varios ensayos clínicos [177, 178] el uso de bevacizumab para el tratamiento neoadyuvante, asociado carboplatino y paclitaxel, ya que parece que disminuye la tasa de efectos adversos graves tras la intervención. Esta triple terapia neoadyuvante está incluida en las guías NCCN, suspendiendo el bevacizumab al menos 6 semanas antes de la cirugía [104].

El olaparib está indicado como terapia de mantenimiento en pacientes con EOC en estadio III y IV con mutaciones en BRCA tras la finalización de una primera línea de QT basada en platino con respuesta parcial o completa [104, 179, 180] y, además, puede utilizarse en combinación con bevacizumab. Sin embargo, el niraparib podría emplearse en pacientes con o sin mutación en BRCA, siempre que hayan presentado respuesta parcial o completa al tratamiento quimioterápico estándar [104, 179, 181].

1.6.1. Características de la CRS en el EOC

La cirugía del cáncer de ovario avanzado implica una histerectomía total con doble anexectomía y omentectomía, asociado a la resección del peritoneo visceral y parietal afecto. Los depósitos pélvicos son comunes y el tumor primario de ovario está a menudo adherido al peritoneo o al recto-sigma, por lo que no se debe realizar ningún intento de despegamiento de estas estructuras, sino que será preciso una resección en bloque del tumor con el útero, los ovarios y las trompas, el peritoneo pélvico y el recto-sigma si estuviese afecto.

La citorreducción máxima es considerado el factor pronóstico más importante en el tumor ovárico avanzado [43, 47, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188].

1.6.1.1 La linfadenectomía en el EOC avanzado

La incidencia de la afectación tumoral ganglionar guarda una relación directa con el estadio de la enfermedad y el subtipo histológico [189]. En estadios iniciales, las metástasis ganglionares pueden aparecer en aproximadamente el 14% de los casos [190], y son más frecuentes en los carcinomas serosos de alto o bajo grado, con una incidencia aproximada del 15–20%, mientras que en tumores endometrioides o carcinomas mucinosos no infiltrativos no supera el 2% [190, 191, 192]. Sin embargo, en estadios avanzados la afectación ganglionar retroperitoneal se encuentra entre el 50–80% de los casos [48, 49, 193, 194, 195].

En el cáncer de ovario precoz, debido a las diferencias en la incidencia de metástasis ganglionares según el estadio histológico así como a la escasa evidencia en lo que respecta al tratamiento complementario sistémico de los estadios iniciales, la linfadenectomía sistemática sólo está indicada en aquellas pacientes con tumores con alta probabilidad de afectación ganglionar, como son los carcinomas serosos, pudiendo ser prescindible en los endometrioides de bajo grado y los mucinosos no infiltrativos [189, 193].

Por el contrario, en el cáncer de ovario avanzado, el resultado de la linfadenectomía no afecta a la decisión de quimioterapia adyuvante y, además, no está claro el efecto de esta técnica en la supervivencia global (SG) o en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) [189, 193, 196].

En 2019 se publicó el estudio LION [196], en el que se evaluaba el efecto de la linfadenectomía sistemática en 647 pacientes con cáncer de ovario avanzado tras conseguir una resección macroscópica completa y sin evidencia clínica de afectación ganglionar. Este estudio mostraba claramente que las mujeres a las cuales se les había realizado la linfadenectomía presentaban mayores tasas de infección, mayor riesgo de relaparotomía y una alta tasa de mortalidad postoperatoria. Además, la realización de este procedimiento no se tradujo en un

beneficio en la SG ni en la SLE, a pesar de que el 55% de las pacientes presentaban enfermedad ganglionar microscópica. Debido a que este estudio no incluye pacientes con cirugía de intervalo, es difícil poder sacar conclusiones aplicables a esos casos.

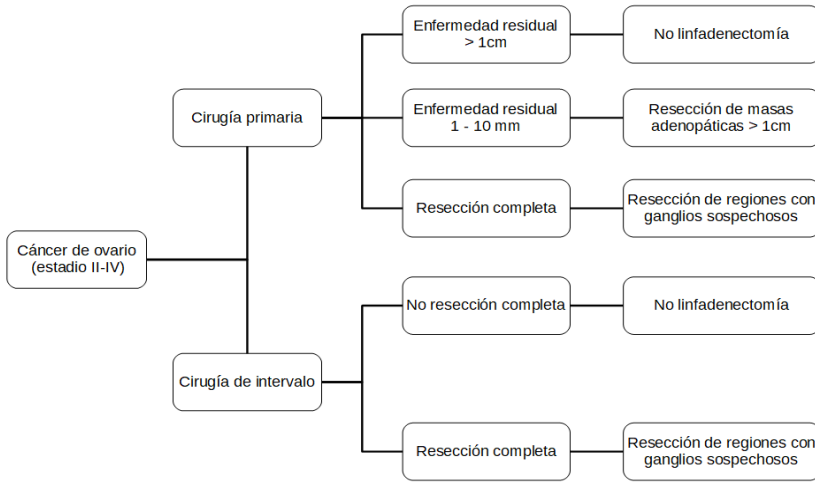


Figura 3: Algoritmo para la decisión de linfadenectomía en el EOC avanzado (FIGO II-IV) [189]

En el año 2020, Chiyoda et al. publicaron una revisión sistemática y un meta-análisis [193] en el que se incluyeron 13 estudios, de los cuales 9 (7 observacionales y 2 ensayos clínicos) trataban sobre la linfadenectomía en el cáncer de ovario avanzado. Realizando el meta-análisis de los 9 artículos en su conjunto, se objetivó un aumento significativo de la supervivencia en aquellas pacientes a las que se le realizaba la linfadenectomía sistemática. Sin embargo, en el análisis exclusivo de los ensayos clínicos, la supervivencia no se veía afectada. En ninguno de los casos se afectaba la SLE con la realización o no de este procedimiento.

Por tanto, la linfadenectomía en el cáncer de ovario avanzado debería considerarse exclusivamente como un procedimiento para conseguir una cirugía de citorreducción completa, no recomendándose su realización de forma sistemática [197, 198, 189].

1.6.2. La quimioterapia intraperitoneal

El hecho de que la enfermedad se mantenga largo tiempo confinada en la cavidad peritoneal justifica el uso de terapias locorreregionales que actúen directamente sobre la fuente del problema. [104, 199, 200]. En las últimas décadas, una opción de tratamiento que ha ganado popularidad y ha demostrado su efecto en el tratamiento de este tipo de tumores ha sido la cirugía de citorreducción asociada a la QT intraperitoneal, que tiene por objetivo eliminar tanto la enfermedad macroscópica como la microscópica [183, 200, 201, 202], siendo esta última la responsable de las recurrencias durante el seguimiento. La quimioterapia intraperitoneal permite una alcanzar una mayor concentración del fármaco en la cavidad abdominal y una mayor exposición del quimioterápico a un tumor poco vascularizado. Además, gracias a la existencia de la barrera peritoneo-plasmática, la absorción sistémica del quimioterápico es limitada, disminuyendo su toxicidad [202, 203].

En 1978, Dedrick [204] elaboró un modelo matemático que explica la farmacocinética de la quimioterapia intraperitoneal y como la administración de dicho fármaco en esta cavidad se mantiene en mayor concentración que en el plasma. La barrera peritoneo-plasmática, formada por el mesotelio peritoneal, la lámina basal y el tejido submesotelial con los vasos sanguíneos y linfáticos, mantienen el fármaco en la cavidad peritoneal limitando su absorción sistémica, aumentando su concentración local en relación al plasma [205, 206, 207, 208], con la correspondiente ventaja para el tratamiento locorreional y una menor toxicidad sistémica [205, 206, 207].

Los fármacos empleados deben presentar un elevado peso molecular, tener propiedades hidrofílicas y, además, presentar un bajo aclaramiento peritoneal, representado por el área bajo la curva (AUC) [209, 210, 211], siendo los más utilizados los derivados del platino y el paclitaxel, la bleomicina, el etopósido, la doxorubicina o el 5-Fluoracilo [212].

Otro beneficio teórico de la quimioterapia intraperitoneal es el efecto citotóxico directo que puede tener sobre las micrometástasis hepáticas, tras atravesar la barrera peritoneal y acceder a la circulación sistémica, alcanzando el hígado vía vena porta [213]. Además, la absorción del fármaco se realiza en el espacio submesotelial de la membrana peritoneal a través de vasos linfáticos y, por tanto, podrían tratar metástasis ganglionares existentes a nivel local y retroperitoneal [214].

Las principales limitaciones de este tipo de tratamiento es la baja penetración del fármaco en las células tumorales, que en raras ocasiones excede los 2-5 mm. Debido a esto, es importante realizar previamente una citorreducción óptima con el menor residuo tumoral posible [206, 207, 215, 216].

Spratt et al. [217], en el año 1980, fueron los primeros en utilizar con éxito este tipo de quimioterapia en el tratamiento de neoplasias con diseminación peritoneal, empleando quimioterapia hipertérmica perioperatoria con tiotepa ($60\text{mg}/\text{m}^2$) seguido de metotrexato (MTX) ($40\text{ mg}/\text{m}^2$) en un paciente con pseudomixoma peritoneal. A partir de ese momento, múltiples estudios con numerosos fármacos se han llevado a cabo con el objetivo de mejorar la supervivencia de estos pacientes, así como para demostrar la seguridad de esta vía de administración [218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227].

1.6.2.1 Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria

El primer ensayo clínico aleatorizado fase III fue publicado en el año 1994 por Kirmani [228], que comparaba el efecto de

quimioterapia intraperitoneal (cisplatino 200 mg/m² + etopósido 350 mg/m²) frente al tratamiento intravenoso (cisplatino 100 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m²) en 62 pacientes con cáncer de ovario avanzado, sin demostrarse un aumento de la supervivencia o del tiempo libre de enfermedad.

En el año 1996, Alberts [229] publicó el primer estudio en el que se evidenció un aumento en la supervivencia en pacientes que recibían tratamiento con quimioterapia intraperitoneal. En un análisis de 546 pacientes con cáncer de ovario avanzado, tratadas bien con cisplatino y ciclofosfamida intravenosos o cisplatino intraperitoneal asociado a ciclofosfamida intravenosa en el período perioperatorio, se objetivó una mayor supervivencia en las pacientes del grupo experimental (41 vs. 49 meses, HR = 0.76, p = 0.02).

Posteriormente, Markmann [230] analizó en 462 pacientes con cirugía óptima, el efecto del cisplatino intraperitoneal postoperatorio junto con carboplatino y paclitaxel intravenosos frente al uso de cisplatino y paclitaxel administrados por vía exclusivamente sistémica. En él se encontró una mayor supervivencia libre de enfermedad (22 vs. 27.9 meses, p = 0.01) y supervivencia global (52.2 vs. 63.2 meses, p = 0.05), a favor del grupo que recibió tratamiento intraperitoneal, a pesar de presentar una mayor toxicidad. Este fue el primer estudio en el que se comparó la terapia locorregional con la terapia intravenosa asociada a taxanos.

Unos años más tarde, Armstrong [231], aleatorizó en dos grupos un total de 415 pacientes con EOC estadio III de FIGO tras CRS óptima: el grupo control recibió QT intravenosa (Paclitaxel 135 mg/m² + Cisplatino 75 mg/m²), mientras que el grupo experimental fue tratado con QT intravenosa (Paclitaxel 135 mg/m²) asociada a QT intraperitoneal (Paclitaxel 60 mg/m² + Cisplatino 100 mg/m²). Tanto la SLE y la SG fueron mayores en el grupo experimental con resultados estadísticamente significativos (SLE 23.8 vs. 18.3 meses [p = 0.05]; SG 65.6 vs. 49.7 meses [p = 0.03]), a pesar de que sólo el

42% de las pacientes recibieron el tratamiento intraperitoneal completo debido, principalmente, a problemas relacionados con los catéteres.

Wright et al. [232] llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo con 823 mujeres con cáncer de ovario estadio III, a las que se le realizó citorreducción óptima. En él se evidenció un aumento de la supervivencia de aquellas pacientes que recibieron QT intraperitoneal postoperatoria y QT sistémica frente a las que recibieron solo el tratamiento estándar, con una tasa de supervivencia a 3 años de 81% vs. 71% (HR = 0.68 [IC95% 0.47-0.99])

Jaaback y Jonhson en una revisión de la Cochrane del años 2017 [212], evaluaron el papel de la quimioterapia intraperitoneal en el tratamiento inicial del cáncer de ovario. El análisis de la supervivencia global incluye 8 estudios con mas de 2000 mujeres, en el cual se evidenció un aumento significativo de la misma a favor de las pacientes tratadas con quimioterapia intraperitoneal (HR = 0.81 [IC95% 0.72-0.90]). Igualmente, se observó un aumento significativo en la SLE en el grupo experimental (HR = 0.78 [IC95% 0.70-0.86]). Si bien es cierto que en esta revisión se objetiva una mayor probabilidad de complicaciones relacionadas con la administración intraperitoneal del fármaco, entre los estudios incluidos existe una gran heterogeneidad, por lo que el meta-análisis en este aspecto no resultó fiable.

Diversos ensayos clínicos fase II posteriores [233, 234] concluyeron que la quimioterapia intraperitoneal postoperatoria asociada al tratamiento sistémico aumenta la SG y la SLE y, además, este beneficio compensa la mayor toxicidad hematológica y no hematológica descrita en los pacientes que recibían tratamiento intraperitoneal [229, 230, 231, 233, 235], por lo que esta modalidad se incluyó en las guías de práctica clínica más importantes [104].

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado [236] que comprara la quimioterapia sistémica con carboplatino y

taxol frente a la quimioterapia intravenosa con paclitaxel junto con carboplatino o cisplatino intraperitoneales, en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Este estudio no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLE ni SG, poniendo en duda el efecto de la quimioterapia intraperitoneal tras la cirugía de citorreducción. Sin embargo, tanto la disminución en la dosis de cisplatino en relación a lo recomendado en distintos estudios [237], como el uso de bevacizumab en todos los grupos pudieron haber enmascarado el beneficio real del tratamiento locorregional [202].

1.6.2.2 Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)

Uno de los principales problemas que presenta la quimioterapia intraperitoneal perioperatoria es la alta tasa de complicaciones relacionadas con los catéteres de infusión que, asociado a una baja tolerancia al fármaco, obliga a suspender el tratamiento [231, 232, 238]. En una revisión de la literatura que analiza las complicaciones asociadas a este procedimiento [239], se apreció que la tasa de complicaciones debido a problemas con los catéteres se encontraba entre un 6.8–40.5 %, y estas complicaciones eran las responsables del cese del tratamiento intraperitoneal en un 1.9–26.2% de los casos. Además, en aquellas pacientes en las que se suspende el tratamiento quimioterápico, hasta en un 71% de las ocasiones la causa estaba relacionado con problemas en dichos catéteres, bien sean infecciones u obstrucciones.

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria surge en un intento de eliminar estas complicaciones asociadas a la quimioterapia intraperitoneal postoperatoria, pero manteniendo el beneficio del tratamiento local [240]. Esta es una técnica muy bien tolerada por el paciente [241], que permite una mejor distribución del quimioterápico en la cavidad abdominal, ya que, en el momento de la administración del fármaco, las adherencias todavía no se han

formado [210, 240, 242] y, además, inmediatamente tras la cirugía es cuando existe una menor carga tumoral [237].

La perfusión del quimioterápico puede realizarse bien según la técnica de abdomen cerrado, o bien mediante la técnica de abdomen abierto (coliseo). Ambas modalidades son seguras y no se han encontrado diferencias entre ellas en cuanto a tolerancia, complicaciones o mortalidad [243], sin embargo, existe cierta preferencia por la técnica de abdomen abierto [10, 42, 163, 167, 244]

Los beneficios de la hipertermia han sido demostrados en varios estudios ya que, además de tener un efecto citotóxico directo sobre las células tumorales, va a provocar alteraciones en la reparación del ADN, desnaturalización de proteínas del citoesqueleto, alteraciones en la membrana celular, activación de las heat-shock proteins e inhibición de la angiogénesis [240, 245, 246, 247, 248]. Sumado a esto, la hipertermia puede aumentar la penetración del fármaco en las células tumorales, así como aumentar su sensibilidad al mismo [42, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255].

Se han realizado numerosos trabajos acerca del papel de la HIPEC en el tratamiento en el cáncer de ovario avanzado, demostrando, en la mayoría de ellos, unos mejores resultados con el uso de esta técnica. En la tabla 1.12 se recogen los principales estudios publicados sobre el tratamiento con cirugía de citorreducción y HIPEC en cáncer de ovario primario y recurrente, en los cuales existan datos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad específicos para tumor ovárico primario, con un tamaño muestral ≥ 30 .

Tabla 1.12: Estudios publicados sobre el tratamiento con CRS + HIPEC del EOC avanzado primario, con n ≥ 30

Autor (año)	Tipo	n	Tipo fármaco (dosis)	Tiempo (min)
Ryu (2004) [256]	Retrospectivo	117	Carboplatino (350 mg/m ²) + IFN-α (5·10 ⁶)	90
Gori (2005) [168]	Prospectivo	51	Cisplatino (100 mg/m ²)	60
Bae (2007) [169]	Retrospectivo	96	Carboplatino (350 mg/m ²) + Paclitaxel (175 mg/m ²)	90
Lim (2009) [257]	Ensayo clínico	30	Cisplatino (75 mg/m ²)	90
Guardiola (2009) [258]	Retrospectivo	47	Cisplatino (90 mg)	60
Pavlov (2009) [165]	Retrospectivo	31	Doxorrubicina (0.1 mg/kg) (+ cisplatino postoperatorio)	ND
Kim (2010) [259]	Retrospectivo	43	Paclitaxel (175 mg/m ²)	ND
Pomel (2010) [260]	Prospectivo	31	Oxaliplatino (460 mg/m ²)	30
Roviello (2010) [261]	Retrospectivo	45	Cisplatino (100 mg/m ²) + Mitomicina C (25 mg/m ²)	60
Parson (2011) [184]	Prospectivo	51	Carboplatino (ND) + Mitomicina C (ND)	ND
Bakrin (2013) [244]	Retrospectivo	92	Múltiples protocolos	
Cascales - Campos (2014) [262]	Retrospectivo	89	Paclitaxel (60 mg/m ²)	60
Rettenmaier (2015) [263]	Ensayo clínico	37	Carboplatino (AUC10)	90
Cascales - Campos (2016) [186]	Retrospectivo	111	Paclitaxel (60 mg/m ²) o Cisplatino (75 mg/m ²)	60
Di Giorgio (2016) [264]	Retrospectivo	226	Múltiples protocolos	
Mendivil (2017) [265]	Retrospectivo	138	Carboplatino (AUC10)	90
Lim [Abstract] (2017) [266]	Ensayo Clínico	184	Cisplatino (75 mg/m ²)	90
Ceresoli (2018) [267]	Retrospectivo	56	Cisplatino (100 mg/m ²) + Paclitaxel (175 mg/m ²)	90
Van Driel (2018) [42]	Ensayo clínico	245	Cisplatino (100 mg/m ²)	120
Biacchi (2019) [268]	Retrospectivo	144	Cisplatino (75 mg/m ²)	ND
Spiliotis (2021) [269]	Retrospectivo	112	Cisplatino (100 mg/m ²) + Paclitaxel (175 mg/m ²)	90

El primer ensayo clínico fase III existente fue publicado por van Driel en el año 2018 [42] y analiza el efecto de la HIPEC tras cirugía de intervalo en 245 pacientes diagnosticadas de EOC, con respuesta completa o parcial a tratamiento neoadyuvante. En él se concluye que las pacientes que reciben tratamiento quimioterápico intraoperatorio presentan una supervivencia global y una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayores, con tasas de supervivencia a 3 años del 62% vs. 48% ($p = 0.02$) y una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 17% vs. 8% ($p = 0.003$). La mediana de supervivencia global y la mediana de supervivencia libre de enfermedad en el grupo experimental fue de 45.7 meses y 14.2 meses respectivamente, mientras que en el grupo control fue de 33.9 meses y 10.7 meses, respectivamente.

Lim et al. [266], en los resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado fase III presentado en el congreso anual de la American Society of Clinical Oncology del año 2017, comparaba el efecto de la cirugía de citorreducción (primaria o de intervalo) asociada o no a HIPEC (Cisplatino 75 mg/m²) en un total de 184 pacientes con EOC estadio III y IV. En este estudio, del que todavía no se disponen de la totalidad de los datos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG y SLE entre ambos grupos. Sin embargo, en el subgrupo que recibió QTNA, al final del seguimiento, la curva de supervivencia experimentaba una separación a favor aquel que había recibido quimioterapia intraperitoneal, concluyendo que se necesitaría mayor tiempo de seguimiento para confirmar el impacto de la HIPEC en esta población. Sin embargo, esta ausencia de beneficio con el tratamiento intraperitoneal podría ser debido a la baja dosis de cisplatino empleado.

Múltiples revisiones sistemáticas y meta-análisis recientes confirman el efecto favorable de este tratamiento local en relación al tratamiento estándar [9, 249, 270, 271, 272, 273], objetivándose un

aumento de la supervivencia global y de la SLE, especialmente en estadios III y IV de la clasificación de FIGO.

En el año 2016, Huo [272] analizó un total de 37 publicaciones (9 estudios comparativos + 28 estudios cohortes) sobre pacientes con tumores de ovario primarios y recurrentes. En él se mostró que la citorreducción con HIPEC estaba asociada a un aumento en la supervivencia global en pacientes con tumores primarios ováricos, con diferencias estadísticamente significativas, excepto en la tasa de supervivencia a 1 año. En el análisis conjunto de pacientes con tumor primario y recurrente, se evidenció una mejoría en la supervivencia a 2, 3, 4, 5 y 8 años, a favor de las pacientes que recibían tratamiento con HIPEC, con resultados estadísticamente significativos (OR 2.57, [IC95% 1.61–4.12]; OR 4.31 [IC95% 2.11–8.81]; OR 2.49, [IC95% 1.51–4.10]; OR 2.53 [IC95% 1.28–5.0]; OR 2.42 [IC95% 1.38–4.24]). En la revisión sistemática de estos 37 artículos, la mediana de supervivencia en pacientes sometidos a CRS + HIPEC fue de 46.1 meses, con tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años de 88.2%, 62.7% y 51% respectivamente, y la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 19.2 meses, con tasas de SLE a 1, 3 y 5 años de 62.6%, 12.3% y 6%, respectivamente.

Posteriormente, Wang et al. [270] publicaron otro meta-análisis y revisión sistemática, en el que se concluyó que las pacientes con EOC avanzado que recibían tratamiento con HIPEC presentaban un aumento de la SG (HR = 0.57 [IC95% 0.40–0.83], $p = 0.04$) y de la SLE (HR = 0.61 [IC95% 0.47–0.80], $p < 0.01$).

En la actualidad, el uso de HIPEC tras CRS está reconocido como una opción de tratamiento en mujeres con EOC estadio III de la clasificación de FIGO que han respondido a tratamiento neoadyuvante con derivados del platino, o presenten estabilidad de la enfermedad tras el tratamiento [104].

Se ha evaluado el uso de HIPEC asociado a CRS inicial en pacientes con EOC avanzado [274]. En 2021 se publicó un estudio

retrospectivo [269] en el que se analizaban 112 pacientes con cáncer de ovario estadio III/IV tratadas con cirugía de citorreducción y HIPEC inicial o de intervalo, apreciándose que la cirugía inicial asociado a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica es un procedimiento seguro, con unos resultados comparables a la cirugía de intervalo con HIPEC.

También se analizó la posibilidad de realizar HIPEC de consolidación en pacientes con respuesta completa a tratamiento estándar. Mendivil [265] mediante este procedimiento objetivó una disminución significativa de la recidiva, con una mediana de SLE de 25.1 vs. 20 meses ($p = 0.024$).

1.6.2.2.1 Fármacos empleados en HIPEC en EOC

Tal y como se refleja en la tabla 1.12, los protocolos de quimioterapia empleada en los distintos estudios son muy variables. El cisplatino es el fármaco más utilizado y, actualmente, es el recomendado en el protocolo de HIPEC de las guías clínicas NCCN, a una dosis de 100 mg/m² [104].

Bae et al. [169] comparan la supervivencia en 77 mujeres con EOC primario sometidas a una segunda CRS + HIPEC tras recibir un tratamiento estándar, frente a 29 mujeres a las que no se les realizó esta segunda intervención. Se evidencia en este estudio un aumento significativo tanto de la SG como de la SLE en las pacientes que recibieron tratamiento intraperitoneal, especialmente en los estadios III, pero sin encontrar diferencias en relación al uso de carboplatino o paclitaxel.

Resultados similares fueron descritos por Cascales-Campos [186], que no encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad en aquellas pacientes con EOC estadio III-IV que recibían HIPEC con cisplatino o paclitaxel.

El estudio CHIPOVAC [260] intentó analizar la seguridad de la administración del oxaliplatino intraperitoneal en el cáncer de ovario,

pero durante la fase de reclutamiento el estudio fue suspendido debido a una elevada incidencia de sangrados en el postoperatorio, que se pusieron en relación con el uso de este fármaco. Por ello y, a pesar de que estos resultados no se registraron en otras publicaciones [275, 276], el oxaliplatino no está recomendado para su uso intraperitoneal en el EOC. Sin embargo, en el caso de los tumores mucinosos de ovario, cuyas características histológicas y moleculares son muy similares al cáncer colorrectal (CCR) [277], se considera que el fármaco óptimo debe ser el mismo que el usado en la carcinomatosis peritoneal secundaria a este tipo tumoral, como puede ser el oxaliplatino o la mitomicina C [237].

1.6.2.2 Complicaciones asociadas a CRS + HIPEC

A pesar de los beneficios mencionados, la HIPEC todavía es muy criticada debido a la morbimortalidad asociada a este procedimiento, con tasas de complicaciones grado III-IV de la clasificación de Clavien-Dindo entre 9–40% y una mortalidad postoperatoria que oscila entre 0–7%. Sin embargo, estos valores son similares a los presentados por las pacientes que se someten exclusivamente a CRS [47, 163, 167, 231, 257, 270, 278, 279, 280, 281, 282] y, además, la morbimortalidad disminuye si la técnica se realiza en centros de alto volumen [283, 284]. Las complicaciones más frecuentemente asociadas a HIPEC son la leucopenia y el fallo renal, mientras que otras como la infección del sitio quirúrgico, la neumonía, la obstrucción intestinal o la peritonitis se relacionan con el procedimiento quirúrgico [273].

Huo et al. [272] en una revisión sistemática, recoge una tasa de mortalidad postoperatoria tras CRS + HIPEC de 1.8% (0–7.1%) en tumores primarios avanzados de ovario, con una tasa de morbilidad grave del 31.3% (1.8–55.6%), sin encontrar diferencias con respecto a la morbimortalidad de CRS sin HIPEC.

Wang et al. [270], en una revisión sistemática reciente que compara los resultados de las pacientes tratadas con CRS + HIPEC con aquellas que son sometidas a CRS exclusivamente, se halla una tasa de efectos adversos grado III-IV del 27%, sin diferencias significativas con respecto al grupo control ($p = 0.76$), presentando una tasa de complicaciones graves del 25%, con una mortalidad postoperatoria $< 5\%$.

