

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS

Programa de Doctorado en Biomedicina



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

**IMPORTANCIA DE LA TEMPERATURA DE LA QUIMIOTERAPIA
INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA CON PACLITAXEL
EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RADICAL DE LA
CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN OVÁRICO.
HIPERTERMIA VERSUS NORMOTERMIA**

Ángela Casado Adam
Córdoba, 2017

TITULO: *Importancia de la temperatura de la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria con paclitaxel en el tratamiento quirúrgico radical de la carcinomatosis peritoneal de origen ovárico. Hipertermia versus normotermia*

AUTOR: *Ángela Casado Adam*

© Edita: UCOPress. 2017
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

**DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES
MÉDICO-QUIRÚRGICAS
Programa de Doctorado en Biomedicina**



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

**IMPORTANCIA DE LA TEMPERATURA DE LA
QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA
CON PACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
RADICAL DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE
ORIGEN OVÁRICO. HIPERTERMIA VERSUS NORMOTERMIA**

Memoria de la Tesis Doctoral presentada por Ángela Casado Adam, Licenciada en
Medicina, para optar al grado de Doctora en Medicina.

Los Directores

Prof. Dr. D. Sebastián Rufián Peña
Profesor Titular de Cirugía

Dr. D. Álvaro Arjona Sánchez
Facultativo Especialista del Área de
Cirugía General y del Ap. Digestivo

Dr. D. Francisco Cristóbal Muñoz Casares
Facultativo Especialista de Área de Cirugía
General y del Ap. Digestivo

En Córdoba a 23 de junio de 2017



UNIVERSIDAD DE CORDOBA



IMIBIC

INSTITUTO MAIMÓNIDES DE
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
DE CORDOBA

**DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES
MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

D. Sebastián Rufián Peña (Profesor Titular de Cirugía), **D. Álvaro Arjona Sánchez** (Facultativo Especialista de Área de Cirugía General y del Aparato Digestivo) y **D. Francisco Cristóbal Muñoz Casares** (Facultativo Especialista de Área de Cirugía General y del Aparato Digestivo)

INFORMAN

Que D^a **ANGELA CASADO ADAM**, Licenciada en Medicina, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado “**IMPORTANCIA DE LA TEMPERATURA DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA CON PACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RADICAL DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN OVÁRICO. HIPERTERMIA VERSUS NORMOTERMIA**”, que a nuestro juicio, reúne los méritos suficientes para optar al Grado de Doctora en Medicina.

Y para que conste, firmamos el presente documento en Córdoba, a 23 de junio de 2017.

Firma de los directores

Fdo.: Prof. Dr. Sebastián Rufián Peña

Fdo.: Dr. Álvaro Arjona Sánchez

Fdo.: Dr. Francisco Cristóbal Muñoz Casares



TÍTULO DE LA TESIS: Importancia de la temperatura de la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria con paclitaxel en el tratamiento quirúrgico radical de la carcinomatosis peritoneal de origen ovárico. Hipertermia versus normotermia.

DOCTORANDA: Ángela Casado Adam

INFORME RAZONADO DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

Durante el desarrollo de la presente Tesis Doctoral, en el periodo comprendido entre julio de 2012 y junio de 2017, la Doctoranda Ángela Casado Adam ha superado los objetivos científicos y formativos planteados al comienzo de la misma. Los trabajos realizados se han preparado en forma de un artículo científico publicado, en el que la doctoranda figura como cuarta autora, sobre la puesta a punto del método de medición farmacocinético y otro artículo científico como primera autora con los resultados de la Tesis que está sometido a revisión para su publicación, y que han dado lugar también a varias comunicaciones, orales y de tipo póster en congresos nacionales e internacionales. Concretamente, la Doctoranda ha colaborado en la elaboración de una comunicación oral en un congreso internacional, ha presentado 1 comunicación oral en congreso de ámbito nacional, y 2 comunicaciones tipo póster en dos congresos internacionales. Previo al inicio del desarrollo del trabajo de esta Tesis Doctoral, pero como parte preparatoria de la misma, la Doctoranda realizó una estancia como rotación externa de su especialidad durante los meses de octubre y noviembre de 2010 en la Unidad de Cáncer Peritoneal del MedStar Washington Hospital Center, Washington, Estados Unidos, bajo la supervisión del Dr. Sugarbaker y del que derivó la publicación de un artículo científico.

Por todo ello, se solicita la autorización para la presentación de la Tesis Doctoral.

Córdoba, 23 de Junio de 2017

Firma de los directores

Fdo.: Prof. Dr. Sebastián Rufián Peña

Fdo.: Dr. Álvaro Arjona Sánchez

Fdo.: Dr. Francisco Cristóbal Muñoz Casares

El proyecto de esta Tesis Doctoral ha sido financiado a través de la convocatoria 2010 de “Ayudas a la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud en Andalucía” promovido por la Fundación Progreso y Salud de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Orden de 19 de julio de 2007 (BOJA nº 114 de fecha 11 de junio de 2010). Código de expediente: PI-0678/2010. N° EudraCT: 2011-004373-89.

Investigador Principal: Sebastián Rufián Peña

El trabajo de esta Tesis Doctoral ha sido realizado en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, siendo la entidad gestora FIBICO (Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba).

Agradecimientos

A todas las pacientes, en especial a las que han formado parte del estudio, sin ellas esto no tendría sentido.

Al Prof. Dr. Sebastián Rufián por la oportunidad de poder realizar esta tesis doctoral, por su ejemplo, sus consejos y por todo lo aprendido en todos estos años junto a él.

Al Dr. Álvaro Arjona por su ayuda en este proyecto, por estar a mi lado desde el principio, por su paciencia infinita, confianza, y por ser un ejemplo en lo personal y en lo profesional.

Al Dr. Cristóbal Muñoz, por idear este proyecto y por insistirme en que fuera mi trabajo de tesis doctoral.

Al Dr. Javier Briceño por permitirme realizar este trabajo, poniendo a mi alcance los recursos necesarios y ser todo un referente en el plano investigador, quirúrgico y personal.

Al resto de mis compañeros de la Unidad de Cirugía Oncológica y al resto de compañeros, residentes mayores y jóvenes del Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Reina Sofía.

Al Dr. Sugarbaker por ser el creador de esta técnica, por haber conseguido gracias a ella mejorar el pronóstico de la carcinomatosis peritoneal y por tanto de los pacientes que la presentan y por acogerme tan bien y ser tan cercano durante mi estancia en Washington.

Al servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Reina Sofía, al Biobanco, a las técnicas Amalia y Carmen, a los Dres. Manuel Medina y Rafael Sánchez y en especial a las Dras. Teresa Caro y Rosa Ortega (por las horas de su tiempo libre dedicado dedicadas al análisis de las muestras, por su accesibilidad, su cercanía, sus explicaciones y su paciencia).

A la Dra. María Dolores Luque y a María Auxiliadora Fernández del Departamento de Química Analítica de la Universidad de Córdoba, por poner a punto el método para el análisis farmacocinético, por su disponibilidad desde el principio y por su rapidez en corregir y contestar a mis dudas.

Al Dr. César Hervás del Departamento de Informática y Análisis Numérico de la Universidad de Córdoba, por su increíble predisposición, rapidez y eficiencia en el análisis estadístico.

A José Luis Medina y a Aurea Jurado, perfusionistas del Hospital Universitario Reina Sofía. Sin ellos y sin la máquina de perfusión no se podría haber realizado este trabajo.

A todo el personal del quirófano 8, en especial a las enfermeras Magdalena Lara e Inmaculada Gavilán, y a la auxiliar Manuela Pontes.

A los anestesiistas y al personal de reanimación, por permitirme obtener las muestras de sangre de la vía canalizada por ellos y por hacer la analítica del primer día.

A la enfermería y auxiliares de la planta 5ªC, por hacer puntualmente las analíticas de cada día del postoperatorio, velar por las pacientes durante su estancia en el hospital y por sus visitas al despacho para animarme.

Al servicio de Oncología y de Farmacia del HURS, en especial a la Dra. María Jesús Rubio y a la Dra. Cruces Garzas.

A Pilar Torres por el apoyo con el inglés y moral, a Javier Medina por el soporte informático y a la empresa Zum Creativos por la edición.

A Rocío López y a Blanca Rufián, estudiantes las dos de sexto de medicina, por ayudarme con la base de datos y por hacer que no baje la guardia.

A mis amigos, en especial a María, Macarena y al resto de mi grupo que están “detrás de la pantallita” por vivir este trabajo en parte como si fuera de ellas, por animarme cada día y aceptar mis ausencias.

A todos aquellos que me han permitido obtener tiempo para realizar este trabajo.

A mi madre, por prestarme su centrífuga, por tener siempre una palabra de ánimo, por preocuparse tanto por mí, por ser la mejor madre del mundo y ser un ejemplo de lucha y de que las cosas si se hacen con tesón al final salen.

A mi hermano, por hacer que me esfuerce cada día para ser un ejemplo para él, por sus palabras de ánimo y por estar siempre dispuesto a echarme una mano.

A Chema por ser un ejemplo de esfuerzo, superación personal y constancia, por confiar en mí y aguantar mis malos momentos. Con una persona así a mi lado es imposible rendirse.

Al resto de mi familia (que sería imposible nombrarlos a todos, pero que ellos saben quienes son y lo importantes que son para mí), pero en especial a mi abuela Carmen por sus rezos y a M^a José, Andrés y Andrés Jr por su completa disponibilidad.

Y a mi padre, porque desde que tengo uso de razón ha sido mi ejemplo a seguir en la medicina y en la vida, “la lucha continúa”.

A mis hijos por el tiempo que les he robado

Índice

Índice de abreviaturas	1
Resumen del estudio	7
1. Introducción	15
1.1 CÁNCER DE OVARIO	17
1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA	17
1.1.2 ESTADIFICACIÓN	18
1.1.3 CARCINOGENÉISIS	22
1.1.4 HISTOPATOLOGÍA	23
1.1.5 INMUNOHISTOQUÍMICA	27
1.1.6 CLASIFICACIÓN	34
1.2 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO AVANZADO	35
1.2.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	35
1.2.1.1 CIRUGÍA CITORREDUCTORA PRIMARIA	35
1.2.1.2 CIRUGÍA DE INTERVALO	37
1.2.1.3 CIRUGÍA DE RESCATE	37
1.2.1.4 CIRUGÍA DE LAS RECURRENCIAS	38
1.2.2 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO SISTÉMICO	39
1.2.2.1 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA NEOADYUVANTE	39
1.2.2.2 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE	42
1.2.2.3 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA DE LAS RECURRENCIAS	45
1.2.3 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO INTRAPERITONEAL	47
1.2.3.1 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL	47
1.2.3.2 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA	49
1.3 HIPERTERMIA	53
1.3.1 HISTORIA DE LA HIPERTERMIA	53
1.3.2 EL USO ACTUAL DE LA HIPERTERMIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER	54
1.3.3 MÉTODOS DE APLICACIÓN DE LA HIPERTERMIA	56
1.4 TAXANOS	58
1.4.1 MECANISMO DE ACCIÓN	58
1.4.2 FARMACOCINÉTICA DURANTE SU ADMINISTRACIÓN INTRAPERITONEAL	62
1.4.3 COMBINACIÓN CON LA HIPERTERMIA	65
2. Hipótesis	71
3. Objetivos	75
4. Pacientes y método	79

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	81
4.2 PACIENTES	81
4.2.1 POBLACIÓN EN ESTUDIO.....	81
4.2.2 DESCRIPCIÓN DE GRUPOS DE TRATAMIENTO.....	81
4.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	82
4.2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	82
4.2.5 CRITERIOS DE FINALIZACIÓN Y RETIRADA DEL ESTUDIO.....	82
4.3 VARIABLES DEL ESTUDIO	84
4.3.1 VARIABLES PREOPERATORIAS.....	84
4.3.2 VARIABLES INTRAOPERATORIAS.....	86
4.3.2.1 VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.....	86
4.3.2.2 VARIABLES DURANTE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA.....	88
4.3.3 VARIABLES POSTOPERATORIAS Y DE MORBI-MORTALIDAD.....	88
4.3.4 VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS.....	91
4.3.4.1 ESTUDIO DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA.....	92
4.3.5 VARIABLES FARMACOCINÉTICAS.....	94
4.3.6 VARIABLES DE SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.....	94
4.4 MÉTODO	96
4.4.1 RANDOMIZACIÓN.....	96
4.4.2 TAMAÑO MUESTRAL.....	97
4.4.3 TRATAMIENTO.....	97
4.4.3.1 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.....	97
4.4.3.2 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.....	97
4.4.3.3 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.....	102
4.4.4 TOMA DE MUESTRAS.....	102
4.4.5 ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS MUESTRAS.....	105
4.4.6 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO DE LAS MUESTRAS.....	106
4.4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	109
4.4.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	109
4.4.9 FINANCIACIÓN Y SEGUROS.....	111
5. Resultados	113
5.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES DEL ESTUDIO	115
5.2 INTRAOPERATORIOS	117

5.2.1 EFECTO METABÓLICO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL.....	119
5.3 POSTQUIRÚRGICOS Y DE MORBI-MORTALIDAD.....	121
5.4 DEL ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO.....	124
5.4.1 ANÁLISIS DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL.....	125
5.4.1.1 RESPUESTA PATOLÓGICA SEGÚN SISTEMA MP AGRUPADO.....	125
5.4.1.2 FIBROSIS/NECROSIS.....	126
5.4.1.3 ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO.....	128
5.5 DEL ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO.....	132
5.6 DE SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.....	136
5.6.1 IMPACTO DEL GRADO DE CITORREDUCCIÓN EN LA SUPERVIVENCIA.....	140
5.6.2 IMPACTO DEL GRADO DE RESPUESTA PATOLÓGICA EN LA SUPERVIVENCIA.....	142
6. Discusión.....	145
6.1 RESULTADOS PREOPERATORIOS.....	148
6.2 RESULTADOS PERIOPERATORIOS.....	148
6.2.1 EFECTO METABÓLICO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL.....	150
6.3 RESULTADOS DE MORBI-MORTALIDAD.....	151
6.4 RESULTADOS DEL ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO.....	155
6.4.1 RESPUESTA PATOLÓGICA.....	155
6.4.2 FIBROSIS/NECROSIS Y ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO.....	160
6.5 RESULTADOS DEL ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO.....	169
6.6 RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA.....	173
6.6.1 IMPACTO DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA EN LA SUPERVIVENCIA.....	177
7. Conclusiones.....	181
8. Bibliografía.....	185
9. Anexos.....	229
9.1 HOJA DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS.....	231
9.2 FICHA TÉCNICA PACLITAXEL.....	235
9.3 CERTIFICADO DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	257
9.4 CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.....	259
9.5 CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.....	270
9.6 CONSENTIMIENTO PARA LA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO.....	277
9.7 CONTRATO ECONÓMICO PARA LA REALIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO CON MEDICAMENTOS.....	284
9.8 SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL DEL ESTUDIO.....	291

Índice de abreviaturas

- AAG:** acontecimiento adverso grave
- ADN:** ácido dextrirribonucleico
- AKIN (Acute Kidney Injury Network):** sistema de lesión renal aguda
- ALT:** alanina aminotransferada
- ASA (American Society of Anesthesiologists):** Sociedad Americana de Anestesiólogos.
- ASC:** área de superficie corporal
- AST:** aspartato aminotransferasa
- AUC (area under the curve):** área bajo la curva
- Bi:** bilirrubina total
- CBP:** carboplatino
- CC Score (Completeness Cytoreduction Score):** grado de citorreducción
- CCC (clear cell carcinoma):** carcinoma de células claras.
- CDDP:** cisplatino
- CDK (cyclin dependent kinase):** quinasas dependientes de ciclina
- CDKI (cyclin dependent kinase inhibitor):** inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina.
- CP:** carcinomatosis peritoneal
- CRS (cytoreductive surgery):** cirugía citorrreductora
- Da:** dalton
- DE:** desviación estándar
- DTX:** docetaxel
- EB:** exceso de base
- EC (endometrioid carcinoma):** carcinoma endometriode
- ECOG Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group performance status):** escala de capacidad funcional del Grupo Cooperativo Oncológico del Este.
- EFG:** equivalente farmacéutico genérico
- EOC (epithelial ovarian carcinoma):** carcinoma epitelial de ovario
- EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer):** Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer.
- EPIC (early postoperative intraperitoneal chemotherapy):** quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz
- ESI (electrospray ionization):** ionización por electrospray
- eV:** electronvoltio
- FA:** fosfatasa alcalina

FIGO (International Federation of Gynecologist and Obstetricians): Federeación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

GOG (Gynecologic Oncology Group): Grupo Oncológico Ginecológico

Grupo-H: grupo de hipertermia

Grupo-N: grupo de normotermia

H-E: hematoxilina-eosina

H: hipertermia

h: hora

HIPEC (Hyperthemic intraperitoneal chemotherapy): quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica

HR (hazard ratio): razón de tasas instantáneas

HGSC (high grade serous carcinoma): carcinoma seroso de alto grado

IC: intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

IP: intraperitoneal

IS (internal standard): estándar interno

iv: intravenoso

kg: kilogramos

l: litros

LC-MS (liquid chromatography-mass spectrometry): cromatografía de líquidos-espectrometría de masas

LGSC (low grade serous carcinoma): carcinoma seroso de bajo grado

LOD (below the detection limit): por debajo del límite de detección

LOQ (below the quantitation limit): por debajo del límite de cuantificación.

