



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS
SALVADOR ZUBIRÁN
CAMPO DEL CONOCIMIENTO: CIRUGÍA ONCOLÓGICA

“Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en el carcinoma de ovario etapa clínica III C y IV durante la laparotomía de intervalo. Estudio Fase II.”

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS
PRESENTA

Rosa Angélica Salcedo Hernández

TUTOR

Dra. en C. Lucely del Carmen Cetina Pérez

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

ANTECEDENTES	3
CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO EN EL AVANCE DEL CONOCIMIENTO EN SU PROPIA TEMATICA Y AREA DEL CONOCIMIENTO	26
OBJETIVOS.....	27
ESTRATEGIAS O METODOLOGÍAS DE LA INVESTIGACIÓN.....	28
METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.	34
Resultados	50
Discusión	58
REFERENCIAS.....	62

ANTECEDENTES

El cáncer de ovario corresponde a la séptima neoplasia maligna en la mujer y es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en el mundo. [1] La edad promedio del diagnóstico es a los 60 años, aunque –de acuerdo al sistema de vigilancia epidemiológica de los Estados Unidos (SEER)– el 48% de las pacientes son mayores de 65 años y el 7% mayores de 80. [2]

Más del 90% del cáncer de ovario se origina del epitelio de la superficie ovárica (epitelio celómico) y existen al menos 5 tipos histológicos de carcinomas: seroso de grado alto (70%), endometriode (10%), células claras (10%), mucinoso (3%) y seroso de grado bajo (<5%) [3]. Recientemente se ha postulado que el subtipo más frecuente –seroso de grado alto– se origina en la parte distal de la salpíngex a través de un carcinoma intraepitelial que disemina hacia la superficie ovárica y posteriormente invade el estroma [4,5].

El cáncer de ovario se disemina de tres formas: linfática, hematogénea y transcelómica; ésta última es la principal vía, en la que las células tumorales exfoliadas del tumor ovárico, siguen el flujo del líquido peritoneal, implantándose en las superficies peritoneales visceral y parietal [6].

Los síntomas del cáncer de ovario son inespecíficos, de corta duración y frecuentemente sugieren presencia de enfermedad en el abdomen superior [7]. Debido a esto y a la falta de un método de tamizaje efectivo, 70% de las pacientes se encuentra en etapa avanzada al diagnóstico (50% en etapa clínica III y 13% en etapa IV) y sólo 20-25% se diagnostican en etapa temprana. [2] Debido a esto, la

supervivencia libre de progresión reportada en estas pacientes es de 16-21 meses y la supervivencia global de 32 – 57 meses. [8]

La estadificación del cáncer de ovario es quirúrgica y el sistema más utilizado es el sistema FIGO (federación internacional de ginecoobstetricia) establecido en 1988 y actualizado en 2014 [3]. La estadificación es realizada a través de una laparotomía exploradora, la ascitis es aspirada para citología (en caso de ser ausente se realiza un lavado peritoneal). El contenido de la cavidad peritoneal, incluyendo órganos y superficies peritoneales, son inspeccionados y se reseca cualquier área anormal. Posteriormente se realiza histerectomía total con salpingo-forectomía bilateral, omentectomía infracólica, biopsias peritoneales de fondo de saco, de vejiga, de correderas parietocólicas y de diafragma, además de linfadenectomía pélvica bilateral y para-aórtica; y, en el caso de haber enfermedad macroscópica en la cavidad abdominal, se resecan los órganos involucrados. [9]. De acuerdo con esta clasificación las etapas avanzadas corresponden a las etapas clínicas III (implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o afección ganglionar retroperitoneal) y IV (derrame pleural con citología positiva es IVA y metástasis a distancia o intraparenquimatosas es IVB)[10].

El principal tratamiento para el carcinoma ovárico en etapa clínica avanzada –donde se encuentra la población objeto de este trabajo de investigación– es la combinación de la cirugía cito-reductora (cuyo objetivo es establecer el diagnóstico, evaluar la extensión de la neoplasia y remover todo el tumor macroscópico llevando a una citorreducción óptima) seguida por quimioterapia intravenosa adyuvante basada en carboplatino con paclitaxel por seis u ocho ciclos.

El término cito-reducción óptima hace referencia al diámetro máximo del tumor residual [11], definido por el *Gynecologic Oncology Group* (GOG) como tumor residual de 1 cm o menor en su diámetro mayor. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que la ausencia de enfermedad macroscópica visible confiere mayor supervivencia y debe ser el objetivo durante la cirugía [12].

La cirugía cito-reductora para el tratamiento del cáncer ovárico fue introducida en 1934 por Meigs, quien sugirió remover tanto tumor como fuera posible para aumentar la efectividad de la radioterapia postoperatoria [13]. En 1975 Griffiths reportó la correlación inversa entre la cantidad de enfermedad residual, el tamaño de la misma y la supervivencia. Durante los años 90 se realizaron dos estudios: el GOG 52 y GOG 97 que demostraron que la supervivencia de los pacientes se incrementaba cuando la enfermedad residual era <2 cm, confirmando la presencia de neoplasia residual como predictor independiente de supervivencia [14]. Bristow reportó que las pacientes con cáncer de ovario etapa III y IV que se llevaron a cito-reducción menor al 25% del volumen tumoral tenían una media de supervivencia de 22.7 meses, mientras que para aquellas con >75% de cito-reducción máxima era de 33.9 meses. Además, encontró que por cada 10% de incremento de la cito-reducción máxima hay un aumento del 5.5% de la supervivencia [15]. Con estos antecedentes se determinó que la cirugía era parte del tratamiento del cáncer de ovario y que la citorreducción completa es uno de los principales factores pronóstico de esta enfermedad.

En cuanto a la quimioterapia, ya sea adyuvante o neoadyuvante, Neijt demostró en 1996 mejores patrones de respuesta tumoral con la combinación de

cisplatino/paclitaxel [16]. Posteriormente se demostró que el carboplatino era menos nefrotóxico que el cisplatino por lo que el tratamiento estándar actual es Carboplatino/paclitaxel trisemanal. En un esfuerzo por conseguir tasas de respuesta mayores y duraderas se han buscado otras opciones de tratamiento, como la administración con dosis densas de quimioterapia, que demostró mejoría en la supervivencia libre de progresión (28 vs. 17.2 meses) y la supervivencia global a 3 años (72.1% vs. 65.1%), respecto al tratamiento estándar, pero con mayor toxicidad. [17] El estudio MITO 7 no pudo reproducir dichos resultados [18] y se espera que el ICON 8 y el GOG262 aclaren su utilidad [19].

Aunque el tratamiento de elección en las etapas clínicas avanzadas (EC III y IV) es la cirugía citoreductora y la quimioterapia adyuvante, no siempre se puede lograr una cito-reducción óptima durante la cirugía inicial debido a la carga tumoral o a que la paciente no se encuentra en condiciones adecuadas para ser sometida a un procedimiento quirúrgico extenso. Los niveles de CA-125 (glucoproteína sérica que se eleva en el 80% de las etapas avanzadas), estudios de imagen y exploración física no predicen de forma exacta que paciente podrá ser llevado a citorreducción óptima de forma inicial.

En los pacientes que no es posible citorreducir se utiliza Quimioterapia de forma neoadyuvante (QTNA) con el fin de disminuir la carga tumoral y mejorar el estado funcional de la paciente. Aunque Bristow en un meta análisis reportó que la QTNA se asociaba con una menor supervivencia global [20] existen dos estudios aleatorizados prospectivos que han evaluado el papel de la QTNA en el grupo de pacientes con enfermedad avanzada, uno de ellos es el estudio de Vergote *et al.*, que publicó en 2010 un estudio prospectivo (EORTC-55971) de 670 pacientes

aleatorizados a cirugía citorreductora primaria más quimioterapia adyuvante vs QTNA seguida de laparotomía de intervalo. Se reportó una mediana de supervivencia global de 29 - 30 meses sin diferencia significativa entre los grupos. La tasa de mortalidad postoperatoria fue de 0.7% y la tasa de morbilidad postoperatoria fue de 4.1%. Sin embargo, el seguimiento fue corto y la supervivencia fue 50% menor a la reportada en otros estudios en los cuales el tratamiento de elección fue citorreducción primaria [21].

El estudio CHORUS es el segundo estudio fase III, aleatorizado, que investigó la no inferioridad de la QTNA contra la cirugía primaria más quimioterapia adyuvante. Quinientos cincuenta pacientes fueron aleatorizadas, la supervivencia global fue de 22.8 meses para el brazo control y 24.5 meses para el experimental y la supervivencia libre de progresión de 10.2 vs 11.7 meses; además la QTNA se asoció con un incremento en la citorreducción, menor mortalidad y similar supervivencia. El estudio CHORUS es consistente con el EORTC-55971 y evidencia que la QTNA es una alternativa viable a la citorreducción primaria, cuando esta última no es factible [22].

En resumen, la QTNA en cáncer de ovario EC III- IV es una opción de tratamiento en pacientes no candidatas a cirugía inicial, por lo que el diagnóstico histológico se realiza por medio de biopsia guiada por imagen de algún implante tumoral o del tumor primario o con citología del líquido de ascitis según la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [10].

Las ventajas de la QTNA son: decremento en el volumen tumoral, mejoría del estado funcional y nutricional; y resolución de la ascitis con mejoría en la recuperación posquirúrgica.

Sin embargo, a pesar de una buena respuesta al tratamiento inicial, ya sea con cirugía citoreductora primaria con quimioterapia adyuvante o con el uso de quimioterapia neoadyuvante con posterior cirugía, 70% de los pacientes con cáncer de ovario EC III y IVA presentarán recurrencia y en 50% será loco-regional durante los dos primeros años a partir del término del tratamiento. La supervivencia posterior a la recurrencia y los patrones de respuesta a subsecuentes tratamientos dependerá del intervalo de tiempo entre el término del tratamiento y la recurrencia, con supervivencia de 20-30%. Otros factores asociados a la supervivencia en este escenario son el sitio de recurrencia y la extensión de la enfermedad [13].

Debido a este alto porcentaje de recurrencias a pesar de los tratamientos ofrecidos y dado que 50% de las recurrencias serán a nivel peritoneal debido a la diseminación principal del carcinoma de ovario (transcelómica, condicionando una condición llamada carcinomatosis peritoneal), se han investigado y desarrollado nuevas opciones terapéuticas de tratamiento locorregional para la cavidad abdominal, teniendo como objetivo la enfermedad peritoneal.

Entre estos nuevos tratamientos, se encuentra la combinación de la citorreducción óptima más la administración de quimioterapia intraperitoneal. El fundamento de la quimioterapia intraperitoneal es la erradicación de la enfermedad

residual microscópica por medio de agentes quimioterapéuticos, los cuales se encuentran a altas concentraciones dentro de la cavidad peritoneal, lo que permite reducir los efectos tóxicos sistémicos asociados con la administración intravenosa [23,24].

Se han descrito dos métodos de aplicación de quimioterapia intraperitoneal: Quimioterapia intraperitoneal normotérmica adyuvante y Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). La quimioterapia intraperitoneal normotérmica adyuvante, (descrita en 1950 cuando se utilizaba mostaza nitrogenada intraperitonealmente para tratar la ascitis maligna) es la administración de quimioterapia a través de un catéter puerto, el cual es colocado hacia la cavidad abdominal durante la cirugía citoreductora primaria (cirugía de inicio) en pacientes con cáncer de ovario EC III. Con este catéter se administra de forma adyuvante (después de la cirugía), quimioterapia intravenosa e intraperitoneal durante 6 ciclos. La eficacia de la quimioterapia intraperitoneal normotérmica adyuvante postoperatoria se ha demostrado en 3 estudios aleatorizados fase III [25-27] en pacientes con cáncer de ovario EC III en los cuales se comparó la aplicación de QT intravenosa sola vs QT intraperitoneal (6 ciclos) e intravenosa.

En una revisión de Cochrane de estos estudios en 2011 se reportó que solo 42- 71% de los pacientes terminaban los 6 ciclos de quimioterapia intraperitoneal, debido a las complicaciones del catéter. La morbilidad fue de 54- 94%, con mortalidad de 1-2%. La supervivencia libre de enfermedad fue de 24-28 meses y

la supervivencia global de 49-66 meses con una mejoría de 8-16 meses con respecto a aquellas que recibieron solo quimioterapia intravenosa [28].

A pesar de esta evidencia, la quimioterapia intraperitoneal normotérmica no se ha adoptado ampliamente debido a la toxicidad y las complicaciones asociadas al catéter [29]. El estudio GOG 172 evaluó la calidad de vida después del tratamiento con quimioterapia IV e intraperitoneal, evidenciando que en aquellas pacientes que recibieron quimioterapia intraperitoneal ésta fue menor [30]. Debido a esto, se está evaluando otra forma de administración de la quimioterapia intraperitoneal, conocida como HIPEC, la cual es la administración de la quimioterapia hipertérmica (40 -42 grados) de forma intraperitoneal, durante la cirugía citoreductora una vez terminada la resección de todo el tumor. La primera descripción de esta técnica se realizó en 1980 por el Dr. Spratt en un paciente con Pseudomixoma peritoneal [31] y ha demostrado ser efectiva en el manejo de neoplasias con diseminación peritoneal incluyendo el cáncer colorectal, el pseudomixoma y el mesotelioma peritoneal [32]. En 1990 el Dr. Sugarbaker propuso que durante cirugía citoreductora se realizara una peritonectomía (resección en bloque del peritoneo parietal) con HIPEC para el tratamiento de las neoplasias de la superficie peritoneal, por lo que la cirugía citoreductora con HIPEC se estableció como un tratamiento multimodal regional que permite la completa erradicación de la enfermedad a través de la resección de todo tumor visible en combinación con HIPEC que erradica la enfermedad microscópica.

Además, en 1990 se demostró que al aplicar agentes quimioterapéuticos como el cisplatino en la cavidad peritoneal, estos alcanzaban concentraciones 10-

20 veces mayores que las obtenidas a nivel sérico, pero con un poder de penetración en los tejidos de 1- 2 mm, concluyendo que el potencial beneficio de esta vía de administración de la quimioterapia era para la enfermedad microscópica [33]. Aunado a lo anterior, el HIPEC combina la ventaja farmacocinética de la quimioterapia intracavitaria con el uso de la hipertermia (la cual es citotóxica y aumenta la penetración y el efecto de ciertos fármacos) [34].

Entre los fármacos evaluados para administración intraperitoneal se encuentran el cisplatino, la doxorubicina, el paclitaxel y el carboplatino. Estos fármacos han demostrado en estudios preclínicos y clínicos que, al administrarse por vía intraperitoneal, alcanzan altas concentraciones, con una penetración a los tejidos máxima de 2.5 mm, así como menos efectos sistémicos. (Se adjunta el Manual del Investigador donde se explican ampliamente los estudios preclínicos y clínicos de la farmacocinética y farmacodinamia del cisplatino y la doxorubicina, que son los fármacos utilizados en este estudio).