Bakrin et al. [244], publicaron en 2013 un análisis retrospectivo de 566 pacientes con EOC avanzado y recurrente, tratados en distintos centros con CRS + HIPEC, con una mortalidad de 0.8% y una tasa de complicaciones graves de 31%. En este estudio se identificaron cuatro factores relacionados con la mayor incidencia de complicaciones postoperatorias: el momento del procedimiento (mayores complicaciones en cirugía primaria [OR 1.7, $p = 0.008$]), el valor de ICP (mayores complicaciones si $ICP > 8$ [OR 2.17, $p = 0.003$]), las citorreducciones con residuo tumoral < 2.5 cm (OR 2.06, $p = 0.031$) y el uso de cisplatino (OR 3.08, $p = 0.002$). Tan sólo un 11% de las pacientes presentaron leucopenia y un 2% insuficiencia renal, por lo que concluyeron que el uso de HIPEC no aumentaba la incidencia de complicaciones.

Recientemente se publicó un estudio que trataba de elaborar un modelo de predicción de complicaciones mayores tras cirugía abdominal extensa por cáncer de ovario avanzado [285]. En él se incluyeron 90 pacientes sometidas a cirugía citorreductora primaria, de las cuales 28 (31%) presentaron complicaciones mayores, tratándose la mayoría de ellas de manera conservadora. La mortalidad en este estudio se situó en el 2%. Con estos resultados se realizó un modelo que asignaba una puntuación a determinados procedimientos quirúrgicos: cinco o más resecciones viscerales (2 puntos), resección recto/sigma (1.5 puntos), gliconectomía (2 puntos), peritonectomía pélvica (1 punto). De esta forma, se identificó que aquellas pacientes con una puntuación > 2 presentaban mayor probabilidad de presentar

complicaciones graves, siendo la sensibilidad del test del 68%, la especificidad del 82%, el valor predictivo positivo de 63% y el valor predictivo negativo del 85%.

1.6.2.2.3 Anastomosis colónicas y CRS + HIPEC

La realización de anastomosis colónicas o rectales tras HIPEC es un tema todavía en discusión, con resultados contradictorios en las series publicadas [286, 287, 288, 289]. La CRS con HIPEC puede ser un entorno poco seguro para la realización de una anastomosis debido tanto a que se realiza en pacientes con un tumor avanzado, que suele asociar un gran trauma quirúrgico con un largo tiempo operatorio [288], así como al efecto de la quimioterapia sobre la cicatrización tisular [290, 291, 292, 293]. Por ello, es frecuente que el uso de HIPEC asocie un mayor porcentaje de estomas con respecto a aquellos casos en los que se realiza la cirugía sin quimioterapia intraperitoneal [42].

Sin embargo, Baron et al. [288] publicaron un recientemente un estudio retrospectivo, en el que evaluaron un total de 274 pacientes a los cuales se les había realizado resección rectal, con o sin resección cólica, durante cirugía de citorreducción y HIPEC por carcinomatosis peritoneal de origen multifocal (recto, colon, apéndice, ovario, etc.), utilizando distintos agentes quimioterápicos (carboplatino, cisplatino, melfalan, mitomicina y cisplatino + adriamicina + doxorubicina). En 232 casos se realizó anastomosis primaria sin estoma, en 4 casos ileostomía de protección tras anastomosis pélvica (con reconstrucción de tránsito a los 2–3 meses de la cirugía aproximadamente), 6 casos con colostomía terminal y 5 casos con ileostomía terminal. Sólo en 3 pacientes (1.2%) se evidenció dehiscencia de anastomosis colorrectal, requiriendo todos ellos reintervención, concluyendo que la anastomosis primaria sin estoma de protección es una técnica segura.

De manera similar, Brandl [289] analizó 53 pacientes en los que se realizaron resecciones rectales en cirugías de citorreducción con

HIPEC y posteriormente anastomosis ileorrectales o colorrectales por tumores de orígenes diversos. Sólo en 6 pacientes (11%) se realizó ileostomía o colostomía y en 5 de ellos el estoma fue permanente. A pesar de tener una tasa de complicaciones grado III/IV (según la clasificación de Clavien-Dindo) del 49% y una mortalidad intrahospitalaria del 7.5%, sólo un paciente (2.1%) presentó dehiscencia de la anastomosis colorrectal, tratándose de forma conservadora. Con estos datos, también concluyen que la resección de recto con anastomosis primaria es una técnica segura.

1.6.2.3 Otras técnicas de quimioterapia intraperitoneal

1.6.2.3.1 NIPS (QTNA asociada a QT sistémica)

Esta modalidad de tratamiento, que asocia el empleo de quimioterapia sistémica con el intraperitoneal neoadyuvante, se planteó como una opción para reducir la carga tumoral previo a la intervención de CRS y facilitar la citorreducción completa [294].

En 2011, Muñoz-Casares [295] publicó un estudio prospectivo que incluía 10 pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario estadio IIIC. A todos ellos se les realizó una laparoscopia exploradora para evaluar la extensión de la enfermedad intraperitoneal y toma de muestras, administrándose al final del procedimiento paclitaxel intraperitoneal (60 mg/m² durante 60 minutos). En el periodo perioperatorio 5 pacientes recibieron 10 ciclos de tratamiento intraperitoneal, a través de un catéter colocado en la fosa ilíaca derecha, junto con carboplatino intravenoso (4 dosis). La CRS, asociada a HIPEC con paclitaxel a la misma dosis, se llevó a cabo una semana después del último ciclo de quimioterapia, y posteriormente recibieron tratamiento adyuvante con carboplatino y paclitaxel. Refieren ausencia de mortalidad relacionada con el procedimiento, así como de morbilidad grave, con una resolución de la ascitis en todas las pacientes en las que se pudo completar el tratamiento

intraperitoneal (80%). Además, se evidenció una disminución significativa tanto en los niveles de CA125 como en el volumen tumoral intraperitoneal previo a CRS + HIPEC, con una supervivencia estimada a 5 años del 62%.

Sin embargo, aunque estos resultados son prometedores, serán necesarios más estudios para evaluar su utilidad en el EOC avanzado.

1.6.2.3.2 LIPHC (HIPEC laparoscópico)

La administración de quimioterapia intraperitoneal por vía laparoscópica ha sido empleada, principalmente, en el tratamiento paliativo de la ascitis maligna debido a su mayor beneficio frente a otros métodos convencionales, como las paracentesis repetidas, diuréticos o quimioterapia sistémica. Esta técnica ha sido efectiva en la eliminación definitiva de la ascitis en más del 80% de los casos [296, 297, 298], con una baja morbilidad asociada al procedimiento [296, 297]. Para el tratamiento del cáncer de ovario, los fármacos utilizados más frecuentemente son el cisplatino (50 mg/m²) y la doxorubicina (15 mg/m²) [296, 297].

Arjona-Sánchez et al. [299] evaluaron la posibilidad de la realización de una CRS y HIPEC, ambas por vía laparoscópica, en 6 pacientes con EOC y baja carga tumoral. En estas pacientes no se evidenciaron complicaciones tras la intervención y tras 12 meses de seguimiento no se comprobó recidiva de enfermedad. Sin embargo, serán necesarios más estudios que evalúen esta técnica.

1.6.2.3.3 PIPAC (QT IP presurizada en aerosol)

Esta novedosa técnica se basa en la administración de quimioterapia en aerosol mediante un abordaje mínimamente invasivo [300, 301]. Este procedimiento puede repetirse cada 6–8 semanas, y administrarse solo, después o de forma concomitante con quimioterapia sistémica o anticuerpos monoclonales [302, 303, 304].

El régimen de quimioterapia empleado en el cáncer de ovario es el cisplatino junto con doxorubicina [302, 303, 304, 305].

La técnica PIPAC es una técnica segura y bien tolerada por las pacientes, con tasas de complicaciones perioperatorias bajas (0–6%) y una mortalidad entre 0–2.7% [302, 303, 300, 306, 307, 308, 309, 305, 310]. La respuesta clínica en pacientes refractarias a otros tratamientos sistémicos es del 62–88%, con una mediana de supervivencia entre 11–14 meses [300, 302].

Tabla 1.13: Contraindicaciones para la técnica PIPAC [300]

ABSOLUTAS	RELATIVAS
<ul style="list-style-type: none"> • Esperanza de vida < 3 meses • Obstrucción intestinal • Nutrición parenteral total exclusivamente • Ascitis descompensada • Uso inmediato tras CRS • Reacción anafiláctica a quimioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Metástasis extraperitoneales • PS - ECOG > 2 • Trombosis portal

Por tanto, esta técnica podría ser útil en el tratamiento de la ascitis refractaria, en casos con intolerancia a quimioterapia sistémica o si existe una histología tumoral desfavorable [300]. Sin embargo, serán necesarios más estudios prospectivos para definir claramente estas indicaciones. En la actualidad existe un ensayo clínico en desarrollo que pretende evaluar el uso de PIPAC en el cáncer de ovario platino-resistente [311].

1.6.3. La neoadyuvancia (QTNA) en el EOC

La quimioterapia neoadyuvante se ha propuesto para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado en un intento de disminuir la carga tumoral intraabdominal y, por tanto, aumentar la probabilidad de conseguir una citorreducción completa [312, 313, 314]. Además, en varios estudios publicados, se evidenció una disminución de la

morbilidad postoperatoria [315, 316, 314, 317], así como un menor tiempo de ingreso hospitalario [318] tras la cirugía de intervalo.

Bristow et al. [313] publicaron en 2006 un meta-análisis, que comparaba la cirugía de intervalo frente a cirugía primaria, en un total de 835 pacientes incluidos en 21 estudios. En él se halló una mayor mortalidad en pacientes que recibían tratamiento neoadyuvante, y una disminución de la mediana de supervivencia por cada ciclo adicional de quimioterapia por encima del 3^o–6^o ciclo que se administrara previo a la cirugía de intervalo. Sin embargo, este estudio presenta un importante sesgo de selección de las pacientes de cada estudio, así como una gran variabilidad en los tratamientos empleados

Dos ensayos clínicos posteriores analizaron el efecto de la neoadyuvancia y cirugía de intervalo frente a la cirugía inicial en el EOC avanzado [319, 320], demostrándose la no inferioridad de la cirugía de intervalo tras quimioterapia. Además, en el grupo que recibe QTNA se evidencia un mayor porcentaje de pacientes con citorreducción óptima, mayor porcentaje de citorreducciones completas y menor número de complicaciones graves.

En el año 2018 se publicó un artículo [170] que analizaba los resultados conjuntos de los pacientes incluidos en el ensayo CHORUS [320] y EORTC [319] En él se concluía que, así como la SLE y la OS eran similares en el grupo de cirugía primaria y cirugía de intervalo, en el análisis del subgrupo de pacientes estadio IIIC y IV de la FIGO, se objetivó que aquellas en estadio IV que recibían tratamiento neoadyuvante y posteriormente eran sometidos a cirugía de intervalo presentaban una mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, con diferencias estadísticamente significativas.

Hay varios aspectos muy criticados en estos artículos, incluso por los propios autores, como la baja tasa de supervivencia global, el tiempo operatorio llamativamente corto (120–180 minutos) y la baja tasa de citorreducción completa (40% en el brazo de cirugía primaria en ambos estudios vs. 70–80% en cirugía de intervalo), así como la

ausencia de procedimientos quirúrgicos en compartimento supramesocólico [321] o el hecho de que aquellas pacientes del grupo control en los que la primera cirugía no fue óptima se le ofrezca posteriormente una cirugía de intervalo, pero se mantenga para el análisis en el grupo control [170].

Chi [314] llevó a cabo un análisis retrospectivo en 316 pacientes que recibieron cirugía inicial o quimioterapia preoperatoria seguida de IDS, de las cuales el 90% fueron sometidas a cirugía directa y el 10% a cirugía de intervalo. En el grupo de cirugía primaria, la SLE fue de 17 meses (IC95% 14.9–18.5) y la mediana de supervivencia de 50 meses (IC95% 43.5–55.6), con mayor supervivencia de aquellas que no presentaban tumor residual tras la intervención. En el grupo de pacientes a las que se le realizó cirugía de intervalo, la SLE fue de 13 meses y la SG de 37 meses.

Recientemente, Fagotti [318], en un ensayo clínico aleatorizado fase III, compara la cirugía primaria frente a la cirugía de intervalo, con medianas de SLE y SG similares en ambos grupos (14 vs. 15 meses y 41 vs. 43 meses respectivamente), pero con un aumento significativo de las resecciones R0 en pacientes sometidas a IDS, sin que este tenga una clara expresión en la recidiva o mortalidad. Además, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la morbilidad postoperatoria a favor del grupo que recibía quimioterapia neoadyuvante.

En un meta-análisis de la Cochrane Library, publicada en 2021, [317] que analiza el efecto de la quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo frente a tratamiento estándar, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a supervivencia global ni en el tiempo libre de enfermedad entre ambos grupos, ni siquiera en los estadios IIC/IV. De la misma forma, sí se demostró una disminución de complicaciones tras cirugía de intervalo, así como una disminución de la necesidad de resecciones intestinal y de la necesidad de estoma, así como de la mortalidad postoperatoria. Además, la cirugía de

intervalo asoció una mayor probabilidad de conseguir una citorreducción macroscópica completa, que parece no traducirse en un aumento de la supervivencia, probablemente debido a que podrían no researse áreas con células tumorales residuales no visibles, debido a la regresión tumoral ocasionada por la quimioterapia neoadyuvante.

Por tanto, tal y como se recoge en las guías de práctica clínica de la Society of Gynecologic Oncology y de la American Society of Clinical Oncology [110], se recomienda la quimioterapia neoadyuvante y posterior valoración de cirugía de intervalo en aquellas pacientes con alto riesgo operatorio o con baja probabilidad de conseguir una citorreducción completa, pero podría ofrecerse a todas las pacientes, ya que se ha demostrado que la QTNA es no-inferior a la cirugía inicial en lo que respecta a la SLE y SG, asociando una menor morbilidad y disminuyendo el tiempo de ingreso. De la misma forma, pacientes en las que existe evidencia tanto de diseminación a pulmones o mediastino, como de retracción mesentérica o metástasis hepáticas o ganglionares periportales o extraabdominales no resecables, deben ser tratados inicialmente con quimioterapia neoadyuvante [110]. Es necesario previo al inicio del tratamiento neoadyuvante, disponer de una confirmación histológica o, al menos, una citología positiva con un ratio CA125/CEA > 25 [316, 319, 320].

En pacientes que presentan enfermedad progresiva tras la neoadyuvancia, la cirugía de intervalo debe evitarse, a menos que se demuestre respuesta a una quimioterapia alternativa. Es poco probable que se pueda llevar a cabo una cirugía de citorreducción óptima en pacientes con una enfermedad platino-resistente, y el beneficio en la supervivencia tras una cirugía agresiva es incierto. En lugar de eso, a las pacientes se les debe ofrecer la oportunidad de participar en ensayos clínicos, tratamiento con quimioterapia alternativa o limitar el esfuerzo terapéutico e iniciar los cuidados paliativos [110, 322].

Los criterios de Leuven, publicados por Vergote en 2011 [323] podrían resultar de utilidad en la toma de decisiones en la práctica clínica habitual de cara a orientar a una paciente a cirugía inicial o de intervalo, aunque sería necesario validar estos criterios en un ensayo clínico.

Tabla 1.14: Criterios de Leuven para la toma de decisión de cirugía de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante o cirugía primaria. [323]

Criterios de Leuven
1. Tumor > 2cm alrededor de la arteria mesentérica superior o en la cara posterior del ligamento hepatoduodenal
2. Metástasis intrahepáticas (múltiples) o extraabdominales > 2cm (excluyendo afectación ganglionar supraclavicular o inguinal)
3. Mal estado general que hace imposible realizar un esfuerzo quirúrgico máximo para conseguir una citorreducción completa
4. Invasión extensa de la serosa intestinal que requiere resecciones > 1.5 m
5. Pacientes en las que no es fácil realizar una cirugía de citorreducción completa (por ejemplo, más de una resección intestinal, tiempo quirúrgico esperado de más de 4 horas, mal estado general...)

1.6.4. Metástasis hepáticas y CRS + HIPEC

El hígado es una de las principales localizaciones de metástasis a distancia en el EOC [324], y pueden aparecer de forma sincrónica con la afectación peritoneal, siendo en ocasiones complejo la diferenciación de las lesiones intraparenquimatosas (infiltrativas, rodeadas por un anillo de tejido hepático normal) de las lesiones peritoneales (no infiltrativas).

Cuando la afectación hepática y peritoneal son limitadas, se puede llevar a cabo una resección sincrónica, ya que las metástasis hepáticas *per sé* no contraindican la citorreducción [47, 325, 326, 327]. El objetivo de esta cirugía debe ser obtener una citorreducción completa y una resección hepática con márgenes libres.

En 1999, Bristow [328] fue el primero en publicar un beneficio en la supervivencia realizando resecciones de metástasis hepáticas en pacientes con EOC en los que se había conseguido una CRS óptima.

NATALIA RODRÍGUEZ LÓPEZ

Estudios posteriores [326, 327, 329] han obtenido resultados similares.

Por tanto, la resección combinada hepática y peritoneal puede ser llevada a cabo en un grupo de pacientes seleccionados con una aceptable morbilidad y mortalidad, con un beneficio en la supervivencia global. Las pacientes en las que se consigue una citorreducción completa u óptima y márgenes hepáticos negativos, con pocas lesiones hepáticas (idealmente ≤ 3) y poca afectación peritoneal (ICP ≤ 12) son las que más se benefician de este procedimiento. Además, la realización de resecciones hepáticas no contraindica la ulterior administración de HIPEC [47, 182, 188, 257].

2. FACTORES PRONÓSTICOS EN EL EOC

En los últimos años, se han demostrado una serie de factores pronósticos que van a influir en la SG y SLE de las pacientes con EOC avanzado.

2.1. VOLUMEN TUMORAL RESIDUAL

En el cáncer de ovario, el volumen tumoral residual tras la cirugía es el factor pronóstico conocido más importante y, aunque un residuo tumoral $< 1\text{cm}$ podría aportar beneficios en la supervivencia, la citorreducción máxima debe ser el objetivo [43, 44, 47, 110, 197, 198, 260, 279, 281, 282, 314, 319, 324, 330, 331, 332,333].

Ya Meigs, en el año 1934, [334] sugirió un mayor efecto de la radiación postoperatoria cuanto más tumor fuese reseado durante la intervención, introduciendo el concepto de cirugía de citorreducción.

Más tarde Griffiths [335] publicó un estudio en el que se demostraba la relación inversa entre el diámetro de tumor residual y la supervivencia. Estos resultados fueron similares a los encontrados por Hoskins et. al. [336], en el que se apreció una mayor SG y SLE cuando la enfermedad extrapélvica era $\leq 1\text{cm}$.

Bristow [43], en un meta-análisis de más de 6000 pacientes con cáncer de ovario avanzado, evaluó el efecto del porcentaje de citorreducción máxima en la cohorte sobre la supervivencia global. Se apreció una relación positiva entre el porcentaje de citorreducción máxima y la mediana de supervivencia ($p < 0.001$), ya que por cada 10% que aumentase la citorreducción máxima, la mediana de supervivencia aumentaba un 5.5%.

Varios artículos posteriores confirmaron la relación inversa existente entre la supervivencia y el volumen tumoral residual [159, 198, 313, 314, 333, 337], apreciándose un aumento en la

supervivencia de 2.3 meses por cada 10% que disminuya el tamaño tumoral residual, con medianas de SG de hasta 106 meses en pacientes sin enfermedad macroscópica, mientras que, en mujeres con enfermedad residual > 1cm, la mediana de supervivencia se encontraba entre 30–36 meses.

En un estudio reciente [338] que analiza la SLE y SG de 91 pacientes sometidas a QTNA y posterior IDS, se encontró que la citorreducción máxima se asociaba a un aumento de la SLE y de la SG, comparado con una citorreducción óptima y subóptima, con medianas de SLE no alcanzada al finalizar el seguimiento *vs.* 7.5 meses *vs.* 5.5 meses respectivamente, y medianas de SG no alcanzada durante el período de estudio *vs.* 38.7 meses *vs.* 12 meses respectivamente, ambas con $p < 0.01$.

En la tabla 2.1 se recogen las dos clasificaciones más utilizadas para definir la extensión de la citorreducción, propuestas por Sugarbaker [339] y por el Gynecologic Oncology Group [43, 161, 285, 333, 338, 340], considerándose cirugía óptima pacientes con un CC-score ≤ 1 o una enfermedad residual ≤ 1 cm, en función de la clasificación empleada.

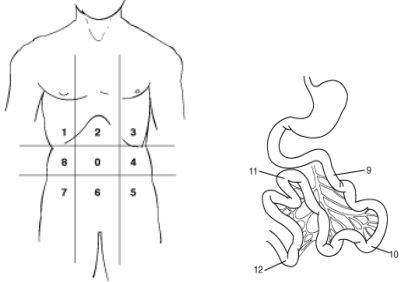
Tabla 2.1: Clasificación del volumen tumoral residual

Completeness Cytoreduction score (CC-Score) [339]		Criterios del GOG (Gynecologic Oncology Group) [161]	
CC0	No enfermedad residual	RD0	No enfermedad residual (citorreducción completa)
CC1	Tumor residual < 2.5 mm	RD1	Tumor residual ≤ 1 cm (citorreducción óptima)
CC2	Tumor residual entre 2.5 - 2.5 cm	RD2	Tumor residual > 1 cm (citorreducción subóptima)
CC3	Tumor residual > 2.5cm		

2.2. ÍNDICE DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL

El índice de carcinomatosis peritoneal (ICP), descrito por Sugarbaker en la década de 1990 [339], se ha definido como la herramienta pronóstica más útil, fiable y reproducible para determinar la extensión de la afectación peritoneal al inicio de la intervención. Este índice divide la cavidad peritoneal en 13 regiones y en cada una se mide el tamaño del nódulo tumoral más grande, atribuyéndole un valor (ver tabla 2.2), con un máximo de 39 puntos.

Tabla 2.2: Representación gráfica del cálculo del ICP [339]

		Regiones Anatómicas	Puntuación
		0	Mesogastrio
1	Hipocondrio derecho	_____	
2	Epigastrio	_____	
3	Hipocondrio izquierdo	_____	
4	Flanco izquierdo	_____	
5	Fosa ilíaca izquierda	_____	
6	Pelvis	_____	
7	Fosa ilíaca derecha	_____	
8	Flanco derecho	_____	
9	Yeyuno proximal	_____	
10	Yeyuno distal	_____	
11	Íleon proximal	_____	
12	Íleon distal	_____	
		Total	_____

Puntuación según el tamaño tumoral:
 0 = No tumor macroscópico
 1 = Tumor ≤ 0,5 cm
 2 = Tumor ≤ 5 cm
 3 = Tumor > 5 cm

Se ha visto que el índice de carcinomatosis peritoneal está relacionado con la probabilidad de citorreducción completa [47, 312, 341] o la morbilidad postoperatoria [285], pero cuando las lesiones están localizadas en zonas de difícil reseccabilidad, se elimina el beneficio potencial de un valor de ICP bajo [342, 343]. De esta forma, la invasión de la base de la vejiga o de la pared abdominal a nivel pélvico, así como la afectación multifocal del intestino delgado o de

otras localizaciones anatómicas cruciales, como los grandes vasos, implicarán *per sé* un peor pronóstico [342], además de un mayor riesgo de citorreducción incompleta.

Di Giorgio et al. [47] publicaron un estudio prospectivo que incluía 47 pacientes con cáncer de ovario avanzado (IIIC – IV) tratados con CRS + HIPEC, en el cual encontró que un ICP > 15 estaba relacionado con una menor probabilidad de citorreducción completa (100% vs. 76%, $p = 0.0006$), siendo, la ausencia de tumor macroscópico el único factor pronóstico en el análisis multivariado.

A pesar de que Eisenkop [344] afirmó que el pronóstico está más influenciado por la extensión de la citorreducción que por la cantidad de tumor en el momento inicial, en varios estudios se ha encontrado que el valor de ICP preoperatorio también se relaciona con la supervivencia y la recidiva de enfermedad.

Reichman [345], en el año 2005, analizó el efecto del volumen tumoral preoperatorio, medido por el ICP, en 13 pacientes con cáncer de ovario primario y recurrente. En él evidenció que aquellas pacientes con $ICP \leq 6$ presentaban significativamente mayor supervivencia ($p = 0.05$), al igual que mayor tiempo libre de enfermedad ($p = 0.02$).

Estos resultados son similares a los publicados por Roviello [261], en el que, a medida que aumentaba el ICP disminuía la supervivencia global, de manera que para pacientes con $ICP = 0$, la supervivencia a 5 años era del 100%, mientras en los casos en los que el ICP se encontraba entre 1–6, la supervivencia a 5 años disminuía hasta un 48%, y en aquellos con $ICP > 6$, la supervivencia a 5 años se situaba en el 0%.

Bakrin [244], en un estudio multicéntrico retrospectivo, identificó el ICP como un factor pronóstico significativo ($p = 0.0012$), objetivándose que las mujeres con valores de $ICP \leq 15$ presentaban una tasa de supervivencia a 5 años de 23% frente a un 5% en las pacientes con $ICP > 15$.

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL EOC

Horowitz [346] y Rodríguez [347] confirmaron que aquellas pacientes con carga tumoral mayor al inicio de la cirugía presentaban una menor supervivencia global, incluso tras una resección completa. Sin embargo, la supervivencia era mayor cuando, a pesar del volumen tumoral inicial, se conseguía una citorreducción óptima.

Por tanto, aunque la extensión de la enfermedad al diagnóstico es un factor pronóstico importante, no es un argumento válido de cara a limitar los esfuerzos para conseguir una resección completa [47, 282, 312, 348, 349].

2.3. RESPUESTA PATOLÓGICA TRAS NEOADYUVANCIA

El uso de quimioterapia neoadyuvante está aumentando en los últimos años con la intención de intentar disminuir la carga tumoral y aumentar la probabilidad de citorreducción completa, así como para controlar la enfermedad sistémica e identificar a las pacientes que no responden al tratamiento. Debido a este incremento, la evaluación de la respuesta patológica tras QTNA ha cobrado gran importancia [350], ya que se ha comprobado que tiene valor pronóstico tanto en la supervivencia global como en la supervivencia libre de enfermedad [351].

Di Giorgio [264], en una revisión de 511 pacientes, de las cuales 226 presentaban EOC avanzado primario, evidenció que en aquellas mujeres en las que se consiguió una respuesta patológica completa (RPC), el porcentaje de citorreducción completa fue del 100%, mientras que en las que la respuesta fue parcial resultó de un 74.8%, y de un 57.8% si no hubo respuesta. Además, se vio que las pacientes con RPC presentaron una mayor tasa de supervivencia y SLE a 5 años, con valores del 76.9% y 72.5% respectivamente, mientras que aquellas con respuesta parcial presentaron una tasa de supervivencia y SLE a 5 años de 47.6% y 19.5%, respectivamente, frente a un 24.5% y 14.5% respectivamente, en aquellas pacientes sin respuesta patológica completa. La mediana de SG y SLE de las pacientes sin respuesta

patológica fue de 34.7 meses y 14.5 meses respectivamente, mientras que las que presentaron respuesta parcial, la mediana de SLE y SG fue de 58 meses y 15 meses respectivamente. La mediana de SLE y SG en las mujeres que presentaron respuesta completa a neoadyuvancia no se logró tras una mediana de seguimiento de 53.8 meses.