M: mol

m: metro

m/z: relación masa/carga

MC (mucinous carcinoma): carcinoma mucinoso

min: minutos

ml: mililitro

MP: Miller y Payne

MTBE: metil *ter*butil éter

N: normotermia

n: nano

NCCN (National Comprehensive Cancer Network): Red Nacional Global del Cáncer

NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events): Instituto Nacional del Cáncer - Criterios comunes de terminología para eventos adversos.

°C: Grados Celsius

PAS: ácido peryódico de Schiff

PCI (Peritoneal Carcinomatosis Index): índice de carcinomatosis peritoneal

PCNA: antígeno nuclear de proliferación celular

PLD (pegylated liposomal doxorubicin): doxorubicina liposomal pegilada.

POST-quimio: inmediatamente después de la quimioterapia intraperitoneal

PRE-quimio: antes de la quimioterapia intraperitoneal

psi: libra de fuerza por pulgada cuadrada

PSS (Prior Surgical Score): escala de cirugía previa

PTX: paclitaxel

RAGI: reacción adversa grave e inesperada

RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors): criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos

RIFLE (Risk, Injury, Failure, Lost and End-stage kidney function): riesgo, lesión, fallo, pérdida y etapa final de la función renal

rpm: revoluciones por minuto

sem: semanas

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

Sistema-CRS (chemotherapy response score system): Sistema de escala de respuesta a la quimioterapia

SRM (selected reaction monitoring): modo de monitorización de reacciones seleccionada

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

TNM (Tumor-nodes-metastasis): sistema de estadiaje tumoral de la AJCC (American Joint Committee on Cancer), tumor, ganglios, metástasis.

t_R: tiempo de retención

U: unidades del sistema internacional

v: voltios

v/v: volumen/volumen

WHO (World Health Organization): Organización Mundial de la Salud (OMS)

Índice de abreviaturas

μ: micro

1h POST-quimio: 1 hora después de la quimioterapia intraperitoneal

5-FU: 5- fluoracilo

Resumen del estudio

INTRODUCCIÓN

El tratamiento estándar del carcinoma epitelial de ovario (EOC) avanzado, ya sea primario o recurrente, es la cirugía citoreductora (CRS) completa sin tumor residual seguida de quimioterapia adyuvante basada en taxanos y compuestos de platino^{1,2}

Debido a su historia natural, el EOC permanece en gran medida localizado en la cavidad abdominal. La quimioterapia intraperitoneal (IP) permite mayores concentraciones de quimioterapia en la cavidad peritoneal que la quimioterapia sistémica debido a su administración directa, mejorando la citotoxicidad y supervivencia de los pacientes así como minimizando los efectos adversos sistémicos^{3,4}. Sin embargo, este tipo de quimioterapia no ha sido totalmente aceptada porque no está exenta de complicaciones⁵. Para superar los inconvenientes de la quimioterapia IP, Sugarbaker propuso la quimioterapia IP intraoperatoria hipertérmica (HIPEC). El principal objetivo de la HIPEC es tratar la enfermedad microscópica residual tras la CRS, antes de la formación de adherencias a través de métodos físicos (térmicos) y químicos (quimioterápicos)⁶. Los mecanismos por los que la HIPEC aumenta la respuesta tumoral a los citostáticos son múltiples⁷: potencia el efecto citotóxico de algunos quimioterápicos y aumenta su penetración en los tejidos, además del efecto antitumoral directo del calor “per se”⁸.

En aspectos fundamentales de la administración de la HIPEC existe una gran heterogeneidad, como son, el escenario clínico en el que está indicada, la definición de cirugía óptima (CC1 vs R1), el quimioterápico empleado y su dosis, la temperatura (37–46°C) o el tiempo de perfusión⁹.

Las razones por las cuales algunos autores¹⁰⁻¹⁸ (entre los que se encuentra nuestro grupo) usan taxanos en la HIPEC para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal (CP) ovárica son su alta eficacia observada en el tratamiento sistémico del EOC y su favorable farmacocinética tras su administración IP debido a su alto peso molecular y su metabolismo hepático¹⁹. La teoría sobre el aumento de la eficacia de los taxanos en su administración IP se apoya, por un lado en diferentes estudios clínicos²⁰⁻²³ en los que la respuesta a los taxanos parece probada que es dosis-dependiente y por otro lado, en estudios experimentales^{24,25} que han demostrado que a pesar del corto tiempo de exposición de las células tumorales a altas concentraciones de taxanos durante la HIPEC, es suficiente para inducir en éstas la detención del crecimiento celular y la muerte celular por necrosis.

En una actualización publicada por Sugarbaker²⁶ se incluye que la hipertermia aumenta la actividad citotóxica de la mayoría de los citostáticos. Sin embargo, esta sinergia no está clara

en los taxanos, de los que distintos estudios experimentales han proporcionado resultados contradictorios a este respecto²⁷.

Nuestro grupo lleva realizando CRS + HIPEC con paclitaxel (PTX) en el tratamiento de la CP ovárica desde 1997^{10, 17, 18}. Al principio no siempre fue posible utilizar la máquina de perfusión que permitía alcanzar hipertermia, por lo que la quimioterapia IP se administró en condiciones de normotermia. Se observó cómo estas pacientes presentaban unos resultados similares de supervivencia. Esta observación, sumada a los resultados contradictorios obtenidos sobre la interacción del calor con los taxanos²⁷, nos hizo proyectar esta investigación.

El objetivo del estudio fue analizar el efecto de la administración IP intraoperatoria de PTX en condiciones de hipertermia versus normotermia en la respuesta patológica, la muerte celular [necrosis y apoptosis (caspasa-3)], la proliferación celular (ki-67 y PCNA), las proteínas reguladoras del ciclo celular (p53, p21 y p27), su farmacocinética, morbi-mortalidad y supervivencia.

PACIENTES Y MÉTODO

Ensayo clínico fase II, prospectivo, randomizado, unicéntrico, simple ciego (EudraCT: 2011-004373-89), realizado entre julio de 2012 y noviembre de 2014. Se incluyeron un total de 43 pacientes con CP ovárica primaria o recurrente, de las cuales finalmente 32 pacientes formaron parte del ensayo (en 11 pacientes no se encontró residuo tumoral en las muestras de tejido tomadas antes de la quimioterapia IP y fueron excluidas). Tras la CRS las 32 pacientes recibieron PTX IP, 16 pacientes en condiciones de hipertermia (grupo experimental, grupo-H) y 16 en condiciones de normotermia (grupo control, grupo-N).

El estudio histopatológico se realizó en muestras de tejido tumoral obtenidas antes y después de la quimioterapia IP. Las tinciones fueron examinadas por dos patólogos ciegos expertos. La respuesta patológica a la quimioterapia IP se clasificó según el sistema de Miller y Payne (MP)²⁸ agrupado, basado en la cantidad de células tumorales que persisten en la muestra tras el tratamiento, en tres grados: G1, cambios mínimos post-quimioterapia con escasa reducción del área tumoral (incluye MP G1-G2); G3, focos tumorales microscópicos (incluye MP G3-G4) y G5, sin tumor residual o respuesta completa. La fibrosis y la necrosis se evaluaron de acuerdo al porcentaje de área total afectada en la biopsia y se clasificaron en 4 categorías. En el estudio inmunohistoquímico ki-67, PCNA y p53 se cuantificaron según el porcentaje de tinción

nuclear en las células tumorales, mientras que para caspasa-3, p21 y p27 la valoración fue tanto nuclear como citoplasmática.

Para el análisis farmacocinético de PTX mediante cromatografía líquida acoplada a espectrómetro de masas (LC-MS)²⁹, se tomaron muestras de tejido peritoneal, suero y plasma antes (PRE-quimio), inmediatamente después (POST-quimio) y 1 h más tarde (1 h POST-quimio) de la quimioterapia IP.

Se analizaron además características perioperatorias, de morbi-mortalidad y supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. El seguimiento del estudio se cerró para su análisis estadístico el 31 de marzo de 2017, con un periodo mínimo de seguimiento de dos años y 4 meses.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis de los resultados mostró dos grupos de pacientes homogéneos, ya que no se observaron diferencias significativas en las características preoperatorias, perioperatorias, en la morbi-mortalidad quirúrgica ni en la toxicidad sistémica entre los dos grupos, excepto en el índice de masa corporal (IMC), que fue superior en el grupo-N ($29.00 \pm 4.84 \text{ mg/m}^2$ vs $24.68 \pm 2.55 \text{ mg/m}^2$, $p=0.004$) y en la temperatura corporal al finalizar la quimioterapia IP que fue superior en el grupo-H ($37.83 \pm 0.76^\circ\text{C}$ vs $35.89 \pm 0.80^\circ\text{C}$, $p=0.000$).

En la valoración de la respuesta patológica según el sistema de MP agrupado se observó que en más de la mitad de las pacientes del estudio (el 62.5% en cada grupo), la quimioterapia IP intraoperatoria con PTX produjo una marcada reducción de la celularidad tumoral (G3) y que en el 25% de las pacientes del grupo-H y en el 18.8% del grupo-N produjo una respuesta patológica completa (G5), sin encontrarse diferencias entre los dos grupos.

Al comparar el cambio en el grado de fibrosis entre las muestras PRE-quimio y las muestras POST-quimio de cada grupo, el 43.8% del grupo-H y el 50% del grupo-N aumentaron en 1 o 2 grados la fibrosis y, aunque la fibrosis de grado severo en las muestras POST-quimio del grupo-N fue superior al grupo-H (62% frente al 25%, respectivamente, $p=0.080$), esta diferencia no llegó a ser significativa.

En relación a la muerte celular, se observó un aumento en 1 o 2 grados de necrosis en el 37% de las muestras de ambos grupos y un descenso no significativo de la apoptosis (expresión de caspasa-3) de forma global. Estos resultados podrían estar relacionados con los observados

en estudios experimentales, donde se vinculaba la necrosis celular a dosis micromolares (obtenida en su administración IP) y la apoptosis a dosis nanomolares (obtenida en su administración sistémica) de PTX como tipo de muerte celular en varias líneas celulares de cáncer independientemente de la temperatura^{24, 25, 30}.

Se observó una reducción significativa de los marcadores de proliferación celular (ki-67 y PCNA) al comparar las muestras PRE-quimio con las muestras POST-quimio en la serie completa ($p=0.012$ y $p=0.000$ respectivamente) pero al comparar esta expresión entre los dos grupos la diferencia no fue significativa. De igual manera ocurrió al analizar la expresión de las proteínas reguladoras del ciclo celular (p53, p21 y p27) en las que se objetivó una reducción significativa de su expresión al comparar las muestras PRE-quimio y POST-quimio de las 32 pacientes del estudio ($p=0.021$, $p=0.000$ y $p=0.000$, respectivamente), pero al comparar este efecto entre los dos grupos no se encontraron diferencias significativas, aunque se pudo apreciar una tendencia a una mayor reducción de ambos marcadores en el grupo-H. Una mayor expresión de ki-67 se ha relacionado tradicionalmente con un peor pronóstico³¹⁻³³, pero sin embargo existen resultados contradictorios del valor predictivo de la expresión de las proteínas reguladoras del ciclo celular³⁴ y parece estar más clara la relación entre la expresión mutacional de p53 con la recurrencia y la resistencia a la quimioterapia^{35, 36}.

La concentración media de PTX local (tejido) fue muy superior a la sistémica (plasma y suero) en ambos grupos, hecho que apoya la teoría de que el PTX es un quimioterápico adecuado para su administración IP y que va en consonancia con los escasos ensayos clínicos publicados a este respecto^{12, 37}. Aunque la diferencia entre la concentración media máxima de PTX en tejido con respecto a la de plasma fue el doble en el grupo-N que en el grupo-H, esta diferencia no llegó a ser significativa (46.19 ± 42.9 ng/ml vs 23.13 ± 29.79 ng/ml, $p=0.08$), esta diferencia podría estar relacionada con los resultados contradictorios del efecto de la hipertermia en la farmacocinética del PTX²⁷.

El seguimiento medio fue de 32.91 ± 11.85 meses, la supervivencia global a 1, 2 y 3 años fue del 94%, 81% y 50% en el grupo-H y del 87.5%, 81% y 31% en el grupo-N, con una supervivencia global media de 34 meses (IC 95%: 28.13 - 40.24 meses) y de 31 meses (IC: 95%: 25.95 - 37.30 meses) $p=0.395$, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad a 1, 2 y 3 años fue del 62.5%, 37.5% y 37.5% en el grupo-H y del 56.3 %, 18.8% y 0% en el grupo-N, con una supervivencia libre de enfermedad media de 22 meses (IC 95%: 14.15 - 30.47 meses) y de 15 meses (IC 95%: 11.67 - 10.21 meses) $p=0.121$, respectivamente. La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en el grupo de pacientes con respuesta completa (G5) en la

quimioterapia IP fue superior que en los otros grupos (G1 y G3), coincidiendo con lo publicado en otros estudios donde se valora el efecto de la quimioterapia neoadyuvante previo al tratamiento con CRS + HIPEC^{38,39}.

CONCLUSIONES

Es la primera vez que se realiza un ensayo clínico randomizado en el tratamiento de la CP ovárica en el que se valora conjuntamente el efecto que tiene la quimioterapia IP de PTX en condiciones de hipertermia frente a normotermia en la respuesta patológica, la muerte celular, la expresión de marcadores de proliferación celular y de proteínas reguladoras del ciclo celular, su farmacocinética, morbimortalidad y supervivencia. Pese a la dificultad de encontrar diferencias entre los dos grupos, debido a la limitación del tamaño muestral, podemos concluir que la administración de PTX IP produjo una respuesta patológica con una marcada reducción de la celularidad tumoral, un aumento de la necrosis tumoral y un descenso de la apoptosis independientemente de las condiciones de hipertermia y normotermia y de forma global, una reducción significativa de la expresión de los marcadores de proliferación celular y de las proteínas reguladoras del ciclo celular, observándose una tendencia a una mayor reducción de ambos marcadores cuando se administró en condiciones de hipertermia. Además, el PTX ha demostrado tener una adecuada farmacocinética en su administración IP, alcanzando una concentración a nivel local (tejido) muy superior a la sistémica (suero y plasma) en los dos grupos. Finalmente, se puede concluir que los procedimientos de CRS y quimioterapia IP con PTX en hipertermia o normotermia son seguros y no incrementan la mortalidad y morbilidad respecto a otras series publicadas, sin encontrarse diferencias significativas en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad entre los dos grupos. No obstante, sí se observó una tendencia a una mayor supervivencia en las pacientes del grupo de hipertermia y en las que presentaron una respuesta patológica completa (G5) en el estudio post-quimioterapia IP.