Recientemente ha habido un creciente interés del uso del HIPEC en el manejo del cáncer de ovario avanzado, basado en:

- 1) La diseminación transcelómica del mismo que en teoría permitiría que este tratamiento sea efectivo.
- 2) La importancia de la citorreducción óptima, y;
- 3) la superioridad de la administración de la quimioterapia intraperitoneal sobre la intravenosa visto en los estudios de quimioterapia normotermica [35].

Además, a diferencia de la quimioterapia intraperitoneal adyuvante, el HIPEC es administrado intra-operatoriamente, lo que permite una mejor

distribución de la quimioterapia en la cavidad abdominal y su administración es única. [36].

Se han reportado estudios Fase II, retrospectivos y reportes de caso del uso del HIPEC en el manejo del cáncer de ovario. Durante la citorreducción primaria, Deraco publicó en 2011 un estudio fase II prospectivo de 26 pacientes con cáncer de ovario EC III y IV, a las que se les realizó cito-reducción primaria y HIPEC con técnica cerrada usando cisplatino a 40 mg/L de perfusión + doxorubicina 15 mg/L de perfusión por 90 minutos a 42.5 grados centígrados. Posteriormente se les administraron 6 ciclos de quimioterapia intravenosa adyuvante con carboplatino/paclitaxel. Después de un seguimiento de 25 meses se reportó una supervivencia global a cinco años de 60.7%. La morbilidad reportada fue de 15.2% y mortalidad de 3.8% [37,38].

En el estudio HYPERO (Centro de registro de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica de Estados Unidos) se compararon 20 pacientes tratadas con HIPEC durante la citorreducción primaria versus pacientes del GOG 172 (quimioterapia intraperitoneal normotérmica), no encontrando diferencia significativa en la supervivencia global (HIPEC 57.5 meses, GOG 172 65.6 meses) y supervivencia libre de progresión (46% vs 53%) [39]. Sin embargo, hay que tomar con precaución estas conclusiones debido a la heterogeneidad en la selección y realización del HIPEC. Pero lo que sí se pudo concluir en este estudio, es que no hay diferencia en el pronóstico de las pacientes con el uso de técnica abierta o cerrada (forma de hacer el HIPEC), el beneficio de la perfusión existe si se realiza por 90 minutos y la edad no fue limitante para la realización del procedimiento por

lo que no debe ser un criterio de exclusión absoluto, cuando se selecciona una paciente para este procedimiento.

Cascales-Campos y colaboradores [40] evaluaron 66 pacientes con cáncer de ovario EC IIIC y IV, las cuales fueron tratadas de forma inicial con QTNA con 3 a 4 ciclos con carboplatino- paclitaxel, posterior cirugía de intervalo con HIPEC y después quimioterapia de consolidación. En el 100% de las pacientes se logró la citorreducción óptima y se realizó HIPEC con paclitaxel ($60\text{mg}/\text{m}^2$) y cisplatino ($75\text{mg}/\text{m}^2$) durante 60 minutos, a 42 grados Celcius. Con un seguimiento medio de 24 meses. En este estudio la edad no fue un limitante y se realizó HIPEC en pacientes mayores de 75 años. Pero se observó que, en las pacientes mayores de 75 años, 78% habían tenido al menos una complicación postoperatoria y 56% morbilidad grado III y IV por lo que no pudieron concluir la quimioterapia sistémica. La supervivencia a 1 y 3 años fue de 92% y 67%, respectivamente en <75 años y de 55% y 0% respectivamente, para las pacientes >75 años. El periodo libre de enfermedad fue de 24 meses en <75 años y en aquellas >75 años fue de 6 meses. Este estudio concluyó que la citorreducción y HIPEC en >75 años genera una alta morbilidad postoperatoria sin beneficio en la supervivencia.

Bakrin *et al.* [41] publicó la experiencia del uso del HIPEC en el cáncer de ovario localmente avanzado y recurrente. Esta revisión retrospectiva, multicéntrica (13 instituciones francesas) de 566 pacientes con índice de carcinomatosis promedio de 10. El 74 % de las pacientes se llevaron a resección óptima. Se utilizó cisplatino como monodroga, aunque también se usaron combinaciones como cisplatino-mitomicina y cisplatino- doxorubicina. El HIPEC se realizó con técnica abierta en el 68.4% y cerrada en el 31.6% durante 90 minutos y la

temperatura promedio de fue de 42 grados. Se reportó una mortalidad de 0.8%, complicaciones grado III y IV en 31.3% y un índice de reoperación de 8%. Las principales complicaciones fueron: leucopenia (11%), hemorragia intraabdominal (5%), insuficiencia renal postoperatoria (8%) y fístula intestinal (3%). En el análisis univariado se observó que el riesgo de complicaciones era mayor cuando se trataba el cáncer de ovario localmente avanzado con HIPEC durante la citorreducción primaria, un índice de carcinomatosis mayor a 8, una citorreducción sub-óptima, y el uso de cisplatino. El seguimiento promedio fue de 40 meses. Entre las pacientes con cáncer de ovario localmente avanzado manejadas con HIPEC, la supervivencia promedio para paciente con cito-reducción óptima fue de 41.5 meses y la supervivencia libre de recurrencia fue 11.8 meses. En el análisis multivariado el índice de carcinomatosis fue el principal factor pronóstico independiente para supervivencia global y libre de enfermedad. Entre las pacientes con cáncer de ovario recurrente manejadas con HIPEC en este estudio, la supervivencia general fue de 45.7 meses y un dato muy interesante es que en estas pacientes no hubo diferencia significativa en supervivencia no importando si la recurrencia era sensible o no al platino [41].

En nuestro país se ha reportado la experiencia en nuestra institución. López- Basave [42] publicó en 2011 su experiencia con 24 pacientes, 10 con cáncer de ovario y 14 con neoplasias gastrointestinales, las cuales se llevaron a cirugía citorreductora con HIPEC con Cisplatino $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{L}$ y Mitomicina C $3.3\text{mg}/\text{m}^2/\text{L}$ dependiendo el tumor primario, con una morbilidad de 20.8% y Mortalidad de 0%. Así mismo, Garcia-Matus [43] del hospital de Alta especialidad de Oaxaca, reportó 26 pacientes, 12 con cáncer de ovario y 14 con otras neoplasias

gastrointestinales, todas con recurrencia peritoneal, de las cuales solo el 88.5% se llevó a cirugía citorreductora con HIPEC. En cáncer de ovario platino sensible se usó cisplatino 50 mg/m² y mitomicina C a 40 mg en aquellas platino resistente. La morbilidad reportada fue 19.5% y la mortalidad de 3.8%. Con un seguimiento de 38 meses la recurrencia fue de 42% y la supervivencia libre de progresión de 6.4 meses.

Teniendo en cuenta los antecedentes descritos y el hecho de que la QTNA en aquellas pacientes con cáncer de ovario localmente avanzado, permita una disminución del volumen tumoral, así como mejoría del estado funcional permitiría en teoría ser un buen escenario para la realización de un procedimiento de citorreducción con una mayor tasa de éxito y permitiendo que la realización del HIPEC durante la cirugía de intervalo tenga menores efectos adversos serios y así permitir una mejoría eventual del periodo libre de enfermedad.

Por otro lado, para todo nuevo tratamiento es necesario conocer su impacto en la calidad de vida del paciente. La calidad de vida se refiere a la manera en que la enfermedad afecta la capacidad de integración de la persona a sus actividades físicas y sociales; es un concepto medible, multi-dimensional y subjetivo que puede ser evaluado [44]. Existen cuatro áreas a evaluar: bienestar físico, bienestar social/familiar, bienestar funcional y bienestar emocional [45]. Es importante su evaluación en pacientes sometidos a HIPEC debido a que este procedimiento puede resultar en largas estancias intrahospitalarias y, aun sin complicaciones, es

probable que exista un periodo de convalecencia amplio [46]. La literatura sugiere que los pacientes pueden retornar a sus condiciones basales de calidad de vida entre 3 y 12 meses posteriores al tratamiento con HIPEC. Entre las recomendaciones para medir la calidad de vida están los instrumentos estandarizados EORTC QLQ C-30 y el OV28 [47].

Elementos indispensables para poder realizar unHIPEC

Para poder realizar HIPEC es necesario –con base a la literatura– seguir ciertos pasos con el objetivo de disminuir la morbilidad y mortalidad de la misma.

1) Selección del paciente.

La selección del paciente es extremadamente importante debido a que este procedimiento es psicológica y físicamente demandante para el paciente, además del costo para los servicios de salud, por lo que determinar que pacientes se beneficiaran del procedimiento es prioritario [48].

Inicialmente hay que evaluar el estado nutricional de la paciente ya que se han reportado tasas de malnutrición de 67% en pacientes con cáncer de ovario [45]. La malnutrición debe ser considerada como la presencia de una pérdida de peso mayor a 5% dentro de 3 meses, un IMC por abajo de 18.5kg/m^2 , o una ingesta menor al 50% del requerimiento normal. Los indicadores bioquímicos de nutrición son: niveles séricos de proteínas, albumina, prealbumina, transferina, colinesterasa y linfocitos. Niveles bajos de albumina menores a 3.0 g/L sin

evidencia de disfunción renal o hepática deben ser considerados un indicador de potencial morbilidad [46].

En segundo lugar, la evaluación de extensión de la enfermedad por estudios de imagen es difícil en esta neoplasia debido a que la carcinomatosis puede ser subestadificada. La tomografía es el estudio de elección para la valoración preoperatoria del paciente con carcinomatosis y en el consenso de Milán del 2006 sobre enfermedades de diseminación peritoneal, se establecieron criterios para la evaluación de la misma y se concluyó que el involucro del mesenterio, intestino delgado, pérdida de anatomía de los vasos mesentéricos, ganglios retroperitoneales voluminosos así como un índice de carcinomatosis >20 en cáncer colorectal eran criterios de exclusión para la realización del HIPEC. La obstrucción segmentaria intestinal no es un criterio de exclusión absoluto pero que se debe individualizar el caso ya que la obstrucción es un factor predictivo de citorreducción incompleta [47].

En tercer lugar las morbilidades asociadas de cada paciente determinarán la realización del HIPEC. La hipertermia incrementa la demanda de oxígeno miocárdico, por lo que pacientes con enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca pueden tener un mayor riesgo de descompensación hemodinámica y no debería considerarse en ellas realizar el procedimiento [49].

2). Extensión de la enfermedad durante la cirugía

Durante el transoperatorio se debe evaluar la extensión de la enfermedad. El índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) de Sugarbaker es un sistema que comprende tanto el tamaño de los implantes, así como la localización de los

mismos (Ver hoja anexa de índice de carcinomatosis). La principal ventaja de este sistema es que permite evaluar la probabilidad de citorreducción completa además del posible beneficio del procedimiento. Sugarbaker evaluó el valor pronóstico del ICP en pacientes con carcinomatosis de origen colorectal y concluyó que pacientes con ICP >20 no se beneficiaban del procedimiento. Esto cambia dependiendo la neoplasia estudiada, ya que en el pseudomixoma peritoneal no cambia el pronóstico del paciente por un ICP alto y en el cáncer de ovario no se ha establecido un valor de corte. En el consenso de Milán del 2006 un panel de expertos definió que el ICP de Sugarbaker era el mejor sistema de estadificación intraoperatoria para este tipo de neoplasias de diseminación peritoneal [50].

Una vez completada la citorreducción es importante evaluar la enfermedad residual. Sugarbaker describió un sistema en el cual el punto de corte fue de 2.5 mm, debido a que esto representa la máxima penetración intratumoral del cisplatino cuando se administra intraperitonealmente. Por lo que la definición de R0 se establece cuando no hay enfermedad macroscópica o residual menor a 2.5mm. En el consenso de Milán 2006 se enfatiza que debe alcanzarse la citorreducción óptima (residual menor a 2.5 mm (CC-1) o sin tumor visible (CC-0) para poder realizar el HIPEC. No hay actualmente algún consenso o recomendación de realizar el HIPEC en enfermedad subóptima (mayor de 2.5 mm) (CC-2) [51]. Se está intentando redefinir el concepto de citorreducción óptima de acuerdo a la neoplasia que se esté tratando [52].

3) Técnicas de HIPEC.

Para la realización del HIPEC hay dos técnicas, la abierta y la cerrada. La técnica cerrada es la más usada, consiste en que una vez alcanzada la

citoreducción se colocan unos catéteres y termómetros dentro de la cavidad para realizar la perfusión del fármaco y medir la temperatura. El cierre de la pared abdominal puede ser temporal o definitivo. La pared abdominal es manualmente agitada durante la perfusión en un intento de promover la uniforme distribución del líquido perfundido. Se ha comparado la morbilidad y mortalidad usando las diferentes técnicas de HIPEC y se concluyó que los efectos adversos están relacionados con la magnitud de la cirugía, más que por la técnica utilizada [53].

4) Fármacos y soluciones utilizadas.

La dosis y los fármacos empleados durante el HIPEC no son estándar y las dosis son variables. Chan en su revisión de 24 estudios de HIPEC reportó el uso de cisplatino (dosis de $25\text{mg}/\text{m}^2$ a $100\text{mg}/\text{m}^2$), doxorubicina ($15\text{mg}/\text{m}^2$ o $15\text{mg}/\text{L}$), Oxaliplatino ($360\text{mg}/\text{m}^2$ - $460\text{mg}/\text{m}^2$), Mitomicina ($3.3\text{mg}/\text{m}^2/\text{L}$ - $25\text{mg}/\text{mEq}$) y Paclitaxel ($175\text{mg}/\text{m}^2$) [4]. Después de 20 años de evaluar diversos fármacos, sus dosis, sinergismo, toxicidad, en el congreso del Milán 2006 se evaluó los diferentes tipos de drogas usadas en base a su eficacia en el uso de HIPEC y se dieron recomendaciones:

1) la mitomicina C, doxorubicina y el cisplatino pueden ser empleados de forma rutinaria como agentes únicos o en combinación

2) los fármacos no elegibles para el HIPEC son: 5-fluoracilo.

3) Las drogas que deben ser investigadas en estudios experimentales son: gemcitabine, mitoxantrona, etoposido, docetaxel y TNF.

4) las drogas que deben ser usadas en Fase I son melphalan, irinotecan, carboplatino y

5) las drogas para estudios fase III son Oxalapatino y leucovorin [54].

El cisplatino ha sido evaluado para su uso intraperitoneal, Zivanovic et al, reporto un estudio fase I, donde evaluó la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia del cisplatino, el cual se administró a 60, 80 y 100 mg /m². Reportando que la más severa toxicidad (falla renal) se presentada a dosis mayores de 100 mg /m², siendo dosis mayores de 240mg totales un factor para desarrollar falla renal permanente. Se tomaron muestras del tumor durante este estudio y se demostró la penetración y actividad antineoplásica en las células neoplásicas después de una sola dosis de cisplatino [55].