Liang [338] en un estudio que incluía a 91 pacientes con EOC avanzado, clasificó la respuesta patológica en completa, microscópica y macroscópica. En él apreció que aquellas mujeres que presentaban una respuesta patológica completa presentaban un aumento estadísticamente significativo de la SLE, sin hallarse diferencias en cuanto a la supervivencia global.

Se han propuesto múltiples clasificaciones para el grado de respuesta patológica [351, 352, 353, 354, 355, 356], sin embargo, la de Böhm [357] es la más empleada y, además, fue incluida en la International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) y en las guías clínicas del College of American Pathologist (CAP). Para la elaboración de esta clasificación se analizó la respuesta a quimioterapia mediante el estudio de la arquitectura y el microambiente de los depósitos tumorales en secciones del omento mayor extirpados durante la cirugía. Se apreció una relación directamente proporcional entre la respuesta a quimioterapia y la probabilidad de citorreducción completa, que puede no ser secundaria solamente a una mayor calidad de la cirugía, sino también a una biología tumoral más favorable o a diferencias en la sensibilidad a quimioterapia.

Este sistema, reproducible y validado con éxito en varias cohortes, mostró una significación pronóstica para carcinomas serosos de alto grado [358, 359, 360]. Por ejemplo, Coghlan [360], apreció que aquellas pacientes en las que no existía respuesta a quimioterapia (ChRS1) presentaban una mayor recidiva con respecto a las pacientes con respuesta patológica completa (ChRS3), con medianas de SLE de

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL EOC

11 meses vs. 26 meses, respectivamente (HR = 3.13, IC95% 1.43–6.87, p = 0.004).

Tabla 2.3: Criterios para la evaluación de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante propuesta por Böhm [357].

ChRS 1	<p><u>Respuesta mínima o inexistente</u> <i>“Tumor viable o con mínimos cambios fibroinflamatorios asociados a regresión* limitados a algunas localizaciones, o bien casos en los que es difícil decidir entre regresión y desmoplasia asociada a tumor o infiltración celular inflamatoria”</i></p>
ChRS2	<p><u>Respuesta apreciable pero que alterna zonas de tumor viable</u> <i>“Tumor con distribución de forma regular, pudiendo encontrarse desde focos difusos de cambios fibroinflamatorios asociados a regresión* bien con agrupaciones de células tumorales, o bien con focos de tumor residual fácilmente identificables”</i></p>
ChRS3	<p><u>Respuesta completa o prácticamente completa, sin tumor residual o mínimos focos tumorales dispersos de forma irregular que pueden encontrarse como células individuales, grupos celulares o nódulos de hasta 2mm.</u> <i>“Cambios fibroinflamatorios asociados a regresión* con ninguno o escaso residuo tumoral en ausencia completa de respuesta inflamatoria alguna”</i></p>
<p>* Cambios fibroinflamatorios asociados a regresión: fibrosis asociada a macrófagos, células inflamatorias mixtas y cuerpos de psamoma que lo distingue de la desmoplasia o inflamación asociada a tumor.</p>	

Debido a los mejores resultados observados en pacientes que presentan una respuesta patológica completa, se han evaluado distintos factores que pudiesen predecir esta respuesta de manera preoperatoria:

- CA125: Se ha visto que los pacientes que presenta una reducción del CA125 $\geq 90\%$ tras QTNA tienen una mayor probabilidad de conseguir una resección completa (p = 0.035) y una menor probabilidad de necesidad de resecciones intestinales (p < 0.001), así como una mayor probabilidad de ausencia de tumor viable o microscópico (p < 0.001) [361,

362]. Sin embargo, la asociación entre las variaciones de CA125 y la probabilidad de RPC todavía no está claramente demostrada [338, 357], por lo que, hasta el momento, el descenso relativo tras quimioterapia o los niveles preoperatorios de este marcador tumoral no se consideran factores predictores de la respuesta patológica.

- PET-TC: el papel del PET-TC en la evaluación de la respuesta a quimioterapia todavía no ha sido aclarado [350], pero parece que la diferencia en el SUVmax (Δ SUV) al diagnóstico y tras tratamiento guarda relación directa con la respuesta patológica [79, 80]

2.4. CA125 COMO PREDICTOR RESECABILIDAD, VOLUMEN TUMORAL RESIDUAL Y RECIDIVA

El CA125 se emplea de forma rutinaria tanto para evaluar la respuesta a quimioterapia como para establecer la probabilidad de citorreducción óptima en las pacientes con cáncer de ovario avanzado.

Para algunos autores, los niveles de CA125 ≥ 500 U/mL pueden predecir una citorreducción incompleta o una mayor necesidad de cirugía extensa [363, 364, 365]. Sin embargo, la utilidad clínica de esta afirmación no está clara ya que, en algunos estudios, en el 70% de pacientes con niveles de CA125 preoperatorios ≥ 500 U/mL fue posible realizar una citorreducción óptima [62], mientras que en otras publicaciones los valores preoperatorios de CA125 no guardaban relación con la probabilidad de resección completa [366, 367]

Además, se ha propuesto que, en aquellas mujeres que reciben neoadyuvancia, hallar un descenso relativo $\geq 90\%$ en los niveles de CA125 tras el tratamiento está asociado a una mayor probabilidad de cirugía óptima, así como una menor necesidad de realización de resecciones intestinales [338, 361]. Gupta et al. [368], en un análisis retrospectivo que incluía más de 400 mujeres con cáncer de ovario avanzado tratadas con quimioterapia previamente a cirugía de

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL EOC

intervalo, evidenciaron que aquellas pacientes que presentaban una reducción $> 95\%$ y unos valores absolutos de CA125 < 100 U/mL, asociaban una mayor supervivencia libre de enfermedad y mayor probabilidad de citorreducción completa u óptima.

Por otra parte, una reducción mayor del 75–80% de los niveles de CA125 tras la cirugía de citorreducción, en relación a los valores preoperatorios, ha sido asociada con un aumento de la supervivencia libre de enfermedad [86, 369, 370] y podría plantearse como un marcador de enfermedad residual tumoral tras la citorreducción [87].

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se trata de un análisis retrospectivo llevado a cabo en la Unidad de Transplante Abdominal del Hospital Clínico Universitario de Santiago, en el que se pretende evaluar el efecto de la cirugía de citorreducción asociada a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) en mujeres con cáncer de ovario epitelial primario. Se estableció la fecha de fin de estudio el 31 de diciembre de 2016.

3.1.1. Criterios de inclusión

- Mujeres diagnosticadas de neoplasia epitelial ovárica primaria, a las que se les realizó cirugía de citorreducción y HIPEC.
- Fecha de intervención entre 01/08/2000 – 31/12/2015

3.1.2. Criterios de exclusión

- Mujeres con diagnóstico de neoplasia epitelial ovárica recurrente
- Domicilio fuera de la Comunidad Autónoma de Galicia
- Seguimiento en centros privados

3.1.3. Población

Se establecieron cuatro grupos según el esquema de tratamiento utilizado:

- CRS + HIPEC primaria: aquellas pacientes a las que se realizó cirugía de citorreducción inicial junto con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.
- CRS + HIPEC de intervalo: pacientes que, con diagnóstico confirmado previo a intervención, recibieron

neoadyuvancia y posteriormente cirugía de citorreducción y HIPEC.

- CRS + HIPEC de consolidación: pacientes en las que se realizó cirugía de citorreducción y HIPEC tras cirugía primaria subóptima, y que presentaron respuesta a tratamiento quimioterápico sistémico posterior.
- CRS + HIPEC secundaria: pacientes que fueron intervenidas de cirugía de citorreducción y HIPEC tras cirugía primaria sin quimioterapia preoperatoria.

3.2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El cáncer de ovario epitelial presenta una elevada mortalidad debido, principalmente, a su diagnóstico en fases avanzadas. En los últimos años se ha desarrollado una nueva modalidad de tratamiento que asocia la cirugía de citorreducción con la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria, lográndose una mejoría pronóstica. Este estudio pretende confirmar la elevada supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario tratadas con citorreducción y HIPEC, así como la baja morbimortalidad asociada a este procedimiento.

3.2.1. Primarios

Analizar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) de la muestra, definidas como el tiempo desde la intervención hasta la recidiva (clínica, analítica o radiológica), o hasta el fallecimiento, respectivamente.

3.2.2. Secundarios

- Analizar el efecto de las distintas variables sobre la SG y la SLE.
- Analizar la morbimortalidad postoperatoria de las pacientes de la muestra

3.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

3.3.1. Variables preoperatorias

- Edad: en el momento de la cirugía, expresada en años.
- Índice de masa corporal: expresada en kg/m².
- Comorbilidad preoperatoria
- Enfermedad oncológica actual: fecha de diagnóstico, histología del tumor tras citorreducción, clasificación TNM-FIGO, grado histológico y mutaciones genéticas asociadas.
- Régimen de tratamiento quimioterápico neoadyuvante, definidos por el servicio de Oncología Médica.
- Estado funcional medido por la escala PS - ECOG
- Índice de riesgo ASA
- Niveles del marcador CA125 al diagnóstico
- Niveles de CA125 preoperatorio tras neoadyuvancia: tomándose el último valor determinado inmediatamente previo a la intervención.

Tabla 3.1: Escala del *Performance Status (PS)* del *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*

PS -ECOG	Condición
0	Asintomático, actividad normal
1	Sintomático, puede deambular
2	Encamado < 50% del día, asistencia mínima
3	Encamado > 50% del día, asistencia notable
4	Encamado todo el día, gravemente limitado
5	Fallecido

Tabla 3.2: Índice de riesgo anestésico ASA

ASA	Definición
I	Paciente sano
II	Paciente con enfermedad sistémica leve sin limitaciones funcionales
III	Paciente con enfermedad sistémica grave con limitaciones funcionales pero no es incapacitante
IV	Paciente con enfermedad sistémica grave incapacitante que es una amenaza constante para la vida

3.3.2. Variables intraoperatorias

- Fecha de la cirugía
- Características de la intervención: El protocolo estándar se basa en el descrito por Sugarbaker. Previa cateterización ureteral por parte del servicio de Urología, y con la paciente en posición de litotomía modificada, se procede a la realización de una laparotomía xifo-pubiana y colocación de retractor Thompson (Thompson Surgical Instruments Inc., Traverse City, Michigan), necesario para una exploración adecuada de toda la cavidad abdominal y una correcta determinación del ICP. La extensión de la citorreducción incluye la realización de una peritonectomía abdomino-pélvica junto con histerectomía y doble anexectomía, omentectomía, apendicectomía y colecistectomía, asociada, si era preciso, a otros procedimientos, con el objetivo de lograr una resección tumoral completa. Las anastomosis se realizaron tras la administración de la quimioterapia hipertérmica, con exteriorización de los cabos
- Índice de carcinomatosis peritoneal (ICP)
- Grado de citorreducción (*CC-score*): Debido a que en múltiples ocasiones el índice de citorreducción no estaba registrado específicamente en el protocolo quirúrgico, los valores de esta variable se han inferido en función de la

descripción realizada de la intervención. Se han agrupado los pacientes en dos bloques: CC-0/1, que incluye las resecciones con residuo < 2.5 mm, y CC-2/3, siendo las citorreducciones incompletas o subóptimas. Los grados de citorreducción 2 ó 3 fueron considerados como recidiva inmediata y, por tanto, no se incluyeron en el análisis de la supervivencia libre de enfermedad.

- Tiempo operatorio: tomado desde el momento en el que se realiza la incisión cutánea hasta el cierre de la pared abdominal.
- Tipo de quimioterápico intraperitoneal utilizado: A lo largo del período de estudio se emplearon diferentes regímenes de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, indicados en todos los casos por el servicio de Oncología de este hospital. La decisión de utilizar uno u otro tratamiento se basó en la sospecha diagnóstica preoperatoria, las resistencias a tratamientos neoadyuvantes o a las reacciones alérgicas presentadas por las pacientes (ver tabla 3.3). Para la administración de la HIPEC se utilizó la técnica de coliseo.

Tabla 3.3: Protocolos de HIPEC empleados a lo largo del estudio

Fármacos (dosis)
<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel (60-100 mg/m²) • Cisplatino (50 mg/m²) + Paclitaxel (60-100 mg/m²) • Mitomicina C (10-12 mg/m²) + Cisplatino (50 mg/m²) • Cisplatino (50 mg/m²) • Adriamicina (15 mg/m²) + Cisplatino (50 mg/m²) • 5-Fluoracilo (1000 mg/m²)

3.3.3. Variables postoperatorias

- Complicaciones postoperatorias: según la clasificación de Clavien-Dindo (ver tabla 3.5) e incluyendo aquellas acaecidas 90 días tras la cirugía. Los grados de insuficiencia renal se

establecerán según la clasificación de AKIN (Acute Kidney Injury Network) (ver tabla 3.4). Debido a las características del protocolo empelado en la unidad, no se incluyen las complicaciones hematológicas potencialmente secundarias al empleo de la quimioterapia intraperitoneal.

Tabla 3.4: Clasificación AKIN para el daño renal agudo [371]

Grado	Definición
Grado 1	Incremento ≥ 1.5 veces la creatinina sérica o 0.3 mg/dL de su nivel basal
Grado 2	Incremento ≥ 2 veces la creatinina sérica
Grado 3	Incremento de ≥ 3 veces la creatinina sérica o creatinina ≥ 4 mg/dL con un incremento agudo de más de 0.5 mg/dL

- Tiempo de ingreso en UCI
- Tiempo de estancia postoperatoria
- Respuesta patológica tras tratamiento neoadyuvante: completa o incompleta. La presencia de enfermedad microscópica residual se clasificó como respuesta incompleta. Para el análisis de esta variable no se incluyeron las pacientes que, debido a la extensión tumoral evidenciada en el momento de la intervención, no se hubiesen recogido muestras en la intervención que permitiesen su análisis histológico.
- Nivel de CA125 postoperatorio: siendo la primera determinación de este marcador tras la intervención, y siempre previo al inicio de la quimioterapia adyuvante, de ser el caso.

3.3.4. Variables de seguimiento y supervivencia

- Recidiva: bioquímica, clínica o radiológica. Se recoge la localización de la recidiva (locorregional o a distancia) y el tiempo libre de enfermedad, expresado en meses.
- Estadío final: si la paciente ha fallecido o no, a la fecha de finalización del estudio (31 de diciembre de 2016)

- **Mortalidad:** definido como el período de tiempo comprendido entre el día de la intervención y el fallecimiento (en caso de haberse producido) o el último día de seguimiento, expresado en meses.

Tabla 3.5: Clasificación Clavien-Dindo [372]

Grado	Definición	
Grado I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o radiológico. Permitidos antieméticos, antipiréticos, analgesia, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Además se incluyen las heridas abiertas a pie de cama.	
Grado II	Necesidad de tratamiento farmacológico diferente al permitido en el grado I. Se incluyen la transfusión sanguínea y la nutrición parenteral total	
Grado III	Necesidad de tratamiento quirúrgico, endoscópico o de radiología intervencionista	
	Grado IIIa	Intervención sin anestesia general
	Grado IIIb	Intervención con anestesia general
Grado IV	Complicaciones que ponen en peligro la vida (incluidas complicaciones cerebrovasculares*) que requieren ingreso en UCI	
	Grado IVa	Disfunción de un órgano (incluido diálisis)
	Grado IVb	Disfunción multiorgánica
Grado V	Fallecimiento del paciente	
* Incluye ictus isquémico o hemorrágico y hemorragia subaracnoidea, pero excluye los accidentes isquémicos transitorios.		

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas. Las variables cuantitativas se han expresado mediante el cálculo de medias, medianas, desviación estándar y rango. Las variables cualitativas se han descrito con porcentajes y sus respectivos intervalos de confianza.

La asociación entre variables cualitativas se contrastó mediante el estadístico Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, cuando alguna frecuencia esperada fue ≤ 5 . La asociación entre variables cuantitativas se calculó mediante coeficientes de correlación lineal de Pearson (prueba paramétrica) o correlación de Spearman (prueba no paramétrica), según correspondió.

Las diferencias entre variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba T-student o ANOVA para grupos independientes. Si, tras realizar la prueba de Kolmogórov-Smirnov, la condición de normalidad no se verifica, se utilizaron las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, según procediera.

El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de estimación de Kaplan-Meier. La comparación de las curvas de supervivencia entre grupos se realizó a través de la prueba de rangos logarítmicos (test de log-rank). Con el fin de identificar los factores que influyeron en la SG y SLE, se utilizaron modelos univariado y multivariado de regresión de Cox.

Los valores de $p \leq 0.05$ se definieron como estadísticamente significativos.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico IBM® SPSS® Statics (Versión 21).

4. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 162 pacientes, entre agosto de 2000 y diciembre de 2015. El seguimiento del estudio fue cerrado para su análisis estadístico el 31 de diciembre de 2016, con una mediana de seguimiento de 36 ± 34.4 meses (2–196 meses).

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

4.1.1. Características de la muestra

La edad media de de las pacientes fue de 57 años y la mediana de 58.5 ± 10.5 años (20–76 años).

El 27.8% (n=45) tenían un IMC dentro de los valores normales (18.5–24.9 kg/m²), mientras que el 70.4% estaba en situación de sobrepeso u obesidad. La media de IMC fue de 28.23 ± 5.2 kg/m² (17.8–48 kg/m²). Excluyendo la obesidad, aproximadamente el 48% de las pacientes presentaban una o más comorbilidades asociadas, destacando un mayor número en aquellas con obesidad o sobrepeso, 66% y 47.5% respectivamente, frente a pacientes normo o infrapeso, 31.1% y 33.3% respectivamente.

En la tabla 4.1 se resumen las características de la muestra.

En 21 pacientes se encontraron mutaciones genéticas, siendo las más frecuentes las tipo BRCA 1 ó 2.

Tabla 4.1: Características clínicas de las pacientes incluidas e histología tumoral

	n	%
Edad (años)		
< 57	71	43.8
≥ 57	91	56.2
Índice de Masa Corporal (IMC)		
Infrapeso (< 18.5)	3	1.9
Normopeso (18.5 - 24.9)	44	27.2
Sobrepeso (25 - 29.9)	61	37.7
Obesidad (≥ 30)	54	33.3
Otras comorbilidades		
No	83	51.2
1 patología	53	32.7
2 patologías	23	14.2
≥ 3 patologías	3	1.9
PS - ECOG		
0	58	35.8
1	98	60.5
2	6	3.7
3	0	0
ASA		
I	6	3.7
II	17	10.5
III	81	50
IV	4	2.5
No conocido	54	33.3

	n	%
Tipo Histológico		
Carcinoma seroso	108	66.7
Carcinoma (no filiado)	19	11.7
Carcinoma endometriode	12	7.4
Carcinoma células claras	6	3.7
Tumor mucinoso borderline	6	3.7
Carcinoma mucinoso	4	2.5
Tumor seroso borderline	4	2.5
Carcinosarcoma	2	1.2
Tumor mucinoso	1	0.6
Estadio (FIGO)		
No determinado	1	0.6
I	4	2.5
II	4	2.5
III	135	83.3
IV	18	11.1
Grado Diferenciación		
Indeterminado (GX)	62	38.3
Borderline (GB)	10	6.2
Bien diferenciado (G1)	10	6.2
Moderadamente diferenciado (G2)	12	7.4
Pobremente diferenciado (G3)	65	40.1
Indiferenciado (G4)	3	1.9

RESULTADOS

De las 162 pacientes intervenidas, se realizó cirugía de citorreducción inicial en 7 pacientes (4.32%), cirugía de intervalo en 89 (54.94%), cirugía secundaria en 13 (8.02%) y cirugía de consolidación en 53 (32.71%).

De las 66 pacientes a las que se les realizó una cirugía de citorreducción previa, los procedimientos llevados a cabo se resumen en la tabla 4.2.

Tabla 4.2: Procedimientos quirúrgicos realizados en la primera CRS

Procedimiento	n
Aparato Genital	
Histerectomía + anexectomía bilateral	41
Histerectomía + anexectomía unilateral	3
Anexectomía bilateral	8
Anexectomía unilateral	12
Apendicectomía	32
Colecistectomía	2
Omentectomía	35
Resecciones colónicas	
Hemicolectomía derecha	1
Resección anterior	5
Resección intestinal	2
Linfadenectomía locorregional	
Completa	10
Incompleta	6

En total, 142 mujeres (87.65%) recibieron quimioterapia previa a la cirugía de CRS + HIPEC. De ellas, 139 (97.89%) fueron tratados con carboplatino asociado a paclitaxel, con una media de 5.86 ciclos administrados (2–12 ciclos), mientras que las 3 restantes fueron tratadas con 3 ciclos de cisplatino y paclitaxel (1 paciente), carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y, a continuación,

carboplatino durante 3 ciclos debido a alergia a taxanos (1 paciente), o bien carboplatino y paclitaxel durante 5 ciclos siendo modificado por progresión de enfermedad a doxorubicina liposomal pegilada (DLP) durante 2 ciclos y, posteriormente, a ciclofosfamida durante 5 ciclos (1 paciente)

4.1.2. Características de la intervención y HIPEC

Se consiguió una citorreducción óptima (CC-0/1) en 148 pacientes (91.36%). En la tabla 4.3 se resumen los procedimientos realizados. Se realizaron un total de 9 resecciones hepáticas en pacientes estadio IV, siendo en todos los casos hepatectomías menores, incluyendo 6 metastasectomías (3.6%) y 3 (1.8%) segmentectomías.

El cálculo del ICP se realizó intraoperatoriamente, con una mediana de 7.0 (0–37). El 74.7% (n=121) de las pacientes tenían un ICP < 15.

La mediana de duración de la intervención es de 329 ± 109.8 minutos (50–764 minutos).

El 94.4% de las pacientes (n=153) recibieron tratamiento quimioterápico intraperitoneal hipertérmico, y en más del 70% de los casos el régimen más utilizado fue el cisplatino asociado a paclitaxel, que comenzó a utilizarse en el año 2007. Previamente el fármaco más empleado era el paclitaxel intraperitoneal en monoterapia.

La mediana de tiempo de ingreso en unidad de cuidados intensivos fue de 2 días (0–18 días) y el tiempo medio de ingreso tras la intervención fue de 17.23 días, con una mediana de 14 días (8–105 días).

Recibieron tratamiento adyuvante 97 pacientes (59.88%), con una mediana de 29 días desde el alta hasta el inicio de quimioterapia (6–99 días), siendo el fármaco más empleado el carboplatino asociado a paclitaxel, en más del 95% de los casos, con una media 3 ciclos.

RESULTADOS

Tabla 4.3: Procedimientos de citorreducción realizados y quimioterápico empleados en régimen de HIPEC

Procedimiento	n	%
Peritonectomía abdómino-pélvica + omentectomía	153	94.4
Colecistectomía	141	87
Aparato genital	107	66.1
Apendicectomía	103	63.6
Peritoneo diafragmático derecho	51	31.5
Resección cólica	39	24.1
Anastomosis ileocólica	6	3.7
Anastomosis colocolica	1	0.6
Ileostomía	2	1.2
Colostomía	27	16.7
Esplenectomía	35	21.6
Peritoneo diafragmático izquierdo	29	17.9
Glisonectomía	9	5.6
Resección hepática	9	5.6
Resección de diafragma	8	4.9
Resección ureteral y reimplante vesical	5	3.1
Gastrectomía (subtotal)	4	2.5
Pancreatectomía distal	4	2.5
Resección intestino delgado	2	1.2
Resección de pared abdominal	1	0.6
Nefrectomía	1	0.6
Linfadenectomía	32	19.75
Quimioterápico en HIPEC		
Cisplatino - Paclitaxel	121	79.1
Paclitaxel	22	14.4
Mitomicina C + Cisplatino	6	4.0
Cisplatino	2	1.3
Adriamicina + Cisplatino	1	0.6
5-Fluoracilo	1	0.6

4.1.3. Tipos de Recidivas

En 14 de las pacientes intervenidas no se consiguió realizar una cirugía de citorreducción completa u óptima. De las 148 pacientes restantes, 95 (64.19 %) presentaron recidiva de la enfermedad, siendo la nivel locorregional la localización más frecuente.

En 11 pacientes la recidiva se manifestó como metástasis a distancia exclusivamente. Dos de ellas presentaron afectación hepática, realizándose cirugía de rescate en uno de los casos, en 5 pacientes aparecieron lesiones cerebrales, tratándose todas ellas con radioterapia craneal, 3 tuvieron metástasis pleurales, recibiendo tratamiento quimioterápico, y una paciente fue diagnosticada de metástasis esplénica, procediéndose a la realización de la esplenectomía de forma programada.

En 16 pacientes la recidiva asoció afectación locorregional y sistémica, iniciándose tratamiento quimioterápico sistémico en todos los casos, excepto en una mujer con metástasis esplénica y ganglionar locorregional en la que se decidió intervención quirúrgica de rescate.

En los 68 casos en los que se evidenció recidiva exclusivamente locorregional, tan sólo en 10 pacientes se consideró la cirugía de citorreducción como primera opción de tratamiento, interviniéndose 7 de ellas en esta unidad (ver tabla 4.4). De las 58 restantes, 53 recibieron quimioterapia sistémica y 5 iniciaron tratamiento paliativo por mal estado clínico.

Una paciente fue reintervenida en la UTR debido a recidiva de enfermedad después de una respuesta completa al tratamiento quimioterápico sistémico iniciado tras la recidiva de la primera cirugía de citorreducción + HIPEC. En dicha intervención se evidenció afectación peritoneal masiva sólo pudiendo realizarse toma de muestras. La paciente falleció al 18º día de postoperatorio debido a una sepsis secundaria a una fistula intestinal.

RESULTADOS

Tabla 4.4: Pacientes con recidivas: localización y reintervención

Paciente	Lugar Recidiva	Tipo Cirugía	Lugar	HIPEC
1	Hígado	Metastasectomía s. VI	UTR	No
2	1º Peritoneo pélvico + mesenterio	Exéresis nódulo pélvico + granuloma mesentérico	UTR	Sí
	2º Intestino delgado	Resección intestinal	UTR	No
3	Colon izquierdo + peritoneo saco menor	Hemicolectomía izquierda + resección implantes + colostomía	UTR	Sí
4	Cápsula esplénica	Esplenectomía	UTR	No
5	Bazo	Esplenectomía	HO	No
6	Peritoneo pélvico	Exéresis de lesión	UTR	No
7	Ganglios interaortocava	Linfadenectomía	HO	No
8	Cápsula esplénica	Esplenectomía	UTR	No
9	Peritoneo espacio supramesocólico	Esplenectomía + peritonectomía diafragmática + resección parcial diafragma	HO	No
10	Colon derecho + pared abdominal + bazo	Hemicolectomía derecha + esplenectomía + resección gástrica atípica + resección pared abdominal	UTR	No
11	Ganglios interaortocava	Linfadenectomía	HO	No
12	Peritoneo parietal y visceral (multifocal)	Biopsias	HO	No
13	Hígado + peritoneo diafragmático derecho	Exéresis implantes + metastasectomía	HO	No
14*	Peritoneo parietal y visceral (multifocal)	Biopsias	UTR	No

HO = Hospital de origen; UTR = Unidad de Transplante Abdominal. * Paciente con recidiva tras respuesta completa a quimioterapia sistémica.