1. Introducción

1.1 CÁNCER DE OVARIO

1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, aproximadamente 239.000 mujeres son diagnosticadas de cáncer de ovario y 152.000 mueren por esta enfermedad cada año⁴⁰. En Estados Unidos, el cáncer de ovario supone la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer y es la segunda neoplasia más común⁴¹.

En España se diagnostican unos 3.300 casos de cáncer de ovario anuales, lo que representa el 3.7% de los cánceres entre las mujeres, por detrás del cáncer de mama, colo-rectal y de cuerpo de útero. La incidencia en nuestro país en 2012 fue de 13,7 nuevos casos/100.000 habitantes/año, con un ascenso lento pero constante desde los años 60. La tasa de mortalidad en 2012 fue de 7.9 /100.000 habitantes⁴².

El EOC es el más frecuente de los tumores malignos de ovario y más del 60% de las pacientes presentan estadios avanzados de esta enfermedad (estadios III/IV de FIGO) en el momento del diagnóstico⁴³. Mientras que cuando el EOC se diagnostica y se trata en estadios iniciales (estadios Ia, Ib y Ic de FIGO) la supervivencia global a los 5 años alcanza cifras superiores al 80%, cuando se diagnostica en estadios avanzados esta supervivencia disminuye de forma considerable, siendo para los estadios IIIC y IV de FIGO del 32.5% y del 18.6%, respectivamente⁴³.

Estudios epidemiológicos han permitido identificar factores de riesgo en la etiología del cáncer de ovario⁴⁴. El embarazo llevado a término en edades \leq a 25 años, el uso prolongado de anticonceptivos orales y la lactancia materna se asocian a un riesgo menor de entre el 30–60% de padecer este tipo de cáncer⁴⁵, así como la ligadura de trompas, que reduce hasta en un tercio este riesgo^{46, 47}. Por el contrario la nuliparidad o edad de gestación llevada a término con más de 35 años incrementa el riesgo de padecer cáncer de ovario. Existen datos que sugieren que el tratamiento hormonal sustitutivo y la enfermedad inflamatoria pélvica se asocian a un mayor riesgo de presentar cáncer de ovario^{48, 49}. Un IMC alto se asocia con un mayor riesgo de presentar los tipos de cáncer de ovario menos frecuentes (borderline, endometriode y mucinoso invasivo)⁵⁰. También se han estudiado distintos factores ambientales, pero ninguno se ha asociado significativamente con el desarrollo de esta neoplasia.

Entre los factores de riesgo genéticos en el cáncer de ovario, la historia familiar (principalmente pacientes con 2 o más familiares de primer grado con cáncer de ovario) y los portadores de mutaciones de BRCA (cáncer hereditario de mama y ovario) o MLH1 o MSH2

(síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis) se asocian a un inicio temprano de la enfermedad⁵¹; sin embargo, estas pacientes representan sólo en 15% de todas las pacientes que presentan cáncer de ovario⁴⁵. La SEOM recomienda, con un nivel de evidencia IA, la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica en mujeres portadoras de la mutación BRCA1 o BRCA2, entre los 35 y 40 años después de haber cumplido su deseo genésico⁵².

1.1.2 ESTADIFICACIÓN

Los sistemas de estadificación tienen un propósito doble: proporcionar una terminología estándar que permita compara los pacientes entre los distintos centros y asignar a los pacientes y a sus tumores a un grupo pronóstico con un tratamiento específico. La última revisión de la estadificación de FIGO del cáncer de ovario se había realizado en 1988 en Río de Janeiro. Debido a los numerosos descubrimientos en el campo de la carcinogénesis de ovario en los últimos tiempos, una nueva propuesta de estadificación⁵³ (Tabla 1 y 2) se alcanzó por consenso de los participantes a la reunión de la FIGO, que se celebró en Roma en 2012 y que proporcionó nuevos criterios para el estadiaje de los cánceres ginecológicos.

Esta nueva clasificación incorporó algunos cambios⁵⁴ como que el estadiaje del cáncer de ovario, de peritoneo o de trompa de Falopio es considerado colectivamente pero siempre que se pueda debe designarse el origen primario, que en el estadio I de ovario o de trompa de Falopio el cáncer se limita a los ovarios o a las trompas de Falopio y a los lavados/fluidos peritoneales (la ruptura del tumor, la afectación de la superficie por células malignas o la presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales garantiza un estadio I), que la asignación de estadio IIIA1 —y su subdivisión en IIIA1 (i) y IIIA1(ii)— se debe a la afectación de los ganglios linfáticos retroperitoneales sin diseminación IP o que el estadio IV se define como metástasis a distancia e incluye pacientes con afectación del parénquima hepático/esplénico y metástasis extraabdominales —se debe diferenciar la afectación desde el omento a la cápsula del bazo o hígado (estadio IIIC) de la afectación aislada parenquimatosa (IVB).

Tabla 1. Sistema de estadificación de FIGO 2014 para el cáncer de ovario, trompa de Falopio y carcinoma primario peritoneal y su correspondencia con la clasificación TNM⁵⁵.

TNM	FIGO	
T1	I	Tumor limitado a los ovarios o a las trompas de Falopio
T1a	IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o a la superficie de la trompa de Falopio; no hay células malignas en ascitis o lavados peritoneales.
T1b	IB	Tumor limitado a uno o los dos ovarios (cápsula intacta) o a las trompas de Falopio; no existe tumor en la superficie del ovario; no células malignas en ascitis o en lavados peritoneales.
	IC	Tumor limitado a uno o los dos ovarios o a las trompas de Falopio con uno de los siguientes:
T1c1	IC1	Rotura quirúrgica de la cápsula.
T1c2	IC2	Rotura de la cápsula previa a la cirugía o tumor en la superficie del ovario o de la trompa de Falopio.
T1c3	IC3	Células malignas en ascitis o lavados peritoneales.
T2	II	Tumor que compromete a uno o los dos ovarios o a las trompas de Falopio con extensión pélvica por debajo del borde de la pelvis o cáncer primario peritoneal.
T2a	IIA	Extensión y/o implantes en útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios.
T2b	IIB	Extensión a otras estructuras pélvicas intraperitoneales
T1/T2-N1	III	Tumor que compromete uno o los dos ovarios o las trompas de Falopio o a cáncer primario peritoneal, con implante peritoneal confirmado citológicamente o histológicamente fuera de la pelvis y/o metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales
	IIIA1	Sólo metástasis en ganglio linfático retroperitoneal
	IIIA1i	Metástasis en ganglio linfático de hasta 10 mm en su mayor dimensión

1. Introducción

	II- IA1ii	Metástasis en ganglio linfático mayor de 10 mm en su mayor dimensión
T3a2-N0/N1	IIIA2	Afectación microscópica peritoneal extrapélvica (por encima del borde de la pelvis) con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos.
T3b-N0/N1	IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas más allá de la pelvis de hasta 2 cm en su mayor dimensión con o sin metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales
T3c-N0/N1	IIIC	Metástasis peritoneales macroscópicas más allá de la pelvis de más de 2 cm en su mayor dimensión con o sin metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales (incluida la extensión del tumor a la cápsula del hígado o del bazo sin afectación del parénquima de cualquiera de los órganos)
Cualquier T, cualquier N, M1	IV	Metástasis a distancia, excluyendo metástasis peritoneales
	IVA	Derrame pleural con citología positiva
	IVB	Metástasis del parénquima y metástasis en órganos extra-abdominales (incluyendo ganglios linfáticos inguinales y ganglios linfáticos fuera de la cavidad abdominal)

Tabla 2. Estadios agrupados de la clasificación de FIGO y TNM⁵⁵.

FIGO	TNM		
Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IB	T1b	N0	M0
Estadio IC1	T1c1	N0	M0
Estadio IC2	T1c2	N0	M0
Estadio IC3	T1c3	N0	M0
Estadio IIA	T2a	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N0	M0
Estadio IIC	T2c	N0	M0
Estadio IIIA1	T1/T2	N1	M0
Estadio IIIA2	T3a	N0/N1	M0
Estadio IIIB	T3b	N0/N1	M0
Estadio IIIC	T3c	N0/N1	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

1.1.3 CARCINOGENESIS

En 1973, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Patología Ginecológica, clasificaron los EOC según sus características histomorfológicas tradicionales en ocho categorías: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras, de células de transición (tumor de Brenner), epiteliales mixto, indiferenciados e inclasificados⁵⁶.

Esta clasificación de los carcinomas de ovario se basaba en el modelo tradicional de carcinogénesis ovárica por la que los diversos tumores derivaban de la superficie del epitelio ovárico (mesotelio) y de quistes de inclusión epitelial, presumiblemente como resultado del cambio metaplásico müleriano que conducía al desarrollo de los distintos tipos celulares como seroso, endometriode, células claras, mucinoso y de células de transición y que se asemejan morfológicamente a los epitelios de la trompa de Falopio, endometrio, tracto gastrointestinal, endocervix y urinarios de vejiga, respectivamente⁵⁷.

Aunque el origen mesotelial no puede excluirse, actualmente existen pruebas convincentes de que muchos de los tumores que se consideraban primarios de ovario, en realidad se originan en otros órganos de la pelvis e implican al ovario secundariamente. De hecho, se ha propuesto que el epitelio de las trompas de Falopio que se implanta en el ovario es la fuente de los carcinomas de bajo y alto grado en lugar del epitelio superficial del ovario como se creía anteriormente⁵⁸.

Así, los nuevos hallazgos científicos sugieren que la mayoría de los carcinomas serosos de alto grado (HGSC) se originan del epitelio distal de la trompa de Falopio y el carcinoma seroso tubárico intraepitelial (STIC) representa el precursor putativo de estas neoplasias. Los carcinomas serosos de bajo grado (LGSC) surgen a través de la transformación de los tumores serosos benignos y borderline (que derivan de quistes de inclusión procedentes de la superficie del ovario o el epitelio de las trompas) e incluso se ha sugerido que la hiperplasia papilar de las trompas puede ser una supuesta lesión precursora para los tumores borderline serosos⁵⁹, mientras que es bien conocido que el carcinoma endometriode (EC) y el de carcinoma de células claras (CCC) se origina de la endometriosis (presumiblemente mediante la mutación del gen supresor de tumor PTEN)^{60,61} y que mediante la menstruación retrógrada implican al ovario en segundo lugar (Figura 1). El origen del carcinoma mucinoso (MC) y de células transicionales de ovario no está bien caracterizado, aunque estudios recientes sugieren como posible origen, los nidos de células transicionales presentes en la unión tubárica-mesenquimal⁵⁹.

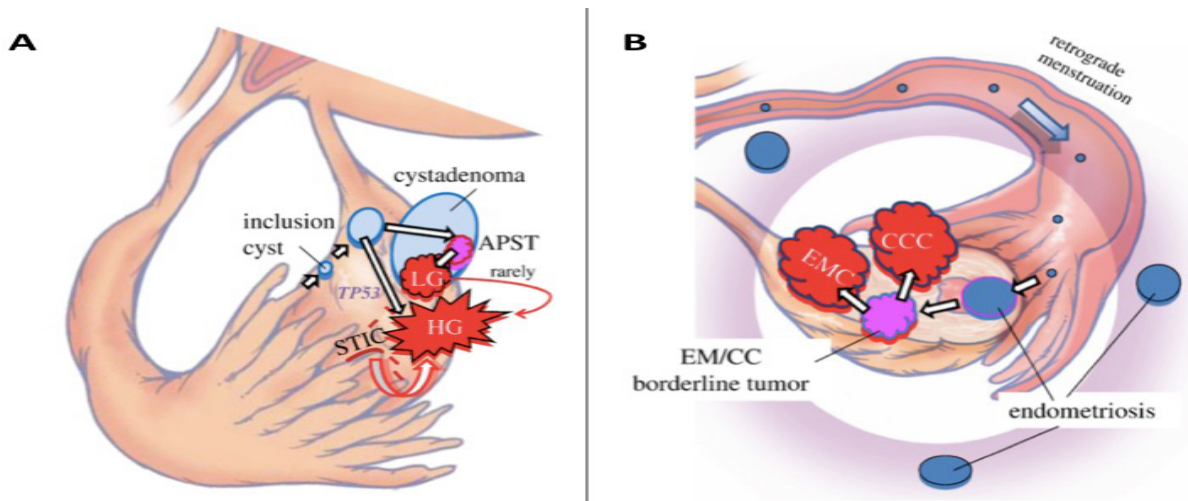


Figura 1. Esquemas que resumen el origen de los principales carcinomas de ovario⁵⁷. **A: Propuesta de etiopatogenia de los LGSC y HGSC:** mediante un mecanismo que implica el epitelio de las trompas normal que se desprende de la fimbria, cuyos implantes en el ovario forman quistes de inclusión, dependiendo si hay una mutación de KRAS/BRAF/ERRB2 o TP53, se desarrollará un LGSC o HGSC respectivamente. El LGSC a menudo procede de un tumor seroso borderline, el cual a su vez procede de un cistoadenoma seroso. Otro mecanismo implica la exfoliación de las células malignas del STIC que se implanta en la superficie del ovario dando lugar al desarrollo de un HGSC. **B: Propuesta de etiopatogenia del EC de bajo grado y de CCC:** el tejido endometrial, por un proceso de menstruación retrógrada, se implanta en la superficie del ovario para formar un quiste endometriósico desde el que se puede desarrollar un EC de bajo grado o de CCC.

1.1.4 HISTOPATOLOGÍA

En la actualidad, el enfoque de la subclasificación del EOC ha cambiado de forma considerable⁶² basándose en características histopatológicas, de inmunohistoquímica y en el análisis genético-molecular.

Teniendo en cuenta el nuevo modelo dual de carcinogénesis comentado anteriormente, el EOC se divide en dos amplias categorías⁶³ denominadas Tipo I (bajo grado) y Tipo II (alto grado). Esta clasificación se basa en la idea de que estos tumores son heterogéneos en función de sus características genéticas, clinicopatológicas y moleculares además de asociar estos tipos histológicos específicos con sus supuestas lesiones precursoras⁶³ (tabla 3 y 4).

Los tumores tipo I⁵⁸, que comprenden los LGSC, los EC de bajo grado, los CCC, los MC y los tumores de Brenner, se desarrollan de forma escalonada desde unas lesiones precursoras

1. Introducción

bien establecidas, como son los tumores borderline y endometriosis. Típicamente se presentan como grandes masas ováricas confinadas en un ovario (estadio Ia), son indolentes y tienen buen pronóstico, son relativamente estables genéticamente y típicamente presentan una variedad de secuencias de mutaciones somáticas que incluyen KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, CTNNB1 (el gen que codifica la β -catenina), ARID1A y PPP2R1A, pero muy raramente TP53⁶⁴⁻⁶⁶.

Por el contrario, los tumores tipo II⁵⁸ comprenden los HGSC (el tipo más frecuente de los EOC), los EC de alto grado, los tumores malignos mesodérmicos mixtos (carcinosarcomas) y los carcinomas indiferenciados. En más del 75% de los casos se presentan en estadios avanzados (estadios III-IV de FIGO), crecen rápidamente y son muy agresivos. Los tumores tipo II del que es prototipo el HGSC, son altamente inestables cromosómicamente y presentan mutaciones TP53 hasta en el 95% de los casos⁶⁷: rara vez presentan las mutaciones encontradas en los tumores tipo I. La inactivación BRCA, ya sea por mutación o inactivación de la expresión de BRCA y sus genes posteriores, a través de la metilación del promotor, se produce en un máximo de 40–50% de los HGSC⁶⁸. La inactivación del BRCA no ha sido descrita en los tumores tipo I. En las Tablas 3 y 4 se resumen las principales características y alteraciones genético–moleculares de los dos tipos de EOC.

Tabla 3. Caracterización del cáncer de ovario⁶⁹.