Desde 1982, se ha evaluado la doxorubicina en estudios fase I, Ozols et al, reporto la baja penetración hacia el plasma de este fármaco cuando se administraba de forma intraperitoneal y la toxicidad era dosis dependiente, siendo las complicaciones locales no sistémicas [56]. Lima Vazquez et al, en el 2003 evaluó si la farmacocinética de la doxorubicina y la mitomicina administradas intraperitonealmente se modificaba al realizar la peritonectomia completa, el autor refiere que no hay modificación de la doxorubicina, se mantienen las bajas concentraciones sistémicas y altas a nivel peritoneal además de que se mantiene su depuración rápida a través del riñón y el hígado [57]. Rossi [58] realizó un estudio Fase I cuyo objetivo fue establecer la dosis máxima tolerada de doxorubicina y cisplatino durante el HIPEC en pacientes con carcinomatosis. Se administraron a triplete de pacientes dosis escaladas de dichos medicamentos, iniciando con 5 mg de doxorubicina y 20 mg de cisplatino y fue detenido el escalamiento hasta que se observó toxicidad grado IV en un paciente. Se observó en la doxorubicina un favorable patrón plasma /peritoneo, y debido a su alto peso

molecular que permite su depuración más rápido hacia el tejido normal que hacia los capilares. La actividad de la doxorubicina es sinérgica con el calor y el cisplatino, lo cual favorece su combinación. Hubo baja toxicidad sistémica. La dosis máxima establecida en este estudio fue Doxorubicina de 15 mg/L de perfusión y cisplatino 43 mg/L de perfusión. [58].

Las dosis utilizadas en diversos protocolos varían. En el cisplatino entre 25mg/m²/L a 150mg /m². Y la doxorubicina se ha utilizado 15 mg / L. Nosotros hemos decidido utilizar dosis de cisplatino 30 mg /m²/L que como ya se ha explicado es nefrotóxico y como se ha referido antes, el uso de dosis totales por arriba de 240 mg incrementa el riesgo de complicaciones y es importante utilizar dosis por debajo de este nivel total. Y la doxorubicina se ha decidido no solo ajustarla por litro de perfusión como se ha reportado en la literatura, sino por superficie corporal. Estos dos fármacos, son activos en el cáncer de ovario, el cisplatino antes se usaba en primera línea del tratamiento hasta que se cambió por el carboplatino, pero esta última droga no se ha investigado mucho su uso en el HIPEC y la doxorubicina se utiliza actualmente como segunda línea en el tratamiento sistémico, por lo que son los fármacos que se utilizaran en este estudio.

La elección de la solución a perfundir juega papel importante en la depuración de las drogas de la cavidad peritoneal al plasma. En el consenso de Milán 2006 se realizó la recomendación de usar soluciones salinas isotónicas y soluciones con dextrosa, considerando que estas soluciones son rápidamente absorbidas y son incapaces de mantener un prolongado volumen en la cavidad intraperitoneal. Otro tipo de soluciones como las hipotónicas se han asociado a

sangrado postoperatorio, las soluciones hipertónicas y aquellas con alto peso molecular retrasan la depuración de los fármacos [54].

Los litros de perfusión dependen del tamaño del paciente, pero en promedio se administran 3 litros de solución. En este estudio usaremos solución para dializar al 1.5%.

5) Monitorización durante el HIPEC.

Durante el HIPEC el paciente presenta cambios fisiológicos asociados a la cirugía mayor, así como el estrés térmico inducido por la infusión de la solución a 42 grados, además de la potencial nefrotoxicidad asociada a la quimioterapia y a la hipoperfusión si no es hidratado adecuadamente durante el transoperatorio por lo que el adecuado manejo del balance hídrico durante la hipertermia es crítico para mantener una perfusión óptima de los órganos y evitar el daño renal. Rothfield analizó el manejo anestésico durante el HIPEC y recomienda mantener una diuresis de 100 mL cada 15 minutos durante la perfusión hipertérmica y en algunos pacientes lábiles la diuresis entre 50-75 mL cada 15 minutos puede ser aceptable. Además, la temperatura central del paciente deberá mantenerse debajo de 39 grados, aunque algunas series reportan temperaturas centrales de hasta 40 grados, consideramos que se mantendrá al paciente en este estudio por debajo de 39 grados centígrados [49].

6) Complicaciones de HIPEC

Es necesario separar las complicaciones asociadas a este procedimiento en transoperatorias y postoperatorias.

En cuanto a las complicaciones transoperatorias es necesario mencionar que las relacionadas de HIPEC están asociadas al manejo anestésico transoperatorio del paciente, ya que lo reportado es el poco control de la temperatura central que condiciona se pare el procedimiento y la hipoperfusión renal que se verá reflejada como oliguria durante el procedimiento y daño renal en el postoperatorio. Las principales complicaciones durante el transoperatorio se asocian directamente al procedimiento de citorreducción, siendo lo mas frecuente las lesiones viscerales y el sangrado asociado a los mismos procedimientos de resección amplia.

Las complicaciones postoperatorias están relacionadas a la manipulación quirúrgica, la quimioterapia intraperitoneal y una combinación de ambas.

Según el consenso internacional del tratamiento de las neoplasias de la superficie peritoneal de MILAN 2006 [50] se definió:

- Morbilidad: como cualquier evento adverso relacionado a la manipulación quirúrgica durante el procedimiento
- Toxicidad: Definido como cualquier efecto adverso que puede ser claramente relacionado a la quimioterapia.
- Mortalidad: Efecto adverso que resulta en la muerte del paciente.

Durante mucho tiempo se han usado varias escalas de morbilidad, no homogéneas, que impedían la adecuada comparación entre los estudios. En el conceso de Milán se sugirió que se utilice el CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) para la evaluación de la toxicidad. Por otro lado, para

la medición de las complicaciones quirúrgicas se ha sugerido la medición de las mismas por medio de la Clasificación de Clavien- Dindo[53]; La fuga de anastomosis, perforación intestinal y hemorragia perioperatoria son las más graves complicaciones de la cirugía citorreductora. La morbilidad reportada por el HIPEC varia del 33 - 60%, y la mortalidad de 0-9%, aunque se ha reportado mortalidad en las primeras series de hasta el 14% [59].

La ASC NSQIP (Programa validado para evaluar el pronóstico y riesgo) de Estados Unidos reviso todos los casos de HIPEC entre el 2005- 2011 para evaluar la morbilidad y mortalidad en los primeros 30 días de postoperatorio. Un total de 694 casos, fueron evaluados, la edad promedio fue de 55 años. El 70% tenían una evaluación de ASA III. La cirugía citorreductora fue identificada en un 82% de los casos. La morbilidad reportada fue de 33% y hubo 9.8% de re-intervenciones quirúrgicas. El sangrado postoperatorio (17%), sepsis/choque séptico (16%/4%) y complicaciones respiratorias (15%) fueron las complicaciones más frecuentes. La mortalidad fue de 2.3% [60].

Otro factor importante relacionado con la morbilidad y mortalidad en el HIPEC es la curva de aprendizaje. El registro Francés evaluó 1290 pacientes tratados en 25 centros, durante la fase de curva de aprendizaje reportó una mortalidad de 4% y las complicaciones grado 3 y 4 ocurrieron en 34% de los pacientes. La toxicidad postoperatoria descrita fue hematológica y nefrotoxicidad, pero el adecuado cuidado del paciente permite disminuir la frecuencia de presentación e intensidad [50].

La curva de aprendizaje está asociada no solo a la realización de una adecuada cirugía citoreductora, sino a la adecuada selección del paciente, cuidado peri y postoperatorio por parte del cirujano y anestesiólogo, que permitiría disminuir el riesgo de complicaciones. En el 2013 se publicó que la curva de aprendizaje podría ser tan larga de hasta 140 procedimientos sin tutoría y 120 procedimientos con tutoría por parte de alguien experto [61], sin embargo, recientemente se ha publicado que la conformación de un equipo multidisciplinario dedicado a la realización de este procedimiento e iniciar con casos con bajo volumen tumoral podría disminuir la curva hasta 40 casos y que la centralización de este procedimiento a instituciones especializadas es recomendado [62].

6) Conformación de un equipo multidisciplinario.

La conformación de un equipo de manejo multidisciplinario permite que la curva de aprendizaje disminuya, como se explicó antes, y con esto disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas al procedimiento. Kuijpers et al, reporta que en las nuevas instituciones donde se realiza el procedimiento, donde se conforman grupos que incluyen cirujanos, ginecólogos, anestesiólogos, nutriólogos, psicólogos, etc se alcanzan mejores resultados, además que durante los primeros 10 procedimientos el tener el guía (cirujano ya con experiencia en el procedimiento) ya sea presencial o a distancia para la evaluación de los casos permitiría mejores resultados a corto plazo [62].

Aunado a lo anterior ya conformado un grupo multidisciplinario, es necesario la implementación de un protocolo estandarizado del procedimiento, ya que se ha reportado que cuando se implementa un protocolo de decisión, selección y

cuidado del paciente, la adopción del procedimiento es mucho más sencilla con mejores resultados [63].

Conclusión

El HIPEC es una técnica que para ser implementada es necesario la conformación de un equipo multidisciplinario, la implementación de un protocolo de selección y cuidado trans y posoperatorio del paciente. Una vez conformado esto, es necesario evaluar la morbilidad y mortalidad en nuestro servicio de ginecología oncológica, así como el impacto en la calidad de vida de las pacientes, ya que es una potencial opción terapéutica que podría ser utilizada en el tratamiento del carcinoma de ovario, específicamente durante la citorreducción de intervalo. Esto con el objetivo de que en un momento dado se pueda demostrar si mejora la supervivencia global y puede ser curativa en un grupo seleccionado de pacientes con carcinomatosis, especialmente aquellos con buen estado funcional y bajo volumen tumoral. Sin embargo, la comunidad médica continúa escéptica al HIPEC debido a la falta de estudios prospectivos que demuestran la mejora en la supervivencia al compararlo con los tratamientos actuales.

En instituciones como la nuestra, donde se tienen los medios para la realización de procedimientos de esta naturaleza, así como pacientes con enfermedad avanzada y la factibilidad de conformar equipos multidisciplinarios es necesario conformar nuestro grupo, implementar un protocolo de manejo y medir nuestra morbilidad y mortalidad así como impacto en la calidad de vida de nuestra población

CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO EN EL AVANCE DEL CONOCIMIENTO EN SU PROPIA TEMÁTICA Y ÁREA DEL CONOCIMIENTO

El cáncer de ovario es la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico, con ningún método de tamizaje actual eficaz para poder diagnosticarlo de forma temprana, detectándose 75% de los pacientes en etapa avanzada. No todas las pacientes son candidatas al tratamiento estándar que es

cito-reducción primaria seguida por quimioterapia adyuvante, debido a lo avanzado de la enfermedad. Un subgrupo de pacientes recibirá quimioterapia neoadyuvante y posteriormente se realizará cirugía de intervalo, la cual permite mayores índices de citorreducción óptima con baja morbilidad y mortalidad. El HIPEC es una opción terapéutica que se utiliza en patologías de diseminación peritoneal, cuya morbilidad y mortalidad se ha reportado en diversas series y que es prometedora como una opción de manejo para el cáncer de ovario, por lo que es necesario evaluar la morbilidad y mortalidad que condiciona esta modalidad de tratamiento así como si impacta en la calidad de vida de las pacientes a las que se les realiza, lo cual permitirá evaluar posteriormente si esta modalidad de tratamiento ofrecer un mayor periodo libre de enfermedad y supervivencia global a nuestras pacientes.

OBJETIVOS.

OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar la morbilidad y mortalidad asociados al uso de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica durante la laparotomía de intervalo.

Evaluar el impacto en la calidad de vida de las pacientes, a las que se realiza quimioterapia intraperitoneal hipertérmica durante la laparotomía de intervalo.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar la supervivencia libre de enfermedad.

Evaluar la supervivencia global.

Recolección de sangre y tejido tumoral para futuros estudios moleculares

HIPOTESIS O LINEAMIENTOS.

HO: La citorreducción con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica realizada durante la laparotomía de intervalo tendrá una morbilidad y mortalidad 10% superior a lo reportado en la literatura, así como disminución de la calidad de vida de las pacientes.

HA: La cito-reducción con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica realizada durante la laparotomía de intervalo tendrá morbilidad y mortalidad cercano a lo reportado en la literatura (50% de morbilidad y 9% mortalidad), así como no tendrá un impacto deletéreo en la calidad de vida de las pacientes.

ESTRATEGIAS O METODOLOGÍAS DE LA INVESTIGACIÓN

1.- Población y tamaño de la muestra.

Se reclutarán 92 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia de inducción por considerarse no candidatas a tratamiento quirúrgico de inicio y con respuesta al menos parcial que permita sean elegibles para laparotomía de intervalo. Se tomará en consideración una pérdida del 10% de los casos lo cual hace que la muestra total sea de 100 individuos candidatos a aleatorización.

Las pacientes que durante la cirugía de intervalo se consiguió una citorreducción considerada como óptima (enfermedad residual menor de 2.5mm) son aleatorizadas a dos Brazos de Tratamiento:

- 1) A 50 pacientes se le asignara a laparotomía de intervalo y completaran 3 ciclos más de quimioterapia intravenosa (estándar de tratamiento y es nuestro grupo control)
- 2) A 50 pacientes se le asignara a laparotomía de intervalo + quimioterapia intraperitoneal hipertérmica y posteriormente completar 3 ciclos de quimioterapia intravenosa (experimental).

El cálculo del tamaño de muestra se realizó de acuerdo a la fórmula de diferencia de proporciones, con un poder del 80% y un error alfa del 5%, a dos

colas, tomando los objetivos primarios del estudio, que fue mortalidad y morbilidad.

Para el cálculo de mortalidad se tomó como base la mortalidad reportada por Elias *et al*, de 14% y para el cálculo de morbilidad se tomó la morbilidad más alta (grado 3 y 4) reportada en la literatura de 65.6%. Después del cálculo de los dos tamaños de muestra se tomó el mayor que sería el de mortalidad.

2.- Criterios de Inclusión.

1. Pacientes menores de 70 años
2. Paciente con diagnóstico de carcinoma seroso de grado alto de ovario y endometriode poco diferenciado corroborado por estudio histopatológico.
3. Etapa clínica IIIC y IVA (derrame pleural positivo por citología) quienes hayan recibido quimioterapia de inducción 3 o 4 ciclos con CARBOPLATINO y PACLITAXEL.
4. Respuesta parcial al tratamiento con quimioterapia y evaluado mediante Tomografía computada contrastada (RECIST-véase más adelante) y respuesta de al menos 50% por determinación sérica del antígeno CA-125.
5. Firma de consentimiento informado.
6. Citorreducción óptima con tumor residual menor a 2.5mm, durante la cirugía de intervalo
7. ECOG menor o igual a 1
8. Adecuada función renal, cardíaca, hepática, de médula ósea y pulmonar evaluadas preoperatoriamente con los siguientes parámetros:
 - a) Hb igual o mayor de 10g/l (se permite la transfusión previa al tratamiento para alcanzar este nivel de hemoglobina)
 - b) Leucocitos Mayores a 3000/mm³
 - c) Plaquetas igual o mayores a 100 000/mm³
 - d) Bilirrubina total menor a 1.5 veces mayor que el valor normal
 - e) Transaminasas hepáticas menor a 1.5 veces mayor al valor normal
 - f) Creatinina < 1.2 gr/dl. En caso de encontrarse elevada la depuración medida deberá ser mayor a 60mL/min de acuerdo a la fórmula de Cockroft
 - g) Albumina mayor de 3gr/dl.