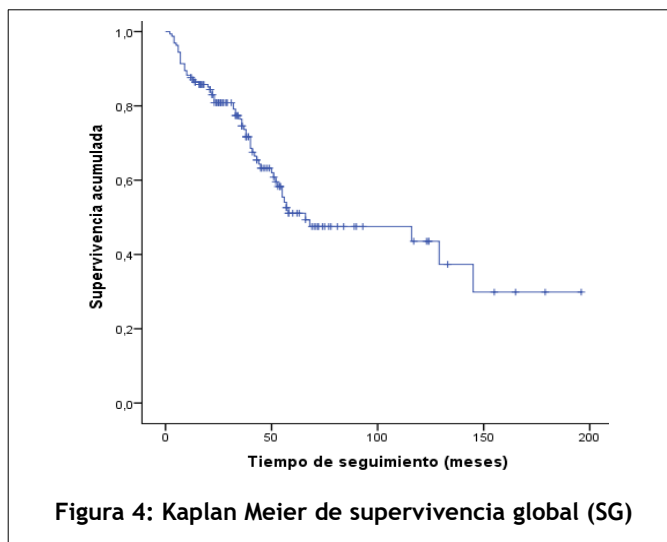
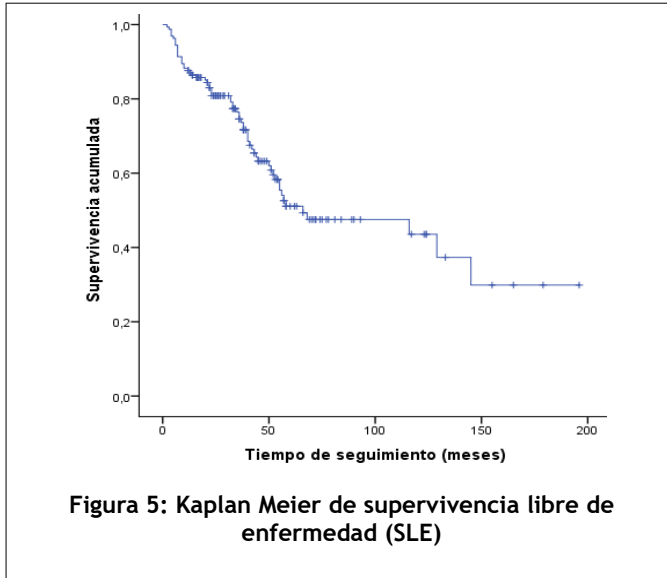
En otra paciente se realizaron dos cirugías de citorreducción por recidiva de enfermedad. En la primera intervención se realizó exéresis de una tumoración en mesenterio (estudio anátomo-patológico negativo para malignidad) y resección de implantes en región pélvica, compatibles con carcinoma de tipo ovárico. Posteriormente, tras una nueva recidiva, se decidió reintervención evidenciándose afectación multifocal de intestino delgado y mesenterio, practicándose tres resecciones intestinales. Sólo en la primera de estas cirugías de rescate se decidió administración de HIPEC.

4.2. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

En el momento de la finalización del estudio, de las 162 pacientes intervenidas, 50 (30.86%) se encontraban vivas y sin enfermedad, 50 (30.86%) estaban vivas con enfermedad, 60 (37.04%) fallecieron por causas relacionadas con su proceso tumoral y 2 (1.24%) fallecieron por otras causas no relacionadas con la neoplasia a estudio.

La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 17 meses (IC95% 12.77–21.23), con una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años de 64.2%, 38.6% y 35.1%, respectivamente.

La mediana de supervivencia global se encuentra en 66 meses (13.234 – 118.766), con una supervivencia global a 1, 3 y 5 años de 87.7%, 74.6% y 51.1%, respectivamente.



4.3. ANÁLISIS DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

Se objetivó en el estudio de las piezas de resección una respuesta patológica completa tras tratamiento neoadyuvante en 31 casos (21.8%).

Las mujeres con RPC presentaron una menor recidiva, con una mediana de SLE de 122 meses, frente a los 14 meses en aquellos casos sin RPC ($p < 0.001$). Se halló una probabilidad de recidiva del 41,9% en pacientes con RPC, frente al 76.2% de mujeres con enfermedad residual, con resultados estadísticamente significativos (HR = 2.84 [IC95% 1.54–5.24]). La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años resultó de 77.4%, 63.7% y 59.5% respectivamente en pacientes sin enfermedad microscópica residual, frente a 58.4%, 25.9% y 22% respectivamente, de aquellas con enfermedad en el análisis anatomopatológico.

En el análisis bivariado se objetiva que las pacientes con RPC tienen mejor pronóstico que aquellas sin respuesta, presentando estas últimas una mediana de supervivencia de 56 meses, mientras que el valor de esta mediana en pacientes con RPC no se ha alcanzado durante el tiempo de seguimiento. La tasa de supervivencia a 1, 3 y 5 años es de 100%, 95.7% y 79.7% respectivamente, en mujeres con RPC, mientras que en mujeres con enfermedad residual, estas tasas resultaron de 88.8%, 74.7% y 44.8%, respectivamente (HR = 3.73; IC95% 1.47–9.44, $p < 0.001$).

Además, se aprecia que las pacientes en las que se realizó cirugía de consolidación presentaron más frecuentemente respuesta patológica completa frente a aquellas en las que se realizó cirugía de intervalo (16.1% vs. 33.3%, $p = 0.019$).

RESULTADOS

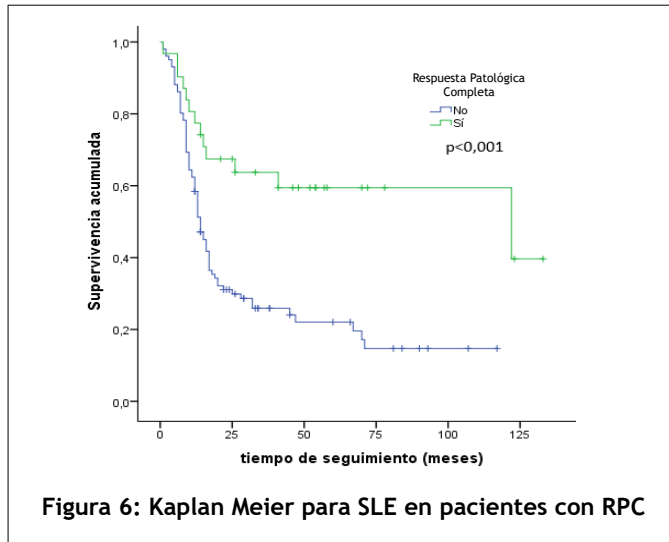


Figura 6: Kaplan Meier para SLE en pacientes con RPC

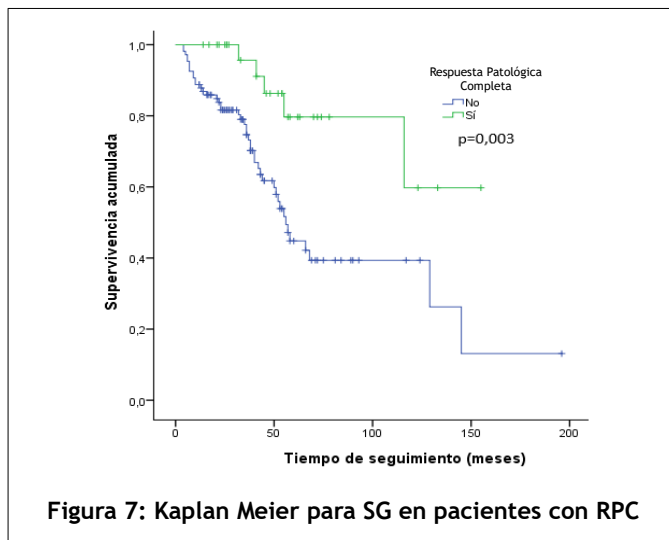


Figura 7: Kaplan Meier para SG en pacientes con RPC

4.4. ANÁLISIS DEL ÍNDICE DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL

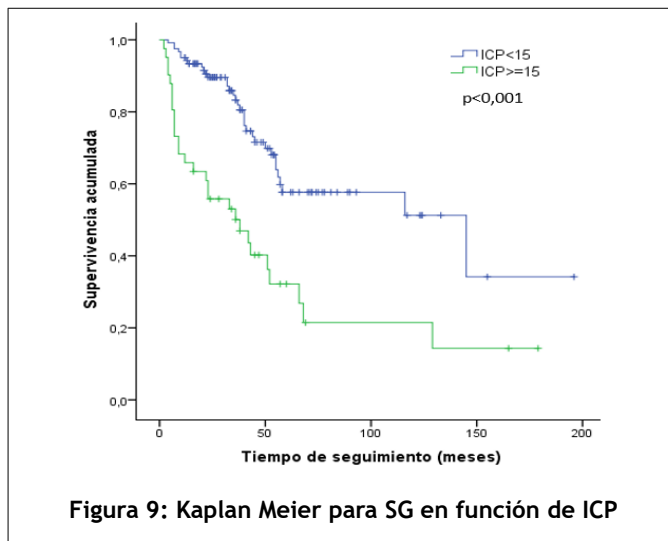
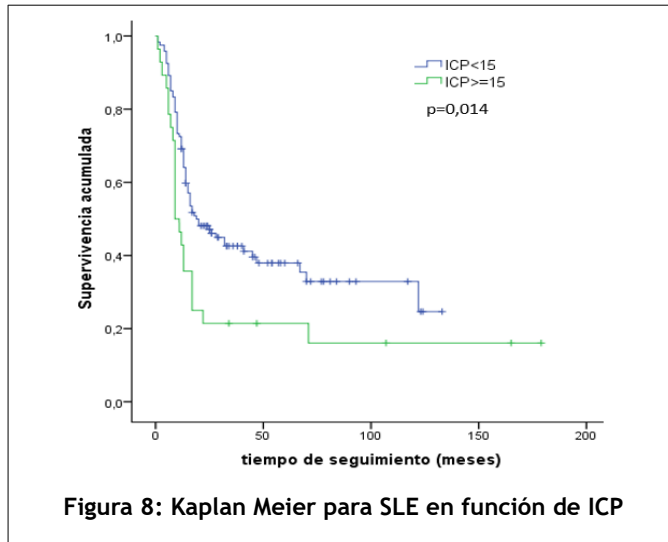
De las 162 pacientes intervenidas, 121 (74.7%) presentaban un ICP < 15. Se observó que aquellas mujeres con un ICP por debajo de este valor, tenían una SLE mayor (mediana SLE = 19 meses *vs.* 9 meses [$p = 0.014$]), con una SLE a 1, 3 y 5 años de 69.2%, 42.6% y 37.9% *vs.* 42.9%, 21.4% y 21.4%, respectivamente, en función de si presentaban ICP < 15 ó ≥ 15 .

También se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en cuanto a la mortalidad con respecto a las pacientes con ICP < ó ≥ 15 , con tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años de 95%, 83.2% y 57.7% *vs.* 65.9%, 50.1% y 32.2%, respectivamente. La mediana de supervivencia global de 145 meses frente a 38 meses, para valores de ICP < ó ≥ 15 , respectivamente.

El índice de carcinomatosis peritoneal se identificó como un predictor de recidiva y exitus, ya que, por cada unidad que se incrementa dicho índice, la probabilidad de recidiva aumenta un 4,8% (HR = 1.05 [IC95% 1.02–1.08]) y la probabilidad de fallecimiento aumenta un 8% (HR = 1.08 [IC95% 1.05–1.11])

De las 148 pacientes en las que se consiguió realizar citorreducción CC0/1, 120 presentaban un ICP < 15, por lo que este valor del ICP también se relacionó con la probabilidad de citorreducción óptima, apreciándose un mayor riesgo de citorreducción incompleta en pacientes con ICP ≥ 15 (0.8% *vs.* 31.7%, $p < 0.001$).

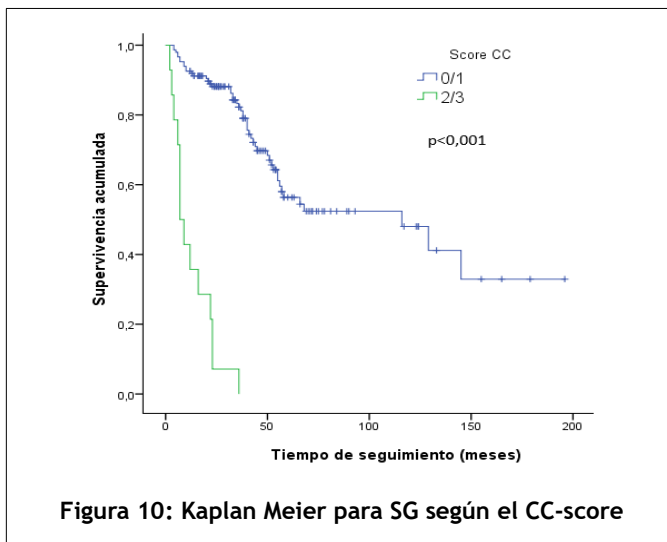
RESULTADOS



4.5. ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LA CITORREDUCCIÓN

Se realizó cirugía de citorreducción óptima en 148 pacientes (91.36%). El 100% de las pacientes con CC2/3 fallecen, frente al 67,6% de las mujeres clasificadas en grado 0 ó 1, apreciándose que el hecho de presentar una citorreducción subóptima incrementa la probabilidad de exitus de forma significativa (HR = 14,5 [IC95% 7.24–29.09]).

La mediana de supervivencia global en pacientes con CC0/1 resultó de 116 meses, con una tasa de supervivencia a 1, 3 y 5 años de 92.6%, 82.2% y 56.4% respectivamente, mientras que en aquellas con CC2/3 la mediana de supervivencia fue de 7 meses, siendo la tasa de supervivencia a 1, 3 y 5 años de 35.7%, 0% y 0%, respectivamente.



4.6. ANÁLISIS DEL MOMENTO DE LA INTERVENCIÓN

Se ha visto una diferencia estadísticamente significativa en relación a la mortalidad global entre los distintos tipos de tratamientos, evidenciándose una supervivencia mayor en aquellas pacientes a las que se le realiza una cirugía de consolidación. De forma similar ocurre con la SLE, en la que se puede apreciar una menor probabilidad de recidiva en pacientes sometidos a cirugía de CRS secundaria.

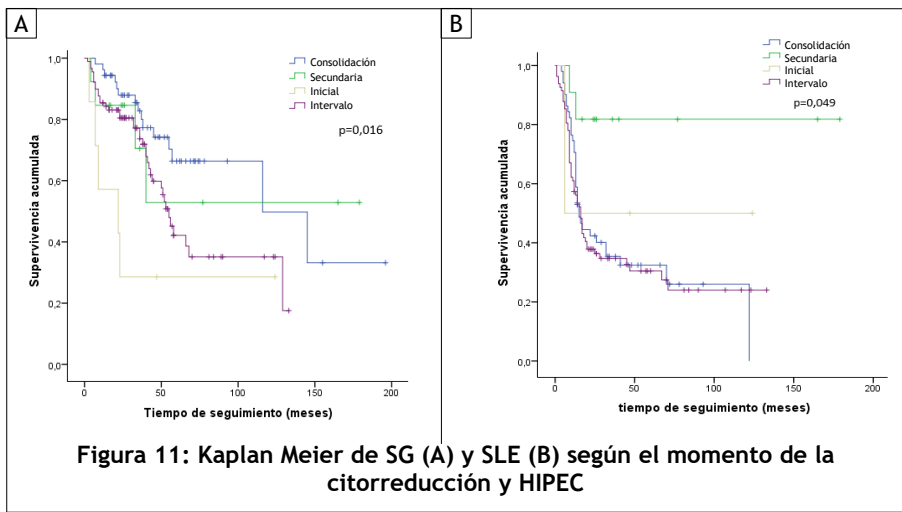


Figura 11: Kaplan Meier de SG (A) y SLE (B) según el momento de la citorreducción y HIPEC

Tabla 4.5: ICP, SG y SLE según el momento de la intervención

TIPO CRS	ICP (mediana)	CC0/1 (%)	SLE (años)			SG (años)		
			1	3	5	1	3	5
Consolidación	5	96.2	70.6	35.4	0	96.2	82.8	66.4
Secundaria	5	84.6	90.9	81.8	81.8	84.6	70.5	52.9
Inicial	16	57.1	50	50	50	57.1	28.6	28.6
Intervalo	8	92.1	57.3	34.7	30.5	85.4	73.7	42.1

Se aprecia que las pacientes con quimioterapia preoperatoria, bien tras cirugía de citorreducción previa o no, presentan tasas de citorreducción óptima mayores ($p = 0.021$), así como diferencias en los valores de ICP intraoperatorios, siendo significativamente menores en los subgrupos de consolidación y cirugía secundaria ($p = 0.004$).

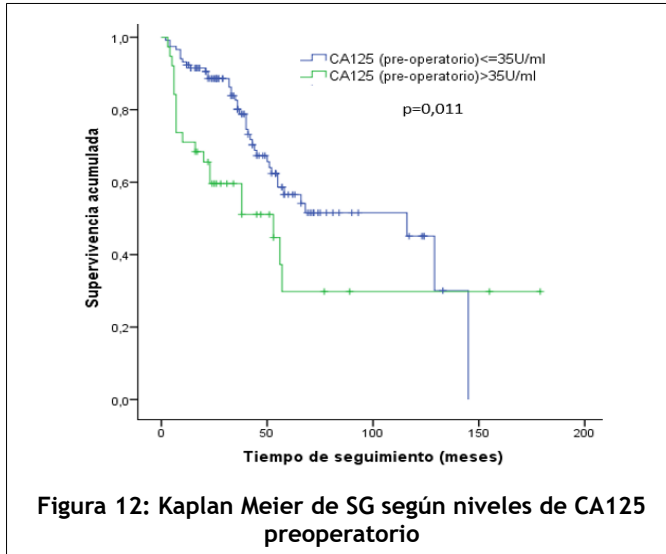
4.7. ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE CA125

4.7.1. CA125 preoperatorio

Los niveles de CA125 determinados previamente a la intervención quirúrgica se han relacionado de forma significativa con la supervivencia, presentando aquellas pacientes con valores por encima del límite alto de la normalidad 2 veces mayor probabilidad de exitus ($HR = 2.00$ [IC95% 1.16–3.45], $p = 0.011$). La tasa de supervivencia a 1, 3 y 5 años en pacientes con CA125 preoperatorio en valores normales fue de 92.4%, 80.1% y 56.6% respectivamente, mientras que en pacientes con valores elevados fue de 71.1%, 59.6%, 29.8%, respectivamente.

Se ha objetivado que las pacientes con valores elevados de CA125 preoperatorio tienen 1.2 veces mayor riesgo de recidiva ($HR = 1.29$ [IC95% 0.79–2.08], $p = 0.296$), pero estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Además, los valores de CA125 preoperatorios se han identificado como factores predictores de citorreducción incompleta. Aplicando un modelo de regresión logística, se comprueba que por cada unidad que aumente el nivel de CA125 preoperatorio, la probabilidad de citorreducción incompleta se incrementa 1.006 veces ($p = 0.004$).



4.7.2. Porcentaje de descenso CA125 pre/postneoadyuvancia

El porcentaje de descenso del CA125 tras la neoadyuvancia se ha identificado como un factor predictor de citorreducción óptima. Aquellas pacientes con porcentajes de descenso $\geq 80\%$ presentaban una tasa de citorreducción óptima del 96%, mientras que la tasa de citorreducción óptima cuando el descenso era $< 80\%$ no superaba el 75% de los casos. ($p < 0.001$).

De la misma forma, se ha evaluado el factor predictor de RPC del porcentaje de descenso de CA125 pre y post QTNA, sin evidenciarse diferencias significativas entre las pacientes con descensos $\geq 80\%$ frente a aquellas que presentaban porcentajes menores ($p=0.09$). Se halló que el 20.7% de las mujeres con descensos $\geq 80\%$ presentarán RPC, mientras que en el 40% de las pacientes con descensos $< 80\%$ no se hallará enfermedad residual microscópica en el análisis

histológico. Sin embargo, sí se puede apreciar que el 77.4% de las pacientes con RPC presentan un porcentaje de descenso $\geq 80\%$.

Las variaciones en los niveles de CA125 tras neoadyuvancia no se han relacionado con el valor del ICP intraoperatorio ($p = 0.529$).

4.7.3. CA125 postoperatorio

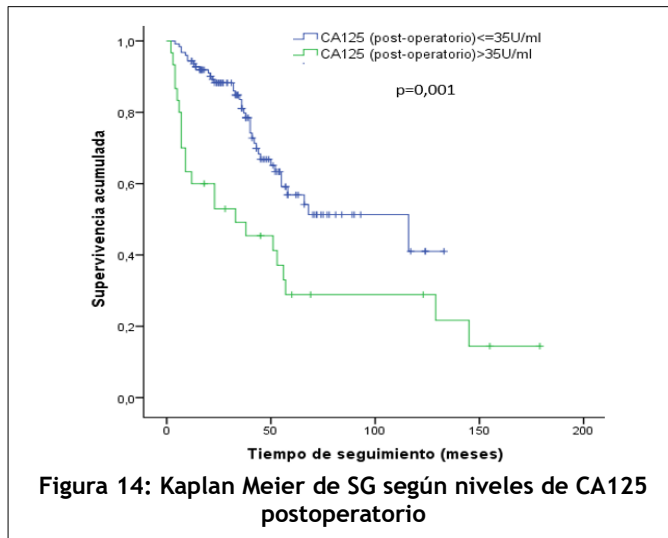
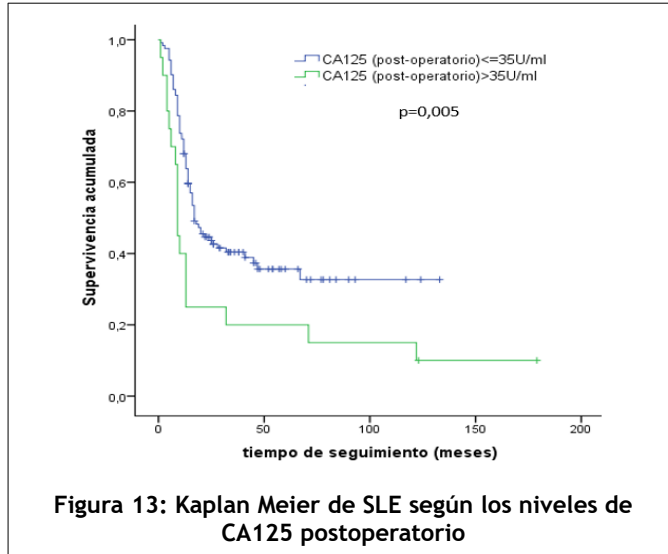
Las pacientes con niveles de CA125 postoperatorio por encima del límite alto de la normalidad presentan una mayor mortalidad, con tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años de 60%, 49.2% y 28.9% respectivamente, mientras que aquellas con valores ≤ 35 U/mL tienen una tasa de supervivencia global a 1, 3 y 5 años de 94.4%, 81.1% y 56.8%, respectivamente ($HR = 2.42$ [IC95% 1.41–4.18], $p = 0.001$).

Igualmente, el riesgo de recidiva fue mayor en pacientes con CA125 postoperatorio > 35 U/mL, con resultados estadísticamente significativos. Estas pacientes presentan 2 veces mayor riesgo de recidiva ($HR = 2.05$ [IC95% 1.21–3.47, $p = 0.005$], y casi 3 veces mayor riesgo de recidiva precoz (< 6 meses) comparado con aquellas que presentan niveles de CA125 dentro de límites normales ($RR 2.93$ [IC95% 1.05 – 8.19]). Se hallaron tasas de SLE a 1, 3 y 5 años de 68%, 40.4% y 35.6%, respectivamente, para aquellas pacientes con CA125 ≤ 35 U/mL, y de 40%, 20% y 20%, respectivamente, para los casos con CA125 > 35 U/mL.

4.7.4. Porcentaje de descenso CA125 pre/postoperatorio

Las variaciones de CA125 postoperatorio con respecto al preoperatorio se han relacionado con la SLE, ya que aquellas pacientes que presentan un descenso $\geq 80\%$ tienen una SLE mayor, con medianas de supervivencia de 45 meses, comparado con 15 meses y 13 meses de aquellas pacientes en las que la reducción fue $< 50\%$ o entre 50–80% respectivamente ($p = 0.038$), hallándose una $HR = 1.95$ (IC95% 0.84–4.49, $p = 0.118$) y una $HR = 3.26$ (IC95% 1.23–8.61, $p = 0.017$) para descensos $< 50\%$ y entre el 50–80%, respectivamente.

RESULTADOS



4.8. ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

En la tabla 4.6 se recogen las complicaciones presentadas por los pacientes objeto de estudio. 16 de ellas (10%) presentaron complicaciones clasificadas como Clavien-Dindo III-IV, de las cuales 9 fueron reintervenidas debido a: sangrado postoperatorio (4 pacientes), absceso intraabdominal asociado a oclusión de intestino delgado por hernia paraestomal encarcerada (1 paciente), obstrucción intestinal por adherencias (1 paciente), fístula intestinal (2 pacientes), fístula entero-vaginal (1 paciente), fístula urinaria (1 paciente) e infección de reservorio (1 paciente) (ver tabla 4.7)

Se ha estudiado el efecto de las complicaciones postoperatorias en la recidiva de la enfermedad, apreciándose un aumento en las recidivas en aquellas pacientes con complicaciones \geq III de la clasificación de Clavien-Dindo, pero esta asociación no es significativa (HR = 1.32 [IC95% 0.68–2.57], $p = 0.402$).

No obstante, la presencia de complicaciones grado III-IV, incrementa significativamente el riesgo de exitus ($p = 0.002$). Es decir, un 68,8% de las mujeres en categoría \geq III fallecen al final del seguimiento, frente a un 35,8% de las pacientes con complicaciones grado I/II. Se evidencia una supervivencia a 1, 3 y 5 años del 90.8%, 79.4% y 52.9% en pacientes con complicaciones grado I o II, frente a 75%, 53.6% y 21.4% en aquellas con complicaciones grado III-IV.

La edad, el uso de QTNA, el CC-score o el tipo de HIPEC no se relacionaron con un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias graves. Sin embargo, en aquellas pacientes con ICP ≥ 15 se apreció una mayor probabilidad de presentar complicaciones graves (27.3% vs. 7.6%, $p = 0.012$).