CARACTERÍSTICAS	CÁNCER DE OVARIO	
	TIPO I	TIPO II
Histología	LGSC CCC EC de bajo grado MC Transicional Borderline	HGSC EC de alto grado Indiferenciado Carcinosarcoma
Defectos genéticos comunes	ARID1A BRAF B-Catenina KRAS PTEN MAPK MEK	p53 BRCA (mutación o metilación del promotor) AKT NOTCH3 PAX2 PAX8 PIK3CA WT1
Proporción de cánceres (%)	20-25	75-80
Tejido primario de origen	Epitelio superficial del ovario	Trompa de Falopio
Carcinogénesis	Quiste de inclusión cortical o transformaciones del nido tuboperitoneales o endometriosis	Mutación p53 en la trompa de Falopio distal a STIC a carcinoma invasivo
Comportamiento clínico	Crecimiento lento De indolente a agresivo	Crecimiento rápido Agresivo

Tabla 4. Resumen de las alteraciones genético moleculares de los dos tipos de carcinoma de ovario⁷⁰.

Perfil de expresión genético	TUMORES TIPO I	TUMORES TIPO II
Inestabilidad genética	No muy inestable	Muy inestable
Mutación PTEN	15–20%	Baja
Sobreexpresión HNF-1 β	90%	Baja
Mutación ARID1A	40–50%	No encontrado
Mutación CTNNB1	30%	Baja
PIK3CA	20%	Baja
Inestabilidad microsatélite	50%	8–28%
Mutación KRAS	30–65%	Baja
Mutación BRAF	30–65%	Baja
Mutación TP53	Baja	50–80%
Sobreexpresión HER2/neu	Baja	20–67%
Sobreexpresión AKT	Baja	12–30%
Inactivación p16	Baja	15%
Sobreexpresión HLA-G	Baja	61%
Sobreexpresión APO E	12%	66%
Mutación BRCA1/BRCA2	Baja	Alta
Índice de proliferación Ki67	10–15%	50–75%

1.1.5 INMUNOHISTOQUÍMICA ⁷¹

El mayor conocimiento de la biología del cáncer de ovario ha permitido identificar biomarcadores para los distintos tipos de tumores^{72,73}, siendo algunos útiles para el diagnóstico del tipo tumoral y otros como marcadores pronósticos.

De los marcadores usados para el diagnóstico del tipo tumoral el WT1 ha demostrado ser útil para distinguir tumores serosos (tanto de alto como de bajo grado) de otros tipos de tumores⁷⁴. La positividad de WT1 sugiere carcinoma seroso, aunque el 10% de los HGSC pueden ser WT1 negativo. La ubicua presencia de mutaciones de TP53 en los HGSC y los mejores criterios para la interpretación de la inmunohistoquímica de TP53 (p53) hace que se pueda utilizar para distinguir los HGSC de los LGSC⁷⁵. La expresión difusa de p16 también puede ser de valor en esta distinción⁷⁶. Así el TP53 aberrante y/o expresión de p16 difusa (CDKN2A/p16) son típicos del HGSC, mientras que TP53 patrón de tipo salvaje y la expresión de p16 en parches sugieren LGSC en el contexto morfológicamente adecuado.

Entre los tumores de ovario no serosos (WT1 negativo), la expresión de receptores hormonales, especialmente los receptores de progesterona PR, es más común en los EC y está prácticamente ausente en los CCC y MC^{72,73,77}. Otros marcadores menos usados de rutina, pero útiles en la discriminación de tumores no serosos son la tinción nuclear extensa HNF-1beta, que ha demostrado ser específica para los CCC^{78,79} y la pérdida de expresión de la proteína asociada ARID1A recientemente descrita en CCC y EC⁸⁰ (Figura 2).

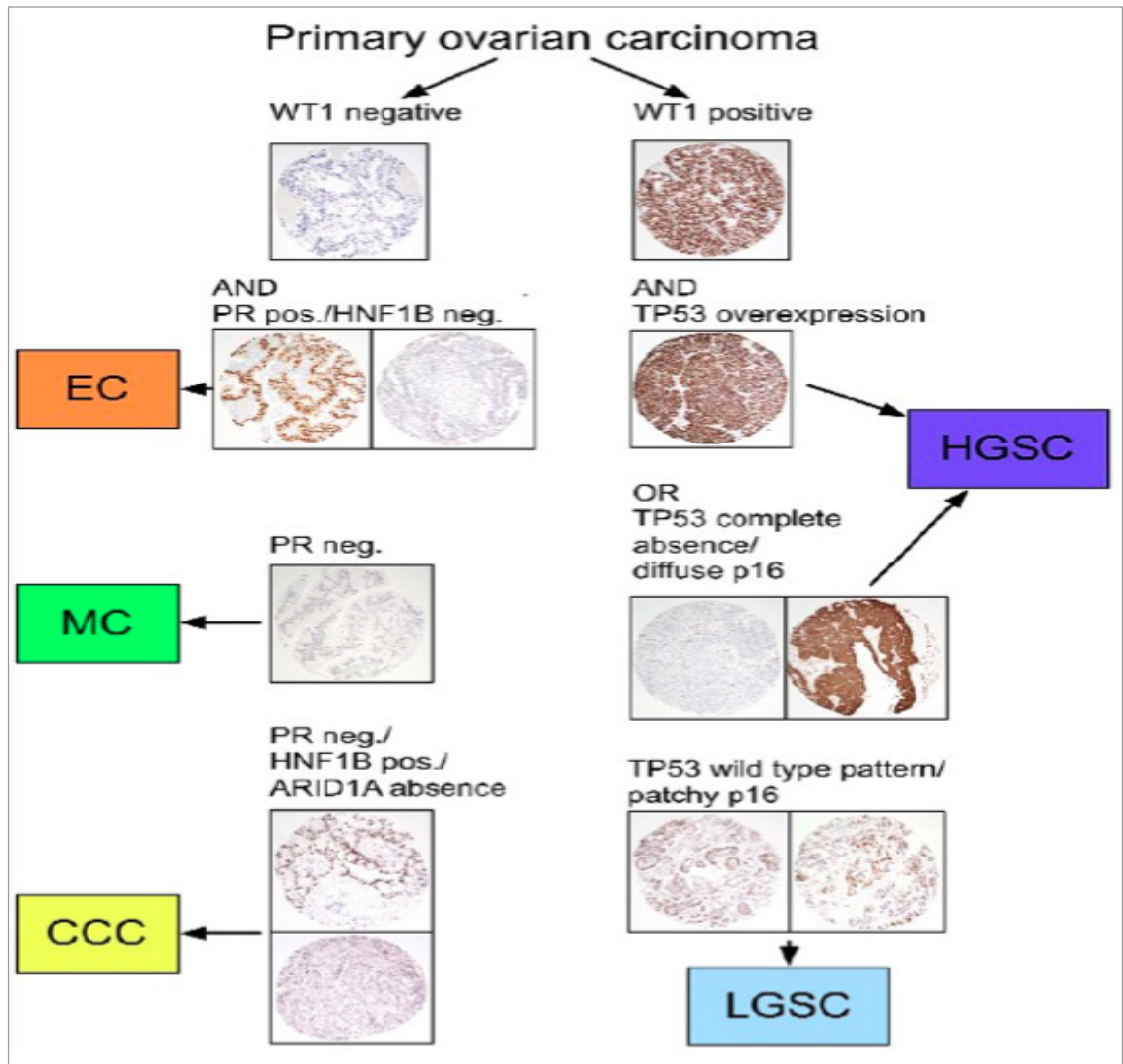


Figura 2. Algoritmo para la interpretación de los marcadores inmunohistoquímicos⁷³ usados para el diagnóstico del tipo tumoral de EOC.

El control del ciclo celular y la proliferación son procesos centrales en la biología del cáncer⁸¹. Algunos de los marcadores usados en inmunohistoquímica con valor pronóstico y que son objeto de nuestro estudio por las razones que exponemos a continuación son el p21, el p27 y el p53 como proteínas reguladoras de ciclo celular, caspasa-3, como marcador de apoptosis; el PCNA y el ki67, como marcadores de proliferación celular.

El ciclo celular en los mamíferos se divide en cuatro fases: G₁, S, G₂ y M. La progresión ordenada de las células a través de las distintas fases del ciclo celular depende de las ciclinas, de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y de dos familias de inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas (CDKIs)⁸²: la familia INK4 que incluye a p15^{INK4b}, p16^{INK4a}, p18^{INK4c} y p19^{INK4d} y la familia Cip/kip que incluye a p21^{Cip1/WAF1}, p27^{Kip1} y p57^{Kip2}. Las proteínas p21 y p27 tienen un impacto más amplio y son capaces de inhibir la actividad de la mayoría de los complejos ciclina-CDK (E-CDK2, A-CDK2, etc.)⁸³ durante todo el ciclo celular y de estimular los complejos ciclina D-CDK4-6⁸⁴ aumentando la estabilidad de las ciclinas D. El complejo ciclina E-CDK2 actúa más tarde que los complejos ciclina D-CDK4-6 y se une a pRb (gen del retinoblastoma) activando así la familia de factores de transcripción E2F, que son necesarios para la transcripción de los genes requeridos para la replicación del ADN y, por tanto, para la progresión de la célula a la fase S (Figura 3).

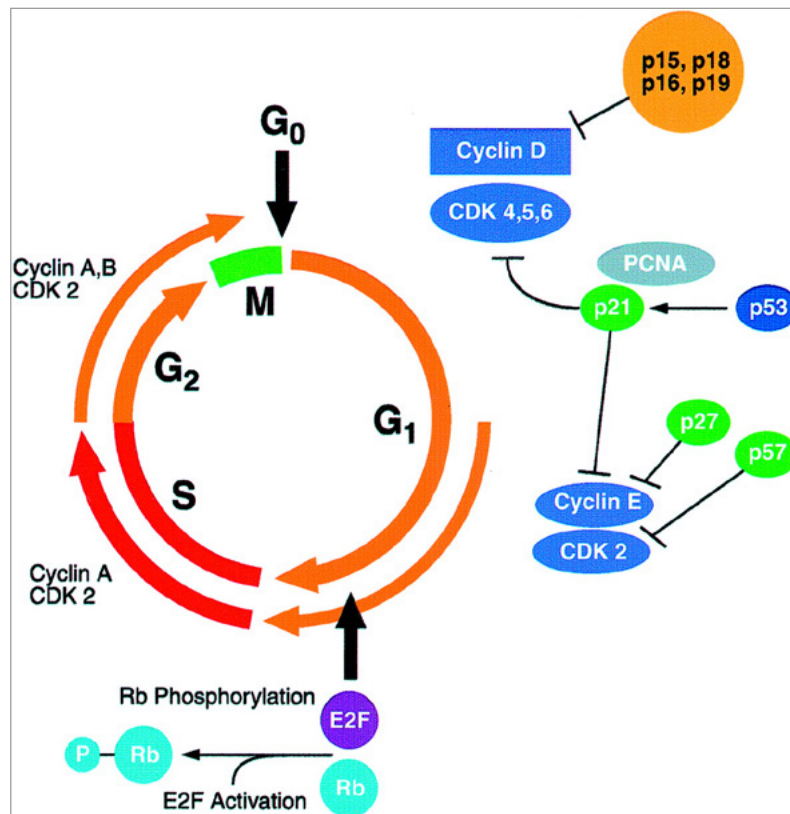


Figura 3. Representación esquemática de la regulación del ciclo celular⁸⁵.

Ante daños del ADN, la expresión de p21 es inducida por p53 y actúa como un mediador en la supresión de crecimiento tumoral⁸⁶ bloqueando la transición de G1-S, además de bloquear directamente la replicación del ADN en la fase S del ciclo celular mediante la inhibición de la actividad del PCNA. También se ha visto que el p21 puede actuar por otro mecanismo independiente del p53⁸⁷.

El p27 comparte secuencias homólogas con el p21 y actúa como regulador negativo del ciclo celular, provocando la detención del ciclo celular en fase G1 mediante un mecanismo independiente del p53 en respuesta a señales antimitogénicas⁸⁸. Este efecto antiproliferativo da al p27 un papel importante como gen supresor tumoral. El p27 está regulado principalmente a nivel postranscripcional por la degradación en la vía del ubiquitina-proteosoma⁸⁹ y raramente está mutado en las células cancerígenas, incluyendo el cáncer de ovario⁹⁰. Mientras la sobreexpresión del p27 parece inducir la apoptosis en varias líneas celulares cancerígenas humanas, una baja expresión del p27 se ha asociado con un peor pronóstico en una gran cantidad de tumores, incluidos el de mama, colorrectal, ovario, próstata, vejiga y páncreas⁹¹⁻⁹⁵.

El gen supresor de tumor p53 es la molécula más ampliamente investigada en la carcinogénesis del EOC⁹⁶. Este gen codifica una fosfoproteína nuclear (proteína natural o p53 salvaje) que actúa como regulador negativo de la proliferación celular mediante una acción compleja, puesto que al mismo tiempo actúa como factor de transcripción, interruptor del ciclo celular e inductor de la apoptosis⁹⁷. En células normales, el nivel de expresión de p53 está generalmente por debajo del nivel de detección de los métodos inmunohistoquímicos. Ante daños del ADN, señales de crecimiento anormal y otras tensiones intrínsecas y extrínsecas, ocurre la regulación negativa del p53 sobre la replicación, aumentando entonces la cantidad de proteína nuclear p53. La consecuencia inmediata del incremento de p53 es la detención del ciclo celular en G1 (mediante la activación del p21, se ha comentado anteriormente), simultáneamente a los mecanismos de reparación del ADN. Si esta reparación es satisfactoria, el p53 activará un gen denominado MDM2, cuyo producto se une e inhibe a la propia p53, eliminando así el bloqueo celular. Si las alteraciones del ADN son muy extensas y el daño no puede repararse, el p53 puede inducir el inicio del mecanismo de apoptosis (mediante la activación de las caspasas)⁸². De esta forma, la proteína p53 salvaje actúa como un verdadero guardián de la integridad del genoma, permitiendo que las células dañadas reparen su ADN y previniendo la inestabilidad genómica⁸⁷ (Figura 4). El gen p53 bloquea también la angiogénesis a través de la secreción de trombosplastina-1.

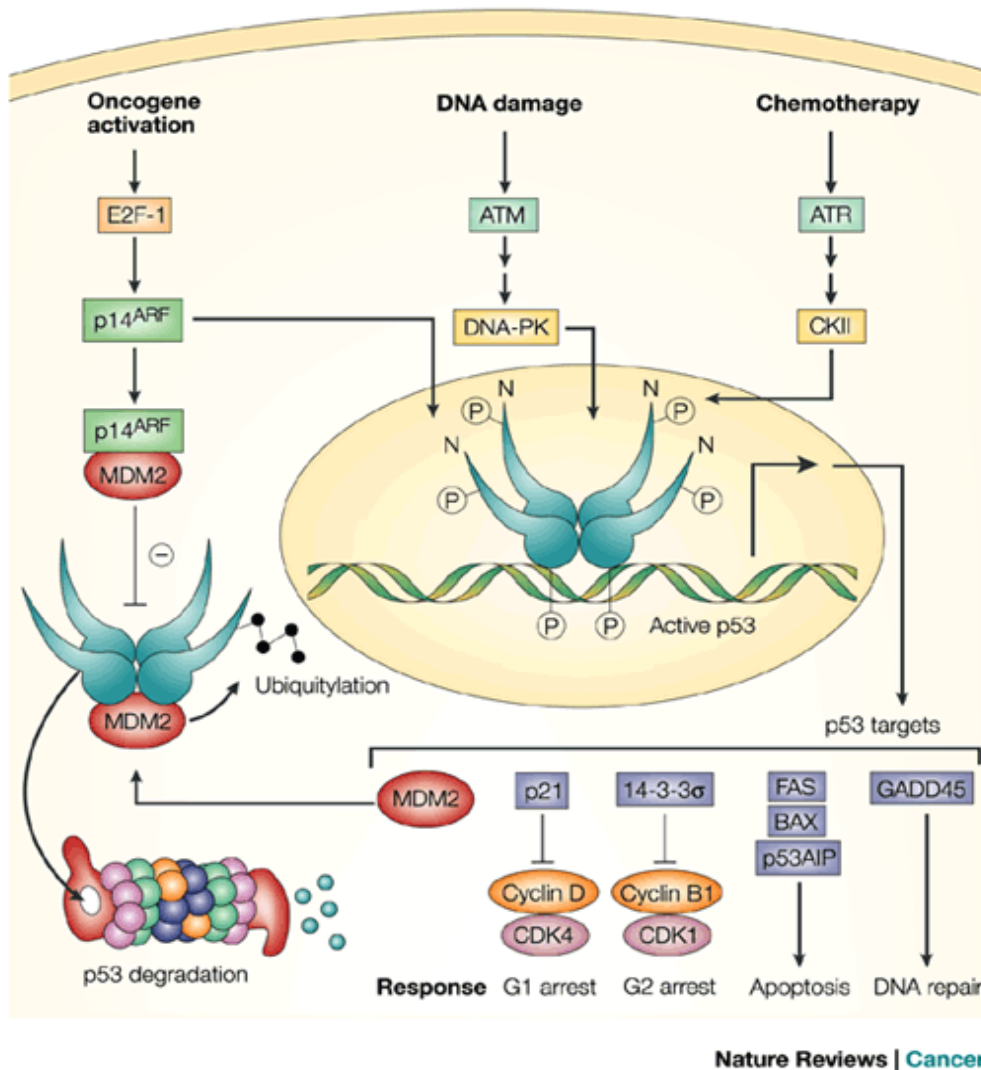


Figura 4. Mecanismos de acción de la proteína p53 salvaje⁹⁸.