- h) FEVI por gammagrafía cardiaca mayor de 55%
- i)

3.- Criterios de Exclusión.

1. Pacientes con insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica
2. Historia previa de tratamiento con quimioterapia por alguna otra neoplasia
3. Historia de enfermedad neuropsiquiátrica
4. Pacientes con sangrado transoperatorio que condicione inestabilidad hemodinámica.
5. Paciente que requiera más de 2 anastomosis durante el transoperatorio

4...- Criterios de eliminación.

No se tiene contemplados estos criterios ya que la paciente se incluirá a la aleatorización hasta el momento que se logre la citorreducción óptima. Y de acuerdo a este resultado si se inicia el HIPEC y se detiene la perfusión por la morbilidad que le está condicionando durante el transoperatorio, se debe reportar como efecto adverso por lo que el individuo será analizado por intención de tratar.

5.- Criterios de retiro de pacientes del estudio

Si la paciente solicita salir del estudio, se retirará del mismo y se le dará el tratamiento estándar establecido para cada uno de los casos en particular e individualizado, en la sección de antecedentes se muestra cuales son las alternativas posibles para una paciente con una enfermedad de esta naturaleza. No se consideró en este estudio reclutamiento de pacientes adicionales y reemplazos.

4.- Diseño del estudio.

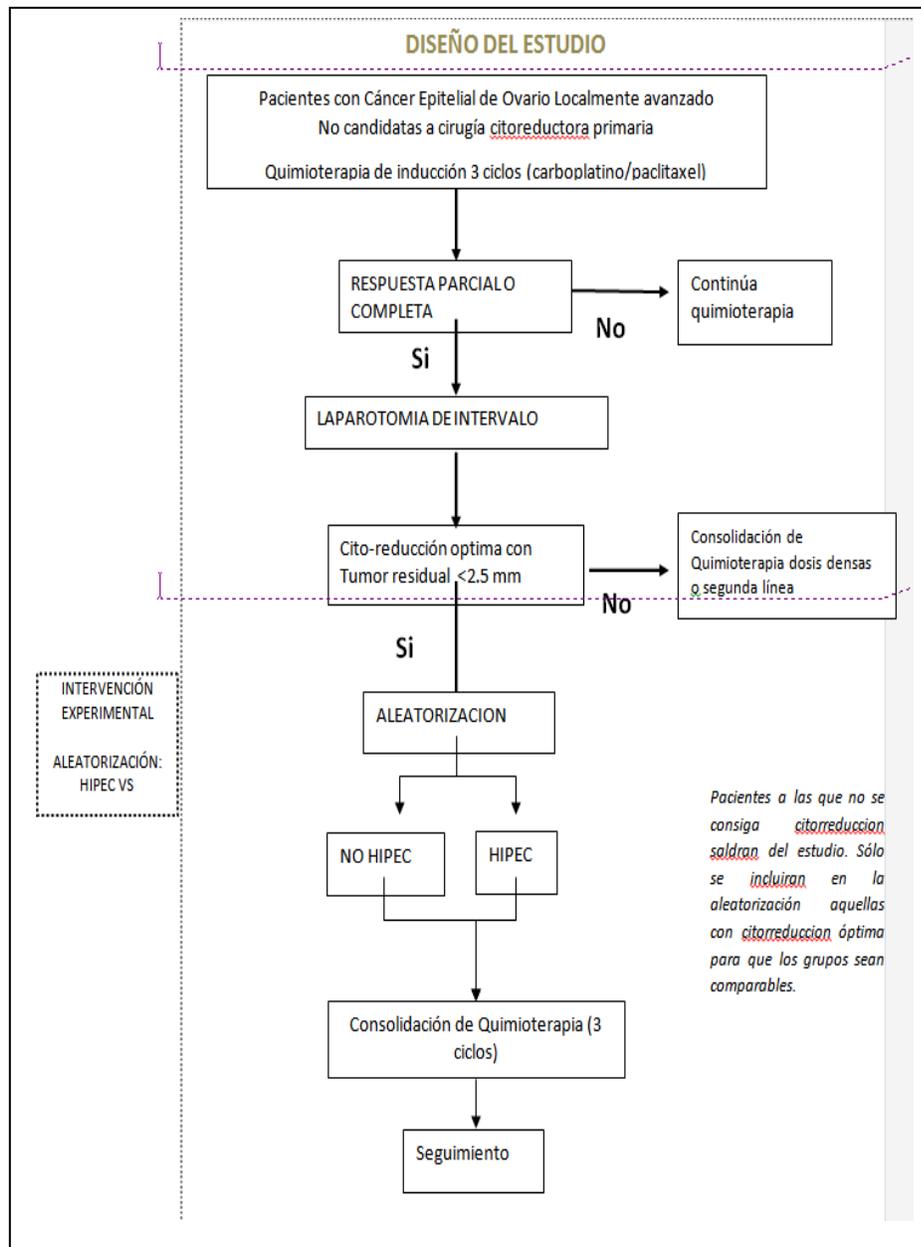
Estudio fase II, prolectivo, aleatorizado, abierto

4.1 Proceso de Aleatorización

Se utilizó una tabla de números aleatorios para determinar la aleatorización de ambos grupos de tratamiento, los resultados de la aleatorización se

colocó en tarjetas las cuales se guardaron de forma individual en sobres cerrados y sellados, los cuales están en la oficina del Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología. Al momento de lograrse la citoreducción óptima, la paciente cumple el último criterio de inclusión y entra formalmente al protocolo, el cirujano llama a la oficina del Comité (Ext. 37015) quienes toman el sobre que sige, lo abren e informan al cirujano el brazo correspondiente. Cabe mencionar que la aleatorización y guardado de las tarjetas las realizo una persona externa al proyecto para evitar sesgo. Ver diagrama de flujo.

Diagrama de Flujo 1: Se muestra el proceso en que se conduce el proyecto



5.- Definiciones Operacionales.

A.- RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN.

Evidencia de respuesta parcial o completa en los estudios de imagen (tomografía computada) por criterios de RECIST en caso de enfermedad medible y/o respuesta de al menos 50% en nivel sérico de CA-125 de acuerdo a los criterios de Rustin posterior a 3 ciclos de quimioterapia de inducción.

Respuesta por RECIST

- a) **Respuesta Completa por RECIST:** Desaparición de todas las lesiones medibles.
- b) **Respuesta Parcial por RECIST:** Disminución de ≥ 30 % en la suma de los diámetros mayores de lesiones medibles confirmado por estudio de imagen después de 4 semanas de última quimioterapia.
- c) **Progresión por RECIST:** Incremento ≥ 20 % en la suma de los diámetros mayores de lesiones medibles respecto al estudio previo al tratamiento o aparición de nuevas lesiones medibles confirmado por estudio de imagen después de 4 semanas de última quimioterapia.
- d) **Enfermedad Estable por RECIST:** No cumple criterios de respuesta o progresión de la enfermedad.
- e) **Definición de respuesta por nivel de CA-125 (Criterios de Rustin):**
Para ambas definiciones la muestra final necesita ser analizada al menos 28 días después de la muestra previa y el valor inicial de CA-125 debe ser igual o mayor de 40 unidades/ml:
 - a) **Respuesta del 50%:** Una disminución de 50% del nivel sérico de CA-125 desde 2 muestras iniciales elevadas, la muestra que mostró el decremento del 50% deberá confirmarse con una cuarta muestra.

- b) **Respuesta del 75%:** Una disminución de 75% del nivel sérico de CA-125 en determinaciones seriadas en 3 muestras.

B.- CITORREDUCCIÓN ÓPTIMA.

No evidencia de enfermedad o enfermedad residual menor de 1cm tras la realización de cirugía citorrreductora de intervalo en paciente con previa quimioterapia de inducción por cáncer de ovario epitelial avanzado. Esta es la definición de la FIGO para cáncer de ovario epitelial.

Pero en este caso se utilizó la definición de citorreducción óptima descrita por Sugarbaker,

CC0. Sin enfermedad macroscópica

CC1. Enfermedad residual menor de 2.5mm

CC2. Enfermedad residual de 2.5 mm a 25 mm.

CC3. Enfermedad residual mayor de 25 mm o confluencia de nódulos tumorales.

Se considera cito-reducción óptima con factibilidad de aplicación de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica cuando no hay enfermedad residual macroscópica o enfermedad menor de 2.5mm.

C.- CITORREDUCCIÓN SUBÓPTIMA.

Cuando hay evidencia de enfermedad macroscópica mayor a 2.5mm posterior a la cito-reducción.

D.- GRADO DE TOXICIDAD

Se utilizó el CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), versión 3.1, para la medición de la toxicidad por la quimioterapia.

Complicaciones quirúrgicas

Se utilizó la clasificación de Clavien – Dindo, para las complicaciones quirúrgicas, ya que permite medirlas de acuerdo al tratamiento utilizado para resolverlas.

Sistema de clasificación de Clavien - Dindo	
Grados	Definiciones
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervención quirúrgicas, endoscópicas o radiológicas. Los regímenes terapéuticos aceptables son los medicamentos como los antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado incluye las infecciones de la herida abierta.
II	Requiere tratamiento farmacológico con medicamentos distintos a los autorizados para las complicaciones grado I, también incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.
III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica. IIIA. Intervención que no se da bajo anestesia general. IIIB. Intervención bajo anestesia general.
IV	Complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del sistema nervioso central: hemorragia cerebral, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, pero con exclusión de los eventos isquémicos transitorios) que requiere de la gestión de la Unidad de Cuidados Intermedios/Intensivos.
V	Muerte del paciente.

E.- ESTADO FUNCIONAL

Se utilizarán la Escala de Zubrod (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group) y la Escala de Karnofsky.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.

Una vez conformado un equipo multidisciplinario, por un cirujano oncólogo, ginecólogo oncólogo, anestesiólogo, psicólogo oncólogo y con él apoyo del

servicio de terapia intensiva, nutrición y enfermería, todas las pacientes con cáncer de ovario localmente avanzado, histologías seroso papilar de alto grado y endometrioides poco diferenciados, confirmados por patología, y que hayan recibido quimioterapia de inducción, y que durante la evaluación posterior al tercer ciclo, se confirme una respuesta parcial, que la haga candidata a laparotomía de intervalo, se le está invitando a participar en el protocolo. Ya con la carta de consentimiento informado firmada (por el paciente, su familiar y el investigador) y sin dudas por parte del paciente y el familiar, el paciente es evaluado de forma preoperatoria por parte del servicio de anestesiología, medicina interna, psicología y nutrición para evaluar su riesgo quirúrgico así como la presencia de enfermedades coexistentes.

El día de su internamiento, se le realizan los parámetros antropométricos a la paciente, ya que la quimioterapia que se le aplica es calculada en base a su superficie corporal. Los medicamentos que se aplican y necesitan ser calculados son: cisplatino 30mg/L/m^2 y doxorubicina $15\text{ mg/m}^2/\text{L}$, los medicamentos se encuentran disponibles en quirófano para que en caso de que resulte la aleatorización a HIPEC, sean utilizados. Además de que se realiza preparación intestinal, con 4 L de Nulitely lo cual permite que el intestino se encuentre limpio por si es necesario realizar anastomosis durante la cirugía. La paciente se canaliza vía periférica y se administran 2 L de solución Hartman para hidratarla debido a que por la preparación intestinal se espera diarrea osmótica y pérdida de soluciones y electrolitos.

En quirófano se coloca una sonda Foley por enfermería y por parte del servicio de cirugía un catéter venoso central vía yugular o subclavio, esto depende de las preferencias del cirujano. El anesthesiologo coloca una línea arterial para monitorizar de una forma más fidedigna y estrecha al paciente. Se toma una muestra de sangre periférica antes de iniciar la cirugía de intervalo, mediante una punción venosa. (ver apartado de manejo y obtención de muestras).

Al momento de iniciar la asepsia y antisepsia abdominal, el anesthesiologo administra al paciente FOSAPREPIANT, el cual es un antiemético de 150 mg y se administra diluido en 150 ml de solución salina al 9% como dosis única. A partir de

este momento, el anestesiólogo mantiene un adecuado balance de líquidos para mantener hidratado y perfundido el riñón del paciente. Se colocan campos estériles y se procede a realizar una incisión media infra y supraumbilical, posterior a ello se realizará la revisión sistemática de la cavidad abdominal para determinar la extensión de la enfermedad y la factibilidad de la citorreducción. Se calcula el índice de carcinomatosis descrito por Sugarbaker, en el apéndice 1 se muestra el diagrama que es llenado durante el procedimiento y donde se realiza el cálculo del índice de carcinomatosis peritoneal.