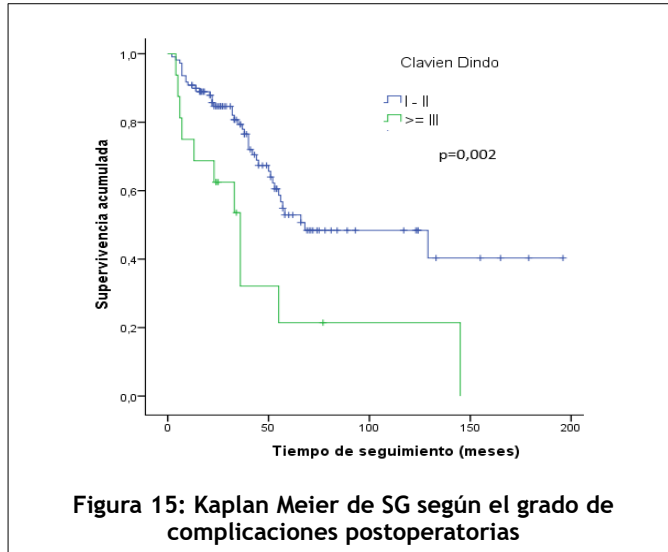
RESULTADOS

Tabla 4.6: Complicaciones de CRS + HIPEC

Complicación	n	%
Infección herida quirúrgica	25	15.4
Fiebre sin foco	22	13.6
Insuficiencia renal aguda	21	13
Grado I	5	3.1
Grado II	11	6.8
Grado III	5	3.1
Íleo reflejo	14	8.6
Derrame Pleural	11	6.8
Colección/absceso intraabdominal	9	5.6
Infección de catéter venoso central	7	4.3
Sangrado intraabdominal	4	2.5
Insuficiencia Respiratoria	4	2.5
Oclusión intestinal	3	1.9
Fístula intestinal	3	1.9
Fístula urinaria	2	1.2
Fibrilación Auricular	2	1.2
Neumonía	2	1.2
Sepsis	1	0.6
Eventos trombóticos	1	0.6
Pancreatitis	1	0.6
Diarrea infecciosa	1	0.6
Estenosis colostomía	1	0.6
Fístula enterovaginal	1	0.6
Hernia paraestomal encarcerada	1	0.6
Evisceración	1	0.6
Infección urinaria	1	0.6
CID	1	0.6
Exitus	0	0

Tabla 4.7: Pacientes con complicaciones grado III-IV de Clavien-Dindo y reintervenciones

	Complicación	Tratamiento	C-D
1	Insuficiencia renal grave	Ingreso UCI → hemofiltro	IVa
2	Absceso intraabdominal	Drenaje percutáneo	IIIa
3	Sangrado postoperatorio + Derrame pleural + insuficiencia respiratoria + CID	Reintervención + Ingreso en UCI	IVb
4	Derrame Pleural	Drenaje torácico	IIIa
5	Sangrado postoperatorio + insuficiencia renal aguda	Reintervención + hemofiltro	IVa
6	Fístula entero-vaginal	Reintervención	IIIb
7	Absceso intraabdominal + hernia paraestomal encarcerada	Reintervención	IIIb
8	Fístula intestinal + sepsis + sangrado postoperatorio + evisceración + infección reservorio	Reintervención (x3) (1) Sangrado postoperatorio (2) Fístula intestinal (3) Retirada de reservorio	IVb
9	Derrame pleural	Drenaje torácico	IIIa
10	Fístula intestinal	Reintervención	IIIb
11	Oclusión intestinal	Reintervención	IIIb
12	Neumonía + insuficiencia respiratoria + derrame pleural	Ingreso UCI	IVa
13	Insuficiencia respiratoria + derrame pleural	Ingreso UCI	IVa
14	Neumonía + insuficiencia respiratoria + derrame pleural	Ingreso UCI	IVa
15	Sangrado postoperatorio + insuficiencia renal + derrame pleural	Reintervención + Ingreso UCI	IVb
16	Fístula Urinaria	Reintervención	IIIb



4.9. OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

La edad se identificó como factor predictor de mortalidad, evidenciándose que las pacientes ≥ 57 años presentaban 1.82 veces mayor riesgo de fallecimiento que aquellas mujeres de menor edad (HR = 1.82 [IC95% 1.07–3.09], $p = 0.023$). Además, por cada año que aumenta la edad de las pacientes, el riesgo de exitus se incrementa 1.02 veces (HR = 1.02 [IC95% 0.99–1.04]), pero sin resultados significativos.

El IMC, el estado funcional (ECOG), el ASA, la presencia o ausencia de mutaciones, el tipo de HIPEC y el tiempo de inicio a quimioterapia adyuvante tras el alta resultaron significativos para mortalidad o recidiva.

4.10. ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se incluyeron para el análisis multivariado aquellas variables que en el análisis univariado asociaban un resultado estadísticamente significativo.

Se observó que la única variable predictora de recaída es la respuesta patológica completa (HR = 2.90 [IC95% 1.49–5.67], $p = 0.002$).

Se identificaron como factores que aumentaban la probabilidad de exitus la ausencia de respuesta patológica completa (HR = 3.42 [IC95% 1.01–11.58], $p = 0.048$) y el volumen tumoral residual, medido por el CC-score (HR = 6.99 [IC95% 2.01–24.26], $p = 0.002$). El momento en el que se realiza la citorreducción con HIPEC no ha resultado un factor pronóstico en este análisis.

Tabla 4.8: Análisis uni y multivariado de factores pronósticos para supervivencia libre de enfermedad (sólo para los resultados estadísticamente significativos)

	HR	p	HR	p
CA125 postoperatorio				
≤ 35	1	0.005		
> 35	2.05 (1.21-6.47)			
Respuesta patológica completa				
Sí	1	< 0.001	1	0.002
No	2.84 (1.54 - 5.24)		2.90 (1.49-5.67)	
ICP				
< 15	1	0.014		
≥ 15	1.77 (1.11 - 2.84)			
Timing				
Consolidación	1	0.049		
Inicial	0.70 (0.17-2.95)			
Intervalo	1.09 (0.72-1.66)			
Secundaria	0.19 (0.05-0.80)			

RESULTADOS

Tabla 4.9: Análisis uni y multivariado de factores pronósticos para supervivencia global (sólo para los resultados estadísticamente significativos)

	HR	p	HR	p
Edad				
< 57	1	0.027		
≥ 57	1.82 (1.07-3.09)			
CA125 preoperatorio				
≤ 35	1	0.011		
> 35	2.00 (1.16 - 3.45)			
CA125 postoperatorio				
≤ 35	1	0.001		
> 35	2.42 (1.41-4.18)			
ICP				
< 15	1	< 0.001		
≥ 15	3 (1.81 - 4.96)			
Timing				
Consolidación	1	0.016		
Inicial	4.31 (1.56-11.96)			
Intervalo	1.95 (1.07-3.57)			
Secundaria	1.22 (0.40-3.74)			
Respuesta patológica completa				
Sí	1	0.003	1	0.048
No	3.73 (1.48-9.44)		3.419 (1.01-11.58)	
CC-score				
CC0/1	1	< 0.001	1	0.002
CC2/3	14.52 (7.22-29.09)		6.99 (2.01-24.26)	
Clavien-Dindo				
I/II	1	0.002		
≥ III	2,71 (1,38-5,34)			

5. DISCUSIÓN

El cáncer de ovario es el 11º tumor más frecuente en mujeres pero la neoplasia ginecológica más letal [5], principalmente por su diagnóstico en fases tardías [42], con una supervivencia que se encuentra en torno al 30% a 5 años [7]. A pesar de la alta tasa de respuesta al tratamiento estándar, estas pacientes presentan una elevada frecuencia de recurrencia a nivel local, probablemente debido a la persistencia de células en la cavidad abdominal incluso en ausencia de tumor macroscópico [161].

El tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado consiste en la cirugía de citorreducción asociada a quimioterapia sistémica postoperatoria. Sin embargo, la existencia de la barrera peritoneoplasmática sumado al hecho de que la enfermedad se mantiene largo tiempo en la cavidad abdominal, hacen a este tipo de tumor un excelente candidato para un tratamiento quimioterápico locorregional asociado a un procedimiento quirúrgico agresivo, eliminando tanto la enfermedad microscópica como macroscópica [188].

La HIPEC nació con el objetivo de eliminar los problemas relacionados con los catéteres utilizados en la quimioterapia intraperitoneal postoperatoria sin renunciar a los beneficios de la administración local del fármaco [202].

Sin embargo, a pesar de los numerosos estudios, incluyendo ensayos clínicos y meta-análisis, que demuestran una menor mortalidad y recidiva en pacientes tratadas con CRS + HIPEC con respecto al tratamiento estándar, persiste un gran escepticismo sobre si la quimioterapia intraperitoneal realmente añade algún valor a la cirugía resectiva.

En nuestro estudio puede apreciarse que las pacientes sometidas a cirugía de citorreducción y HIPEC presentan una supervivencia mayor a la publicada en pacientes que reciben tratamiento con cirugía de citorreducción junto con quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante [5, 170], hallándose una tasa de supervivencia a 5 años que supera el 50%.

5.1. ESTADIO TUMORAL

El estadio tumoral al diagnóstico es uno de los factores pronósticos más importantes conocidos en el cáncer de ovario. Se ha visto que la supervivencia disminuye considerablemente a medida que aumenta el estadio, presentando una tasa de supervivencia a 5 años del 80–90% en fases iniciales, mientras que en enfermedad avanzada esta disminuye al 30% [5].

Dado que en nuestra muestra existen mujeres con EOC en distintos estadios de la enfermedad e, incluso, con tumores borderline y benignos, se analizó la SG y SLE en el subgrupo de pacientes con estadio III y IV, con el objetivo de conocer si la inclusión de casos sin diagnóstico de neoplasia avanzada afectó a los resultados obtenidos. Sin embargo, la mortalidad y la recidiva de este subgrupo fueron similares a los globales, con una mediana de SLE y SG de 16 meses y 66 meses, respectivamente.

Asimismo, se trató de averiguar si existían diferencias entre las pacientes con tumores en estadio III y IV, evidenciándose una mayor supervivencia en aquellas con estadio menor pero sin resultados estadísticamente significativos (66 meses vs. 40 meses, $p = 0.134$), que puede ser debido tanto al bajo número de casos con estadio IV como a que probablemente se hayan seleccionado preoperatoriamente aquellas pacientes en los que el beneficio del tratamiento quirúrgico agresivo fuese mayor. Sin embargo, en lo que respecta al tiempo libre de enfermedad, sí parece que las pacientes con estadio III presentan

menor probabilidad de recidiva, con una mediana de tiempo libre de enfermedad de 17 meses frente a los 10 meses en las pacientes con estadio IV ($p = 0.033$).

5.2. LA CALIDAD DE LA CITORREDUCCIÓN

Múltiples estudios y meta-análisis han identificado la extensión de la citorreducción como uno de los principales factores pronósticos en el cáncer de ovario avanzado, por lo que la resección completa debe ser el objetivo de la cirugía [159, 198, 249, 262]. Además, la citorreducción máxima cobra especial importancia en las pacientes que van a recibir quimioterapia intraperitoneal, ya que, debido a la baja penetración del fármaco en los tejidos, su efecto será limitado si existieren residuos tumorales de gran tamaño [206, 207, 215, 216].

En esta serie, la citorreducción óptima se ha conseguido en más del 90% de los casos, y se ha identificado como el factor pronóstico de mortalidad más importante en el análisis multivariado. El uso frecuente de quimioterapia neoadyuvante en esta muestra, sumado a una rigurosa selección de pacientes en función de la respuesta a la misma, ha contribuido en gran medida a lograr estos resultados.

5.3. LA EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD

El índice de carcinomatosis peritoneal se ha relacionado en múltiples ocasiones con la supervivencia global en el cáncer de ovario [186, 244, 341], así como con la probabilidad de citorreducción incompleta [47, 312].

En esta muestra, el ICP se asoció de forma significativa con la mortalidad, objetivándose que aquellas pacientes con ICP < 15 presentaban un mejor pronóstico que aquellas con ICP mayor o igual a este valor, con una tasa de supervivencia a 5 años de 58% y 30%, respectivamente. Además, el ICP elevado también se relacionó con una mayor probabilidad de recidiva, objetivándose en aquellas

pacientes con ICP < 15 una tasa de SLE a 3 años del 40% aproximadamente, frente a un 21% en pacientes con ICP mayor.

El volumen tumoral intraabdominal, medido por el ICP, también se evaluó como factor predictor de la posibilidad de citorreducción, evidenciándose que en más del 30% de las pacientes con ICP ≥ 15 no se consigue realizar una cirugía óptima. Sin embargo, el hecho de tener un ICP elevado no contraindica la intervención manteniendo el objetivo de conseguir una citorreducción máxima [47], ya que no existe ninguna recomendación sobre el valor de ICP a partir del cual el tratamiento quirúrgico no se deba realizar [47, 282].

5.4. LOCALIZACIÓN DE LA RECIDIVA

La localización más frecuente de recidiva en el cáncer de ovario es la locorregional, y está relacionada directamente con la persistencia de enfermedad microscópica a nivel intraabdominal. Por ello, se ha propuesto el uso de la quimioterapia intraperitoneal con el objetivo de eliminar las células tumorales residuales, tratando de disminuir las recurrencias.

Recientemente se ha publicado un artículo en el que se objetiva que las pacientes que reciben tratamiento con CRS + HIPEC presentan una menor frecuencia de recidiva local comparada con aquellas sometidas exclusivamente a cirugía de citorreducción [267]. En esta publicación, además, se halló que las mujeres con recidiva locorregional presentan una menor supervivencia.

En nuestra muestra, la recidiva locorregional fue la forma más frecuente de recidiva (> 80%), apareciendo en un 16% de las pacientes asociada a metástasis a distancia, mientras que la recidiva exclusivamente sistémica ocurrió en un escaso porcentaje de pacientes (12%). Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en la mortalidad en función de la localización de la recurrencia.

5.5. LOS NIVELES DE CA125 Y SUS VARIACIONES

5.5.1. Factor predictor de la calidad de la citorreducción

El CA125 previo al tratamiento quirúrgico inicial ha sido evaluado como herramienta para predecir la probabilidad de citorreducción óptima, así como para evaluar la respuesta a quimioterapia preoperatoria [361].

En nuestro estudio, se apreció que las pacientes con valores elevados de CA125 preoperatorios presentaban una mayor probabilidad de citorreducción incompleta. Además, en aquellos casos en los que el CA125 era > 500 U/mL la probabilidad de citorreducción incompleta resultó menor. Sin embargo, la escasez de pacientes con niveles tan elevados de este marcador dificulta la interpretación de estos resultados.

Las pacientes de nuestro estudio que fueron sometidas a tratamiento neoadyuvante y que presentaban un descenso en los niveles de CA125 $\geq 80\%$ tras la quimioterapia asociaban una mayor probabilidad de citorreducción CC0/1. No obstante, a pesar de estos hallazgos, en más de un 70% de las pacientes con porcentajes de descenso inferiores fue posible conseguir una citorreducción óptima, por lo que, sabiendo que el volumen tumoral residual es el factor pronóstico más importante en el cáncer de ovario, la ausencia de un descenso significativo de CA125 no debería ser una contraindicación para la intervención.

5.5.2. Factor pronóstico de mortalidad y recidiva

El valor de CA125 preoperatorio se ha relacionado con la mortalidad, ya que aquellas pacientes con valores de este marcador por encima del límite alto de la normalidad, presentaron una menor tasa de supervivencia a 5 años, con resultados significativos (57% vs.

30%). Los niveles de CA125 preoperatorios no se han relacionado de forma significativa con la supervivencia libre de enfermedad.

En cuanto a los niveles de CA125 postoperatorios, se ha visto que aquellas pacientes con valores > 35 U/mL presentan mayor riesgo de fallecimiento y recidiva, especialmente de recidiva precoz (< 6 meses).

En la literatura médica existen múltiples publicaciones cuyo objetivo es analizar las variaciones de CA125 antes y después de la intervención [86, 87, 369, 370], ya que se supone que están en relación con la carga tumoral residual y el consecuente mayor riesgo de recurrencia. Sin embargo, hasta el momento los datos encontrados son contradictorios. En esta revisión se identificó que un porcentaje de descenso de CA125 postoperatorio $\geq 80\%$ en relación al preoperatorio está asociado a un menor riesgo de recidiva, con una mediana de SLE de 45 meses, frente a los 15 y 13 meses de pacientes con porcentajes de descenso $< 80\%$ y $< 50\%$, respectivamente.

No obstante, con la evidencia clínica actual, estos hallazgos no pueden comprometer las opciones de tratamiento de una paciente, sino que deberían ser utilizados como una herramienta pronóstica más en el curso de su enfermedad.

5.6. LA RESPUESTA PATOLÓGICA

La respuesta patológica completa tras QTNA es un parámetro recientemente introducido en la evaluación de los factores pronósticos asociados a recidiva y mortalidad en el cáncer de ovario avanzado, y múltiples estudios han demostrado su importancia [351]. Actualmente se considera que la tasa de respuesta patológica completa que debe hallarse en una serie para conseguir unos buenos resultados en cuanto a SLE tendría que ser de, al menos, un 20% [350].

De acuerdo con lo publicado en la literatura [264, 338], en nuestro estudio la presencia de RPC está asociada a una menor probabilidad de recidiva, así como a un menor riesgo de mortalidad. De la misma

forma, la tasa de RPC en esta serie se encuentra dentro de los límites recomendados, probablemente debido al elevado porcentaje de pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante, así como a una cuidadosa selección de los pacientes.

Dada la importancia de la respuesta patológica completa en cuanto a supervivencia y supervivencia libre de enfermedad, se ha intentado evaluar si en aquellas mujeres que reciben tratamiento neoadyuvante, las variaciones en CA125 o sus valores preoperatorios absolutos pudiesen predecir la probabilidad de RPC. Sin embargo, no se ha encontrado una mayor probabilidad de respuesta completa entre las pacientes que presentaron descensos de $CA125 \geq 80\%$ y aquellas con descensos menores, pero sí parece en que aquellas pacientes con un porcentaje de descenso $< 50\%$ la probabilidad de RPC es menor.

5.7. IDONEIDAD DEL MOMENTO DE LA INTERVENCIÓN

Existe evidencia suficiente para afirmar que las pacientes sometidas a cirugía de citorreducción junto con HIPEC, y posterior quimioterapia sistémica, presentan un mejor pronóstico comparadas con aquellas que reciben tratamiento estándar. Sin embargo, el momento óptimo para realizar la cirugía de citorreducción asociada a quimioterapia intraperitoneal no está definido [270].

Basados en estudios recientes, parece que la cirugía de intervalo es el planteamiento más prometedor [104] debido, principalmente, a que la respuesta a quimioterapia neoadyuvante está asociada a una mayor probabilidad de citorreducción completa [312], así como a un menor porcentaje de complicaciones postoperatorias [315].

En este estudio, se agruparon las pacientes en función del momento en el que se realizó la cirugía de citorreducción asociada a HIPEC. En el análisis de los distintos subgrupos, se aprecia que aquellas pacientes en los que se realizó CRS + HIPEC de consolidación presentan una supervivencia mayor. Este resultado podría deberse al menor volumen de tumor al inicio de la

intervención, así como una mayor tasa de citorreducción óptima hallada en estos casos. Sin embargo, la principal limitación para la interpretación de estos hallazgos en nuestra serie es el escaso tamaño muestral en algunos grupos y la heterogeneidad de los mismos, que dificulta su comparación.

5.8. LA EDAD COMO FACTOR DE RIESGO DE MORTALIDAD

Recomendar la realización de CRS + HIPEC a pacientes mayores de 70 años es una decisión compleja, debido principalmente al estado clínico del paciente y las comorbilidades que frecuentemente asocian. Además, estas pacientes no suelen incluirse en ensayos clínicos, por lo que es difícil poder establecer unos protocolos de tratamiento específicos.

Actualmente los resultados publicados sobre el uso de CRS + HIPEC en pacientes de edad avanzada son contradictorios [187, 373, 374], por lo que todavía no se puede confirmar si realmente este tratamiento aumenta el riesgo de complicaciones postoperatorias o si aporta algún beneficio en la supervivencia y en la supervivencia libre de enfermedad.

En nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas en la morbimortalidad perioperatoria, supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes mayores de 70 años y aquellas de menor edad.

Por tanto, basándonos en lo publicado en la literatura y lo hallado en esta muestra, la edad en sí misma no debería considerarse una contraindicación para la CRS + HIPEC, pero, en pacientes de edad avanzada, la realización de esta intervención debe ir precedida de una rigurosa selección de casos, prestando especial atención a aquellos con buena respuesta a tratamiento neoadyuvante con un adecuado estado funcional, y llevarse a cabo preferentemente en centros con experiencia.

5.9. CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN Y POSTOPERATORIO

5.9.1. Peritonectomía y resecciones multiviscerales

El procedimiento quirúrgico estándar en las pacientes incluidas en el estudio implica la realización de peritonectomía abdomino-pélvica, histerectomía total con doble anexectomía, apendicectomía, colecistectomía y omentectomía. En múltiples ocasiones, para conseguir una citorreducción óptima fue preciso la realización de resecciones multiviscerales, todas ellas practicadas por miembros de la unidad.

De acuerdo con publicaciones previas [326], la presencia de metástasis hepáticas resecables, siempre que no fuese preciso la realización de una hepatectomía mayor, no fue contraindicación para la cirugía de citorreducción ni para el empleo de HIPEC.

En la actualidad, existen dudas sobre las recomendaciones para la realización de las anastomosis cólicas tras cirugía de citorreducción y HIPEC [286, 287]. Debido al efecto local de la quimioterapia sobre el tejido, que conlleva un teórico aumento del riesgo de dehiscencia anastomótica, la confección de estomas definitivos o derivativos es elevado en estos casos [42].

En nuestra muestra, se practicaron 27 colostomías y 2 ileostomías terminales, estas últimas tras dos colectomías totales. Esta baja frecuencia de realización de anastomosis probablemente haya contribuido con la escasa tasa de complicaciones presentes en esta serie.

5.9.2. Tiempo quirúrgico

En la muestra de estudio, la mediana de duración de intervención se encuentra en 329 ± 109.8 minutos (50–764 minutos). Este valor se encuentra dentro de los estándares publicados en la literatura, con cifras situadas entre 440–612 minutos [272]. Las diferencias

existentes pueden deberse tanto a la menor carga tumoral descrita en nuestra muestra que requeriría un menor número de resecciones multiviscerales, así como a la realización de la intervención de forma íntegra por el mismo equipo quirúrgico.

5.9.3. Fármacos empleados en HIPEC

Mientras que los fármacos derivados del platino son los usados habitualmente durante la HIPEC, los taxanos, como el paclitaxel, son agentes altamente atractivos debido a su efectividad en el cáncer de ovario y un favorable perfil farmacocinético [209, 212].

En nuestra muestra no se han encontrado diferencias en cuanto a morbimortalidad postoperatoria, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en función del tipo de quimioterápico intraperitoneal empleado. Estos hallazgos concuerdan con los publicados por Cascales-Campos [186], que evaluó el efecto del cisplatino frente al paclitaxel, así como con los resultados de Bae et al. [169], que comparó el carboplatino con el paclitaxel, sin que ninguno de ellos evidenciara diferencias en el pronóstico.

En relación a las complicaciones postoperatorias, tampoco se encontraron diferencias significativas en la incidencia de complicaciones graves en función del tipo del quimioterápico intraperitoneal empleado.

Actualmente el cisplatino a dosis de 100 mg/m² es el fármaco más utilizado y, además, recomendado en las guías NCCN [104]. El paclitaxel parece ser otra opción razonable, pero debe ser evaluado en ensayos clínicos aleatorizados.

5.9.4. Tiempo de ingreso

En nuestra muestra se halló una mediana de ingreso hospitalario de 14 días. Este resultado no difiere de lo publicado en artículos y revisiones sistemáticas existentes, en las que se describen medianas de tiempo de ingreso entre 8–25 días [272].

5.10. LAS COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

El objetivo secundario de esta revisión es el análisis y comparación de las complicaciones postoperatorias con las publicadas en la literatura.

A pesar de considerar las complicaciones postoperatorias ocurridas dentro de los primeros 90 días tras la intervención se ha objetivado una tasa de complicaciones grado III y IV del 9.8%. Si bien es cierto que las alteraciones hematológicas asociadas directamente al quimioterápico no se han recogido, estas no se han visto reflejadas en la mortalidad postoperatoria o en un mayor tiempo de ingreso. Además, por protocolo, todas las pacientes recibieron factores estimulantes de colonias tras la HIPEC, y esto dificulta la evaluación de este tipo de eventos. La alteración de la función renal se presentó en 21 pacientes (13%), en sus distintos grados y con diversas etiologías (sépticas, toxicidad al platino...), y en ningún caso este fallo renal fue irreversible.

A pesar de la frecuente necesidad de una cirugía extensa, en ocasiones con resecciones multiviscerales, en esta muestra no se produjo ningún fallecimiento relacionado con la intervención quirúrgica o el procedimiento quimioterápico intraperitoneal. Estas cifras son similares a las logradas en aquellos centros con elevado volumen de pacientes y con gran experiencia en el campo de la CRS + HIPEC [169, 244, 264, 269, 281, 284].

La baja tasa de complicaciones graves postoperatorias, así como la ausencia de mortalidad postquirúrgica, podría deberse tanto a la alta frecuencia de quimioterapia preoperatoria empleada en la muestra como a una delicada selección de pacientes y a una adecuada optimización preoperatoria. Por otra parte, en este centro no es habitual la realización de anastomosis colónicas en aquellas pacientes que reciben tratamiento quimioterápico intraperitoneal, eliminando el riesgo potencial del fallo anastomótico y pudiendo contribuir a la baja frecuencia de morbilidad grave de esta serie.

NATALIA RODRÍGUEZ LÓPEZ

Estos resultados corroboran los hallazgos en varios estudios y meta-análisis que afirman que la morbimortalidad asociada a citorreducción y HIPEC no es mayor que en aquellos casos en los que sólo se realiza cirugía de citorreducción [283].

En esta serie, la morbilidad grave postoperatoria se ha relacionado con la supervivencia global. Aquellas pacientes que presentaban complicaciones grado III/IV en los primeros 90 días tras la intervención presentaron un aumento significativo de la mortalidad, con una supervivencia a 3 años de 53.6%, frente a 79.4% de las pacientes sin complicaciones o bien esta fue de menor grado.