Cuando ocurren mutaciones en el gen p53 (uno de los cambios moleculares más comunes identificados en los cánceres humanos)⁹⁹, se produce una síntesis anormal de proteína, proteína p53 mutada, resultando en la sobreexpresión y acumulación en el núcleo de esta proteína p53 mutante y en la pérdida de su capacidad supresora del crecimiento celular.

1. Introducción

La apoptosis es un proceso activo, genéticamente controlado (por moléculas como la familia de las caspasas) y destinado a la autoeliminación celular, que se realiza por dos mecanismos¹⁰⁰. Mecanismo extrínseco: activación transmembrana de los receptores de factor de necrosis tumoral α , que lleva a la activación de la caspasa-8 comenzando la cadena de proteólisis de las caspasas 3,6,7. Mecanismo intrínseco: inducido por el estrés celular, implicando a la mitocondria que favorece la formación del complejo llamado apostosoma, que regula la activación de la caspasa-9 que a su vez activará a las caspasas 3, 6 y 7¹⁰¹, como en el mecanismo extrínseco (Figura 5).

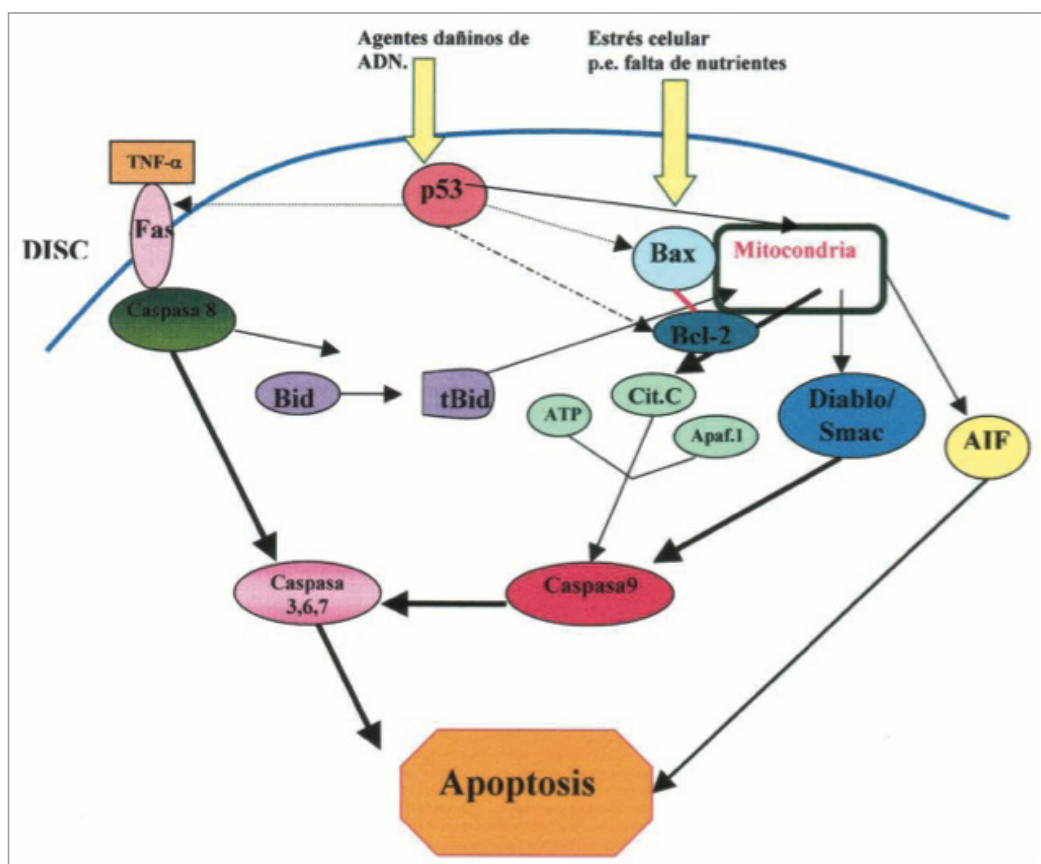


Figura 5. Ilustración esquemática de los mecanismos apoptóticos¹⁰¹.

El Ki-67 se expresa preferentemente durante todas las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y mitosis), pero está ausente cuando las células están en reposo (G0)¹⁰². Debido a esta ausencia en las células quiescentes (fase G0), esta proteína se convirtió en un marcador tumoral ampliamente utilizado en investigación y patología. El anticuerpo estándar para la detección de

Ki-67 es MIB-1¹⁰³. La fracción de células tumorales positivas para MIB-1 (el índice de marcaje MIB-1/ Ki 67) se correlaciona a menudo con el curso clínico del cáncer, por lo que una elevada expresión de Ki67 se ha relacionado con peor pronóstico en distintos tipos de cáncer, como el de colon¹⁰⁴, mama¹⁰⁵ y ovario^{31,33}.

PCNA es una proteína no histónica, que es necesaria para la síntesis del ADN y es accesoria para la ADN polimerasa delta, que se eleva en el núcleo durante la fase tardía G1 inmediatamente antes del comienzo de la síntesis de ADN. Alcanza su máxima expresión en la fase S del ciclo celular y disminuye sus niveles durante las fases G2 y M. Las células quiescentes y senescentes tienen niveles muy bajos de mRNA de PCNA¹⁰⁶. La expresión de PCNA puede usarse como marcador de proliferación celular porque las células permanecen más tiempo en la fase G1/S cuando proliferan. Además, esta proteína tiene un papel esencial en el metabolismo de los ácidos nucleicos como componente del mecanismo de replicación y reparación del ADN¹⁰⁷. Los factores de crecimiento o un daño del ADN en ausencia de ciclo celular puede dar lugar a un aumento del PCNA^{107,108}.

1.1.6 CLASIFICACIÓN

El 95% de los EOC se engloban en estos cinco tipos: HGSC (70%), EC (10%), CCC (0%), MC (3%) y LGSC (<5%)⁵⁵. Estos cinco tipos son esencialmente enfermedades distintas con diferentes factores de riesgo genéticos y moleculares, lesiones precursoras, patrones de diseminación, eventos moleculares durante la oncogénesis, respuesta a quimioterapia y pronóstico¹⁰⁹.

Tabla 5. Características clínicas y moleculares de las cinco tipos más frecuentes de carcinoma de ovario¹⁰⁹.

	HGSC	LGSC	MC	EC	CCC
Factores de riesgo genéticos	BRCA1/2	?	?	Síndrome de Lynch [†] *	?
Lesiones precursoras	Carcinoma intraepitelial tubárico	Tumor seroso borderline	Cistoadenoma/ Tumor borderline?	Endometriosis atípica	Endometriosis atípica
Patrón de diseminación	Diseminación transcelómica muy temprana	Diseminación transcelómica	Normalmente confinado al ovario	Normalmente confinado a la pelvis	Normalmente confinado a la pelvis
Anormalidades moleculares	BRCA, p53	BRAF, KRAS	KRAS, HERB2	PTEN, ARID1A	HNF1, ARID1A
Quimiosensibilidad	Alta	Intermedia	Baja	Alta	Baja
Pronóstico	Pobre	Intermedio	Favorable	Favorable	Intermedio

*también llamado cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.

1.2 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

El tratamiento estándar del EOC avanzado, tanto primario como recurrente, es la CRS seguida de quimioterapia adyuvante basada en compuestos platinos y taxanos^{1,2}.

1.2.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los dos principales factores que influyen en el pronóstico de los pacientes con EOC avanzado son la quimiosensibilidad del tumor y el nivel de citorreducción alcanzado en la cirugía, fundamentalmente sin residuo tumoral macroscópico^{110,111}.

En el tratamiento quirúrgico del EOC avanzado se encuentran distintas situaciones clínicas: CRS primaria (sin quimioterapia neoadyuvante sistémica), cirugía de intervalo o CRS secundaria (tras quimioterapia neoadyuvante sistémica), cirugía de rescate (en pacientes con cirugía subóptima primaria) o la cirugía de las recurrencias.

1.2.1.1 CIRUGÍA CITORREDUCTORA PRIMARIA

La CRS primaria es el estándar terapéutico inicial en el tratamiento quirúrgico del EOC avanzado (estadio IIb, III y IV)¹¹²⁻¹¹⁴.

En 1934, Meigs¹¹⁵ propuso la CRS como tratamiento del EOC avanzado mientras que Griffiths¹¹⁶, en 1975, demostró una relación inversa entre el diámetro del tumor residual y la supervivencia. Desde entonces la presencia de enfermedad residual es considerada, de forma universal, como el principal factor pronóstico en el EOC avanzado^{111, 117, 118}, incluso para los pacientes con estadio IV de la enfermedad^{119,120} aunque no existan estudios randomizados para valorar este beneficio.

Hoskins et al.¹²¹, en un análisis retrospectivo del protocolo GOG52, reportó dos conclusiones importantes: por un lado, que tanto la extensión del tumor existente previo a la cirugía como el número y tamaño de los nódulos residuales tras la cirugía tenían implicaciones pronósticas y, por otro, que el pronóstico de las pacientes con tumor residual inferior a 1 cm tras la cirugía era significativamente peor que el de las que tenían nódulos inferiores a 1 cm en el momento del diagnóstico. Eisenkop et al.¹²², en un estudio prospectivo, comprobó que las pacientes con

1. Introducción

cáncer de ovario estadio IIIc-IV de FIGO en las que se consiguió una citorreducción completa tuvieron una supervivencia mejor que aquéllas en las que quedó algún residuo tumoral (≤ 1 cm). Unido al valor pronóstico positivo de la enfermedad residual de pequeño tamaño^{121, 123}, quedó también demostrado que esfuerzos quirúrgicos con enfermedad residual superior a 2 cm no tienen impacto en la supervivencia¹¹⁰.

La determinación del volumen tumoral crítico al finalizar la cirugía es motivo de discrepancia entre los distintos grupos. Eisenkop et al.¹²⁴ han demostrado la disparidad de criterios en relación al volumen óptimo al final de la cirugía para ser considerada como óptima. Muchos grupos consideran como cirugía óptima, aquella que consigue un residuo tumoral variable entre 0.25 y 2 centímetros, menor de 1 centímetro (R0 y R1) en el caso del GOG¹¹⁰, y menor de 0.25 centímetros (CC-0 y CC-1) si se considera el “CCS” descrito por Sugarbaker¹²⁵.

Bristow et al.¹¹¹, en un metanálisis para evaluar el impacto de la cirugía de máximo esfuerzo en términos de supervivencia incluyó 81 estudios con 6885 pacientes con EOC estadio III-IV de FIGO tratadas todas posteriormente con quimioterapia basada en platinos. Los resultados fueron que las cohortes con >75% de cirugías óptimas tenían una supervivencia media de 33.9 meses frente a los 22.7 meses de las series con tasas de citorreducción óptima < 25%. Estos autores demostraron que cada incremento del 10% en la cirugía óptima se asociaba a un 5.5% de incremento en la supervivencia media y, finalmente recomendaban que para lograr este incremento en la supervivencia las pacientes con sospecha de EOC avanzado debían tratarse en centros especializados con cirujanos oncológicos. En una revisión retrospectiva de tres estudios randomizados diseñados para evaluar resultados de la quimioterapia adyuvante (AGO-OVAR 3,5 y 7)¹²⁶, la citorreducción óptima fue un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante, además de la edad, grado tumoral, estadio FIGO y tipo histológico. Finalmente, las series del grupo de la Clínica Mayo¹²⁷ y del Memorial-Sloan Kettering Cancer Center^{118, 128} apoyaron estos resultados, añadiendo además que la preparación quirúrgica del cirujano y la radicalidad de la cirugía con extensión a abdomen superior incrementaban significativamente la supervivencia de estas pacientes.

Por lo tanto, y como nuestro grupo ha publicado¹²⁹, la ausencia de enfermedad macroscópica residual (R0 o CC-0) debería ser el objetivo final en el abordaje quirúrgico en el EOC avanzado primario y recurrente.

1.2.1.2 CIRUGÍA DE INTERVALO

Es la cirugía que se realiza tras varios ciclos de quimioterapia neoadyuvante, en pacientes en las que no fue posible una CRS primaria por la extensión de la enfermedad, por dificultades técnicas o por la situación de la paciente.

La guía de la NCCN 2016¹ recomienda que las pacientes deben ser evaluadas para una posible cirugía de intervalo cuando han respondido o la enfermedad se ha estabilizado, antes del cuarto ciclo de quimioterapia neoadyuvante. Al igual que en la CRS primaria, en la cirugía de intervalo debe hacerse un esfuerzo para alcanzar una máxima citorreducción óptima.

En este sentido es muy importante considerar los criterios que deberían usarse a la hora de definir a las pacientes que se beneficiarían del uso de este enfoque terapéutico. En cuanto a las pruebas de imagen preoperatorias, Nelson et al.¹³⁰ demostraron que el valor predictivo de un resultado positivo en el TAC era sólo del 67% (valor subóptimo). Bristow et al.¹³¹ desarrollaron un índice que era capaz de predecir correctamente la probabilidad de una citorreducción óptima (< 1cm), con una especificidad del 85%. Ansquer et al.¹³² y Vergote et al.¹³³ propusieron una valoración quirúrgica mediante laparoscopia o laparotomía exploradora para establecer un diagnóstico histológico y una verdadera extensión de la enfermedad.

Aunque el beneficio terapéutico de la quimioterapia neoadyuvante (de la que hablamos en el apartado 1.2.2.1) seguida de una cirugía de intervalo en el EOC avanzado sigue siendo controvertido¹³⁴⁻¹⁴¹, nuestro grupo, como hemos publicado recientemente^{17,18}, realiza por protocolo desde 2004 este tipo de cirugía de intervalo en el tratamiento del EOC avanzado primario, con resultados prometedores con una supervivencia global a los 3 y 5 años del 77% y 63%, respectivamente.

1.2.1.3 CIRUGÍA DE RESCATE

Es la cirugía que se plantea para las pacientes con una cirugía o una estadificación previa incompleta (subóptima).