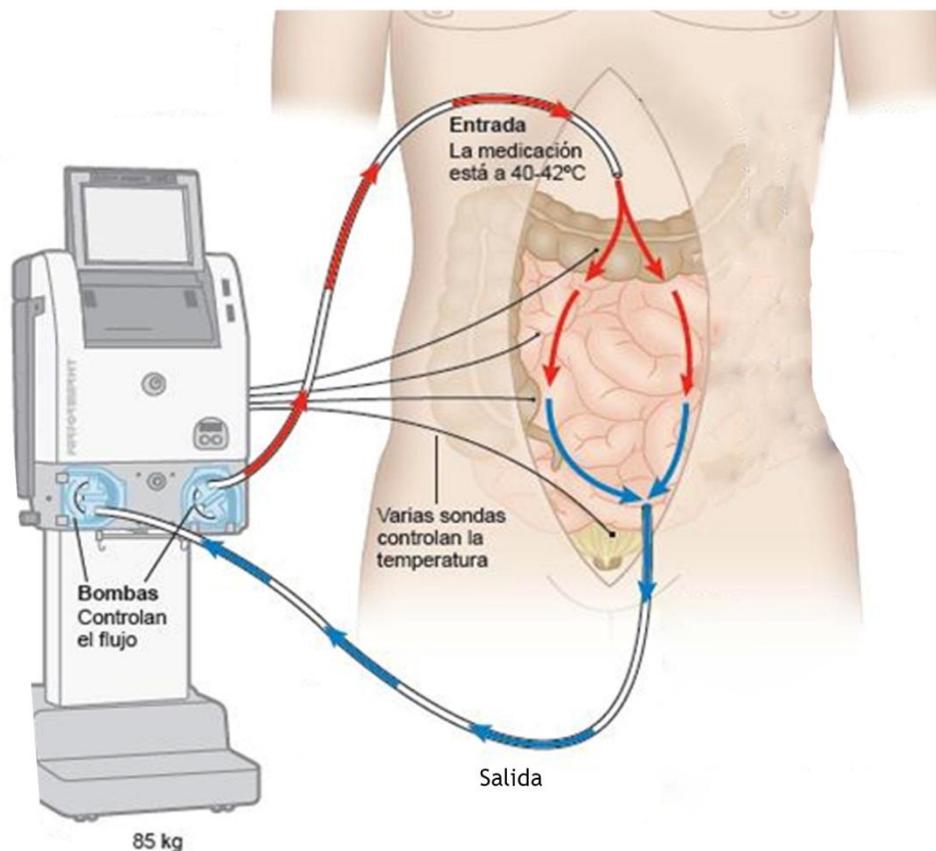
El procedimiento de citorreducción, que para el cáncer epitelial de ovario avanzado es el factor pronóstico más importante, y peritonectomía de los sitios afectados, se realiza de acuerdo a lo publicado previamente por el Dr. Paul Sugarbaker. Recordando que la técnica describe:

- 1) Peritonectomía parietal derecha, hemicolectomía derecha, omentectomía.
- 2) Peritonectomía pélvica, sigmoidocolectomía, histerectomía y salpingooforectomía bilateral,
- 3) Peritonectomía infradiaphragmática izquierda, esplenectomía, peritonectomía parietal izquierda.
- 4) Antrectomía vs gastrectomía total, colecistectomía, resección del omento menor, disección del hilio hepático, 5) peritonectomía infradiaphragmática derecha, disección de la capsula de Glisson 6) resección intestinal y lesiones intraabdominales. Remarcando que en el carcinoma de ovario solo está indicado la peritonectomia selectiva de acuerdo a los sitios afectados por tumor a diferencia de otras neoplasias donde la peritonectomia tota sistemática está indicada.

Una vez terminada la citorreducción, se realizan las anastomosis. Si se consiguió una citorreducción CC-0 ó CC-1 durante la cirugía, en ese momento se realiza la aleatorización de la paciente. Además, una vez terminada la citoreducción se obtienen muestras de tejido tumoral en el area de transoperatorio, por parte el servicio de patología (ver manejo de muestras)

La quimioterapia intraperitoneal se aplica posterior a resección y hemostasia, se colocan cuatro drenajes uno en cada flanco y en cada fosa iliaca. Así como se colocan 4 termómetros en la cavidad abdominal, cada uno de los termómetros cerca de los catéteres de entrada y salida, así como un termómetro esofágico para poder medir la temperatura central de la paciente. Una vez colocados los catéteres y termómetros se procede a cerrar la piel ya que el HIPEC se realiza con técnica cerrada.

Los catéteres de entrada y salida son conectados a una máquina de circulación externa que calienta la solución a instilar.



Se instilan entre 2 a 3 litros de solución para dializar al 1.5%, y se calientan a una temperatura de 42 grados centígrados en promedio, la cual se mantiene durante el procedimiento y se monitorea en forma constante por los termómetros con la cavidad cerrada, una vez que la temperatura se encuentre uniforme en todos los cuadrantes 50 % de la dosis calculada para la paciente de cisplatino (30mg/L/mSC) y doxorubicina (15mg/kg/L), se instilan a través de la máquina de

circulación externa, después de 30 minutos se instilan otro 25% de la dosis calculada y después de 30 minutos el 25% restante, y se continua la perfusión hasta completar 90 minutos.

Los 90 minutos se comienzan a contar a partir de la primera instilación de quimioterapia. Durante la perfusión, se está evaluando de forma constante la temperatura del paciente, por medio del termómetro esofágico previamente colocado y que se encuentra conectado a la máquina de anestesia. La temperatura central de la paciente no debe pasar de 39 grados centígrados, durante la cirugía el anesthesiólogo está controlando la temperatura con el paso de soluciones que permiten mantener una adecuada perfusión así como paso del calor, y el uso de medios físicos. Además de que cada 15 minutos se evalúa la diuresis, ya que como previamente se explicó en los antecedentes es importante una adecuada perfusión a órganos para disminuir el riesgo de daño renal, por lo que el anesthesiólogo está pendiente controlando el paso de soluciones intravenosas para regular la diuresis. Otro punto importante que se evalúa durante la perfusión es que no haya sangrado intraabdominal, el cual se puede observar a través de los catéteres de perfusión, en caso de que se evidencie sangrado, se suspende la perfusión, se retira la sutura de piel y se revisa la cavidad abdominal. Una vez terminada la perfusión, se revisa nuevamente la cavidad, se realiza hemostasia y se dejan los catéteres como medios de drenaje del paciente.

Al momento de terminar el procedimiento quirúrgico se evalúa por parte del servicio de terapia intensiva, quien determinara su paso a ese servicio.

Durante el postoperatorio se vigila de forma estrecha el balance hídrico y electrolítico del paciente así como la función renal y hematológica, esto último por medio de una muestra de sangre donde se mide creatinina, electrolitos, hemoglobina, leucocitos. Esta toma es cada 24 h durante los primeros 4 días. Durante el postoperatorio inmediato se vigilan los drenajes y el estado hemodinámico de la paciente, para evaluar sangrado postoperatorio, en caso de presentarse es necesario reintervenir a la paciente para realizar hemostasia. En caso de realización de anastomosis, se vigila durante el postoperatorio mediato, la presencia de fístulas intestinales para su resolución en cuanto se detecten.

Se tienen en cuenta todos los aspectos para considerar o no necesario que todas las pacientes ingresen a la UTI, esto en base a la publicación ya existente de la experiencia del HIPEC en nuestro instituto [64]. En dicho estudio se especifica que el principal factor asociado con el desarrollo de complicaciones es la extensión de la citorreducción y como ya se ha descrito la curva de aprendizaje y la técnica quirúrgica. En este estudio las mayoría de las complicaciones se presentaron durante la cirugía o días posteriores a la misma. Y la mortalidad de estos pacientes fue independiente de su paso o no a la unidad de terapia intensiva. En este artículo los criterios de admisión a UCI fueron tiempo prolongado de la cirugía y sangrado transoperatorio. Por lo que consideramos que el responsable del área, y quien apoya la realización de este estudio, tiene experiencia en el manejo de este tipo de pacientes y evalúa de forma adecuada a cada paciente determinando su paso o no a terapia intensiva.

Una vez que se da de alta el paciente, es revisada en el consultorio de los investigadores a los 7 y 14 días y finalmente, es enviada a completar su esquema de quimioterapia (3 ciclos más).

Una vez que termina el tratamiento de quimioterapia, se iniciara el seguimiento en alguno de los consultorios de los investigadores cada 3 meses durante dos años, donde se le solicitan en cada consulta laboratorios como el marcador tumoral (Ca 125), química sanguínea y biometría hemática y tomografía computada cada 6 meses, para evaluar recurrencia de la enfermedad.

Se realizan además evaluaciones de Calidad de Vida previo al tratamiento quirúrgico, y posterior a la cirugía, a los 1, 3, 6, 9, 12 meses. El seguimiento de la paciente se prolonga por 2 años hasta la recurrencia o muerte o que concluya el proyecto. Los instrumentos que se utilizan son los cuestionarios de QoL QLQC-30 para evaluar la calidad de vida global y el OV28 que es específico para evaluar la calidad de vida en neoplasias de ovario. Se cita a las pacientes en estas fechas propuestas para valoración tanto médica como para la valoración psicológica y de calidad de vida. Se aplican nuevamente ambos cuestionarios y se realiza la estadística correspondiente para obtener cifras y corroborar la hipótesis contra el grupo control. (Se anexan cuestionarios al final de protocolo)(**VER ANEXO I**).

La literatura reporta que las pacientes que son tratadas con la técnica de HIPEC recuperan su calidad de vida entre los 6 y los 12 meses. Por lo que será tomado como referencia para nuestra medición.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las pacientes que son incluidas en esta tesis y serán incluidas en los futuros análisis estadísticos, tanto intermedio como final son aquellas a las que se les realice el procedimiento, que según el cálculo realizado son 100 pacientes. Sin embargo, hasta este momento se han incluido 13 pacientes y son evaluadas tanto por protocolo como por intención de tratar.

Las características demográficas, clínicas, de enfermedad y tratamiento del grupo de pacientes son analizadas mediante estadística descriptiva: medidas de tendencia central más adecuada para cada una de las variables.

Para comparación de variables continuas se tiene planeado utilizar la prueba de T de student, sin embargo, en la presente tesis debido a que la muestra es pequeña y no normal se utilizó U de Mann-Whitney, mientras que para la comparación de variables nominales se usó prueba de chi-cuadrada o exacta de Fisher según sea el caso.

Seguridad

Los investigadores son los responsables de monitorizar la seguridad de las pacientes y mantener informados sobre esto a las autoridades regulatorias de este estudio en el Instituto.

El investigador permanece como responsable del cuidado médico del paciente una vez terminado el tratamiento o aun cuando el paciente haya sido descontinuado del estudio.

Eventos adversos

Un efecto adverso es cualquier efecto colateral que ocurre después de que el paciente ha firmado la carta de consentimiento para entrar el estudio independientemente de la relación que guarde con la medicación en estudio aún sin que se hayan realizado las maniobras del estudio y/o administrado el (los) medicamentos en estudio. La falta de eficacia no se considera un evento adverso ya que el propósito del estudio es el evaluar la morbilidad, mortalidad y calidad de vida del HIPEC.

Reporte de eventos adversos.

Todos los eventos adversos son consignados y comunicados a las autoridades regulatorias Institucionales. Así mismo, la discontinuación del paciente para el estudio es registrado

Eventos adversos serios.

Los eventos adversos serios son registrados y comunicados a las autoridades regulatorias de la Institución. Un efecto adverso serio incluye lo siguiente:

- Muerte
- hospitalización debido a toxicidad
- efecto que ponga en riesgo la vida
- daño crónico o secuela
- alteraciones congénitas
- grave o significativa (no incluida en puntos previos) de acuerdo al criterio del investigador.

Análisis de seguridad.

- El análisis de seguridad se llevará a cabo en todos las pacientes e incluirá lo siguiente:
 - Número de transfusiones requeridas.
 - Efectos clínicos adversos y anomalías de laboratorio.

- Toxicidad aguda de acuerdo los criterios de toxicidad CTCAE Versión 3.1
- El análisis de las complicaciones de acuerdo a la clasificación de Clavien Dindo

Morbilidad: Se define como la cantidad de individuos considerados enfermos o que presenten una complicación en un tiempo determinado. Para este estudio se utilizará la tasa de morbilidad, de cuantos individuos presentan una complicación asociada al procedimiento en los primeros 30 días de la realización del mismo entre el total de los individuos sometidos al procedimiento.

Mortalidad: Se tomó en cuenta la tasa de mortalidad mediante la siguiente fórmula. La tasa de mortalidad específica es la proporción de personas que mueren por una causa concreta en un período en una población.

Fórmula: En caso de expresarlo por 1000 habitantes:

$$ME = \frac{FC}{P} * 1000$$

- ME: tasa de mortalidad específica.
- FC: Número de muertes por una causa en un periodo y área determinadas.
- P: Población en el mismo periodo y área.

Se compararán los datos que se obtengan en los cuestionarios de calidad de vida de las pacientes de ambos grupos a los mismos tiempos. El análisis estadístico se realizará mediante ANOVA de muestras repetidas.

Análisis de eficacia

Con respecto a los objetivos secundarios, que incluyen supervivencia libre de progresión y supervivencia global, se tiene planeado calcularlos en su momento utilizando las curvas de Kaplan-Meier y la comparación entre las curvas se realizará mediante la prueba de log-rank. Con el número de pacientes que se tiene hasta este momento, no se pudo realizar este análisis.

Se considera un nivel de significancia estadística si $p < .05$. Sin embargo, como se tienen contemplados tres análisis intermedios para evaluar la toxicidad y complicaciones asociados al procedimiento, a los 20, 40 y a los 70 pacientes incluidos, se realizó un ajuste del valor de alfa de .022 de acuerdo como lo determina el método de Pocock. Tal como se muestra en la siguiente tabla.

Número de grupos	Pocock		O'Brien-Fleming	
	Z	α'	Z	α'
1	1,96	0,05	1,96	0,05
2	2,178	0,029	Análisis 1: 2,782 Análisis 2: 1,967	0,0054 0,0492
3	2,289	0,022	Análisis 1: 3,438 Análisis 2: 2,431 Análisis 3: 1,985	0,0006 0,0151 0,0471
4	2,361	0,018	Análisis 1: 4,084 Análisis 2: 2,888 Análisis 3: 2,358 Análisis 4: 2,042	0,00005 0,0039 0,0184 0,0412
5	2,409	0,016	Análisis 1: 4,555 Análisis 2: 3,221 Análisis 3: 2,630 Análisis 4: 2,277 Análisis 5: 2,037	5E-06 0,0013 0,0085 0,0228 0,0417

Se indican los valores de Z y los niveles de significación (α') corregidos para diferentes cantidades de análisis intermedios según el método de Pocock y de O'Brien y Fleming¹³.

T. Monteón-Getino et al / Med Clín (Barc). 2009;132(11):437-442

La captura y procesamiento de la base de datos se realizó con el paquete SPSS 22.