6. CONCLUSIONES

Evaluados los resultados y, una vez contrastados con los publicados en la literatura, podemos concluir que:

1. La técnica de citorreducción asociada a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal es una técnica segura con una baja morbimortalidad cuando se realiza en centro especializados, y aporta una elevada supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, serán necesarios más estudios para analizar cuál es el momento óptimo para realizar esta intervención y el protocolo de quimioterapia más efectivo.
2. El principal factor pronóstico relacionado con la supervivencia global es el volumen tumoral residual, por lo que la citorreducción máxima debe ser el objetivo en todos los procedimientos quirúrgicos.
3. La respuesta patológica ha demostrado ser un factor pronóstico independiente de mortalidad y recidiva, y su incorporación en los informes de anatomía patológica podría aportar información complementaria para la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.
4. Los valores de CA125 pre y postoperatorios, así como su descenso relativo tras la intervención quirúrgica, se han relacionado bien con la recidiva o con la mortalidad.
5. El índice de carcinomatosis peritoneal, el valor absoluto de CA125 preoperatorio y el descenso relativo CA125 tras QTNA se han relacionado con la probabilidad de citorreducción incompleta, siendo mayor en aquellos casos con ICP ≥ 15 , valores de CA125 > 35 U/mL o porcentajes de descenso de CA125 $< 80\%$

NATALIA RODRÍGUEZ LÓPEZ

6. Las variaciones en CA125 tras QTNA no se han relacionado con la respuesta patológica completa ni con el valor del ICP intraoperatorio.
7. La edad avanzada no debería ser, de forma aislada, una contraindicación para la cirugía de citorreducción, sino que la indicación de la CRS + HIPEC debe ir acompañada de una rigurosa selección de pacientes teniendo en cuenta las patologías asociadas y su estado funcional.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, Setiawan VW, Visvanathan K, Weiderpass E, Adami HO, Black A, Bernstein L, Brinton LA, Buring J, Butler LM, Chamosa S, Clendenen TV, Dossus L, Fortner R, Gapstur SM, Gaudet MM, Gram IT, Hartge P, Hoffman-Bolton J, Idahl A, Jones M, Kaaks R, Kirsh V, Koh WP, Lacey JV Jr, Lee IM, Lundin E, Merritt MA, Onland-Moret NC, Peters U, Poynter JN, Rinaldi S, Robien K, Rohan T, Sandler DP, Schairer C, Schouten LJ, Sjöholm LK, Sieri S, Swerdlow A, Tjønneland A, Travis R, Trichopoulos A, van den Brandt PA, Wilkens L, Wolk A, Yang HP, Zeleniuch-Jacquotte A, Tworoger SS. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol*. 2016; 34(24):2888-98
2. Kurman RJ, Shih IeM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol*. 2016; 186(4):733-47
3. Pearce CL, Rossing MA, Lee AW, Ness RB, Webb PM; for Australian Cancer Study (Ovarian Cancer); Australian Ovarian Cancer Study Group, Chenevix-Trench G, Jordan SM, Stram DA, Chang-Claude J, Hein R, Nickels S, Lurie G, Thompson PJ, Carney ME, Goodman MT, Moysich K, Hogdall E, Jensen A, Goode EL, Fridley BL, Cunningham JM, Vierkant RA, Weber RP, Ziogas A, Anton-Culver H, Gayther SA, Gentry-Maharaj A, Menon U, Ramus SJ, Brinton L, Wentzensen N, Lissowska J, Garcia-Closas M, Massuger LF, Kiemeny LA, Van Altena AM, Aben KK, Berchuck A, Doherty JA, Iversen E, McGuire V, Moorman PG, Pharoah P, Pike MC, Risch H,

- Sieh W, Stram DO, Terry KL, Whittemore A, Wu AH, Schildkraut JM, Kjaer SK; Ovarian Cancer Association Consortium. Combined and interactive effects of environmental and GWAS-identified risk factors in ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(5):880-90
4. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 10:111-7
 5. Bethesda, MD. SEER Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. National Cancer Institute.[Consultado 15 Jun 2021].
 6. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2021.[Consultado 15 Jun 2021].
 7. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, Gaudet MM, Jemal A, Siegel RL. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(4):284-296
 8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(1):7-30
 9. Chua, T.C., Robertson, G., Liauw, W. et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *Cancer Res Clin Oncol.* 2009; 135:1637-45
 10. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, Giassas S. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(5):1570-5
 11. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(3):183-203

BIBLIOGRAFÍA

12. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*. 2000; 19(1):3-10
13. Moghadasi S, Meeks HD, Vreeswijk MP, Janssen LA, Borg Å, Ehrencrona H, Paulsson-Karlsson Y, Wappenschmidt B, Engel C, Gehrig A, Arnold N, Hansen TVO, Thomassen M, Jensen UB, Kruse TA, Ejlertsen B, Gerdes AM, Pedersen IS, Caputo SM, Couch F, Hallberg EJ, van den Ouweland AM, Collée MJ, Teugels E, Adank MA, van der Luijt RB, Mensenkamp AR, Oosterwijk JC, Blok MJ, Janin N, Claes KB, Tucker K, Viassolo V, Toland AE, Eccles DE, Devilee P, Van Asperen CJ, Spurdle AB, Goldgar DE, García EG. The BRCA1 c.5096G>A p.Arg1699Gln (R1699Q) intermediate risk variant: breast and ovarian cancer risk estimation and recommendations for clinical management from the ENIGMA consortium. *J Med Genet*. 2018; 55(1):15-20
14. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, Rosen B, Huzarski T, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Senter L, Neuhausen SL, Tung N, Eisen A, Foulkes WD, Ainsworth P, Sun P, Lubinski J, Narod SA; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol*. 2018; 150(1):85-91
15. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, Davis BT, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Dolinsky JS, Couch FJ, Goldgar DE. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol*. 2017; 47(2):375-380
16. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, Lee A, Soucy P, Dennis J, Domchek SM, Robson M, Spurdle AB, Ramus SJ, Mavaddat N, Terry MB, Neuhausen SL,

- Schmutzler RK, Simard J, Pharoah PDP, Offit K, Couch FJ, Chenevix-Trench G, Easton DF, Antoniou AC. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109(7):djw302
17. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017; 317(23):2402-2416
 18. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL; SGO Clinical Practice Committee. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol.* 2015; 136(1):3-7
 19. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, Vega A, Llorca G, de la Hoya M, Díez O, Alonso MC, Lazaro C, Blanco I, Sánchez-de-Abajo A, Caldés T, Blanco A, Graña B, Durán M, Velasco E, Chirivella I, Cardeñosa EE, Tejada MI, Beristain E, Miramar MD, Calvo MT, Martínez E, Guillén C, Salazar R, San Román C, Antoniou AC, Urioste M, Benítez J. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(9):2861-9
 20. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007; 25(11):1329-33
 21. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, Tang J, Li S, Zhang S, Shaw PA, Narod SA. Population

- BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(23):1694-706
22. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, Bancroft E, Eeles R, Shanley S, Ardern-Jones A, Norman A, Kaye SB, Gore ME. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol.* 2008; 26(34):5530-6
 23. González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, Graña B, Herrero A, Llorca G, González-Del-Alba A; SEOM Hereditary Cancer Working Group. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2019; 22(2):193-200
 24. Domchek SM, Robson ME. Update on Genetic Testing in Gynecologic Cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(27):2501-2509
 25. Suszynska M, Klonowska K, Jasinska AJ, Kozlowski P. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes - Providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecol Oncol.* 2019; 153(2):452-462
 26. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, Miller D, Penberthy LS, Katz SJ. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15):1305-1315
 27. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, Ishibashi T, Nakamura K, Sawada K, Yoshimura Y, Tatsumi N, Kurose S, Minamoto T, Iida K, Razia S, Ishikawa N, Kyo S. Relationship between Microsatellite Instability, Immune Cells Infiltration, and Expression of Immune Checkpoint Molecules

- in Ovarian Carcinoma: Immunotherapeutic Strategies for the Future. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(20):5129
28. Xiao X, Dong D, He W, Song L, Wang Q, Yue J, Xie L. Mismatch repair deficiency is associated with MSI phenotype, increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in immune cells in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2018; 149(1):146-154
 29. V S, Bhagat R, C S P, V R P, Krishnamoorthy L. Microsatellite instability, promoter methylation and protein expression of the DNA mismatch repair genes in epithelial ovarian cancer. *Genomics.* 2014; 104(4):257-63
 30. Caliman LP, Tavares RL, Piedade JB, DE Assis AC, DE Jesus Dias DA Cunha K, Braga LD, Silva LM, DA Silva Filho AL. Evaluation of microsatellite instability in women with epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2012; 4(3):556-560
 31. Yoon BS, Kim YT, Kim JH, Kim SW, Nam EJ, Cho NH, Kim JW, Kim S. Clinical significance of microsatellite instability in sporadic epithelial ovarian tumors. *Yonsei Med J.* 2008; 49(2):272-8
 32. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 8(8):CD012464
 33. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, Muzii L, Tombolini V, Panici PB. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health.* 2014; 14:150
 34. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a

- prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer*. 2013; 49(1):132-41
35. Evans DG, Clayton R, Donnai P, Shenton A, Lalloo F. Risk-reducing surgery for ovarian cancer: outcomes in 300 surgeries suggest a low peritoneal primary risk. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17(11):1381-5
 36. Expert Panel on Women's Imaging; Atri M, Alabousi A, Reinhold C, Akin EA, Benson CB, Bhosale PR, Kang SK, Lakhman Y, Nicola R, Pandharipande PV, Patel MD, Salazar GM, Shipp TD, Simpson L, Sussman BL, Uyeda JW, Wall DJ, Whitcomb BP, Zelop CM, Glanc P. ACR Appropriateness Criteria® Clinically Suspected Adnexal Mass, No Acute Symptoms. *J Am Coll Radiol*. 2019; 16(5S):S77-S93
 37. Oliver Perez MR, Magriñá J, García AT, Jiménez Lopez JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. *Surg Oncol*. 2015; 24(4):335-44
 38. Pölcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, Schmalfeldt B, Meinhold-Heerlein I, Mustea A, Runnebaum I, Sehouli J. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292(1):231-4
 39. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, Greenlee RT, Yokochi LA, Kessel B, Crawford ED, Church TR, Andriole GL, Weissfeld JL, Fouad MN, Chia D, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hartge P, Pinsky PF, Zhu CS, Izmirlan G, Kramer BS, Miller AB, Xu JL, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO)

- Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011; 305(22):2295-303
40. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, Black A, Buys SS, Partridge E, Gohagan J, Berg CD, Prorok PC. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up. *Gynecol Oncol*. 2016; 143(2):270-275
 41. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018; 319(6):595-606
 42. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, de Hingh IHJT, van der Velden J, Arts HJ, Massuger LFAG, Aalbers AGJ, Verwaal VJ, Kieffer JM, Van de Vijver KK, van Tinteren H, Aaronson NK, Sonke GS. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(3):230-240
 43. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002; 20(5):1248-59
 44. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2007; 18(12):1943-50
 45. Kroeger PT Jr, Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017; 29(1):26-34
 46. Halkia E, Spiliotis J, Sugarbaker P. Diagnosis and management of peritoneal metastases from ovarian cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012:541842

BIBLIOGRAFÍA

47. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, Tarquini S, Di Seri M, Ciardi A, Montrucoli D, Sammartino P. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer*. 2008; 113(2):315-25
48. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, di Re E. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol*. 1996; 62(3):360-5
49. Harter P, Gnauert K, Hils R, Lehmann TG, Fisseler-Eckhoff A, Traut A, du Bois A. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Cancer*. 2007; 17(6):1238-44
50. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, Patras J, Mahony BS, Andersen MR. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007; 109(2):221-7
51. Friedman GD, Skilling JS, Udaltsova NV, Smith LH. Early symptoms of ovarian cancer: a case-control study without recall bias. *Fam Pract*. 2005; 22(5):548-53
52. Diaz JP, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Downey RJ, Park BJ, Flores RM, Chang K, Leitao MM Jr, Barakat RR, Chi DS. Video-assisted thoracic surgery (VATS) evaluation of pleural effusions in patients with newly diagnosed advanced ovarian carcinoma can influence the primary management choice for these patients. *Gynecol Oncol*. 2010; 116(3):483-8

53. Eisenkop SM. Thoracoscopy for the management of advanced epithelial ovarian cancer--a preliminary report. *Gynecol Oncol.* 2002; 84(2):315-20
54. Porcel JM, Diaz JP, Chi DS. Clinical implications of pleural effusions in ovarian cancer. *Respirology.* 2012; 17(7):1060-7
55. Eitan R, Levine DA, Abu-Rustum N, Sonoda Y, Huh JN, Franklin CC, Stevens TA, Barakat RR, Chi DS. The clinical significance of malignant pleural effusions in patients with optimally debulked ovarian carcinoma. *Cancer.* 2005; 103(7):1397-401
56. Mironov O, Ishill NM, Mironov S, Vargas HA, Zheng J, Moskowicz CS, Sonoda Y, Papas RS, Chi DS, Hricak H. Pleural effusion detected at CT prior to primary cytoreduction for stage III or IV ovarian carcinoma: effect on survival. *Radiology.* 2011; 258(3):776-84
57. Glanc P, Benacerraf B, Bourne T, Brown D, Coleman BG, Crum C, Dodge J, Levine D, Pavlik E, Timmerman D, Ueland FR, Wolfman W, Goldstein SR. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations. *J Ultrasound Med.* 2017; 36(5):849-863
58. Expert Panel on Women's Imaging:, Kang SK, Reinhold C, Atri M, Benson CB, Bhosale PR, Jhingran A, Lakhman Y, Maturen KE, Nicola R, Pandharipande PV, Salazar GM, Shipp TD, Simpson L, Small W Jr, Sussman BL, Uyeda JW, Wall DJ, Whitcomb BP, Zelop CM, Glanc P. ACR Appropriateness Criteria® Staging and Follow-Up of Ovarian Cancer. *J Am Coll Radiol.* 2018; 15(5S):S198-S207
59. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(2):311-21

60. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA; European Society of Urogenital Radiology. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol.* 2010; 20(12):2773-80
61. Borley J, Wilhelm-Benartzi C, Yazbek J, Williamson R, Bharwani N, Stewart V, Carson I, Hird E, McIndoe A, Farthing A, Blagden S, Ghaem-Maghani S. Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer. *BJOG.* 2015; 122(6):843-9
62. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Mironov S, Iyer RB, Zhou Q, Iasonos A, Paul H, Hosaka M, Aghajanian CA, Leitao MM Jr, Gardner GJ, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hricak H, Chi DS. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2014; 134(3):455-61
63. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Iyer RB, Zhou Q, Iasonos A, Denesopolis J, Zivanovic O, Long Roche KC, Sonoda Y, Coleman RL, Abu-Rustum NR, Hricak H, Chi DS. A multicenter assessment of the ability of preoperative computed tomography scan and CA-125 to predict gross residual disease at primary debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017; 145(1):27-31
64. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, Gutman M, Howard R, Piso P, Nissan A, Gomez-Portilla A, Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Moreno S, Shen P, Stewart JH, Sugarbaker PH, Barone RM, Hoefler R, Morris DL, Sardi A, Sticca RP. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in

- colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 2010; 102(6):565-70
65. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, Bergman A, Hricak H. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology*. 2002; 223(2):495-9
 66. Qayyum A, Coakley FV, Westphalen AC, Hricak H, Okuno WT, Powell B. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005; 96(2):301-6
 67. Michielsen K, Vergote I, Op de Beeck K, Amant F, Leunen K, Moerman P, Deroose C, Souverijns G, Dymarkowski S, De Keyzer F, Vandecaveye V. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur Radiol*. 2014; 24(4):889-901
 68. Fehniger J, Thomas S, Lengyel E, Liao C, Tenney M, Oto A, Yamada SD. A prospective study evaluating diffusion weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) in the detection of peritoneal carcinomatosis in suspected gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2016; 142(1):169-175
 69. Low RN, Sebrechts CP, Barone RM, Muller W. Diffusion-weighted MRI of peritoneal tumors: comparison with conventional MRI and surgical and histopathologic findings--a feasibility study. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193(2):461-70
 70. Fujii S, Matsusue E, Kanasaki Y, Kanamori Y, Nakanishi J, Sugihara S, Kigawa J, Terakawa N, Ogawa T. Detection of peritoneal dissemination in gynecological malignancy:

- evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol.* 2008; 18(1):18-23
71. Klumpp BD, Schwenger N, Aschoff P, Miller S, Kramer U, Claussen CD, Bruecher B, Koenigsrainer A, Pfannenber C. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. *Abdom Imaging.* 2013; 38(1):64-71
 72. Schmidt S, Meuli RA, Achtari C, Prior JO. Peritoneal carcinomatosis in primary ovarian cancer staging: comparison between MDCT, MRI, and 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2015; 40(5):371-7
 73. Michielsen K, Dresen R, Vanslembrouck R, De Keyzer F, Amant F, Mussen E, Leunen K, Berteloot P, Moerman P, Vergote I, Vandecaveye V. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2017; 83:88-98
 74. Rizzo S, Del Grande M, Manganaro L, Papadia A, Del Grande F. Imaging before cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients. *J Gynecol Cancer.* 2020; 30(1):133-138
 75. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, Jung YW, Kim SW, Kim YT. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol.* 2010; 116(3):389-94
 76. Pfannenber C, Königsrainer I, Aschoff P, Oksüz MO, Zieker D, Beckert S, Symons S, Nieselt K, Glatzle J, Weyhern CV, Brücher BL, Claussen CD, Königsrainer A. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Onc.* 2009; 16(5):1295-303

77. Funicelli L, Travaini LL, Landoni F, Trifirò G, Bonello L, Bellomi M. Peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: the role of CT and [¹⁸F]FDG-PET/CT. *Abdom Imaging*. 2010; 35(6):701-7
78. Khiewvan B, Torigian DA, Emamzadehfard S, Paydary K, Salavati A, Houshmand S, Werner TJ, Alavi A. An update on the role of PET/CT and PET/MRI in ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(6):1079-1091
79. Martoni AA, Rosati M, Zamagni C, De Jaco P, Castellucci P, Quercia S, Bernardi A, Fanti S. Explorative Study on the Predictive and Prognostic Value of Early Complete Metabolic Response By FDG-PET–CT During Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Clin Ovarian Cancer Other Gynecol Malig*. 2012; 5(1):2-9
80. Vallius T, Peter A, Auranen A, Carpén O, Kempainen J, Matomäki J, Oksa S, Roering P, Seppänen M, Grénman S, Hynninen J. 18F-FDG-PET/CT can identify histopathological non-responders to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016; 140(1):29-35
81. Nougaret S, Addley HC, Colombo PE, Fujii S, Al Sharif SS, Tirumani SH, Jardon K, Sala E, Reinhold C. Ovarian carcinomatosis: how the radiologist can help plan the surgical approach. *Radiographics*. 2012; 32(6):1775-800
82. Diaz-Gil D, Fintelmann FJ, Molaei S, Elmi A, Hedgire SS, Harisinghani MG. Prediction of 5-year survival in advanced-stage ovarian cancer patients based on computed tomography peritoneal carcinomatosis index. *Abdom Radiol*. 2016; 41(11):2196-2202

83. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res.* 2019; 12(1):28
84. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, Drescher C, Urban N, Hellström KE. . The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2003; 63(13):3695-700
85. Lim MC, Song YJ, Seo SS, Yoo CW, Kang S, Park SY. Residual cancer stem cells after interval cytoreductive surgery following neoadjuvant chemotherapy could result in poor treatment outcomes for ovarian cancer. *Onkologie.* 2010; 33(6):324-30
86. Yoo SC, Yoon JH, Lyu MO, Kim WY, Chang SJ, Chang KH, Ryu HS. Significance of postoperative CA-125 decline after cytoreductive surgery in stage IIIC/IV ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2008; 19(3):169-72
87. Zwakman N, van de Laar R, Van Gorp T, Zusterzeel PL, Snijders MP, Ferreira I, Massuger LF, Kruitwagen RF. Perioperative changes in serum CA125 levels: a prognostic factor for disease-specific survival in patients with ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017; 28(1):e7
88. Krivak TC, Tian C, Rose GS, Armstrong DK, Maxwell GL. A Gynecologic Oncology Group Study of serum CA-125 levels in patients with stage III optimally debulked ovarian cancer treated with intraperitoneal compared to intravenous chemotherapy: an analysis of patients enrolled in GOG 172. *Gynecol Oncol.* 2009; 115(1):81-85
89. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, Mundy J, Fryatt IJ, McCready VR. The prognostic significance of the half-life of

- serum CA 125 in patients responding to chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989; 96(12):1395-9
90. Tuxen MK, Sölétormos G, Dombernowsky P. Serum tumor marker CA 125 for monitoring ovarian cancer during follow-up. *Scand J Clin Lab Invest.* 2002; 62(3):177-88
 91. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother.* 2004; 58(1):24-38
 92. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol.* 2006; 19(6):847-53
 93. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, Hecht JL. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 2005; 65(6):2162-9
 94. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, Lu KH, Bast RC Jr, Lambert-Messerlian G. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(4):349.e1-7
 95. Bolstad N, Øijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol.* 2012; 33(1):141-8
 96. Kalapotharakos G, Ascitto C, Henic E, Casslén B, Borgfeldt C. High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2012; 5(1):20

97. Furrer D, Grégoire J, Turcotte S, Plante M, Bachvarov D, Trudel D, Têtu B, Douville P, Bairati I. Performance of preoperative plasma tumor markers HE4 and CA125 in predicting ovarian cancer mortality in women with epithelial ovarian cancer. *PLoS One*. 2019; 14(6):e0218621
98. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, DiSilvestro P, Granai CO, Bast RC Jr. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2008; 108(2):402-8
99. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher CW, Paley P, Urban N. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2010; 116(3):378-83
100. Plotti F, Capriglione S, Terranova C, Montera R, Aloisi A, Damiani P, Muzii L, Scaletta G, Benedetti-Panici P, Angioli R. Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer?. *Tumour Biol*. 2012; 33(6):2117-23
101. Chudecka-Głaz A, Cymbaluk-Płoska A, Wężowska M, Menkiszak J. Could HE4 level measurements during first-line chemotherapy predict response to treatment among ovarian cancer patients?. *PLoS One*. 2018; 13(3):e0194270
102. Chen L, Yang X, Abasi X, Shapaer G, Aizimu A, Zhang S, Wan Y, Kamaer X, Tuerxun T, Abula R, Zhang Q. The diagnostic, prediction of postoperative recurrence and prognostic value of HE4 in epithelial ovarian cancer. *J BUON*. 2018; 23(2):428-432
103. Capriglione S, Luvero D, Plotti F, Terranova C, Montera R, Scaletta G, Schirò T, Rossini G, Benedetti Panici P, Angioli R. Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play

- a key role in this open challenge? A systematic review of literature. *Med Oncol*. 2018; 34(9):164
104. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, Chen LM, Cristea M, DeRosa M, Eisenhauer EL, Gershenson DM, Gray HJ, Grisham R, Hakam A, Jain A, Karam A, Konecny GE, Leath CA, Liu J, Mahdi H, Martin L, Matei D, McHale M, McLean K, Miller DS, O'Malley DM, Percac-Lima S, Ratner E, Remmenga SW, Vargas R, Werner TL, Zsiros E, Burns JL, Engh AM. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(2):191-226
105. Nolen BM, Lokshin AE. Protein biomarkers of ovarian cancer: the forest and the trees. *Future Oncol*. 2012; 8(1):55-71
106. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24 Suppl 6:vi24-32
107. Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, O'Connor D, Mangili G, Friedlander M, Pfisterer J, Mirza MR, Kim JW, Alexandre J, Oza A, Brown J. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(9 Suppl 3):S14-9
108. Cheng A, Li M, Kanis MJ, Xu Y, Zhang Q, Cui B, Jiang J, Zhang Y, Yang X, Kong B. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017; 144(1):215-222

109. Chai HJ, Ren Q, Fan Q, Ye L, Du GY, Du HW, Xu W, Li Y, Zhang L, Cheng ZP. PAX8 is a potential marker for the diagnosis of primary epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2017; 14(5):5871-5875
110. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, Dizon DS, Kash JJ, Meyer LA, Moore KN, Olawaiye AB, Oldham J, Salani R, Sparacio D, Tew WP, Vergote I, Edelson MI. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016; 34(28):3460-73
111. Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg.* 2012; 100(2):285-92
112. Pomel C, Appleyard TL, Gouy S, Rouzier R, Elias D. The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31(5):540-3
113. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, Scambia G. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2005; 96(3):729-35
114. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(8):1156-61

115. Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Daraï E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol.* 2008; 110(3):354-9
116. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, Surico D, Buda A, Mandato VD, Petruzzelli F, Ghezzi F, Garzarelli S, Mereu L, Viganò R, Tateo S, Fanfani F, Scambia G. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(5):462.e1-462.e11
117. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, Salerno MG, Scambia G. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(6):642.e1-6
118. van de Vrie R, Rutten MJ, Asseler JD, Leeftang MM, Kenter GG, Mol BWJ, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 23;3(3):CD009786
119. Yang, Bin MD, PhD. *Pathology of the Ovary.* The American Journal of Surgical Pathology. 2005; Volumen 29 - Num. 9:1264
120. Hanby, A.M., walker, C. Tavassoli FA, Devilee P. *Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV.* Lyon, France: IARC Press. *Breast Cancer Res.* 2004; 133 (2004):
121. Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol.* 2009; 40(9):1213-23

BIBLIOGRAFÍA

122. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012; 460(3):237-49
123. Kossai M, Leary A, Scoazec JY, Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiology.* 2018; 85(1-2):41-49
124. Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(3):433-43
125. Cheng W, Liu J, Yoshida H, Rosen D, Naora H. Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract. *Nat Med.* 2005; 11(5):531-7
126. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, Gille JJ, Jongsma AP, Pals G, Kenemans P, Verheijen RH. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol.* 2001; 195(4):451-6
127. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, Garber JE, Cramer DW, Crum CP. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30(2):230-6
128. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, Callahan MJ, Garner EO, Gordon RW, Birch C, Berkowitz RS, Muto MG, Crum CP. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31(2):161-9
129. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, Garber J, Birch C, Mou H, Gordon RW,

- Cramer DW, McKeon FD, Crum CP. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol.* 2007; 211(1):26-35
130. Folkins AK, Jarboe EA, Saleemuddin A, Lee Y, Callahan MJ, Drapkin R, Garber JE, Muto MG, Tworoger S, Crum CP. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations. *Gynecol Oncol.* 2008; 109(2):168-73
131. Shaw PA, Rouzbahman M, Pizer ES, Pintilie M, Begley H. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of BRCA1/2 mutation carriers. *Mod Pathol.* 2009; 22(9):1133-8
132. Piek JM, Kenemans P, Verheijen RH. Intraperitoneal serous adenocarcinoma: a critical appraisal of three hypotheses on its cause. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(3):718-32
133. Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011; 42(7):918-31
134. Zhou J, Wu SG, Wang J, Sun JY, He ZY, Jin X, Zhang WW. The Effect of Histological Subtypes on Outcomes of Stage IV Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 2018; 8:577
135. Teer JK, Yoder S, Gjyshi A, Nicosia SV, Zhang C, Monteiro ANA. Mutational heterogeneity in non-serous ovarian cancers. *Sci Rep.* 2017; 7(1):9728
136. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011; 474(7353):609-15
137. Wong KK, Tsang YT, Deavers MT, Mok SC, Zu Z, Sun C, Malpica A, Wolf JK, Lu KH, Gershenson DM. BRAF

- mutation is rare in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinomas. *Am J Pathol.* 2010; 177(4):1611-7
138. Dehari R, Kurman RJ, Logani S, Shih IeM. The development of high-grade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma: a morphologic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31(7):1007-12
139. Lu FI, Gilks CB, Mulligan AM, Ryan P, Allo G, Sy K, Shaw PA, Pollett A, Clarke BA. Prevalence of loss of expression of DNA mismatch repair proteins in primary epithelial ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2012; 31(6):524-31
140. Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, Leung S, Bowen NJ, Ionescu DN, Rajput A, Prentice LM, Miller D, Santos J, Swenerton K, Gilks CB, Huntsman D. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med.* 2008; 5(12):e232
141. Köbel M, Kalloger SE, Carrick J, Huntsman D, Asad H, Oliva E, Ewanowich CA, Soslow RA, Gilks CB. A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(1):14-21
142. Yamashita Y, Nagasaka T, Naiki-Ito A, Sato S, Suzuki S, Toyokuni S, Ito M, Takahashi S. Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2015; 28(1):111-7
143. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, Morice P, Pignata S, Ray-Coquard I, Vergote I, Baert T, Belaroussi I, Dashora A, Olbrecht S, Planchamp F, Querleu D; ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus

- Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019; 30(5):672-705
144. Karlsen NMS, Karlsen MA, Høgdall E, Nedergaard L, Christensen IJ, Høgdall C. Relapse and disease specific survival in 1143 Danish women diagnosed with borderline ovarian tumours (BOT). *Gynecol Oncol.* 2016; 142(1):50-53
145. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, Kommoss F, Schmalfeldt B, Hilpert F, Fehm T, Burges A, Meier W, Hillemanns P, Hanker L, Hasenburg A, Strauss HG, Hellriegel M, Wimberger P, Keyver-Paik MD, Baumann K, Canzler U, Wollschlaeger K, Forner D, Pfisterer J, Schröder W, Münstedt K, Richter B, Kommoss S, Hauptmann S; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer.* 2013; 49(8):1905-14
146. Uzan C, Muller E, Kane A, Rey A, Gouy S, Bendiffallah S, Duvillard P, Fauvet R, Darai E, Morice P. Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol.* 2014; 25(1):166-71
147. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol.* 2010; 21(1):55-60

BIBLIOGRAFÍA

148. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. 5th Edition - Vol. 6. World Health Organization; 2020
149. Daraï E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update*. 2013; 19(2):151-66
150. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2001; 19(10):2658-64
151. Trillsch F, Mahner S, Woelber L, Vettorazzi E, Reuss A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Fotopoulou C, Schmalfeldt B, Burges A, Hilpert F, Fehm T, Meier W, Hillemanns P, Hanker L, Hasenburg A, Strauss HG, Hellriegel M, Wimberger P, Baumann K, Keyver-Paik MD, Canzler U, Wollschlaeger K, Forner D, Pfisterer J, Schroeder W, Muenstedt K, Richter B, Kommoss F, Hauptmann S, du Bois A. Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT study. *Ann Oncol*. 2014; 25(7):1320-1327
152. Palomba S, Falbo A, Del Negro S, Rocca M, Russo T, Cariati F, Annunziata G, Tolino A, Tagliaferri P, Zullo F. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. *Hum Reprod*. 2010; 25(8):1966-72

153. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3):e103-15
154. Kane A, Uzan C, Rey A, Gouy S, Camatte S, Pautier P, Lhommé C, Haie-Meder C, Duvillard P, Morice P. Prognostic factors in patients with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants. *Oncologist.* 2009; 14(6):591-600
155. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I, Sehouli J. A meta-analysis on the impact of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors with invasive implants. *Oncologist.* 2015; 20(2):151-8
156. Leary A, Petrella MC, Pautier P, Duvillard P, Uzan C, Tazi Y, Ledoux F, Gouy S, Morice P, Lhommé C. Adjuvant platinum-based chemotherapy for borderline serous ovarian tumors with invasive implants. *Gynecol Oncol.* 2014; 132(1):23-7
157. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I, Sehouli J. Limited efficacy of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 186:26-33
158. Amin M, Greene F, Edge S. *AJCC Staging Manual.* 8th edition. Springer International Publishing; 2017
159. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013; 130(3):493-8
160. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for

- ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(22):1655-63
161. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R; Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003; 21(17):3194-200
162. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet.* 2019; 393(10177):1240-1253
163. Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W, Asencio JM, Alvarez de Sierra P, Atahualpa Arenas F, Rodriguez del Campo J, Garcia Sabrido JL. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, at first recurrence, or later?. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39(10):1109-15
164. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996; 334(1):1-6
165. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB, Ivanovic AM, Kecmanovic DM.. 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(11):1186-91

166. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, Stuart G, Kaye S, Vergote I, Blom R, Grimshaw R, Atkinson RJ, Swenerton KD, Trope C, Nardi M, Kaern J, Tumolo S, Timmers P, Roy JA, Lhoas F, Lindvall B, Bacon M, Birt A, Andersen JE, Zee B, Paul J, Baron B, Pecorelli S. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(9):699-708
167. Coccolini F, Campanati L, Catena F, Ceni V, Ceresoli M, Jimenez Cruz J, Lotti M, Magnone S, Napoli J, Rossetti D, De Iaco P, Frigerio L, Pinna A, Runnebaum I, Ansaloni L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J Gynecol Oncol.* 2015; 26(1):54-61
168. Gori J, Castaño R, Toziano M, Häbich D, Staringer J, De Quirós DG, Felci N. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15(2):233-9
169. Bae JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, Ahn WS, Namkoong SE. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel- or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol.* 2007; 106(1):193-200
170. Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, Jayson GC, Johnson N, Swart AM, Verheijen R, McCluggage WG, Perren T, Panici PB, Kenter G, Casado A, Mendiola C, Stuart G, Reed NS, Kehoe S; EORTC; MRC CHORUS study investigators. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers:

- pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol.* 2018; 19:1680-1687
171. Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol.* 2008; 26(32):5284-93
172. Suh DH, Kim HS, Chang SJ, Bristow RE. Surgical management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2016; 142(2):357-67
173. Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; 71(1):43-52
174. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26):2473-83
175. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Lemin A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26):2484-96
176. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Park-Simon TW, Rustin G, Joly F, Mirza MR, Plante M, Quinn M, Poveda A, Jayson GC, Stark D, Swart

- AM, Farrelly L, Kaplan R, Parmar MK, Perren TJ; ICON7 trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8):928-36
177. Garcia Garcia Y, de Juan Ferré A, Mendiola C, Barretina-Ginesta MP, Gaba Garcia L, Santaballa Bertrán A, Bover Barcelo I, Gil-Martin M, Manzano A, Rubio Pérez MJ, Romeo Marin M, Arqueros Núñez C, García-Martínez E, Gonzalez Martin A. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29(6):1050-1056
178. Rouzier R, Gouy S, Selle F, Lambaudie E, Floquet A, Fourchotte V, Pomel C, Colombo PE, Kalbacher E, Martin-Francoise S, Fauvet R, Follana P, Lesoin A, Lecuru F, Ghazi Y, Dupin J, Chereau E, Zohar S, Cottu P, Joly F. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer.* 2017; 70:133-142
179. Franzese E, Centonze S, Diana A, Carlino F, Guerrera LP, Di Napoli M, De Vita F, Pignata S, Ciardiello F, Orditura M. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Cancer Treat Rev.* 2019; 73:1-9
180. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients

- with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(26):2495-2505
181. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Cearbhaill RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ; PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25):2391-2402
182. Helm CW, Richard SD, Pan J, Bartlett D, Goodman MD, Hoefler R, Lentz SS, Levine EA, Loggie BW, Metzinger DS, Miller B, Parker L, Spellman JE, Sugarbaker PH, Edwards RP, Rai SN. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 20(1):61-9
183. Sun JH, Ji ZH, Yu Y, Wu HT, Huang CQ, Zhang Q, Yang XJ, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive Surgery plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy to Treat Advanced/Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: Results from a Retrospective Study on Prospectively Established Database. *Transl Oncol.* 2016; 9(2):130-138
184. Parson EN, Lentz S, Russell G, Shen P, Levine EA, Stewart JH 4th. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms. *Am J Surg.* 2011; 202(4):481-6

185. Rufián S, Muñoz-Casares FC, Briceño J, Díaz CJ, Rubio MJ, Ortega R, Ciria R, Morillo M, Aranda E, Muntané J, Pera C. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2006; 94(4):316-24
186. Cascales-Campos P, López-López V, Gil J, Arévalo-Pérez J, Nieto A, Barceló F, Gil E, Parrilla P. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel or cisplatin in patients with stage III-C/IV ovarian cancer. Is there any difference?. *Surg Oncol*. 2016; 25(3):164-70
187. Muñoz-Casares FC, Medina-Fernández FJ, Arjona-Sánchez Á, Casado-Adam Á, Sánchez-Hidalgo JM, Rubio MJ, Ortega-Salas R, Muñoz-Villanueva MC, Rufián-Peña S, Briceño FJ. Peritonectomy procedures and HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: Long-term outcomes and perspectives from a high-volume center. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42(2):224-33
188. Carboni F, Federici O, Sperduti I, Zazza S, Sergi D, Corona F, Valle M. Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis from Epithelial Ovarian Cancer: A 20-Year Single-Center Experience. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(3):523
189. Harter P, Heitz F, Ataseven B, Schneider S, Baert T, Prader S, du Bois A. How to manage lymph nodes in ovarian cancer. *Cancer*. 2019; 125 Suppl 24:4573-4577
190. Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ, Kruitwagen RF. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review.. *Gynecol Oncol*. 2011; 123(3):610-4

191. Minig L, Heitz F, Cibula D, Bakkum-Gamez JN, Germanova A, Dowdy SC, Kalogera E, Zapardiel I, Lindemann K, Harter P, Scambia G, Petrillo M, Zorrero C, Zanagnolo V, Rebollo JMC, du Bois A, Fotopoulou C. Patterns of Lymph Node Metastases in Apparent Stage I Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(9):2720-2726
192. Schmeler KM, Tao X, Frumovitz M, Deavers MT, Sun CC, Sood AK, Brown J, Gershenson DM, Ramirez PT. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(2 Pt 1):269-273
193. Chiyoda T, Sakurai M, Satoh T, Nagase S, Mikami M, Katabuchi H, Aoki D. Lymphadenectomy for primary ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2020; 31(5):e67
194. Lin Q, Liu W, Xu S, Li J, Tong J. The value of systematic lymphadenectomy during debulking surgery in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ovarian Res*. 2020; 13(1):56
195. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1991; 40(2):103-6
196. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburg A, Hillemanns P, Giorda G, von Leffern I, Schade-Brittinger C, Wagner U, du Bois A. Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019; 380(9):822-832

197. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009; 115(6):1234-44
198. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)?. *Gynecol Oncol*. 2006; 103(2):559-64
199. Cascales-Campos P, Gil J, Feliciangeli E, Parrilla P. HIPEC in ovarian cancer: treatment of a new era or is it the end of the pipeline?. *Gynecol Oncol*. 2015; 139(2):363-8
200. Helm CW. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Oncologist*. 2009; 14(7):683-94
201. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer*. 2004; 14(1):35-41
202. Riggs MJ, Pandalai PK, Kim J, Dietrich CS. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(1):43
203. Cotte E, Colomban O, Guitton J, Tranchand B, Bakrin N, Gilly FN, Glehen O, Tod M. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisplatin during hyperthermic

- intraperitoneal chemotherapy using a closed abdominal procedure. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51(1):9-18
204. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep.* 1978; 62(1):1-11
205. Flessner MF. The transport barrier in intraperitoneal therapy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 288(3):F433-42
206. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer J.* 2009; 15(3):216-24
207. de Bree E, Michelakis D, Stamatidou D, Romanos J, Zoras O. Pharmacological principles of intraperitoneal and bidirectional chemotherapy. *Pleura Peritoneum.* 2017; 2(2):47-62
208. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Curr Drug Discov Technol.* 2009; 6(1):72-81
209. Lagast N, Carlier C, Ceelen WP. Pharmacokinetics and Tissue Transport of Intraperitoneal Chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018; 27(3):477-494
210. Goodman MD, McPartland S, Detelich D, Saif MW. Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7(1):45-57

211. Al-Quteimat OM, Al-Badaineh MA. Intraperitoneal chemotherapy: rationale, applications, and limitations. *J Oncol Pharm Pract.* 2014; 20(5):369-80
212. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (1):CD005340
213. Speyer JL, Sugarbaker PH, Collins JM, Dedrick RL, Klecker RW Jr, Myers CE. Portal levels and hepatic clearance of 5-fluorouracil after intraperitoneal administration in humans. *Cancer Res.* 1981; 41(5):1916-22
214. Lindnér P, Heath DD, Shalinsky DR, Howell SB, Naredi P, Hafström L. Regional lymphatic drug exposure following intraperitoneal administration of 5-fluorouracil, carboplatin, and etoposide. *Surg Oncol.* 1993; 2(2):105-12
215. Los G, Mutsaers PH, Lenglet WJ, Baldew GS, McVie JG. Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990; 25(6):389-94
216. Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991; 28(3):159-65
217. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980; 40(2):256-60
218. Speyer JL, Collins JM, Dedrick RL, Brennan MF, Buckpitt AR, Londer H, DeVita VT Jr, Myers CE. Phase I and pharmacological studies of 5-fluorouracil administered intraperitoneally. *Cancer Res.* 1980; 40(3):567-72

BIBLIOGRAFÍA

219. Lopez JA, Krikorian JG, Reich SD, Smyth RD, Lee FH, Issell BF. Clinical pharmacology of intraperitoneal cisplatin. *Gynecol Oncol.* 1985; 20(1):1-9
220. Howell SB, Pfeifle CE, Olshen RA. Intraperitoneal chemotherapy with melphalan. *Ann Intern Med.* 1984; 101(1):14-8
221. King ME, Pfeifle CE, Howell SB. Intraperitoneal cytosine arabinoside therapy in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1984; 2(6):662-9
222. Markman M, Howell SB, Lucas WE, Pfeifle CE, Green MR. Combination intraperitoneal chemotherapy with cisplatin, cytarabine, and doxorubicin for refractory ovarian carcinoma and other malignancies principally confined to the peritoneal cavity. *J Clin Oncol.* 1984; 2(12):1321-6
223. Markman M, Cleary S, Lucas WE, Howell SB. Intraperitoneal chemotherapy with high-dose cisplatin and cytosine arabinoside for refractory ovarian carcinoma and other malignancies principally involving the peritoneal cavity. *J Clin Oncol.* 1985; 3(7):925-31
224. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Baker TR, Emrich LJ, Hartman AB. Surgically documented response to intraperitoneal cisplatin, cytarabine, and bleomycin after intravenous cisplatin-based chemotherapy in advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 1988; 6(11):1679-84
225. Howell SB, Zimm S, Markman M, Abramson IS, Cleary S, Lucas WE, Weiss RJ. Long-term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small-volume disease treated with intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1987; 5(10):1607-12

226. Markman M, Cleary S, Lucas W, Weiss R, Howell SB. Ip chemotherapy employing a regimen of cisplatin, cytarabine, and bleomycin. *Cancer Treat Rep.* 1986; 70(6):755-60
227. Howell SB, Kirmani S, Lucas WE, Zimm S, Goel R, Kim S, Horton MC, McVey L, Morris J, Weiss RJ. A phase II trial of intraperitoneal cisplatin and etoposide for primary treatment of ovarian epithelial cancer. *J Clin Oncol.* 1990; 8(1):137-45
228. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, Saltzstein SL, Plaxe SC, Kim S, Cates C, Howell SB. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1994; 54(3):338-44
229. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996; 335(26):1950-5
230. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, Sikel J. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2001; 19(4):1001-7
231. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354(1):34-43

232. Wright AA, Cronin A, Milne DE, Bookman MA, Burger RA, Cohn DE, Cristea MC, Griggs JJ, Keating NL, Levenback CF, Mantia-Smaldone G, Matulonis UA, Meyer LA, Niland JC, Weeks JC, O'Malley DM. Use and Effectiveness of Intraperitoneal Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26):2841-7
233. Shi T, Jiang R, Yu J, Yang H, Tu D, Dai Z, Shen Y, Zhang Y, Cheng X, Jia H, Tu R, Wang H, Tang J, Luan Y, Cai S, Zang R; SGOG-OV/AICE Investigators. Addition of intraperitoneal cisplatin and etoposide to first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: a randomised, phase 2 trial. *Br J Cancer*. 2018; 119(1):12-18
234. Shi T, Jiang R, Pu H, Yang H, Tu D, Dai Z, Cai Y, Zhang Y, Cheng X, Jia H, Tu R, Wang H, Tang J, Luan Y, Cai S, Zang R; SGOG-OV/AICE Investigators. Survival benefits of dose-dense early postoperative intraperitoneal chemotherapy in front-line therapy for advanced ovarian cancer: a randomised controlled study. *Br J Cancer*. 2019; 121(5):425-428
235. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, Clarke-Pearson D. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2006; 100(1):27-32
236. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, Fujiwara K, Alberts DS, Zheng W, Tewari KS, Cohn DE, Powell MA, Van Le L, Davidson SA, Gray HJ, Rose PG, Aghajanian C, Myers T, Alvarez Secord A, Rubin SC, Mannel RS. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced

- Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(16):1380-1390
237. de Bree E, Michelakis D. An overview and update of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21(12):1479-1492
238. Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, Monk BJ, Chan JK. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(13):1460-6
239. Horvath P, Beckert S, Königsrainer A, Nadalin S, Königsrainer I. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combined with liver resection for concurrent peritoneal and hepatic metastases of gastrointestinal and gynecological primary tumors. *J Visc Surg.* 2019; 156(6):475-484
240. Friedrich M, Zinn W, Kolnsberg L, Kraft C, Kuhn W. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Ovarian Cancer: Evaluation of Side Effects in a Single Institution Cohort. *Anticancer Res.* 2020; 40(3):1481-1486
241. Cowan RA, O'Cearbhaill RE, Zivanovic O, Chi DS. Current status and future prospects of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) clinical trials in ovarian cancer. *Int J Hyperthermia.* 2017; 33(5):548-553
242. Valle SJ, Alzahrani NA, Liauw W, Sugarbaker PH, Bhatt A, Morris DL. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Methodology, Drugs and Bidirectional Chemotherapy. *Indian J Surg Oncol.* 2016; 7(2):152-9

BIBLIOGRAFÍA

243. Halkia E, Tsochrinis A, Vassiliadou DT, Pavlakou A, Vaxevanidou A, Datsis A, Efstathiou E, Spiliotis J. Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. *Int J Surg Oncol*. 2015; 2015:610597
244. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, Abboud K, Meeus P, Ferron G, Quenet F, Marchal F, Gouy S, Morice P, Pomel C, Pocard M, Guyon F, Porcheron J, Glehen O; FROGHI (FRench Oncologic and Gynecologic HIPEC) Group. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39(12):1435-43
245. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH, Bartelink H, Begg AC. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer*. 1998; 34(1):148-54
246. Ohno S, Siddik ZH, Kido Y, Zwelling LA, Bull JM. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994; 34(4):302-6
247. Christophi C, Winkworth A, Muraliharan V, Evans P. The treatment of malignancy by hyperthermia. *Surg Oncol*. 1998; 7(1-2):83-90

248. Takahashi I, Emi Y, Hasuda S, Kakeji Y, Maehara Y, Sugimachi K. Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors. *Surgery*. 2002; 131(1 Suppl):S78-84
249. Kim SI, Cho J, Lee EJ, Park S, Park SJ, Seol A, Lee N, Yim GW, Lee M, Lim W, Song G, Chang SJ, Kim JW, Kim HS. Selection of patients with ovarian cancer who may show survival benefit from hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(50):e18355
250. Los G, van Vugt MJ, Pinedo HM. Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. *Br J Cancer*. 1994; 69(2):235-41
251. Maymon R, Bar-Shira Maymon B, Holzinger M, Tartakovsky B, Leibovici J. Augmentative effects of intracellular chemotherapy penetration combined with hyperthermia in human ovarian cancer cells lines. *Gynecol Oncol*. 1994; 55(2):265-70
252. Urano M, Ling CC. Thermal enhancement of melphalan and oxaliplatin cytotoxicity in vitro. *Int J Hyperthermia*. 2002; 18(4):307-15
253. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, Urano M, Sugarbaker PH. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10(4):463-8
254. de Bree E, Theodoropoulos PA, Rosing H, Michalakis J, Romanos J, Beijnen JH, Tsiftsis DD. Treatment of ovarian cancer using intraperitoneal chemotherapy with taxanes: from laboratory bench to bedside. *Cancer Treat Rev*. 2006; 32(6):471-82

BIBLIOGRAFÍA

255. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, Felix R, Riess H. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002; 43(1):33-56
256. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG, Kim SJ, Lee JM. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004; 94(2):325-32
257. Lim MC, Kang S, Choi J, Song YJ, Park S, Seo SS, Park SY. 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(4):993-1000
258. Guardiola E, Delroeux D, Heyd B, Combe M, Lorgis V, Demarchi M, Stein U, Royer B, Chauffert B, Pivot X. Intra-operative intra-peritoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. *World J Surg Oncol*. 2009; 7:14
259. Kim JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, Lee KH, Lee SH, Kim SJ. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2010; 101(2):149-55
260. Pomel C, Ferron G, Lorimier G, Rey A, Lhomme C, Classe JM, Bereder JM, Quenet F, Meeus P, Marchal F, Morice P, Elias D. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36(6):589-93
261. Roviello F, Pinto E, Corso G, Pedrazzani C, Caruso S, Filippeschi M, Petrioli R, Marsili S, Mazzei MA, Marrelli D.

- Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2010; 102(6):663-70
262. Cascales-Campos PA, Gil J, Gil E, Feliciangeli E, González-Gil A, Parrilla JJ, Parrilla P. Treatment of microscopic disease with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy after complete cytoreduction improves disease-free survival in patients with stage IIIC/IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(7):2383-9
263. Rettenmaier MA, Mendivil AA, Abaid LN, Brown Iii JV, Wilcox AM, Goldstein BH. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and maintenance chemotherapy following laparoscopic cytoreductive surgery in the treatment of ovarian carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2015; 31(1):8-14
264. Di Giorgio A, De Iaco P, De Simone M, Garofalo A, Scambia G, Pinna AD, Verdecchia GM, Ansaloni L, Macri A, Cappellini P, Ceriani V, Giorda G, Biacchi D, Vaira M, Valle M, Sammartino. Cytoreduction (Peritonectomy Procedures) Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Advanced Ovarian Cancer: Retrospective Italian Multicenter Observational Study of 511 Cases. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(4):914-922
265. Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN, Brown JV 3rd, Mori KM, Lopez KL, Goldstein BH. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced stage ovarian carcinoma: a 3 year experience. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017; 80(2):405-410
266. Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, Nam B-H, Bristow R, Park S-Y. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal

- chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15 Suppl):5520-5520
267. Ceresoli M, Verrengia A, Montori G, Busci L, Coccolini F, Ansaloni L, Frigerio L. Effect of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on relapse pattern in primary epithelial ovarian cancer: a propensity score based case-control study. *Gynecol Oncol*. 2018; 9(3):e53
268. Biacchi D, Accarpio F, Ansaloni L, Macrì A, Ciardi A, Federici O, Spagnoli A, Cavaliere D, Vaira M, Sapienza P, Sammartino P. Upfront debulking surgery versus interval debulking surgery for advanced tubo-ovarian high-grade serous carcinoma and diffuse peritoneal metastases treated with peritonectomy procedures plus HIPEC. *J Surg Oncol*. 2019; 120(7):1208-1219
269. Spiliotis J, Iavazzo C, Fotiou A, Kopanakis N, Terra A, Efstathiou E, Margari C, Tsiatas M. Upfront or intermediate treatment of advanced ovarian cancer patients with cytoreduction plus HIPEC: Results of a retrospective study. *J Surg Oncol*. 2021; 123(2):630-637
270. 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(3):301-309
271. Auer RC, Sivajohanathan D, Biagi J, Conner J, Kennedy E, May T. Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2020; 127:76-95

272. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41(12):1578-89
273. Kireeva GS, Gafton GI, Guseynov KD, Senchik KY, Belyaeva OA, Beshpalov VG, Panchenko AV, Maydin MA, Belyaev AM. HIPEC in patients with primary advanced ovarian cancer: Is there a role? A systematic review of short- and long-term outcomes. *Surg Oncol*. 2018; 27(2):251-258
274. Paris I, Cianci S, Vizzielli G, Fagotti A, Ferrandina G, Gueli Alletti S, Costantini B, Cosentino F, Capoluongo E, Pasqualoni M, Scambia G. Upfront HIPEC and bevacizumab-containing adjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Hyperthermia*. 2018; 35(1):370-374
275. Carrabin N, Mithieux F, Meeus P, Trédan O, Guastalla JP, Bachelot T, Labidi SI, Treilleux I, Rivoire M, Ray-Coquard I. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and without adjuvant chemotherapy in stage IIIC ovarian cancer. *Bull Cancer*. 2010; 97(4):E23-32
276. Frenel JS, Leux C, Pouplin L, Ferron G, Berton Rigaud D, Bourbouloux E, Dravet F, Jaffre I, Classe JM. Oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary or recurrent epithelial ovarian cancer: A pilot study of 31 patients. *J Surg Oncol*. 2011; 103(1):10-6
277. Monk BJ, Randall LM, Grisham RN. The Evolving Landscape of Chemotherapy in Newly Diagnosed Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019; 39:e141-e151
278. Bhatt A, Glehen O. The role of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in

- Ovarian Cancer: A Review. *Indian J Surg Oncol.* 2016; 7(2):188-97
279. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F, Gilly FN. 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(9):1813-1820
280. Deraco M, Kusamura S, Virzì S, Puccio F, Macrì A, Famulari C, Solazzo M, Bonomi S, Iusco DR, Baratti D. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol.* 2011; 122(2):215-20
281. Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, Catena F, Cavaliere D, Cocolini F, De Iaco P, Di Battista M, Framarini M, Gazzotti F, Ghermandi C, Kopf B, Saponara M, Tauceri F, Vallicelli C, Verdecchia GM, Pinna AD. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22(5):778-85
282. Tentes AA, Kakolyris S, Kyziridis D, Karamveri C. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Oncol.* 2012; 2012:358341
283. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2009; 249(6):900-7

284. Warschkow R, Tarantino I, Lange J, Müller SA, Schmied BM, Zünd M, Steffen T. Does hyperthermic intraoperative chemotherapy lead to improved outcomes in patients with ovarian cancer? A single center cohort study in 111 consecutive patients. *Patient Saf Surg.* 2012; 6(1):12
285. Lluca A, Serra A, Maiocchi K, Delgado K, Jativa R, Gomez L, Escrig J. Predictive model for major complications after extensive abdominal surgery in primary advanced ovarian cancer. *Int J Womens Health.* 2019; 11:161-167
286. Whealon MD, Gahagan JV, Sujatha-Bhaskar S, O'Leary MP, Selleck M, Dumitra S, Lee B, Senthil M, Pigazzi A. Is Fecal Diversion Needed in Pelvic Anastomoses During Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)?. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(8):2122-2128
287. Pakraftar S, Ramalingam L, Shuai Y, Jones HL, Pingpank JF, Ahrendt SS, Holtzman MP, Zureikat AH, Zeh HJ, Bartlett DL, Choudry HA. Institutional Experience with Ostomies Created During Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(13):3811-3817
288. Baron E, Gushchin V, King MC, Nikiforchin A, Sardi A. Anastomosis Without Protective Ileostomy is Safe in Patients Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27(13):4931-4940
289. Brandl A, Raue W, Aigner F, Arroyave MC, Pratschke J, Rau B. Safety of extraperitoneal rectal resection and ileo- or colorectal anastomosis without loop ileostomy in patients with peritoneal metastases treated with CRS and HIPEC. *Colorectal Dis.* 2018; 2018 Jan 6:

BIBLIOGRAFÍA

290. López-López V, Lynn PB, Gil J, García-Salom M, Gil E, González A, Muñoz IP, Cascales-Campos PA. Effect of Paclitaxel-based Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) on colonic anastomosis in a rat model. *Clin Transl Oncol.* 2018; 21(4):505-511
291. Fumagalli U, Trabucchi E, Soligo M, Rosati R, Rebuffat C, Tonelli C, Montorsi M. Effects of intraperitoneal chemotherapy on anastomotic healing in the rat. *J Surg Res.* 1991; 50(1):82-7
292. Makrin V, Lev-Chelouche D, Even Sapir E, Paran H, Rabau M, Gutman M. Intraperitoneal heated chemotherapy affects healing of experimental colonic anastomosis: an animal study. *J Surg Oncol.* 2005; 89(1):18-22
293. Aghayeva A, Benlice C, Bilgin IA, Atukeren P, Dogusoy G, Demir F, Atasoy D, Baca B. The effects of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion on colonic anastomosis: an experimental study in a rat model. *Tumori.* 2017; 103(3):307-313
294. Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, Yoshimitsu Y, Endou Y, Sasaki T, Sugarbaker PH. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32(6):661-5
295. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Arjona-Sánchez Á, Rubio MJ, Díaz R, Casado Á, Naranjo Á, Díaz-Iglesias CJ, Ortega R, Muñoz-Villanueva MC, Muntané J, Aranda E. Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel for the radical surgical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer: a prospective pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 68(1):267-74

296. Garofalo A, Valle M, Garcia J, Sugarbaker PH. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32(6):682-5
297. Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: A multi-institutional retrospective analysis in 52 patients. *J Surg Oncol.* 2009; 100(4):331-4
298. Valle SJ, Alzahrani NA, Alzahrani SE, Liauw W, Morris DL. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for refractory malignant ascites in patients unsuitable for cytoreductive surgery. *Int J Surg.* 2015; 23(Pt A):176-80
299. Arjona-Sánchez Á, Durán M, Sánchez-Hidalgo JM, Rufian-Peña S. Peritoneal carcinomatosis from ovarian carcinoma treated by interval laparoscopic complete cytoreduction and HIPEC with extraction through natural orifice. *Surg Oncol.* 2019; 31:14-15
300. Alyami M, Hübner M, Grass F, Bakrin N, Villeneuve L, Laplace N, Passot G, Glehen O, Kepenekian V. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7):e368-e377
301. Hübner M, Grass F, Teixeira-Farinha H, Pache B, Mathevet P, Demartines N. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy - Practical aspects. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(6):1102-1109
302. Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, Cabelguenne D, Villeneuve L, Pezet D, Quenet F, Glehen O, Bakrin N, Passot G. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in

- the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(11):2178-2183
303. Robella M, Vaira M, De Simone M. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol.* 2016; 14:128
304. Siebert M, Alyami M, Mercier F, Gallice C, Villeneuve L, Laplace N, Passot G, Bakrin N, Glehen O, Kepenekian V. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in association with systemic chemotherapy and bevacizumab, evaluation of safety and feasibility. A single center comparative study. *Eur J Surg Oncol.* 2021; 47(1):139-142
305. Cuadrado Ayuso M, Cabañas Montero J, Priego Jiménez P, Corral Moreno S, Longo Muñoz F, Pachón Olmos V, Fernández Cebrián JM, Galindo Álvarez J. Initial Single-center Experience of PIPAC in Patients With Unresectable Peritoneal Metastasis. *Cir Esp (Engl Ed).* 2021; 99(5):354-360
306. Tempfer CB, Celik I, Solass W, Buerkle B, Pabst UG, Zieren J, Strumberg D, Reymond MA. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience. *Gynecol Oncol.* 2014; 132(2):307-11
307. Tempfer CB, Rezniczek GA, Ende P, Solass W, Reymond MA. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy with Cisplatin and Doxorubicin in Women with Peritoneal Carcinomatosis: A Cohort Study. *Anticancer Res.* 2015; 35(12):6723-9

308. Hübner M, Teixeira Farinha H, Grass F, Wolfer A, Mathevet P, Hahnloser D, Demartines N. Feasibility and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2017; 2017:6852749
309. Kurtz F, Struller F, Horvath P, Solass W, Bösmüller H, Königsrainer A, Reymond MA. Feasibility, Safety, and Efficacy of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Peritoneal Metastasis: A Registry Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2018; 2018:2743985
310. Taibi A, Geyl S, Salle H, Salle L, Mathonnet M, Usseglio J, Durand Fontanier S. Systematic review of patient reported outcomes (PROs) and quality of life measures after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Surg Oncol.* 2020; 35:97-105
311. Bakrin N, Tempfer C, Scambia G, De Simone M, Gabriel B, Grischke EM, Rau B. PIPAC-OV3: A multicenter, open-label, randomized, two-arm phase III trial of the effect on progression-free survival of cisplatin and doxorubicin as Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) vs. chemotherapy alone in patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. *Pleura Peritoneum.* 2018; 3(3):20180114
312. Timmermans M, van der Hel O, Sonke GS, Van de Vijver KK, van der Aa MA, Kruitwagen RF. The prognostic value of residual disease after neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer; A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2019; 153(2):445-451
313. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for

- advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2006; 103(3):1070-6
314. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, Levine DA, Gardner GJ, Abu-Rustum NR, Barakat RR. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol.* 2012; 124(1):10-4
315. Hou JY, Kelly MG, Yu H, McAlpine JN, Azodi M, Rutherford TJ, Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol.* 2007; 105(1):211-7
316. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, Wakabayashi M, Takehara K, Saito M, Ushijima K, Kobayashi H, Kawana K, Yokota H, Takano M, Takeshima N, Watanabe Y, Yaegashi N, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H; Japan Clinical Oncology Group. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer.* 2016; 64:22-31
317. Coleridge SL, Bryant A, Kehoe S, Morrison J. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 2(2):CD005343

318. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, Margariti PA, Chiantera V, Costantini B, Gueli Alletti S, Cosentino F, Scambia G. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30(11):1657-1664
319. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(10):943-53
320. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Bannoo S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage G, Parmar M, Swart AM. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015; 386(9990):249-57
321. Makar AP, Tropé CG, Tummers P, Denys H, Vandecasteele K. Advanced Ovarian Cancer: Primary or Interval Debulking? Five Categories of Patients in View of the Results of Randomized Trials and Tumor Biology: Primary Debulking Surgery and Interval Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer. *Oncologist*. 2016; 21(6):745-54
322. Ivantsov AO. Pathological response of ovarian cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Chin Clin Oncol*. 2018; 7(6):59

BIBLIOGRAFÍA

323. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2011; 47 Suppl 3:S88-92
324. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, Rubin SC, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(1):83-9
325. Bosquet JG, Merideth MA, Podratz KC, Nagorney DM. Hepatic resection for metachronous metastases from ovarian carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2006; 8(2):93-6
326. Gasparri ML, Grandi G, Bolla D, Gloor B, Imboden S, Panici PB, Mueller MD, Papadia A. Hepatic resection during cytoreductive surgery for primary or recurrent epithelial ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016; 142(7):1509-20
327. Luna-Abanto J, García Ruiz L, Laura Martínez J, Álvarez Larraondo M, Villoslada Terrones V. Liver. Liver Resection as Part of Cytoreductive Surgery for Ovarian Cancer. *J Gynecol Surg*. 2020; 36(2):70-75
328. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1999; 72(3):278-87
329. Lim MC, Kang S, Lee KS, Han SS, Park SJ, Seo SS, Park SY. The clinical significance of hepatic parenchymal metastasis in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009; 112(1):28-34

330. Mikkelsen MS, Christiansen T, Petersen LK, Blaakaer J, Iversen LH. Morbidity after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin used for ovarian, tubal, and primary peritoneal cancer. *J Surg Oncol.* 2019; 120(3):550-557
331. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Aghajanian C, Barakat RR, Chi DS. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008; 108(2):276-81
332. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2001; 82(3):532-7
333. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2011(8):CD007565
334. Meigs, J.V., *Tumors of the Female Pelvic Organs*, 1934. Macmillan
335. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1975; 42:101-4
336. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170(4):974-9

BIBLIOGRAFÍA

337. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007; 25(24):3621-7
338. Liang MI, Prendergast EN, Staples JN, Holschneider CH, Cohen JG, Cass I. Prognostic role of pathologic response and cytoreductive status at interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol.* 2019; 120(4):779-785
339. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996; 82:359-74
340. Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol.* 2012; 125(2):483-92
341. Lluca A, Escrig J; MUAPOS working group (Multidisciplinary Unit of Abdominal Pelvic Oncology Surgery). Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(1):163-169
342. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999; 43 Suppl:S15-25
343. Lluca A, Serra A, Herraiz JL, Rivadulla I, Gomez-Quiles L, Gilabert-Estelles J, Escrig J. Peritoneal carcinomatosis index as a predictor of diaphragmatic involvement in stage III and IV ovarian cancer. *Onco Targets Ther.* 2018; 11:2771-2777

344. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2003; 90(2):390-6
345. Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, Bryan M, Harrison J, Pliner L, Harrison LE. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005; 90(2):51-6
346. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, Hamilton CA, Krivak TC, Maxwell GL. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol.* 2015; 33(8):937-43
347. Rodriguez N, Miller A, Richard SD, Rungruang B, Hamilton CA, Bookman MA, Maxwell GL, Horowitz NS, Krivak TC. Upper abdominal procedures in advanced stage ovarian or primary peritoneal carcinoma patients with minimal or no gross residual disease: an analysis of Gynecologic Oncology Group (GOG) 182. *Gynecol Oncol.* 2013; 130(3):487-92
348. Le Saux O, Decullier E, Freyer G, Glehen O, Bakrin N. Long-term survival in patients with epithelial ovarian cancer following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Int J Hyperthermia.* 2018; 35(1):652-657
349. Arjona-Sanchez A, Rufián-Peña S. Progress in the management of primary and recurrent ovarian carcinomatosis with peritonectomy procedure and HIPEC in a high volume centre. *Int J Hyperthermia.* 2017; 33(5):554-561

350. Nero C, Fagotti A, Zannoni GF, Palluzzi E, Scambia G, Petrillo M. Pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: utility of a scoring system to predict outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2019; 29(6):1064-1071
351. Muraji M, Sudo T, Iwasaki S, Ueno S, Wakahashi S, Yamaguchi S, Fujiwara K, Nishimura R. Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. *Gynecol Oncol*. 2013; 131(3):531-4
352. Sassen S, Schmalfeldt B, Avril N, Kuhn W, Busch R, Höfler H, Fend F, Nāhrig J. Histopathologic assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. *Hum Pathol*. 2007; 38(6):926-34
353. Ferron JG, Uzan C, Rey A, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Duvillard P, Morice P. Histological response is not a prognostic factor after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer with no residual disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 147(1):101-5
354. Samrao D, Wang D, Ough F, Lin YG, Liu S, Menesses T, Yessaian A, Turner N, Pejovic T, Mhawech-Fauceglia P. Histologic parameters predictive of disease outcome in women with advanced stage ovarian carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Transl Oncol*. 2012; 5(6):469-74
355. Petrillo M, Zannoni GF, Tortorella L, Pedone Anchora L, Salutari V, Ercoli A, Margariti PA, Scambia G, Fagotti A. Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211(6):632.e1-8

356. Ebata T, Yunokawa M, Yoshida H, Bun S, Shimoi T, Shimomura A, Kodaira M, Yonemori K, Shimizu C, Fujiwara Y, Kato T, Tamura K. The Prognostic Impact of the Pathological Response to Neoadjuvant Dose-Dense Therapy for Ovarian Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27(9):1850-1855
357. Böhm S, Faruqi A, Said I, Lockley M, Brockbank E, Jeyarajah A, Fitzpatrick A, Ennis D, Dowe T, Santos JL, Cook LS, Tinker AV, Le ND, Gilks CB, Singh N. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33(22):2457-63
358. Lee JY, Chung YS, Na K, Kim HM, Park CK, Nam EJ, Kim S, Kim SW, Kim YT, Kim HS. External validation of chemotherapy response score system for histopathological assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2017; 28(6):e73
359. Coghlan E, Meniawy TM, Munro A, Bulsara M, Stewart CJ, Tan A, Koay MHE, MaGee D, Codde J, Tan J, Salfinger SG, Mohan GR, Leung Y, Nichols CB, Cohen PA. Prognostic Role of Histological Tumor Regression in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for High-Grade Serous Tubo-ovarian Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27(4):708-713
360. Ditzel HM, Strickland KC, Meserve EE, Stover E, Konstantinopoulos PA, Matulonis UA, Muto MG, Liu JF, Feltmate C, Horowitz N, Berkowitz RS, Gupta M, Hecht JL, Lin DI, Jochumsen KM, Welch WR, Hirsch MS, Quade BJ, Lee KR, Crum CP, Mutter GL, Nucci MR, Howitt BE.

- Assessment of a Chemotherapy Response Score (CRS) System for Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma (HGSC). *Int J Gynecol Pathol.* 2019; 38(3):230-240
361. Mahdi H, Maurer KA, Nutter B, Rose PG. The Impact of Percent Reduction in CA-125 Levels on Prediction of the Extent of Interval Cytoreduction and Outcome in Patients With Advanced-Stage Cancer of Müllerian Origin Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2015; 25(5):823-9
362. Michaan N, Chong WY, Han NY, Lim MC, Park SY. Prognostic Value of Pathologic Chemotherapy Response Score in Patients With Ovarian Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2018; 28(9):1676-1682
363. Vorgias G, Iavazzo C, Savvopoulos P, Myriokefalitaki E, Katsoulis M, Kalinoglou N, Akrivos T. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *Gynecol Oncol.* 2009; 112(1):11-5
364. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000; 77(2):227-31
365. Merlo S, Besic N, Drmota E, Kovacevic N. Preoperative serum CA-125 level as a predictor for the extent of cytoreduction in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Radiol Oncol.* 2021; 2021 Mar 5:
366. Memarzadeh S, Lee SB, Berek JS, Farias-Eisner R. CA125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2003; 13(2):120-4

367. Barlow TS, Przybylski M, Schilder JM, Moore DH, Look KY. The utility of presurgical CA125 to predict optimal tumor cytoreduction of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; *Int J Gynecol Cancer*:16(2)
368. Gupta M, Patel SM, Arora R, Tiwari R, Dave P, Desai A, Mankad M. Does preoperative CA-125 cutoff value and percent reduction in CA-125 levels correlate with surgical and survival outcome after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced-stage ovarian cancer? - Our experience from a tertiary cancer institute.. *South Asian J Cancer*. 2020; 9(1):30-33
369. Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A, Bell-McGuinn KM, Sabbatini PJ, Leitao MM, Levine DA, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS. Exploratory analysis of serum CA-125 response to surgery and the risk of relapse in patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009; 115(2):209-14
370. Timmermans M, Zwakman N, Sonke GS, Van de Vijver KK, Duk MJ, van der Aa MA, Kruitwagen RF. Perioperative change in CA125 is an independent prognostic factor for improved clinical outcome in advanced ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 240:364-369
371. Huber W, Schneider J, Lahmer T, Kuchle C, Jungwirth B, Schmid RM, Schmid S. Validation of RIFLE, AKIN, and a modified AKIN definition ("backward classification") of acute kidney injury in a general ICU: Analysis of a 1-year period. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(38):e12465
372. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240(2):205-13

BIBLIOGRAFÍA

373. Votanopoulos KI, Newman NA, Russell G, Ithemelandu C, Shen P, Stewart JH, Levine EA. Outcomes of Cytoreductive Surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients older than 70 years; survival benefit at considerable morbidity and mortality. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(11):3497-503
374. Cascales-Campos P, Gil J, Gil E, Feliciangeli E, López V, Gonzalez AG, Ruiz-Pardo J, Nieto A, Parrilla P. Cytoreduction and HIPEC after neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC-IV ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 179:88-93

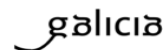
8. ANEXOS

8.1. DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité Autónomo de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 546425; oeic@sergas.es



DITAME DO COMITÉ DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Juan Manuel Vázquez Lago, Secretario do Comité de Ética da Investigación de Santiago-Lugo

CERTIFICA:

Que este Comité avaliou na súa reunión do día 24/05/2016 o estudo:

Título: Cirugía De Citorreducción Y Quimioterapia Hipertérmica Intraperitoneal. Una Opción De Futuro

Promotor: Natalia Rodríguez López

Tipo de estudo: Outros

Código do Promotor: Estudio MACE (Malignant peritoneAL Carcinomatosis surgEry)

Código de Rexistro: 2016/288

E, tomando en consideración as seguintes cuestións:

- A pertinencia do estudo, tendo en conta o coñecemento dispoñible, así coma os requisitos legais aplicables, e en particular a Lei 14/2007, de investigación biomédica, o Real Decreto 1716/2011, de 18 de novembro, polo que se establecen os requisitos básicos de autorización e funcionamento dos biobancos con fins de investigación biomédica e do tratamento das mostras biolóxicas de orixe humana, e se regula o funcionamento e organización do Rexistro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, a ORDE SA5/3470/2009, de 16 de decembro, pola que se publican as Directrices sobre estudos Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, e o RD 1090/2015, de 4 de decembro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos, os Comités de Ética da Investigación con medicamentos e Rexistro Español de Estudos Clínicos
- A idoneidade do protocolo en relación cos obxectivos do estudo, xustificación dos riscos e molestias previsibles para o suxeito, así coma os beneficios esperados.
- Os principios éticos da Declaración de Helsinki vixente.
- Os Procedementos Normalizados de Traballo do Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para a realización do estudo polo/a investigador/a do centro:

Centros	Investigadores Principais
C.H. Universitario de Santiago	Natalia Rodríguez López

En Santiago de Compostela, a 24 de maio de 2016
O secretario



Juan M. Vázquez Lago

NATALIA RODRÍGUEZ LÓPEZ

8.2. PERMISOS CONCEDIDOS PARA LA REPRODUCCIÓN DE TABLAS Y FIGURAS DE NO ELABORACIÓN PROPIA

8.2.1. Permiso para la reproducción de la clasificación de los tumores de los órganos reproductivos femeninos (Tabla 1.6 y 1.7)

IARC Publications <Publications@iarc.fr>
Para: "Naty R.L." <rodriguezlopeznatalia@gmail.com>

7 de junio de 2021, 15:43

Dear Naty,

Thank you for your request for permission to reproduce, reprint or translate certain IARC/WHO copyrighted material.

On behalf of the International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, we are pleased to authorize your request to reproduce the IARC/WHO materials as detailed in the form below, subject to the terms and conditions of the non-exclusive licence below.

If you have questions regarding this authorization, please contact publications@iarc.fr.

We thank you for your interest in IARC/WHO published materials.

Kind regards,
IARC Permissions team

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC/WHO) Non-exclusive licence to use selected IARC/WHO published materials

You submitted a request, through IARC/WHO's online platform, for permission to reprint and reproduce certain IARC/WHO copyrighted material (the "Licensed Materials"). This is a legal agreement (the "Agreement") between you and IARC/WHO, granting you a licence to use the Licensed Materials subject to the terms and conditions herein.

Read this Agreement in its entirety before using the Licensed Materials.

By using the Licensed Materials, you enter into, and agree to be bound by, this Agreement.

This licence is granted only for original materials belonging to IARC/WHO. If any part of the IARC/WHO published materials you wish to reproduce are credited by IARC/WHO to a source other than IARC/WHO, those materials are not covered by this Agreement and are not part of the Licensed Materials. You are responsible for determining if this is the case, and if so, you are responsible for obtaining any necessary permission from the source of those third-party materials prior to their use.

If you enter into this Agreement on behalf of an organization, by using the Licensed Materials you confirm (represent and warrant) that you are authorized by your organization to enter into this Agreement on the organization's behalf. In such a case, the terms "you" and "your" in this Agreement refer to, and this Agreement applies to, the organization.

IARC/WHO grants this licence to you based on the representations and warranties you made in the licence request you submitted through IARC/WHO's online platform. If any of those representations and/or warranties are or become false or inaccurate, this licence agreement shall automatically terminate with immediate effect, without prejudice to any other remedies which IARC/WHO may have.

If you have questions regarding this Agreement, please contact publications@iarc.fr.

1. **License.** Subject to the terms and Conditions of this Agreement, IARC/WHO grants to you a worldwide, royalty free, non-transferable, non-sublicensable, non-exclusive licence to use, reproduce, publish, and display the Licensed Materials in the manner and using the media indicated in the Permissions Request Form you submitted to IARC/WHO (the "Licensed Use"). This licence is limited to the current edition of your publication. Future editions or a different use of the Licensed Materials will require additional permission from IARC/WHO. If your request includes translation into different languages, then non-exclusive permission is hereby granted to translate the Licensed Materials into the languages indicated.

2. **Retained Rights.** Copyright in the Licensed Materials remains vested in IARC/WHO, and IARC/WHO retains all rights not specifically granted under this Agreement.

3. **Mandatory Acknowledgement.** In every instance of the Licensed Use, you must make suitable acknowledgement of IARC/WHO, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year)."

In addition, if the Licensed Materials originate from the IARC/WHO web site, you must also include the URL reference and the date accessed.

Translations of the Licensed Materials should be attributed as follows:

"Translated into insert language by insert name of Publisher from insert title in English, Year of Publication. IARC/WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. In the event of any inconsistency between the English and the insert language translation, the original English version shall be the binding and authentic version."

4. **Altering or Modifying the Licensed Materials.** As part of the Licensed Use, you may minimally alter or adapt figures and tables in the Licensed Materials to match the style of your publication. Any other alteration or modification of the Licensed Materials (including abbreviations, additions, or deletions) may be made only with the prior written authorization of IARC/WHO.

5. **Appropriate and Prohibited Uses.** You must use the Licensed Materials in a factual and appropriate context. You may not use the Licensed Materials in association with any product marketing, promotional, or commercial activities, including, without limitation, in advertisements, product brochures, company-sponsored web sites, annual reports, or other non-educational publications or distributions.

6. **No IARC/WHO endorsement.** You shall not state or imply that IARC/WHO endorses or is affiliated with your publication or the Licensed Use, or that IARC/WHO endorses any entity, organization, company, or product.

7. **No use of the IARC/WHO logo.** In no case shall you use the IARC/WHO name or emblem, or any abbreviation thereof. Notwithstanding the foregoing, if the IARC/WHO name and/or emblem appear as an integral part of the Licensed Materials (e.g. on a map) you may use the name and/or emblem in your use of the Licensed Materials, provided the name and/or logo is not used separately from the Licensed Materials.

8. **No Warranties by IARC/WHO.** All reasonable precautions have been taken by IARC/WHO to verify the information contained in the Licensed Materials. However, IARC/WHO provides the Licensed Materials to you without warranty of any kind, either expressed or implied, and you are entirely responsible for your use of the Licensed Materials. In no event shall IARC/WHO be liable for damages arising from your use of the Licensed Materials.

9. **Your Indemnification of IARC/WHO.** You agree to indemnify IARC/WHO for, and hold IARC/WHO harmless against, any claim for damages, losses, and/or any costs, including attorneys' fees, arising in any manner whatsoever from your use of the Licensed Materials or for your breach of any of the terms of this Agreement.

10. **Termination.** The licence and the rights granted under this Agreement shall terminate automatically upon any breach by you of the terms of this Agreement. Further, IARC/WHO may terminate this licence at any time with immediate effect for any reason by written notice to you.

11. **Entire Agreement, Amendment.** This Agreement is the entire agreement between you and IARC/WHO with respect to its subject matter. IARC/WHO is not bound by any additional terms that may appear in any

NATALIA RODRÍGUEZ LÓPEZ

communication from you. This Agreement may only be amended by mutual written agreement of you and IARC/WHO.

12. Headings. Paragraph headings in this Agreement are for reference only.

13. Dispute resolution. Any dispute relating to the interpretation or application of this Agreement shall, unless amicably settled, be subject to conciliation. In the event of failure of the latter, the dispute shall be settled by arbitration. The arbitration shall be conducted in accordance with the modalities to be agreed upon by the parties or, in the absence of agreement, with the rules of arbitration of the International Chamber of Commerce. The parties shall accept the arbitral award as final.

14. Privileges and immunities. Nothing in or relating to this Agreement shall be deemed a waiver of any of the privileges and immunities enjoyed by IARC/WHO under national or international law and/or as submitting IARC/WHO to any national court jurisdiction.

8.2.2. Permiso para la reproducción de la clasificación de los tumores ginecológicos según su origen y mutaciones más frecuentemente asociadas (Figura 2)

Request for permission

Jaime Prat Díaz de Losada <jpratdl@gmail.com>
Para: "Naty R.L." <rodriguezlopeznatalia@gmail.com>

8 de diciembre de 2021, 13:20

Dear Natalia,

Thanks for your message. Your request regarding Fig. 2 of Prat J. Ovarian carcinomas: five...Virchow Arch. 2012; 460:237-49, is granted.

Best regards

Jaime Prat, MD, PhD, FRCPath

8.2.3. Permiso para la reproducción de la clasificación de TNM - AJCC de los tumores ováricos, de trompa y primarios peritoneales (Tabla 1.8, 1.9 y 1.10)

SPRINGER NATURE

PERMISSION LICENCE - GENERAL

LICENCE COVER SHEET

Licence Date: June 16, 2021
Licence Reference: Natalia Rodríguez López

PARTIES

1. **SPRINGER NATURE CUSTOMER SERVICE CENTER GmbH ("SNCS")**, acting as a commissionaire agent of Springer Nature Switzerland AG whose registered office is at Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Switzerland (the "Licensor"); and
2. **Natalia Rodríguez López**, Urbanización Campo Roma, 17, 32930 Piñor - Barbadás, Ourense, Spain (the "Licensee")


BACKGROUND

This Licence Cover Sheet sets out the principal commercial terms under which the Licensor has agreed to license the Licensed Material (as defined below) to the Licensee for use in the Licensee's Publication. The terms of this Licence Cover Sheet are to be read in conjunction with the General Terms and Conditions, which together with this Licence Cover Sheet constitute the licence agreement (the "Permission Licence") between the Licensor and the Licensee as regards the Licensed Material. The terms set out in this Licence Cover Sheet take precedence over any conflicting provision in the General Terms and Conditions. For the avoidance of doubt, derivative rights are excluded from this Permission Licence.

LICENSED MATERIAL

- **Title:** Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.), *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Ed. Springer International Publishing, 2017
- **ISBN:** 978-3-319-40617-6
- **Amount used:** Chapter 55 "Ovary, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Carcinoma" Definitions of AJCC TNM and AJCC Prognostic Stage Groups
- **Format Rights:** Print rights only
- **Licensee's Publication:** Thesis *Cirugía de Citorreducción Asociada a Quimioterapia Intraperitoneal en el Cáncer de Ovario Primario*, Universidade de Santiago de Compostela
- **Maximum print run:** 100
- **Languages:** Spanish
- **Adaptation rights:** minor editing privileges (stylistic alterations only)
- **Term:** lifetime of edition
- **Territory:** worldwide
- **Non-exclusive copyright licence:** this is a non-exclusive copyright licence
- **Licence Fee:** gratis

I have read and agree to the Licence Cover Sheet and the General Terms and Conditions of this Permission Licence.

SIGNED  DocuSigned by:
 Name Natalia Rodríguez Lopez
 Date 24 de junio de 2021