Van der Burg et al.¹³⁴ en un estudio llevado a cabo por EORTC, aleatorizaron en dos grupos a 319 pacientes con carcinoma de ovario IIb-IV de FIGO con enfermedad residual mayor de 1 cm de diámetro tras una cirugía primaria. El grupo sin cirugía recibió 6 ciclos de quimioterapia sistémica con ciclofosfamida + CDDP y el otro grupo recibió 3 ciclos de la misma quimioterapia seguidos de CRS de rescate y posteriormente 3 ciclos más de la misma

quimioterapia. Las pacientes del grupo de cirugía de rescate, en comparación con las que sólo recibieron quimioterapia, tuvieron una supervivencia libre de enfermedad significativamente más prolongada (26 frente a 20 meses, $p= 0.01$).

Rose et al.¹³⁵ incluyeron en el estudio GOG152 a 550 mujeres con citorreducción subóptima en estadio III-IV de FIGO (con residuo tumoral > 1 cm). Tras tres ciclos de PTX + CDDP fueron randomizadas en dos grupos: grupo de cirugía (n=216, cirugía de rescate más 3 ciclos de quimioterapia) y grupo de no cirugía (n=208, sólo tres ciclos más de quimioterapia). El recibir CRS de rescate no se relacionó con una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (12.5 frente a 12.7 meses), ni en la supervivencia global (36.2 frente a 35.7 meses) ni en la calidad de vida.

Si comparamos estos dos estudios, por un lado las pautas de quimioterapia que recibieron las pacientes fueron diferentes y por otro lado los cirujanos que realizaron la segunda cirugía en el ensayo de EORTC eran cirujanos oncológicos expertos, distintos a los cirujanos que realizaron la primera cirugía.

Posteriormente Bristow et al.¹⁴² realizaron una revisión sistemática sobre la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía de intervalo que incluía 26 estudios, de los cuales 3 fueron randomizados (dos comentados anteriormente) y seis no aleatorizados que se basaban en el esquema que contemplaba la CRS de rescate tras quimioterapia sistémica después de una cirugía inicial subóptima. Esta revisión sistemática no encontró ningún beneficio en la supervivencia a la hora de someter o no a las pacientes a la cirugía de rescate.

La guía de la NCCN 2016¹ recomienda que las pacientes con estadio II-IV de FIGO que tienen una enfermedad residual que se considera irreseccable deben ser evaluadas para una posible CRS de rescate antes del cuarto ciclo de quimioterapia (preferiblemente tras el tercer ciclo, pero puede ser tras el cuarto o sexto ciclo, según criterio del cirujano oncológico), y en función de los resultados de la cirugía valorar la quimioterapia postoperatoria.

1.2.1.4 CIRUGÍA DE LAS RECURRENCIAS

A pesar de un adecuado tratamiento inicial del cáncer de ovario y de la quimiosensibilidad de la enfermedad, hasta un 50% de las pacientes presentará recurrencia de la enfermedad¹⁴³.

Al igual que en la enfermedad primaria, el estándar de oro para conseguir los mejores resultados en pacientes con EOC recurrente es la CRS óptima sin residuo tumoral al final de la misma¹⁴⁴⁻¹⁴⁷.

Uno de los factores fundamentales antes de plantear cualquier indicación quirúrgica en estas pacientes es el intervalo libre de enfermedad: aquéllas con un intervalo libre de enfermedad corto (< 6 meses), a las que se les considera platino-resistentes, tienen un mal pronóstico. Los mejores resultados en pacientes con enfermedad recurrente se encuentran cuando el intervalo libre de enfermedad es mayor a 12 meses, cuando existe una buena situación funcional, cuando la recurrencia de la enfermedad es local y cuando se puede realizar una CRS secundaria óptima^{144, 148-152}. En este sentido es importante predecir si será o no posible realizar una CRS secundaria óptima. El ensayo DESKOP OVAR¹⁵³ (Descriptive Evaluation of preoperative Selection KriTeria for OPerability in recurrent OVARian cancer) realizado sobre 276 pacientes, estudió los factores que estaban asociados con una CRS óptima, siendo éstos buen performance status, estadios iniciales de la FIGO al diagnóstico primario, la realización de una CRS óptima durante la primera cirugía y la ausencia de ascitis. Cuando se cumplían estos criterios casi un 80% de las pacientes podían ser sometidas a una CRS secundaria óptima.

Los procedimientos quirúrgicos en esta CRS secundaria de las recidivas pueden ser igual o más complejos que durante la CRS primaria. La afectación del intestino es frecuente en este tipo de pacientes. Un estudio puso de manifiesto una tasa de afectación del intestino delgado y grueso del 42 y 49%, respectivamente, al analizar autopsias de pacientes fallecidas como consecuencia de la evolución natural de la enfermedad¹⁵⁴. La cirugía de la obstrucción intestinal en estas pacientes tiene un carácter paliativo y se asocia con un alto índice de morbi-mortalidad postoperatoria¹⁵⁵ además de con una alta tasa de fracaso quirúrgico¹⁵⁶, sobre todo en pacientes que recibieron radioterapia pélvica. Entre otras, pueden ser necesarias las resecciones hepáticas en estas pacientes, presentando en este caso supervivencias variables entre 27 y 98 meses¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

1.2.2 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO SISTÉMICO

1.2.2.1 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA NEOADYUVANTE

Aunque se han publicado algunas ventajas de la quimioterapia neoadyuvante como; la reducción del tiempo quirúrgico, menor tiempo de estancia hospitalaria o menor necesidad de transfusión de hemoderivados al reducir las pérdidas hemáticas intraoperatorias^{160, 161}, si comparamos con las pacientes tratadas de forma convencional, el beneficio terapéutico de la quimioterapia neoadyuvante seguida de una cirugía de intervalo sigue siendo controvertida¹³⁴⁻¹⁴¹.

En el metaanálisis realizado por Bristow y Chi¹⁶², en el que se incluyeron 22 estudios publicados entre 1989 y 2005 con un total de 835 pacientes, las principales conclusiones fueron que la quimioterapia neoadyuvante se asociaba a una menor supervivencia global que la CRS primaria, que por cada 10% de incremento conseguido en la tasa de CRS óptima se conseguía un incremento de 1.9 meses en la supervivencia media y que, por cada ciclo adicional de quimioterapia neoadyuvante, la supervivencia media decrecía en 4.1 meses. Además, estos autores encontraron asociación positiva (también en términos de supervivencia) con el uso de la combinación carboplatino (CBP)-PTX y negativa con el número de pacientes en estadio IV de FIGO. Este estudio fue muy criticado por dos motivos: porque las pacientes del grupo de neoadyuvancia eran pacientes con enfermedad más avanzada y porque este mismo grupo recibió con menos frecuencia PTX en su esquema terapéutico quimioterápico. Otro metaanálisis realizado por Kang et al.¹⁶³, que cuestionaba el anterior, en el que se incluyeron 21 ensayos aleatorizados publicados entre 1989 y 2008, reportó un incremento significativo en la supervivencia para la consecución de CRS óptima, pero de forma global, tanto para la CRS primaria con la CRS de intervalo como con el uso de CBP-PTX; por lo que los autores concluyeron que la quimioterapia neoadyuvante aumenta la posibilidad de realizar una CRS óptima.

El primer estudio prospectivo, randomizado fase III, en el que se comparó el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante con cirugía de intervalo frente a la CRS inicial más quimioterapia adyuvante, fue realizado por Vergote et al.¹⁶⁴ (EORTC-NCIC), en 670 pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio y primario peritoneal estadio IIIC-IV de FIGO, se observó que la tasa de citorreducción óptima fue del 41.6% en el grupo de CRS primaria y del 80.6% en el grupo de neoadyuvancia. La morbi-mortalidad fue menor en el grupo de quimioterapia neoadyuvante. Con una media de seguimiento de 4.7 años, la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 12 meses en ambos grupos con una supervivencia global equivalente (29 vs 30 meses). La resección completa de toda la enfermedad macroscópica (CRS primaria o de intervalo) fue la variable independiente más importante en la predicción de la supervivencia global. La conclusión de este estudio fue que la quimioterapia neoadyuvante seguida de CRS de intervalo no podía considerarse una opción terapéutica inferior a la CRS primaria seguida de quimioterapia adyuvante en estas pacientes con carcinoma de ovario avanzado.

Algunas de las principales críticas realizadas a este estudio fueron que sólo en el 42% de las pacientes del grupo de CRS primaria se alcanzó una citorreducción óptima y muy diferente en función de cada país, lo que permitía entrever un esfuerzo quirúrgico escaso y no uniforme (las pacientes con enfermedad residual > 1cm constituían el grupo mayoritario)^{138,165} y por otra parte,

la falta de uniformidad en los esquemas quimioterápicos utilizados, cuando el uso de CBP-PTX ya había demostrado una clara asociación con la supervivencia en otros estudios^{166,167}.

En un análisis retrospectivo del ensayo EORTC-NCIC¹⁶⁸ se concluyó que los pacientes con tumores estadio IV de FIGO voluminosos tuvieron una mayor supervivencia con la quimioterapia neoadyuvante mientras que los pacientes con tumores menos voluminosos y estadio III de FIGO tuvieron mayor supervivencia siendo tratadas con CRS de entrada.

Posteriormente, en otro estudio randomizado realizado por Kehoe et al.¹⁶⁹ (ensayo CHORUS) se comparó en pacientes con EOC estadio IIIc-IV de FIGO el tratamiento con CRS primaria más quimioterapia sistémica frente a quimioterapia neoadyuvante más CRS de intervalo: los resultados apoyaron las conclusiones del primero, es decir, la supervivencia fue similar en los dos grupos, aunque menor que la prevista (22.6 meses frente a 24.1 meses) por lo que la supervivencia con el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo no puede considerarse inferior a la obtenida con CRS primaria y quimioterapia sistémica en el EOC estadio IIIc-IV de FIGO.

Por el contrario, en un estudio unicéntrico recientemente publicado en 586 pacientes con EOC avanzado se concluyó que las pacientes a las que se le realizó CRS de entrada tuvieron una supervivencia global media mejor (71.7 meses) que aquéllas que recibieron quimioterapia neoadyuvante (42.9 meses)¹⁷⁰.

Actualmente no existe un consenso generalizado sobre el beneficio que puede ofrecer un esquema de quimioterapia neoadyuvante en EOC avanzado. En la Fourth Gynecologic Cancer Inter Group (GCIG) Consensus Conference¹⁷¹, el 82% de los miembros de la American Society of Gynecologic Oncologist (SGO) consideraron que no había indicios suficiente para recomendar la quimioterapia neoadyuvante¹⁷², mientras que el 70% de los miembros de la European Society of Gynecological Oncology (ESGO) consideraron que sí los había¹⁷³.

La guía de la NCCN 2016¹ recomienda que la quimioterapia neoadyuvante se considere en pacientes en estadios III y IV de FIGO que no son candidatos a una CRS primaria, previa valoración por un cirujano oncólogo y un diagnóstico histológico (por biopsia guiada por radiología intervencionista, paracentesis o técnicas mínimamente invasivas) ya que su objetivo principal es reducir la carga tumoral antes de la CRS de intervalo. Además asegura que hacen falta más datos para recomendar la quimioterapia neoadyuvante en pacientes potencialmente reseables ya que la CRS primaria sigue siendo el tratamiento de elección recomendado para estos pacientes.

1.2.2.2 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE

Aunque el tratamiento con quimioterapia sistémica adyuvante (postoperatoria) depende sobre todo del estadio en el que se diagnostica la enfermedad, la mayoría de las pacientes con EOC reciben quimioterapia sistémica adyuvante, ya que la observación sólo está recomendada en las pacientes con estadio IA o IB, grado I, en los que la supervivencia es mayor al 90% sólo con tratamiento quirúrgico^{174,175}.

Actualmente el tratamiento estándar aceptado tras la máxima CRS es la combinación de taxanos y platinos¹⁷⁶⁻¹⁷⁸, el número de ciclos de quimioterapia recomendados varía según el estadio de la enfermedad: para pacientes con estadio avanzado (estadios II-IV) se recomiendan 6 ciclos, mientras que para estadios iniciales de la enfermedad se recomiendan de 3 a 6^{179, 180} (aunque hay datos que sugieren una potencial mejoría de la supervivencia cuando estos pacientes con tumores serosos reciben 6 ciclos)¹⁸¹.

Los regímenes de quimioterapia sistémica aceptados por consenso y recomendados por la NCCN 2016¹ son:

- PTX 175 mg/m² iv durante 3 horas + CBP AUC 5-6 iv durante 1 h en un día, administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos^{179,182}.
- PTX (dosis densa) 80 mg/m² iv durante 1 h los días 1, 8 y 15 + CBP AUC 5-6 iv durante 1 h en un día, cada 3 semanas durante 6 ciclos¹⁸³.
- PTX 60 mg/m² iv durante 1 h + CBP AUC 2 iv durante 30 minutos, semanalmente durante 18 semanas¹⁸⁴.
- DTX (docetaxel) 60-75 mg/m² iv durante 1 h + CBP AUC 5-6 iv durante 1 h en un día, cada 3 semanas durante 6 ciclos¹⁸⁵.

En los años 80 el estándar de tratamiento para el EOC era la combinación de ciclofosfamida y doxorrubicina (adriamicina)¹⁸⁶. La aparición posterior de los derivados del platino supuso un antes y un después en el tratamiento quimioterápico del cáncer de ovario. El estudio del GOG de Omura et al.¹⁸⁷ en el que se randomizó a 227 pacientes con EOC estadio III-IV de FIGO a ser tratadas con ciclofosfamida-doxorrubicina (120) frente a ciclofosfamida-doxorrubicina-cisplatino(CDDP) (107) demostró que añadir CDDP al régimen de quimioterapia daba lugar a mejoras significativas en la tasa de respuesta completa (51% frente a 26%) y en la supervivencia libre de progresión (13.1 meses frente a 7.7 meses). Como resultado, este régimen de tres fármacos se convirtió en el estándar a finales de los años 80. A inicios de la década de los 90, debido a las altas tasas de toxicidad relacionadas con la doxorrubicina sin claros beneficios en

la supervivencia libre de enfermedad¹⁸⁸, la combinación de ciclofosfamida y derivados de platino se convirtió en el tratamiento estándar. Puesto que los resultados de esta combinación a largo plazo seguían siendo pobres a mediados de los años 90 los ensayos con platinos empezaron a contemplar también a los taxanos para el tratamiento sistémico del cáncer de ovario.

Varios ensayos aleatorizados han comparado distintas asociaciones de quimioterápicos; CDDP-ciclofosfamida frente a CDDP-PTX (GOG111)^{189, 190}, CDDP o PTX como agente único o combinados¹⁹¹ o CBP frente al régimen de tres agentes (CAP): ciclofosfamida-doxorrubicina-CDDP (ICON2)¹⁹² o el binomio CBP-PTX frente a CBP o a CAP (ICON3)¹⁷⁶.

El ensayo GOG 111¹⁸⁹, que implicó 386 pacientes, concluyó que el régimen que incluía PTX se asociaba con una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (18 meses frente a 13 meses) y en la supervivencia global (38 meses frente a 24 meses).

El estudio ICON2¹⁹² concluyó que el tratamiento de CBP en monoterapia era seguro y efectivo aunque no encontró diferencias en la supervivencia. Un análisis posterior de los resultados del estudio ICON2¹⁹³, en el que se usó un modelo de pronóstico que tuvo en cuenta el alcance de la enfermedad residual, la edad, el grado histológico y el estadio FIGO, mostró que la curva de supervivencia observada con CBP en monoterapia fue en realidad superior a la esperada para la combinación de los tres agentes (CAP).

El estudio ICON3¹⁷⁶, con 2074 pacientes, no encontró diferencias en la supervivencia global entre el régimen de CBP-PTX y el grupo control, por lo que los autores concluyeron que el CBP en monoterapia y la combinación de los tres agentes (CAP) eran tan eficaces como el binomio CBP-PTX en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario.

Tres estudios de comparación del binomio CDDP-PTX con el binomio CBP-PTX^{177, 178, 182} concluyeron que, de forma general, los dos binomios eran terapéuticamente equivalentes y que el binomio CBP-PTX era mejor tolerado y tenía menor toxicidad.