En extenso las variables que se evaluaron y se evaluarán en los subsiguientes análisis, se describen en el siguiente cuadro:

Variable	Definición de Variable	Valores	Escala de Medición
Iniciales	Como se identifica al individuo		Nominal
Fecha de Nacimiento	Fecha en que el individuo nació		Ordinal
Número de Expediente	Número de Identificación Institucional		Discreta
Edad	Años al momento		Discreta

	del Diagnóstico		
Valores Iniciales			
Ca 125.	Valor del Antígeno Ca125 por U/ml		continua
Hallazgos Iniciales de la Tomografía Computada	Manifestaciones identificadas en el estudio tomográfico	Carcinomatosis Ascitis Derrame pleural Enfermedad en Porta Hepatis, Raíz de Mesenterio Ganglio por arriba de los vasos renales	Nominal
Diagnostico por biopsia	Reporte de patología de la muestra tumoral inicial		Nominal
Ciclos de Quimioterapia y Fármaco Utilizado	Número de ocasiones en que la paciente recibió quimioterapia y tipo de medicamentos utilizados		Discreta
Valores Preoperatorios			
Química Sanguínea			
Creatinina	Valor de la Creatinina Sérica Expresada en mg/dl		Continua
Hemoglobina	Valor de hemoglobina expresado en gr/dL		Continua
Leucocitos	Valor de los leucocitos en sangre expresados en miles por mm ³		Continua
Marcadores Tumorales			
Ca-125	Valor del Antígeno Ca 125 por U/ml		continua

Hallazgos de la Tomografía Computada antes de la Cirugía	Manifestaciones identificadas en el estudio tomográfico	Carcinomatosis Ascitis Derrame pleural Enfermedad en Porta Hepatis, Razi de Mesenterio Ganglio por arriba de los vasos renales	Nominal
Respuesta de RECIST	Valor de respuesta según escala de RECIST	Respuesta Completa, Respuesta Parcial, Enfermedad estable Progresión de la Enfermedad	Nominal
Fecha de Cirugía	Fecha en que se realiza el procedimiento		Ordinal
Procedimiento Realizado	La extensión de la resección tumoral en el procedimiento quirúrgico	Peritonectomia diafragmática derecha. Peritonectomia diafragmática izquierda. Peritonectomia pélvica. Resección del Omento mayor. Resección del Omento menor. Linfadenectomia pélvica. Linfadenectomia paraaortica. Esplenectomía. Resección en cuña de lesiones hepática. Histerectomía. Salpingooforectomia Apendicetomía. Resección intestinal. Colostomía. Anastomosis. Colecistectomía. Cistectomía Parcial.	Nominal
Grupo Asignado			

Hipec			
Tiempo	Tiempo de duración del Procedimiento		Continua
Solución que se utilizó para al perfusión	Fluido utilizado para la dilución de los agentes citotóxicos		nominal
Temperatura	Temperatura media en que se realiza la perfusión		Continua
Fármacos			
Doxorrubicina	Dosis en mg/m ² de superficie corporal		Discreta
Cisplatino	Dosis en mg/m ² de superficie corporal		Discreta
Complicaciones durante la cirugía	Tipo de complicaciones que se presentan durante el procedimiento quirúrgico	Oliguria, Incapacidad para controlar la temperatura central, Sangrado, Empaquetamiento	Nominal
Complicaciones inmediatas	Complicaciones post-cirugía que se presentan en las primeras 24hrs posterior al evento quirúrgico	Sangrado, Falla Renal, Dehiscencia de herida, Fuga de Anastomosis, Necrosis de Colostomía	Nominal
Valores Post-quirúrgicos Inmediatos			
Química Sanguínea			
Creatinina	Valor de la Creatinina Sérica Expresada en mg/dl		Continua
Hemoglobina	Valor de hemoglobina expresado en gr/dL		Continua
Leucocitos	Valor de los leucocitos en sangre expresados en miles por mm ³		Discreta

Marcadores Tumorales			
Ca-125	Valor del Antígeno Ca 125 por U/ml		continua
Complicaciones Quirúrgicas Mediatas	Complicaciones post-cirugía que se presentan posterior a las 24hrs del evento quirúrgico y hasta 7 días posteriores	Sangrado, Sepsis, Dehiscencia de herida, Fuga de Anastomosis, Necrosis de Colostomía y/o ileostomía Fístula Urinaria, Íleo Prolongado	Nominal
Valores Post-quirúrgicos después de 24 horas			
Química Sanguínea			
Creatinina	Valor de la Creatinina Sérica Expresada en mg/dl		Continua
Urea	Valor de la Urea Sérica Expresada en mg/dl		Continua
nitrógeno Ureico	Valor del Nitrógeno Ureico expresado en mg/dl		Continua
Biometría Hemática			
Hemoglobina	Valor de hemoglobina expresado en gr/dL		Continua
Hematocrito	Expresado en porcentaje		Continua
Leucocitos	Valor de los leucocitos en sangre expresados en miles por mm ³		Discreta
Neutrófilos	Valor de neutrófilos en sangre expresados en miles por mm ³		Continua
Plaquetas	Valor de plaquetas expresado en miles por mm ³		Discreta

Marcadores Tumorales			
Ca-125	Valor del Antígeno Ca 125 por U/ml		continua
Proteína C reactiva	Valor de la Proteína C reactiva en suero		continua

1.- PROCESO DE OBTENCION DE MUESTRAS.

Las muestras de sangre periférica se obtienen en el quirófano durante la cirugía de intervalo, mediante una punción venosa, previo consentimiento informado en una sola toma en un tubo EDTA de 5ml, se etiquetan con el número asignado a la paciente dentro del protocolo, se trasladan al laboratorio de Investigación básica donde se procesan las mismas. Las muestras de sangre se centrifugan a 3500 rpm durante 15 min, enseguida se separará la sangre del plasma y se almacenan a -80°C por tiempo indefinido, para su posterior análisis de acuerdo a los lineamiento del reglamento en materia de investigación de la Ley general de Salud.

PROCESO DE OBTENCION DE TEJIDO

Se obtienen muestras de tejido tumoral una vez resecada toda la enfermedad macroscópica de la paciente, en el área de transoperatorio, por parte del servicio de patología, quien toma muestras significativas de tumor y se colocan las mismas dentro de tubos con RNA later (medio especial para conservar los ácidos nucleicos), las muestras se trasladarán al laboratorio de Investigación básica donde se procesan las muestras. El DNA se extrae utilizando el kit Wizard® Genomic DNA Purification Kit (promega) de acuerdo al protocolo proporcionado por el fabricante. Se cuantifica la concentración del RNA de cada muestra por espectrofotometría a longitud de onda de 260 nm. La contaminación con proteínas se determina por el cociente 260/280 nm. Se analiza la calidad y cantidad del DNA total extraído en un bionalizador TapeStation, se comprueba que el número de integridad del DNA (DIN) sea mayor a 8. La extracción de RNA se realiza por medio del método de Trizol (Invitrogen, USA) de acuerdo al protocolo proporcionado por el fabricante. Se cuantifica la concentración del RNA de cada muestra por espectrofotometría a longitud de onda de 260 nm. La contaminación

con proteínas se determina por el cociente 260/280 nm. Se analiza la calidad y cantidad del RNA total extraído en un bionalizador TapeStation, se comprueba que el número de integridad del RNA (RIN) sea mayor a 7. Las muestras de DNA y RNA son almacenadas en un ultracongelador a -80°C. por tiempo indefinido, de acuerdo a los lineamientos del reglamento en materia de investigación de la Ley General de Salud.

ACUERDOS PARA INDEMNIZACION A LOS PACIENTES PARTICIPANTES POR DAÑOS POTENCIALES DERIVADOS DEL ESTUDIO.

No se tiene contemplado una indemnización específica para este caso en particular, sin embargo existe el compromiso que en caso de presentar efectos secundarios relacionados directamente con la investigación, la paciente recibe atención médica gratuita en el Instituto Nacional de Cancerología, ya que el estudio se encuentra apoyado por el PROGRAMA DE CÁNCER DE OVARIO DEL INCAN.

CIERRE DEL ESTUDIO

Fin del estudio

Por propósitos regulatorios el fin del estudio será 30 días después de que el último paciente haya completado su tratamiento del estudio que cuyo punto de “declaración del final del estudio” de la forma será presentada a las autoridades regulatorias participantes y los comités de ética, como sea necesario.

Interrupción temprana del estudio

El estudio puede ser detenido antes de que se termine como una Medida Urgente de Seguridad debido a la alta morbilidad que se pueda presentar por el procedimiento o si en el Análisis Intermedio que se tiene planteado realizar se evidencie que la maniobra está perjudicando a los participantes en lugar de brindar un beneficio, las acciones a ser tomadas serán con relación al tratamiento y seguimiento de los pacientes.

RESULTADOS

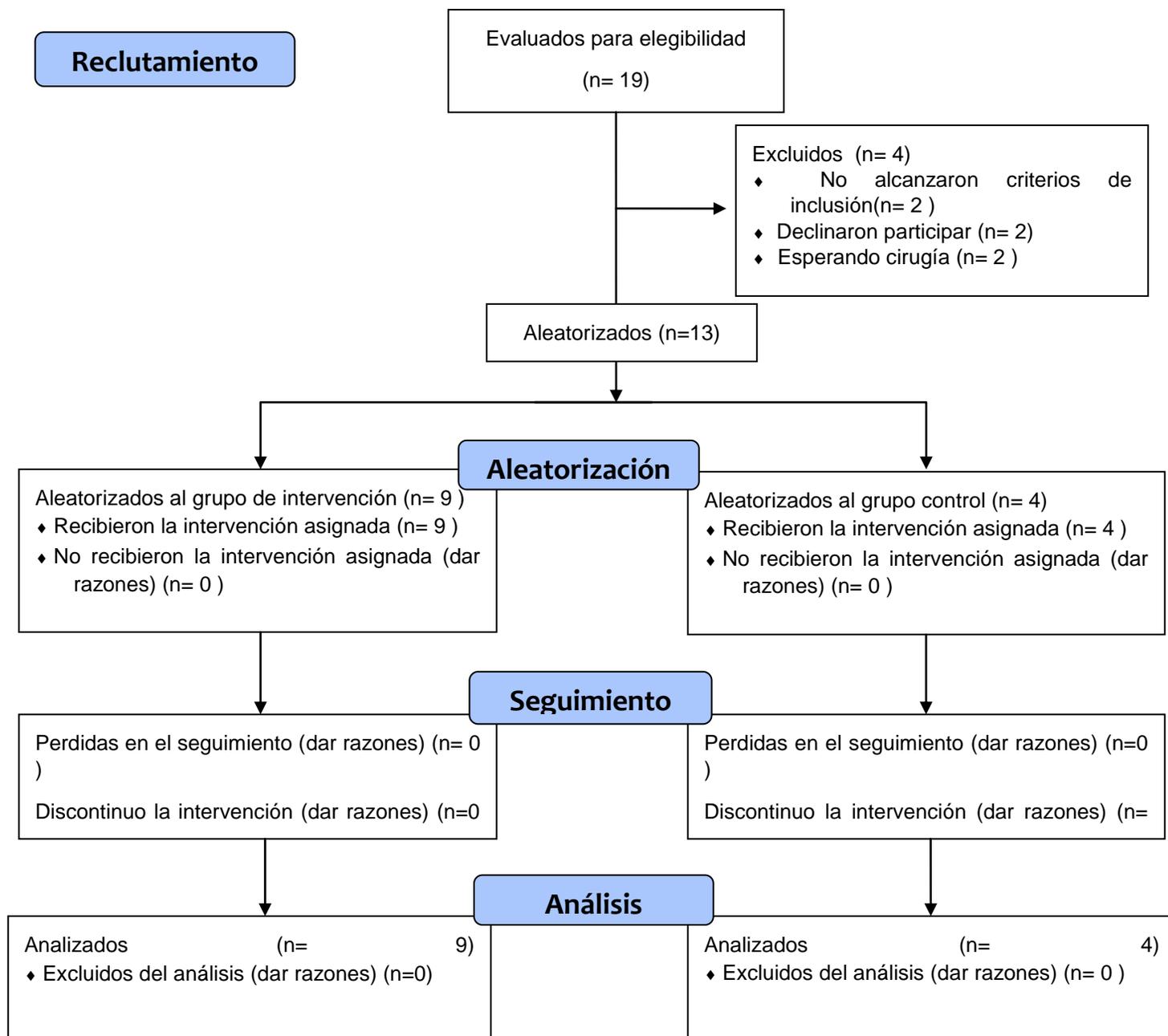
En marzo del 2016, se realizó una reunión de arranque del protocolo con el grupo multidisciplinario que se conformó, para establecer los lineamientos del presente protocolo a todo el equipo y poder estandarizar todos los procedimientos.

De junio del 2016 a septiembre del 2017, se consideraron elegibles para el protocolo 19 pacientes, con el diagnóstico de carcinoma de ovario etapa clínica IIIC y IVA, que recibieron quimioterapia de inducción y tuvieron respuesta parcial por estudio de imagen y marcador tumoral, candidatas a cirugía de intervalo. 2 pacientes rechazaron entrar al estudio y se incluyeron 17 pacientes. De estas, 2 pacientes fueron excluidas ya que no se pudo realizar la citoreducción (residual menor a 2.5mm), debido a presencia de carcinomatosis en el intestino delgado que no fue visible en los estudios de imagen, por lo que no cumplieron este criterio de inclusión. 2 pacientes tienen pendiente la realización del procedimiento quirúrgico y 13 pacientes ya han sido aleatorizadas. (Ver diagrama Consort).

Las características basales de las pacientes se describen en el cuadro 1, las cuales no fueron diferentes entre los dos grupos de tratamiento, a excepción del nivel del marcador tumoral ca125 después de la quimioterapia de inducción.

Durante la evaluación preoperatoria, se les realizó a todas las pacientes una ventriculografía con radionúclidos con el objetivo de evaluar la función cardíaca global y que fuera un complemento del electrocardiograma, espirometría y radiografía de tórax que se utiliza para la evaluación cardiovascular por parte de medicina interna y anestesiología. Todas las pacientes tuvieron una función cardíaca y pulmonar normal.

DIAGRAMA CONSORT



Cuadro 1. Características basales de las pacientes

Variable	Categorías	Grupos		P
		no HIPEC n (%)	HIPEC n (%)	
Edad en años*		63, (58-65)	53, (51-56)	.069 [#]
FEVI* +		65.3, (62.6-68)	63.5, (61.2-65.5)	.292 [#]
Ca 125 U/ml inicial**		9158 ± 5797	4074 ± 5253	.146 [#]
Ca 125 U/ml post QT inducción**		260 ± 299.5	31.22 ± 22.95	.034 [#]
Método del diagnóstico histológico	Cirugía	0	2 (22.2)	.305 ^{&}
	Biopsia guiada por imagen	4 (100)	7 (77.8)	
Tipo histológico	Seroso	4 (100)	9 (100)	.118 ^{&}
	Endometrioides	0	0	
Numero ciclos de quimioterapia	3	4 (100)	4 (44.4)	.084 ^{&}
	4	0	5 (55.6)	
Respuesta RECIST	Parcial	4 (100)	9 (100)	.932 ^{&}
ECOG	0	2 (50)	5 (55.6)	.853 ^{&}
	1	2 (50)	4 (44.4)	
Etapa Clínica	IIIC	4 (100)	7 (77.8)	.305 ^{&}

	IVA	0	2 (22.2)
--	-----	---	----------

***Mediana, rango intercuartilar**
****Media, desviación estándar**
+FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
Uso U de Mann- Whitney
& Uso prueba exacta de Fisher

En el cuadro 2, se desglosan los procedimientos quirúrgicos, que se les realizaron a las pacientes, en ambos brazos de aleatorización (HIPEC vs NO HIPEC), el tiempo quirúrgico, el sangrado transoperatorio, el índice de carcinomatosis encontrado y el grado de citoreducción fueron semejantes. En el grupo control, a pesar de no realizar la perfusión de la quimioterapia, se realizó cirugía de máximo esfuerzo por lo que los tiempos quirúrgicos en este grupo también fueron mayores a 5 horas.