Un estudio randomizado fase III reciente (MITO-7)¹⁸⁴ compara el tratamiento estándar de CPB-PTX cada tres semanas frente al semanal en EOC avanzado; la media de supervivencia libre de progresión fue similar en ambos grupos, pero el régimen semanal se asoció con menos efectos secundarios (neutropenia grado 3-4: 42% frente a 50%; neutropenia febril: 0.5% frente a 3%; trombocitopenia grado 3-4: 1% frente a 7% y neuropatía grado 2 o superior: 6% frente a 17%, respectivamente) y con mejor calidad de vida. En base a estos resultados, el régimen semanal debe ser considerado en pacientes ancianas o con mal performance status.

La utilización de DTX parece representar una alternativa menos tóxica que el PTX. En el estudio SCOTROC¹⁸⁵, realizado en 1077 pacientes con EOC se comparó el tratamiento con

1. Introducción

PTX (175mg/m²)-CBP frente a DTX (75 mg/m²)-CBP, después de una media de seguimiento de 2 años; la media de supervivencia libre de progresión (14.8 frente a 15 meses) y la tasa de supervivencia global (68.9% frente a 64.2%, respectivamente) así como la calidad de vida fueron similares. En el grupo de DTX se observó menor neurotoxicidad grado 2 y superior (11% frente a 30%) y menor toxicidad neuromotora (3% frente a 7%), pero mayor neutropenia grado 3–4 (94% frente a 84%). En base a los resultados, el régimen de DTX-CBP se plantea como una buena alternativa en aquellas pacientes con neuropatía significativa.

El fármaco antiangiogénico bevacizumab, anticuerpo monoclonal que bloquea el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), ha sido estudiado en los últimos años y aprobado por las autoridades europeas para su empleo en el tratamiento de primera línea del EOC avanzado.

Un estudio aleatorizado fase III (GOG 0218)^{194,195} implicando 1873 pacientes con EOC estadio III (cirugía subóptima)-IV de FIGO fueron aleatorizadas en tres grupos; CBP-PTX solo, CBP-PTX-bevacizumab de inicio y CBP-PTX-bevacizumab de inicio+bevacizumab de mantenimiento. La media de la supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo que recibió bevacizumab de mantenimiento en comparación con el grupo que no recibió bevacizumab (14.1 frente a 10.3 meses), sin embargo la supervivencia libre de progresión no mejoró significativamente entre los pacientes que sólo recibieron bevacizumab de inicio y los que no lo recibieron. Además, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global entre los tres grupos y se observó mayor hipertensión arterial y mayor número de perforaciones intestinales en los dos grupos en los que se usó bevacizumab¹⁹⁴. En este estudio se concluye que el uso de bevacizumab durante y más allá de 10 meses tras quimioterapia con CBP-PTX prolonga la supervivencia libre de progresión en al menos 4 meses en pacientes con EOC avanzado, aunque no se observó una mejoría en la calidad de vida¹⁹⁶.

En un análisis reciente de los resultados del GOG 0218 se concluye que el tratamiento inicial con CBP-PTX-bevacizumab puede ser beneficioso para las pacientes con ascitis¹⁹⁷, ya que las que recibieron tratamiento quimioterápico con bevacizumab mejoraron significativamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con las que no lo recibieron.

El otro estudio randomizado fase III sobre el uso de bevacizumab en el tratamiento de primera línea del EOC avanzado es el ICON7¹⁹⁸ realizado a 1528 pacientes con EOC a las que se aleatorizó, tras la cirugía, en dos grupos: CBP-PTX(n=764) o CBP-PTX-bevacizumab de inicio+bevacizumab de mantenimiento (n=764). Tras un seguimiento de 42 meses, la supervivencia libre de progresión fue de 22.4 meses para el grupo sin bevacizumab y de 24.1 meses para el grupo con bevacizumab. Estos resultados confirman los obtenidos en el estudio GOG 0218, pero son

unos beneficios modestos (un incremento de supervivencia libre de progresión de 2.3 meses)¹⁹⁶.

En ninguno de estos dos estudios (GOG 0218 e ICON7) se observó una mejoría significativa de la supervivencia global ni de la calidad de vida en la población estudiada^{194, 196, 198-200}. Aunque un análisis reciente de los resultados del estudio ICON7, sugiere que la supervivencia global no mejorara en el total de la población estudiada, pero sí que lo hizo en el grupo de pacientes con peor pronóstico, ya que en este grupo la supervivencia global en las que recibieron bevacizumab fue de 39.3 meses frente a 34.5 meses para las que no lo recibieron²⁰¹.

Aunque existen discrepancias entre los miembros de la NCCN, la actualización de la NCCN 2016¹, recomienda que si se usa bevacizumab como tratamiento de inicio en el EOC, el régimen debe ser: CBP-PTX-bevacizumab de inicio+bevacizumab de mantenimiento.

1.2.2.3 QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA DE LAS RECURRENCIAS

De manera general se entiende que las pacientes que recurren tras 6 meses o más del tratamiento inicial de quimioterapia con platino se denominan “pacientes platino sensibles”: las que recurren antes de los 6 meses tras una quimioterapia con platino “pacientes platino resistentes”^{202, 203} y las pacientes que presentan progresión tras dos regímenes de quimioterapia consecutivos sin un claro beneficio clínico “pacientes refractarias”²⁰⁴.

La principal opción de tratamiento recomendada para las pacientes con recaídas platino-sensibles es 6 ciclos de la combinación CBP-PTX²⁰³. Para las pacientes con recurrencias platino-sensibles que no pueden tolerar el tratamiento quimioterápico combinado, se recomienda el tratamiento en monoterapia de CBP o CDDP^{203, 205, 206}.

Para las pacientes con recaídas platino-resistentes se recomienda el tratamiento en monoterapia basada en agentes que no contengan platino: DTX, PTX semanal con o sin pazopapnib, etopósido oral, gemcitabina, doxorubicina liposomal o topotecan. La tasa de respuesta de estos agentes parece ser similar: DTX, 22% y PTX semanal, 21%^{207, 208}; etopósido oral, 27%²⁰⁹; gemcitabina, 19%^{210, 211}; doxorubicina liposomal, 26%²¹⁰⁻²¹² y topotecan, 20%²¹³. Otros agentes potencialmente activos para el tratamiento de las pacientes con recaídas platino-resistentes son: Nab-paclitaxel (nanopartícula de paclitaxel ligado a albúmina, con una tasa de respuesta global del 64%)²¹⁴; vinorelbina (tasa de respuesta del 20%)²¹⁵; oxaliplatino; capecitabina; altretamina (tasa de respuesta del 14%)²¹⁶; ifosfamida (tasa de respuesta del 12%)²¹⁷ o pemetrexed (tasa de respuesta del 21%)^{207, 208}.

Bevacizumab en monoterapia es también activo (21%) en el tratamiento de las recaídas tanto platino-sensibles como platino-resistentes^{196, 218-220}, a pesar de tener efectos secundarios como hipertensión, trombosis arterial o perforación intestinal. Además se han realizado distintos ensayos clínicos para ver el efecto del tratamiento combinado con bevacizumab en el EOC recurrente, entre los que destacan 2: OCEANS²²¹ y AURELIA²²².

El ensayo clínico fase III randomizado OCEANS²²¹ compara, en pacientes con recurrencias platino-sensibles que previamente no hayan recibido bevacizumab, el tratamiento CBP-gemcitabina con o sin bevacizumab y concluye que aunque la supervivencia libre de progresión, en los pacientes con tratamiento con bevacizumab mejora significativamente (12.4 frente a 8.4 meses) la supervivencia global es similar en ambos grupos (33.6 frente a 32.9 meses, respectivamente).

El ensayo clínico AURELIA²²² compara, en pacientes con recurrencias platino-resistentes, el tratamiento de quimioterapia (doxorubicina liposomal, PTX semanal o topotecan) con o sin bevacizumab. En el grupo de pacientes en los que el tratamiento quimioterápico incluía bevacizumab la supervivencia libre de progresión fue de 6.7 meses frente a 3.4 meses y la media de supervivencia global fue de 16.6 meses frente a 13.3 meses respectivamente. Además, este grupo presentó más casos de hipertensión y de proteinuria (\geq grado 2) y el 2.2% de los pacientes presentaron perforaciones intestinales.

Otros agentes quimioterápicos que son potencialmente activos en estos pacientes son la capecitabina (activa en aquellos pacientes resistentes a platinos y taxanos)²²³; el melfalan²²⁴ y la ciclosporina¹⁸⁹ o el tratamiento hormonal con tamoxifeno o con otros agentes inhibidores de la aromatas como el exemestano, anastrozol o letrozol^{225, 226}.

Estudios recientes sugieren que el olaparib (AZD2281), un inhibidor de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP), es activo en pacientes seleccionados (aquellos con mutaciones BRCA1 y BRCA2) refractarios a tratamiento; sobre todo aquellos con recaídas platino-sensibles²²⁷. La FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos) ha aprobado el olaparib en pacientes con EOC avanzado que han recibido 3 o más líneas de quimioterapia y que tienen una mutación germinal BRCA^{228, 229}.

El pazopanib también es un potencial agente terapéutico en pacientes con tuvieron una respuesta inicial completa²³⁰. En un estudio reciente fase II (MITO-11)²³¹ en el que se compara, en pacientes con EOC refractario o platino-resistente, el tratamiento de PTX semanal con o sin pazopanib, se observa que en las pacientes en las que se incluye el pazopanib la supervivencia libre de progresión mejora significativamente (6.3 frente a 3.49 meses).

1.2.3 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO INTRAPERITONEAL

1.2.3.1 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

Por su historia natural el EOC permanece en gran parte localizado en la cavidad abdominal y la quimioterapia IP permite alcanzar mayores concentraciones de quimioterápico en la cavidad peritoneal que la quimioterapia sistémica, debido a su administración directa; por lo que mejora de esta manera la citotoxicidad mientras se minimizan los efectos adversos sistémicos^{3, 232, 233}. Las pacientes con bajo-volumen residual tras CRS son las candidatas potenciales al tratamiento inicial con quimioterapia IP^{234, 235}.

Todos los ensayos realizados sobre quimioterapia IP comparan la quimioterapia sistémica con la combinación de quimioterapia sistémica-IP, excepto en el publicado por Kinmani et al.²³⁶, en el que compara, en pacientes con EOC, el tratamiento IP (CDDP 200 mg/m² + etopósido 350 mg/m², n=29) con el tratamiento iv (CDDP 100 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m², n=33). Con una media de seguimiento de 46 meses, no se encontraron diferencias en la supervivencia o en la duración de la respuesta. Ambos regímenes fueron bien tolerados y presentaron toxicidades similares.

El ensayo clínico que demostró por primera vez una mejora significativa de la supervivencia global en el grupo de quimioterapia IP fue el llevado a cabo por Alberts et al.²³⁷ (estudio GOG 104), realizado finalmente en un total de 546 pacientes con EOC avanzado con enfermedad residual < 2 cm a las que se les administró en el mes siguiente a la cirugía 6 ciclos de ciclofosfamida (600 mg/m²) iv + CDDP (100 mg/m²) iv o ip. En el grupo de CDDP ip, la media de supervivencia global fue significativamente mayor (49 frente a 41 meses) y presentó menos toxicidad, pero entre los quimioterápicos de este estudio no estaban los taxanos.

Markman et al.²³⁸ (estudio GOG 114) asignaron al azar a 523 pacientes (finalmente 462) con EOC estadio III de FIGO con poco volumen y compararon un régimen de PTX + CDDP iv 6 ciclos con una combinación experimental de dos ciclos de dosis alta de CBP iv + 6 ciclos de PTX iv + CDDP IP. En el grupo experimental se observaron mayores efectos secundarios (neutropenia, trombocitopenia y toxicidad metabólica y gastrointestinal), pero una supervivencia libre de progresión significativamente mayor (28 frente a 22 meses) y una supervivencia global de significación borderline (63 frente a 52 meses). Ninguno de estos dos estudios dio lugar a la aceptación generalizada del tratamiento quimioterápico IP. Unos años más tarde, tras los resultados de mejora en la supervivencia del estudio de Armstrong et al.⁵ (GOG 172), hicieron que

el NCI emitiera una alerta clínica a favor del tratamiento quimioterápico IP. En este estudio finalmente 415 pacientes con EOC estadio III de FIGO tras CRS óptima fueron aleatorizadas en dos grupos: grupo estándar [PTX (135 mg/m²) iv 6 ciclos trisemanales + CDDP (75 mg/m² el 2º día)] y grupo experimental [PTX (135 mg/m²) iv 6 ciclos trisemanales + CDDP (100 mg/m² el 2º día) IP + PTX (60 mg/m² el 8º día) IP]. A pesar de que sólo el 42% de las pacientes del grupo experimental lograron concluir los 6 ciclos de tratamiento, la media de supervivencia libre de progresión fue superior en este grupo (23.8 frente a 18.3 meses) así como la supervivencia global (65.6 frente a 49.7 meses). El dolor grado 3–4, fatiga (fundamentalmente relacionadas con complicaciones del catéter; infección, obstrucción y fuga) y toxicidad hematológica, gastrointestinal, metabólica y neurológica fue mayor en el grupo experimental. La calidad de vida fue también peor en el grupo experimental antes del 4º ciclo y tras 3–6 semanas de finalizar el tratamiento, pero no al año del tratamiento.

En la revisión traducida de la Cochrane de Jaaback y Johnson²³⁹ sobre el papel de la quimioterapia IP en el tratamiento inicial del EOC primario se concluye que las pacientes que recibieron tratamiento IP tenían menos probabilidades de morir y un intervalo libre de enfermedad significativamente más prolongado.

En un revisión publicada por Landrum et al.²⁴⁰ en 428 pacientes con EOC estadio III con CRS óptima que recibieron tratamiento quimioterápico IP, la supervivencia global fue de 110 meses; mientras que en un estudio reciente realizado por Tewari et al.²⁴¹ la supervivencia mejoró por cada ciclo de quimioterapia IP administrado.

Aunque se ha sugerido que una disminución de la dosis de CDDP IP (75 mg/m²) puede ayudar a disminuir la toxicidad^{242,243}, resultados preliminares del estudio GOG 252 (que añade bevacizumab iv)²⁴⁴ no concluyen que deba ser usada una disminución de la dosis de quimioterapia IP. Los pacientes que son candidatos al régimen CDDP IP + PTX iv/IP deben tener una función renal normal y no manifestar patologías médicas que puedan empeorar con la quimioterapia.

El presentar complicaciones del catéter, náuseas, vómitos, deshidratación o dolor abdominal son algunas de las causas que obligarán a dejar el tratamiento IP²⁴⁵. Como se ha comentado anteriormente, en el estudio GOG172⁵ sólo el 42% de los pacientes del grupo experimental logró finalizar los 6 ciclos de tratamiento por este motivo. Además de una peor calidad de vida durante el primer año, se ha señalado el problema de no poder asegurar una exposición completa de la serosa peritoneal a los quimioterápicos de esta técnica IP, por la formación temprana de adherencias^{246,247}.

1.2.3.2 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTÉRMICA

Para superar estos “problemas” de la quimioterapia IP (toxicidad, problemas relacionados con el catéter de infusión, la aparición de adherencias o la peor calidad de vida en el primer año) manteniendo los efectos beneficiosos de la administración IP, surge la HIPEC, que tiene como objetivo el tratamiento de la enfermedad microscópica en el mismo momento de la intervención quirúrgica, antes de la formación de adherencias, mediante medidas físicas (calor) y químicas (quimioterápicos)⁶. Algunas de las ventajas y desventajas de estos dos tipos de quimioterapia se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Ventajas e inconvenientes de la quimioterapia IP y de la HIPEC²⁴⁸.

	Quimioterapia IP	HIPEC
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> - Permite repetir su administración - Existe evidencia científica de su mejoría en la supervivencia 	<ul style="list-style-type: none"> - Permite una mejor exposición de la cavidad peritoneal a altas dosis de quimioterapia - Permite calentar la quimioterapia a 41°C, y así, alcanzar un mayor efecto citotóxico - Presenta escasa toxicidad grado 3–4
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones relacionadas con el catéter - Con frecuencia no se pueden completar los 6 ciclos - Peor calidad de vida en el primer año de tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la probabilidad de complicaciones en el postoperatorio - Escasos estudios randomizados-controlados.