En el grupo aleatorizado el brazo HIPEC, la perfusión de la quimioterapia se realizó durante 90 minutos, con solución para diálisis al 1.5%, utilizando en todos los casos 2 litros. La dosis de la quimioterapia se fracciono como se especificó en el protocolo, 50% de la dosis, al inicio de la perfusión, 25% a los 30 y 60 minutos. En una paciente no se completó la dosis del cisplatino intraperitoneal, debido a que presento oliguria persistente durante la perfusión a pesar de la hidratación intravenosa y el uso de diurético, recibiendo 50% de la dosis de cisplatino y el 100% de la dosis de doxorubicina, no presento lesión renal postoperatoria. Ninguna paciente tuvo elevación de la temperatura central a 39 grados centígrados. En el cuadro 3 se describen los datos de la perfusión y las dosis de los medicamentos administrados.

Una vez terminado el procedimiento quirúrgico, ninguna de las pacientes del brazo control paso a la unidad de terapia intensiva y de las 9 pacientes del grupo HIPEC, 7 pasaron a terapia intensiva debido a acidosis metabólica la cual se resolvió en 24 h, las otras 2 pacientes pasaron a recuperación. El promedio de estancia hospitalaria en la unidad de cuidados intensivos fue de un día.

Durante la evaluación postoperatoria de los parámetros de laboratorio, ninguna paciente de ambos grupos presento elevación de creatinina. En ambos grupos hubo disminución de la albumina y hemoglobina, sin diferencias

significativas en ambos grupos. En el grupo HIPEC hubo 2 pacientes con anemia grado 1 y una paciente con anemia grado 2 que necesito transfusión de 1 paquete globular y debido a intolerancia a la vía oral e ileo, necesito nutrición parenteral total, en el grupo control 1 paciente presento anemia grado1. Ninguna de las pacientes del grupo de HIPEC presento neutropenia. El 55% de las pacientes del grupo de HIPEC presento hipomagnesemia siendo en 2 pacientes grado 2 y en 3 grado 1. En el cuadro 4 se describen los valores de los parámetros sanguíneos tomados durante el postoperatorio.

En el grupo HIPEC se observó náusea grado 3 en una paciente y grado 2 en 2 pacientes. El vómito se presentó solo en las pacientes del grupo HIPEC, siendo grado 3 en una paciente, grado 2 en dos, se presentó también en las primeras 48 horas de postoperatorio. El íleo postoperatorio, se presentó en dos pacientes del grupo HIPEC, siendo grado 2.

En el grupo HIPEC hubo 1 complicación grado II de Clavien Dindo que fue la necesidad de transfusión e inicio de nutrición parenteral. Y en el grupo control hubo una complicación grado IIIb ya que una paciente se reintervino por presentar una colección a los 8 días de postoperada. El resto de las complicaciones fueron grado I. En el cuadro 5 se muestra la morbilidad, días de estancia intrahospitalaria y reingresos hospitalarios.

En conclusión en el grupo de HIPEC la tasa de morbilidad grado 3 y 4 de acuerdo a Clavien-dindo fue 0%, y de acuerdo a la CTCAE fue de 22%. La mortalidad ha sido del 0%

El reporte de patología del tejido resecado durante los procedimientos mostro que 92% de las pacientes tenia aun presencia de tumor residual y una paciente tuvo respuesta completa.

Una vez recuperada la paciente se envió a completar la quimioterapia sistémica, en el cuadro 5 se muestran los días que tardó en iniciar la quimioterapia ambos grupos de pacientes. Para el tiempo de corte de este reporte, una paciente del grupo HIPEC presento una recurrencia platino- resistente a nivel ganglionar retropancreatico.

Cuadro 2. Descripción del procedimiento quirúrgico, duración del mismo e índice de carcinomatosis.

Variable	Categorías	Grupos		p
		no HIPEC n (%)	HIPEC n (%)	
Índice de carcinomatosis*		14 (8-21)	8 (6-8)	.126 [#]
Sangrado en mililitros*		125 (70-200)	200 (150-300)	.208 [#]
Duración cirugía. Minutos*		248 (155-383)	320 (270-345)	.320 [#]
Peritonectomía pélvica	No	1 (25)	2 (22.2)	.913 ^{&}
	Si	3 (75)	7 (77.8)	
Histerectomía	No	0	2 (22.2)	.305 ^{&}
	Si	4 (100)	7 (77.8)	
Resección omento mayor	No	0	0	.913 ^{&}
	Si	4 (100)	9 (100)	
Apendicetomía	No	1 (25)	7 (77.8)	.071 ^{&}
	Si	3 (75)	2 (22.2)	
Resección intestinal	No	4 (100)	8 (88.9)	.481 ^{&}
	Si	0	1 (11.1)	
Número de anastomosis	0	4 (100)	8 (88.9)	.488 ^{&}
	1	0	1 (11.1)	
Esplenectomía	No	3 (75)	9 (100)	.118 ^{&}
	Si	1 (25)	0	
Salpingo –ooforectomía bilateral	No	0	0	.913 ^{&}
	Si	4 (100)	9 (100)	
Resección omento menor	No	2 (50)	9 (100)	.021 ^{&}
	Si	2 (50)	0	
Peritonectomía diafragmática	No	2 (50)	9 (100)	.021 ^{&}
	Si	2 (50)	0	
Colecistectomía	No	4 (100)	8 (88.9)	.488 ^{&}
	Si	0	1 (11.1)	
Citoreducción CC0		4 (100)	9 (100)	-

*Mediana, rango intercuartilar
Uso U de Mann-Whitney
& Uso prueba exacta de Fisher

Cuadro 3. Datos sobre la perfusión intraperitoneal en pacientes aleatorizadas al brazo HIPEC.

	HIPEC
Temperatura máxima cavidad abdominal (grados centígrados)*	41.1 ± 0.7
Temperatura máxima central(grados centígrados)*	37.5 ± 0.7
Dosis cisplatino (mg) [#]	90 (90 – 100)
Dosis Doxorubicina (mg) [#]	45 (45 - 50)
Diuresis en mililitros durante la perfusión [#]	590 (580 – 700)
*Media, desviación estándar #Mediana, rango intercuartilar	

Cuadro 4. Parámetros de laboratorio medidos en ambos grupos de tratamiento

	no HIPEC	HIPEC	p[#]
Creatinina pre operatoria mg/dl*	0.68 ± 0.12	0.64 ± 0.13	.637
Creatinina 48h post HIPEC mg/dl*	0.9 ± 0.10	0.52 ± 0.09	.006
Albumina pre cirugía gr/dl*	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.3	.768
Albumina post cirugía 48h gr/dl*	3 ± 0	3 ± 0.1	.795
Hemoglobina preoperatoria gr/dl*	12.5 ± 0.5	12.0 ± 0.9	.226
Hemoglobina postoperatoria gr/dl*	10.4 ± 0.6	10.3 ± 0.9	.771
Magnesio postquirúrgico mEq*	1.52 ± 0.06	1.36 ± 0.36	.416
leu preoperatorios (miles/mm3)*	5.6 ± 2.01	7.29 ± 3.27	.365
leucocitos post hipec (miles/mm3)*	-	0.68 ± 0.12	-
* Media ± desviación estándar # U de Mann-Whitney			

Cuadro 5. Morbilidad y estancia intrahospitalaria.

Variable	Categorías	Grupos		P
		no HIPEC n (%)	HIPEC n (%)	
Días de estancia*		6, (4-8)	8, (8-8)	.052 [#]
Días a inicio QT *		30,(29-30)	29,(28-32)	.861 [#]
Re intervención en los primeros 30 días	No	4 (100)	8 (88.9)	.481 ^{&}
	Si	0	1 (11.1)	
Clavien dindo Grado de complicación	0	3 (75)	2 (22.2)	.061 ^{&}
	I	0	6 (66.7)	
	II	0	1 (11.1)	
	IIIB	1 (25)	0	
Colección	No	3 (75)	9 (100)	.118 ^{&}
	Si	1 (25)	0	
Transfusión	No	4 (100)	8 (88.9)	.488 ^{&}
	Si	0	1 (11.1)	
Nutrición parenteral total	No	4 (100)	8 (88.9)	.488 ^{&}
	Si	0	1 (11.1)	
Reingreso menos 30 días	No	3 (75)	8 (88.9)	.425 ^{&}
	Si	1 (25)	1 (11.1)	

*Mediana, rango intercuartilar

U de Mann-Whitney

& Uso prueba exacta de Fisher

DISCUSIÓN

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica es una técnica de administración de quimioterapia intraperitoneal, que se está evaluando en diversas partes del mundo con el objetivo de evaluar su eficacia en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado. En nuestra institución a pesar de haber ya experiencia publicada desde el 2011 [42], esta se realizó por parte del servicio de gastroenterología, y no se había conformado un grupo multidisciplinario en el servicio de ginecología oncológica, por lo que fue necesario integrarlo de forma primaria, para que una vez que se iniciara el protocolo pudieran alcanzarse los objetivos establecidos.

Antes de hacer un estudio para evaluar la eficacia del HIPEC, era necesario primero evaluar la morbilidad, mortalidad y calidad de vida de las pacientes con cáncer de ovario sometidas a este procedimiento en nuestro servicio y compararlo con lo descrito en la literatura y al ser un equipo nuevo, se tenían que escoger pacientes con bajo volumen tumoral, en lo que iniciábamos nuestra curva de aprendizaje, ya que como se describió antes, si se realiza de esta manera se pueden obtener mejores resultados [62].

La comparación con la literatura es con el objetivo de alcanzar los porcentajes aceptables de morbilidad y mortalidad publicados en ella, ya sabemos que si lo comparamos con un grupo al que solo se realice la cirugía citorreductora de intervalo, el HIPEC tendría mayor morbilidad, sin embargo el grupo control es necesario para saber hasta qué punto se incrementa la morbilidad y mortalidad con el HIPEC, además de poder comparar los objetivos secundarios del estudio que son el periodo libre de enfermedad y supervivencia global y en una segunda fase de este estudio factores pronóstico moleculares.

La implementación de un protocolo de selección de las pacientes nos permitió una evaluación más integral de la paciente, que evito que alguna paciente se excluyera por alguna morbilidad propia de la paciente y se pudo establecer que

se encontraban en adecuadas condiciones cardiopulmonares, lo cual es indispensable si se piensa que la paciente será sometida a un HIPEC (49). Los casos que se excluyeron fueron pacientes en las que no se pudo realizar la citorreducción por presentar carcinomatosis a nivel intestinal con implantes menores de 1 cm, lo cual se sabe es difícil evaluar en un estudio topográfico [65]

A pesar de todavía tener una muestra pequeña, las pacientes que hasta el momento se han aleatorizado no han tenido diferencias estadísticamente significativas en sus características basales entre los dos brazos de tratamiento, lo que nos habla de que se ha realizado una adecuada aleatorización y selección de las pacientes. Con respecto a los hallazgos transoperatorios y procedimientos quirúrgicos, el índice de carcinomatosis ha sido similar entre los grupos, sin embargo en el grupo control, se ha conseguido realizar la citorreducción a pesar de índices de carcinomatosis de 21 puntos, lo cual significa que aún había alta carga tumoral en todo el abdomen, lo cual se refleja en el tipo de procedimientos quirúrgicos que se han realizado, como esplenectomía, resección de omento mayor y peritonectomía diafragmática bilateral. Además de que a pesar de que en el grupo de HIPEC se ocupan 90 minutos del tiempo quirúrgico en la perfusión, no hay diferencia con la duración de la cirugía en el grupo control, lo que significa que se está realizando cirugía de máximo esfuerzo, lo cual va de la mano con que en todas las pacientes se ha conseguido dejar sin enfermedad visible, lo cual es el principal factor pronóstico del cáncer de ovario. Es importante recalcar que al tener a un cirujano especializado en cirugía hepática nos ha ayudado a que la cirugía en el abdomen superior sea más factible, lo cual ha redundado en que el sangrado transoperatorio en ambos grupos control y HIPEC tenga una mediana de 125 y 200 mililitros, respectivamente.

Comparando con la literatura, la perfusión en el grupo HIPEC se ha realizado durante 90 minutos y se ha alcanzado la temperatura en el abdomen recomendada que es entre 40 y 42 grados centígrados, sin repercutir de forma importante en la temperatura central del paciente, ya que el manejo de líquidos durante la cirugía, por parte del anestesiólogo, se ha basado en publicaciones recientes sobre el tema. [66]. Además de que se han mantenido dosis por debajo

de 100 mg de cisplatino, el cual ya se sabe que es nefrotóxico, por lo que no hemos tenido ningún caso de daño renal, aunado a que se han mantenido diuresis adecuadas durante la perfusión. Sin embargo a pesar de esto tuvimos un caso en que solo se administró el 50% de la dosis de cisplatino por oliguria durante la perfusión, fue de los primeros casos y tenemos que pensar que probablemente no la hidratamos adecuadamente antes de la cirugía ya que se realizaba preparación intestinal antes de la misma.

Aunque se sabe que la disminución de la albumina en el postoperatorio está relacionado con la probabilidad de morbilidad postquirúrgica [50], el descenso de la misma en ambos grupos no ha sido diferente. El desequilibrio hidroelectrolítico más común en el grupo HIPEC, ha sido la hipomagnesemia grado 3 solo se presentó en una paciente y grado 2, lo cual puede estar relacionado como ya se ha descrito [66] a la toxicidad por el cisplatino, se ha resuelto en las primeras 48 horas de post-operada, ya que a pesar de la reposición aguda, llega a persistir durante este tiempo.

En cuanto a la toxicidad gastrointestinal, la náusea y el vómito fueron lo más común, presentándose en el 60% de las pacientes y en el 11% fue grado 3. Aunque esta reportado en la literatura como el toxicidad más común, los grados más severos se presentaron en los primeros pacientes, por lo que se ajustó la premedicación por parte del oncólogo médico, agregando palonosetrón a la misma, con lo que disminuyo la gravedad de estos síntomas.

En cuanto a las complicaciones quirúrgicas, solo 11% presento un grado II de acuerdo a Clavien –Dindo, en el grupo de HIPEC. Haciendo la comparación con respecto a la literatura que es el objetivo de este estudio, donde las complicaciones de esta naturaleza se encuentran entre el 33 – 66 %, nos encontramos muy por debajo de la misma y en cuanto a la toxicidad donde se ha llegado a reportar toxicidad grado 3 en un 33%, también es menor [59]. No podemos hacer un análisis más profundo hasta alcanzar el tamaño de la muestra para el análisis interino (20 pacientes).

Solo tenemos un reingreso hospitalario en menos de 30 días a partir de la cirugía en el grupo HIPEC y no fue necesaria ninguna intervención invasiva. La única re-intervención en este lapso de tiempo ha sido en el grupo control por una colección intra-abdominal.

Nuestra mortalidad es de 0%. Con respecto al inicio de la quimioterapia posterior al tratamiento quirúrgico no ha habido ninguna diferencia en cuanto a los días entre ambos grupos, lo que nos permitiría inferir que la paciente puede continuar con el tratamiento estándar a pesar de haber estado en el grupo HIPEC, lo cual nos habla de la factibilidad de este tratamiento.

Problemática

- La aleatorización aunque se realizó de forma no sesgada (personal externo) por medio de una tabla de números aleatorios, no se realizó por bloques, provocando que hasta el momento se tenga desbalanceados los grupos, y se tenga que esperar hasta que se complete la muestra para que se equilibren.
- El reclutamiento no ha sido el esperado y el proyecto tendrá que prolongarse probablemente 3 años más para completar la muestra.
- El personal interesado en el HIPEC, es poco, ya que existe mucho escepticismo sobre esta opción terapéutica.

Fortalezas y perspectivas futuras

- El hecho de que solo se estén reclutando pacientes con determinados subtipos histológicos, hace que la población de este estudio sea más homogéneo, recordando que el carcinoma de ovario es una enfermedad que alberga 5 subgrupos histológicos, cada uno con diferente comportamiento clínico y perfil genético.
- Al tener un grupo multidisciplinario que se encarga de la selección, cirugía y cuidado postquirúrgico, la morbilidad y mortalidad que se tiene hasta el momento está por debajo de lo reportado en la literatura.

- Al ser el mismo equipo anestésico y quirúrgico el que realiza todos los procedimientos quirúrgicos, eliminamos el sesgo de *performance* (desempeño).
- Una vez que se tenga reclutada toda la muestra y por ende la sangre y el tejido tumoral, se podrá analizar el mismo lo que nos permitirá encontrar probablemente factores pronósticos para esta enfermedad.
- Se continuara con el reclutamiento de las pacientes y se realizaran los análisis interinos, ya que el objetivo de este estudio es ser la base para un estudio futuro donde se evalué la eficacia del HIPEC en el carcinoma de ovario, no solo en la cirugía de intervalo, sino en la cirugía primaria y la enfermedad recurrente, donde al tener ya el equipo multidisciplinario establecido podamos realizarlos ya teniendo más experiencia en este procedimiento.

REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. ***Cancer statistics***, CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30.
2. Yancik R, Ries LG, Yates JW. ***Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data***. Am J Obstet Gynecol 1986;154: 639-47
3. Prat J. ***Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum***. Int J Gynecol Obstet. 2014;124(1):1-5.
4. Chan DL, Morris DL, Rao A, Chua TC. ***Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy***. Cancer Management and Research 2012;4: 413–22.
5. Auersperg N. ***Ovarian surface epithelium as a source of ovarian cancers: unwarranted speculation or evidence-based hypothesis?*** Gynecologic Oncology 2013; 130: 246-251.
6. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. ***Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer***. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11. Art. No.: CD005340
7. Cannistra SA. ***Cancer of the ovary***. N Engl J Med 2004; 351:2519-29

8. Deraco M, Ellias D, Glehn O, et al. ***Peritoneal metastasis and peritoneal mesothelioma***. En: De Vita. Ed. ***Cancer, principles and practice of oncology***. 10th ed, Philladelphia, 2015, 1761-8
9. Barakat RR, Markman M, Randall ME, eds. ***Principles and Practice of Gynecologic Oncology***. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
10. **National Comprehensive Cancer Network Guidelines**, Disponible en: <http://www.nccn.org/index.asp>
11. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, Smith JP. ***Staging laparotomy in early ovarian cancer***. JAMA 1983;250:3072-6
12. 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***. Gynecologic Oncology 2013;130:487-92
13. Meigs JV, editor, ***Tumors of the female pelvic organs***. New York. Macmillan; 1934
14. Chang SJ, Bristow RE. ***Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease***. Gynecologic Oncology 2012;125:483-92
15. 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***. Journal of Clinical Oncology 2002;20: 1248–59
16. Neijt JP, Lund B. ***Paclitaxel with carboplatin for the treatment of ovarian cancer***. Semin Oncol. 1996;23(6 Suppl 15):2-4.
17. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, Aoki D, Jobo T, Kodama S, Terauchi F, Sugiyama T, Ochiai K. ***Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial***. Lancet Oncol. 2013;14(10):1020-6

18. Pignata S, Scambia G, Lauria R, et al. ***A randomized multicenter phase III study comparing weekly versus every 3 weeks carboplatin (C) plus paclitaxel (P) in patients with advanced ovarian cancer (AOC): Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-7)—European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT-ov-10) and Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) trial.*** Proc Am Soc Clin Oncol 2013; 31 (suppl): abstr LBA5501.
19. Kumagai S, Sugiyama T, Shoji T, Michimae H, Katsumata N, Aoki D, Terauchi F, Jobo T, Ochiai K, Yasuda M. ***Does severe anemia caused by dose-dense paclitaxel-Carboplatin combination therapy have an effect on the survival of patients with epithelial ovarian cancer? Retrospective analysis of the Japanese gynecologic oncology group 3016 trial.*** Int J Gynecol Cancer. 2011;21(9):1585-91
20. Bristow RE, Chi DS. ***Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis.*** Gynecol Oncol 2006;103:1070-6)
21. 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. ***Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer.*** N Engl J Med 2010; 363:943-53
22. Sean Kehoe, Jane Hook, Matthew Nankivell, et al. ***Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial.*** J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2013;31(15, suppl) Abstract 5500
23. Jones RB, Myers CE, Guarino AM, Dedrick RL, Hubbard SM, DeVita VT. ***High volume intraperitoneal chemotherapy ("belly bath") for ovarian cancer. Pharmacologic basis and early results.*** Cancer Chemotherapy and Pharmacology 1978; 1(3):161–6
24. Sampson JA. ***Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin.*** The American Journal of Pathology 1931;7(5):423–431

25. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA. ***Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer.*** N Engl J Med 2006; 354 (1): 34-43
26. 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): 1950-55
27. Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E, Murphy BA, Vlock DR, DeConti RC, Adams GL. Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. J Clin Oncol. 2001;15;19(4):1088-95
28. **Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011;9(11):CD005340.**
29. Chan DL, Morris DL, Rao A, Chua TC. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. Cancer Manag Res. 2012;4:413-22.
30. Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, Walker JL, Cella D. ***Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study.*** J Clin Oncol. 2007;25(4):437-43.
31. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. ***Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy.*** Cancer Res 1980;40(2):256-60
32. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. ***A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma.*** Ann Oncol. 2007;18(5): 827- 34
33. 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.
34. Helm CM. ***The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer.*** Oncologist 2009;14(7):683–94.

35. Deraco M, Kusamura S, Virzi 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* 122 (2011) 215–20
36. Sugarbaker PH. **Peritonectomy procedures.** *Ann Surg* 1995;221:29–42.
37. Deraco M, Baratti D, Hutanu I, Bertuli R, Kusamura S. **The role of perioperative systemic chemotherapy in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.** *Ann Surg Oncol.* 2013 Apr;20(4):1093-100
38. Edwards RP. Is **hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy and systemic chemotherapy as effective as standard intraperitoneal chemotherapy: time for a prospective trial?** *Gynecol Oncol* 2011;122:207–8
39. 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;20:61-69
40. 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. Critical analysis in elderly patients.** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;179:88-93
41. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, et al. **Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hypertermic 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
42. López-Basave HN, Morales-Vásquez F, Ruiz Molina JM, González-Enciso A, Namendys-Silva SA, Medina Castro JM, Montalvo-Esquivel G, Herrera-Gómez A, De la Garza Salazar JG. **Morbidity and mortality of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: national cancer**

institute, Mexico city, Mexico. ISRN Oncol. 2011;2011:526384. doi: 10.5402/2011/526384

43. García-Matus R, Hernández-Hernández CA, Leyva-García O, Vásquez-Ciriaco S, Flores-Ayala G, Navarro-Hernández Q, Pérez-Bustamante G, Valencia-Mijares NM, Esquivel J. **Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis: initial experience in Oaxaca, Mexico**. Am Surg. 2012;78(9):942-6
44. Mullen JL, Buzby GP, Waldman MT, Gertner MH, Hobbs CL, Rosato EF. **Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative nutritional assessment**. Surg Forum. 1979;30:80-2.
45. Laky B, Janda M, Bauer J, Vavra C, Cleghorn G, Obermair A. **Malnutrition among gynaecological cancer patients**. Eur J Clin Nutr. 2007;61(5):642-6.
46. McQuellon R, Gavazzi C, Piso P, Swain D, Levine E. **Quality of life and nutritional assessment in peritoneal surface malignancy (PSM): recommendations for care**. J Surg Oncol. 2008;98(4):300-5.
47. Kusamura S, Baratti D, Younan R, Deraco M. **The Delphi approach to Attain consensus in methodology of local regional therapy for peritoneal surface malignancy**. J Surg Oncol. 2008;98(4):217-9
48. Elias D, Goéré D, Dumont F, Honoré C, Dartigues P, Stoclin A, Malka D, Boige V, Ducreux M. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. Eur J Cancer. 2014;50(2):332-40
49. Rothfield KP1, Crowley K. **Anesthesia considerations during cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy**. Surg Oncol Clin N Am. 2012;21(4):533-41.
50. Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. **Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy**. J Surg Oncol 2008;98:253–7
51. Verwaal VJ, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. **The eligibility for local-regional treatment of peritoneal surface malignancy**. J Surg Oncol. 2008;98(4):220-3

52. González-Moreno S, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Postoperative residual disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):237-41.
53. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Passot G, Beaujard AC, Noel GF. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):242-6.
54. Kusamura S, Dominique E, Baratti D, Younan R, Deraco M. ***Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.*** *J Surg Oncol*. 2008;98(4):247-52.
55. Zivanovic O, Abramian A, Kullmann M, et al. ***HIPEC ROC I: a phase I study of cisplatin administered as hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion followed by postoperative intravenous platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer.*** *Int J Cancer*. 2015;136(3):699-708
56. Ozols RF, Young RC, Speyer JL, et al. ***Phase I and pharmacological studies of adriamycin administered intraperitoneally to patients with ovarian cancer.*** *Cancer Res*. 1982;42(10):4265-9.
57. De Lima Vazquez V, Stuart OA, Mohamed F, Sugarbaker PH. ***Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics.*** *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;52(2):108-12
58. Rossi CR1, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, De SM, Deraco M, Cavaliere F, Palatini P, Guasti F, Scalera R, Lise M. ***Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and doxorubicin in patients who undergo cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis: phase I study.*** *Cancer*. 2002;94(2):492-9.
59. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Oztop I, Karabulut B, Ozzeybek D, Sarioglu S, Fuzun M. ***Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.*** *Ann Surg Onc* 2013;20: 1082-87
60. Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills SD, Pigazzi A. ***Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: analysis of the american college of surgeons national surgical quality improvement program.*** *JAMA Surg*. 2014;149(2):170-5
61. Kusamura S, Baratti D, Virzi S, Bonomi S, Iusco DR, Grassi A, Hutanu I, Deraco M. ***Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic***

- intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: analysis of two centres.*** J Surg Oncol. 2013;107(4):312-9.
62. Kuijpers AM, Hauptmann M, Aalbers AG, et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: The learning curve reassessed. Eur J Surg Oncol. 2016;42(2):244-50.
63. Kuijpers AM, Aalbers AG, Nienhuijs SW, et al. ***Implementation of a standardized HIPEC protocol improves outcome for peritoneal malignancy.*** World J Surg. 2015;39(2):453-60.
64. Herrera C, Ñamendys-Silva, et al. ***Intensive Care Unit Admission after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. Is it Necessary?*** J Oncol. 2014 DOI: 10.1155/2014/307317)
65. Byrom J, Widjaja E, Redman CW, Jones PW, Tebby S. ***Can pre-operative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy?*** BJOG. 2002;109(4):369-75.
66. Raspé et al. ***Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC.*** Eur J Surg Oncol. 2016;42(1):1-15.

Cuestionarios de calidad de vida utilizados en este estudio.

SPANISH (MEXICO)



EORTC QLQ-C30 (versión 3)

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay respuestas "correctas" o "incorrectas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor escriba sus iniciales:

--	--	--	--	--

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de hoy (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para realizar actividades que requieren de un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compras pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al sanitario?	1	2	3	4
Durante la semana pasada:				
	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Sintió que se le corto la respiración?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
16. ¿Ha estado estreñado/a?	1	2	3	4
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansado/a?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nervioso/a?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su actividades <u>sociales</u> ?	1	2	3	4
28. ¿Su condición física o su tratamiento médico le han causado dificultades financieras?	1	2	3	4

En las siguientes preguntas por favor, dibuje un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted29. ¿Cómo valoraría, en general, su salud durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente

30. ¿Cómo valoraría, en general, su calidad de vida durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente



EORTC QLQ – OV28

Las pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor, indique hasta qué punto usted ha experimentado estos síntomas o problemas durante la última semana. Por favor, responda encerrando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso.

Durante la semana pasada:	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Tuvo dolor abdominal?	1	2	3	4
32. ¿Tuvo sensación de hinchazón en el abdomen/estómago?	1	2	3	4
33. ¿Tuvo problemas porque sentía que la ropa le quedaba demasiado ajustada?	1	2	3	4
34. ¿Ha experimentado algún cambio en el hábito de evacuaciones como resultado de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
35. ¿Se sintió molesta por haber tenido aires o gases?	1	2	3	4
36. ¿Se ha sentido completamente llena al poco tiempo de comenzar a comer?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido indigestión o ardor de estómago?	1	2	3	4
38. ¿Se le cayó algo de cabello?	1	2	3	4
39. Conteste esta pregunta solo si se le cayó algo de cabello: ¿Se sintió preocupada por la caída del cabello?	1	2	3	4
40. ¿Le saben la comida y la bebida diferente de lo normal?	1	2	3	4
41. ¿Ha sentido hormigueos en las manos o pies?	1	2	3	4
42. ¿Ha tenido adormecimiento en los dedos de las manos o de los pies?	1	2	3	4
43. ¿Ha tenido debilidad en los brazos o en las piernas?	1	2	3	4
44. ¿Tuvo dolores o molestias en los músculos o articulaciones?	1	2	3	4
45. ¿Tuvo problemas para oír?	1	2	3	4
46. ¿Orinaba con frecuencia?	1	2	3	4
47. ¿Ha tenido problemas en la piel? (por ej.: comezón, sequedad)	1	2	3	4
48. ¿Ha tenido subidas repentinas de calor en la cara o en otras partes del cuerpo?	1	2	3	4
49. ¿Ha tenido sudoraciones nocturnas?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho
50. ¿Se sintió menos atractiva físicamente a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
51. ¿Se sintió desilusionada con su cuerpo?	1	2	3	4
52. ¿Hasta qué punto ha sido su enfermedad una carga para usted?	1	2	3	4
53. ¿Hasta qué punto ha sido su tratamiento una carga para usted?	1	2	3	4
54. ¿Estuvo preocupada por su salud en el futuro?	1	2	3	4

Durante las últimas cuatro semanas:

	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho
55. ¿Hasta qué punto estuvo interesada en el sexo?	1	2	3	4
56. ¿Hasta qué punto tuvo una vida sexual activa?	1	2	3	4

Conteste las siguientes dos preguntas sólo si tuvo actividad sexual:

57. ¿Hasta qué punto disfrutó del sexo?	1	2	3	4
58. ¿Tuvo sequedad vaginal durante la actividad sexual?	1	2	3	4