Un inconveniente teórico de la HIPEC podría ser la corta duración del tratamiento si la comparamos con la instilación IP de quimioterapia (1–2 horas frente a 24 horas)²⁴⁶. Sin embargo, estudios experimentales han señalado que aunque el tiempo de exposición de las células tumorales a altas concentraciones de quimioterápico sea menor, como es lo establecido en la

1. Introducción

HIPEC, es muy efectivo^{24, 25, 249}. Finalmente, la administración IP de algunos agentes, entre los que se encuentra el CDDP y el PTX, pueden causar dolor abdominal severo que es mejor tolerado intraoperatoriamente^{4, 250-253}.

Desde que en 1999, Steller et al²⁵⁴ publicara el primer estudio fase I en 6 pacientes con EOC primario estadio II-III tratadas CRS primaria y HIPEC (con CBP), hasta la actualidad^{10, 11, 15-17, 191, 255-273} se han publicado numerosos trabajos acerca del papel de la HIPEC en el tratamiento de la CP ovárica con un tamaño muestral ≥ 30 (Tabla 7).

Tabla 7. Estudios publicados en la literatura de los distintos tratamientos de la CP ovárica con HIPEC con $n \geq 30$. (pág. siguiente)

Autor y año publicación	Tipo	Situación	N	Quimioterápico	Dosis	Tiempo HIPEC (min)	Temperatura °C
Zanon ²⁵⁵ (2004)	Prospectivo (fase II)	Persistente-recurrente	30	CDDP	100–150 mg/m ²	60	41.5–42.5
Ryu ²⁵⁶ (2004)	Retropectivo	Intervalo-second look	57	CBP//interferón	350 mg/m ² // 5x10 ⁶ IU/m ²	90	43–44
Gori ²⁵⁷ (2005)	Retropectivo	Second look	32	CDDP	100 mg/m ²	60	41–43
Raspagliesi ²⁵⁸ (2006)	Retropectivo	Persistente-recurrente	40	CDDP-mitomomicina C o CDDP-doxorrubicina	25/3.3 mg/m ² o 43/15.25 mg/L	No especificado	42.5
Rufián ¹⁰ (2006)	Retropectivo	Primario-recurrente	33	PTX	60 mg/m ²	60	41–43
Cotte ²⁵⁹ (2007)	Prospectivo	Primario-persistente-recurrente	81	CDDP	20 mg/m ² /L (max 80 mg)	90	44–46 (infusión)
Bae ¹¹ (2007)	Retropectivo	Persistente-second look	96 (67HIPEC)	PTX(22) o CBP(45)	175 mg/m ² o 350 mg/m ²	90	43–44
Di Giorgio ²⁶⁰ (2008)	Prospectivo	Primario-intervalo-second look-recurrente	45	CDDP	75 mg/m ²	60	41–43
Guardiola ²⁶¹ (2009)	Prospectivo	Primario-intervalo	47	CDDP	90 mg/m ²	120	37
Bederer ²⁶² (2009)	Retropectivo	Intervalo-persistente-recurrente	246	CDDP +/- Doxorrubicina o mitomomicina C	No especificado	90	43
Pavlov ²⁶³ (2009)	Retropectivo	Primario-recurrente	56	Doxorrubicina+CDDP	0.1 mg/kg + 15 mg/m ²	120	40
Lim ²⁶⁴ (2009)	Prospectivo	Primario-intervalo	30	CDDP	75 mg/m ²	90	41.5
Roviello ²⁶⁵ (2010)	Prospectivo	Primario-recurrente-intervalo	53	CDDP-mitomomicina C	100 mg/m ² –15 mg/m ²	60	41–43
Pomel ²⁶⁶ (2010)	Prospectivo	Intervalo-second look	31	Oxaliplatino	460 mg/m ²	30	42–44
Frenel ²⁶⁷ (2011)	Prospectivo	Recurrente	31	Oxaliplatino	460 mg/m ²	30	41–43
Parson ²⁶⁸ (2011)	Retropectivo	Primario	51	CBP, mitomomicina C	1000 mg, 30 mg (medianas)	60–120	41–42
Ansalconi ¹¹⁵ (2012)	Prospectivo (fase II)	Primario-recurrente	39	CDDP-PTX (11)	100 mg/m ² –175 mg/m ²	90	41.5
				CDDP-doxorrubicin (26)	100 mg/m ² –35 mg/m ²		
				PTX-doxorrubicina (1)	175 mg/m ² –35 mg/m ²		
				Doxorrubicina (1)	35 mg/m ²		
Ceelen ²⁶⁹ (2012)	Prospectivo (fase II)	Recurrente	42	CDDP u oxaliplatino	100–250mg/m ² o 450 mg/m ²	90 o 30	40.5–41
Fagott ²⁷⁰ (2012)	Caso-control	Recurrente-persistente	30	Oxaliplatino	460 mg/m ²	30	41.5
Glez-Bayon ²⁷¹ (2013)	Retropectivo	Primario-recurrente	42	CDDP+Doxorrubicina	100 mg/m ² + 30 mg/m ²	90	42–44
Cascales-Campos ¹⁶ (2014)	Retropectivo	Primario-intervalo	87 (52HIPEC)	PTX	60 mg/m ²	60	42
Königgrainer ²⁷² (2014)	Retropectivo	Recurrente	90	CDDP	50 mg/m ²	90	42
Spiliotis ²⁷³ (2015)	Prospectivo (fase III)	Recurrente	120 (60HIPEC)	CDDP+PTX (34) o Doxorrubicina + PTX o Mitomomicina C (26)	100 mg/m ² +175 mg/m ² o 35 mg/m ² +175 mg/m ² o 15mg/m ²	60	42.5
Muñoz-Casares ¹⁷ (2016)	Retropectivo	Primario-recurrente	218	PTX	60 mg/m ²	60	41–43

Como se puede observar en la Tabla 7, existe una gran heterogeneidad entre los distintos grupos que tratan de CP de origen ovárica mediante CRS y HIPEC, en aspectos fundamentales como son: el escenario clínico en el que se indica la HIPEC (en el tratamiento primario del EOC, junto a la CRS primaria, seguida de la quimioterapia neoadyuvante, durante la CRS de intervalo o como consolidación, etc. o en el tratamiento del EOC recurrente^{248,274}), la definición de cirugía óptima utilizada (desde 0 hasta 2 cm de residuo tumoral tras la cirugía), el citostático empleado (CBD, CDDP, PTX, mitomicina C, doxorubicina, etc), la dosis del mismo, la temperatura (desde 37 hasta 46 °C) o el tiempo de perfusión (desde 30 hasta 120 min)⁹.

En una revisión sistemática publicada en 2007 por Bijelic et al.²⁷⁵ en la que se incluyeron 14 estudios (7 de los cuales mostraron que los pacientes con una citorreducción completa se asociaron a un beneficio mayor), con pacientes con EOC primario y recurrente tratadas mediante CRS y HIPEC, la media de supervivencia global estuvo en el rango de 22 a 54 meses y la media de la supervivencia libre de enfermedad de 10 a 26 meses. Las tasas de morbilidad significativa asociada con esta combinación de tratamiento fueron bajas, en un rango del 5% a 36% y la mortalidad fue del 3% (rango de 0 al 10%). En otra revisión sistemática llevada a cabo por Chua et al.²⁷⁶ dos años más tarde, en la que se incluyeron 19 estudios (todas observaciones) con pacientes con EOC primario y recurrente tratadas con CRS y HIPEC, la media de supervivencia global estuvo en un rango de 22 a 64 meses y la media de supervivencia libre de enfermedad de 10 a 57 meses. La tasa global de morbilidad severa perioperatoria se situó en el rango de 0 al 40% y la tasa de mortalidad en el de 0 al 10%. En los pacientes en los que se alcanzó una citorreducción óptima, la tasa de supervivencia global a los 5 años osciló en el rango del 12% al 66%.

En las dos revisiones se hace hincapié en la necesidad de realizar estudios controlados y randomizados. Fue en 2015 cuando Spiliotis et al.²⁷³ publicaron el primer estudio controlado y randomizado donde se demostró una mejora en la supervivencia en el tratamiento del EOC recurrente con CRS más HIPEC frente a CRS sola. El estudio incluyó 120 pacientes: 60 tratadas con CRS, HIPEC y quimioterapia y 60 tratadas con CRS y quimioterapia. La media de supervivencia global en el grupo de HIPEC fue de 26.7 frente a 13.4 meses en el grupo que no se trató con HIPEC, y el efecto fue independiente del estadio tumoral inicial (estadio IIIc versus IV de FIGO). En el grupo de pacientes tratados con HIPEC no hubo diferencias en la supervivencia entre pacientes con recurrencias platino-resistentes y platino sensibles (26.6 frente a 26.8 meses) no ocurrió así en el grupo sin HIPEC, donde si hubo una diferencia significativa en la supervivencia entre los pacientes con recaídas platino-sensibles y platino-recurrentes (15.2 frente a 10.2 meses). Además, cuando se realizó una citorreducción completa, la supervivencia

en el grupo tratado con HIPEC fue significativamente mayor comparado con el grupo que no se trató con HIPEC (30.9 versus 16.9 meses). En pacientes con una citorreducción incompleta, la diferencia en la supervivencia fue de 12.1 meses en el grupo tratado con HIPEC versus 6.7 meses en el grupo que no se usó HIPEC.

A finales de 2015, Huo et al.²⁷⁷ publicaron una revisión sistemática y metaanálisis acerca de la HIPEC + CRS en EOC, en la que se analizaron un total de 9 estudios comparativos y 28 estudios de cohortes con nivel de evidencia 3. Se concluyó que la adición de HIPEC a la CRS y a la quimioterapia adyuvante mejora las tasas globales de supervivencia tanto para el EOC primario como para el recurrente frente a la CRS aislada. El metaanálisis de los estudios comparativos muestra como HIPEC + CRS + quimioterapia tiene una supervivencia al primer año significativamente mayor que la CRS + quimioterapia sola. El beneficio de la suma de HIPEC y CRS frente a la CRS aislada continúa observándose en la supervivencia a los 2,3,4,5 y 8 años. Las tasas de morbilidad y mortalidad fueron similares en ambos grupos. Al realizar un análisis combinado de todos los estudios se observó que entre los pacientes con EOC primario la media de supervivencia global a los 1, 3 y 5 años fue de 46.1 meses, 88.2%, 62.7% y 51%. Para los pacientes con EOC recurrente la media de supervivencia global a los 1, 3 y 5 años fue de 34.9 meses, 88.6%, 64.8% y 46.3%. Además se encontró una correlación positiva entre una CRS completa y la supervivencia.

Actualmente existen en todo el mundo 33 estudios abiertos que incluyen HIPEC en el tratamiento de pacientes con EOC avanzado. Los resultados de estos estudios darán una visión más clara acerca de la selección de pacientes, momento óptimo del procedimiento y qué quimioterápicos deben ser usados.

1.3 HIPERTERMIA

1.3.1 HISTORIA DE LA HIPERTERMIA

“Lo que los medicamentos no sanan lo cura el hierro, lo que no cura el hierro, el fuego lo cura; lo que no sana el fuego debe considerarse incurable” (Hipócrates)⁸.

El potencial terapéutico del calor es conocido desde hace más de 5000 años. La primera referencia al uso terapéutico del calor como tratamiento data del siglo 27 a.C. en Egipto, donde se usaba la aplicación directa de cuchillos o palos calientes para tratar el cáncer de mama²⁷⁸. En

la antigua Grecia también se reconocía el valor terapéutico de la elevación moderada de la temperatura como, por ejemplo, ocurre con la fiebre. En el siglo 6 a.C. Parmédides declaró “dame el poder de producir fiebre y curaré todas las enfermedades”²⁷⁹

En el siglo XIX, Bush demostró el beneficio de usar la infección (erisipela) para tratar el cáncer (sarcoma facial)²⁸⁰ y Coley²⁸¹, en 1893, realizó una revisión retrospectiva de 38 casos de pacientes con cáncer avanzado que desarrollaron fiebre alta de forma espontánea o inducida con erisipela. De estos pacientes 31 presentaron una remisión completa de su enfermedad, incluidos 12, que presentaron una respuesta clínica completa. La primera publicación del efecto de la combinación de la radiación con hipertermia fue un estudio alemán fase III publicado en 1910²⁸², en el que 100 pacientes con una variedad de cánceres avanzados fueron tratados con radioterapia y diatermia (una técnica de calor local sobre el tejido corporal mediante corrientes eléctricas), de los cuales 32 presentaron una remisión completa y otros 32 presentaron una mejoría temporal. En 1935 Warren²⁸³ publicó un estudio en el que se trataba a 32 pacientes oncológicos, en estadio terminal de su enfermedad, mediante la combinación de fiebre inducida y radioterapia, mostrándose una mejoría significativa y paliación de 29 de estos 32 pacientes.

1.3.2 EL USO ACTUAL DE LA HIPERTERMIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

A partir de la década de los 70 del pasado siglo se comenzó a observar el efecto beneficioso de combinar la hipertermia con la radioterapia o la quimioterapia para el tratamiento del cáncer.

En lo que respecta a la radioterapia, esta combinación parece ideal; algunos de los mecanismos que parecen estar implicados en la radio-resistencia son la hipoxia, la acidosis o la fase S del ciclo celular, y la hipertermia típicamente mejora la perfusión, que resulta en un mayor oxigenación²⁸⁴, y de esta manera favorece el efecto de la radioterapia al igual que ocurre en la fase S tardía del ciclo celular, que es cuando las células tumorales son más resistentes a la radioterapia pero son más sensibles a la muerte por calor²⁸⁵.

La quimiosensibilización con hipertermia depende del mecanismo de acción particular de cada agente, ya que la magnitud del efecto va desde ninguno, a efectos sinérgicos como el CDDP²⁸⁶. Los mecanismos por los que la hipertermia aumenta la citotoxicidad combinada con la quimioterapia parecen ser múltiples: aumento de la acumulación intracelular del quimioterápico, inhibición de la reparación del ADN, anulación del ciclo celular en fase-S cuando las células

son más sensibles al calor, mayor producción de radicales libres o la reversión de la resistencia a fármacos²⁸⁷. Los fármacos que han demostrado un efecto sinérgico mayor con esta combinación son: CDDP, adriamicina, bleomicina, melfalán, ciclofosfamida, agentes alquilantes (nitrosoureas y mostazas nitrogenadas) y la mitomicina C²⁸⁸. En cuanto al momento y la secuencia, tanto la administración simultánea como la administración de quimioterapia seguida inmediatamente de hipertermia son las dos formas que han demostrado tener los mayores efectos.

Las altas temperaturas que se alcanzan con la ablación térmica, normalmente un rango de 65–85 °C, dan lugar a la muerte celular de manera instantánea. Las temperaturas por encima de 45 °C, mantenidas durante un tiempo suficiente, conducen a la desnaturalización de las proteínas y a la muerte celular típicamente a través de la necrosis. La hipertermia clínica implica temperaturas elevadas entre 39–45 °C, rango de hipertermia moderada en el cual, la muerte de las células tumorales ocurre de una manera longitudinal con una región pico seguida por un declive más pronunciado en la supervivencia celular correlacionada con el aumento de la temperatura hasta 45 °C. El beneficio primario de la hipertermia moderada consiste en el aumento de los efectos antitumorales mediante su combinación con radiación o quimioterapia²⁸⁶.

Los mecanismos por los que esta hipertermia moderada combinada con la quimioterapia intraperitoneal (HIPEC) da lugar a un aumento de la respuesta tumoral a los citostáticos con múltiples⁷. Primero, el efecto antitumoral directo del calor per se. La hipertermia por encima de los 41 °C induce citotoxicidad selectiva en las células tumorales por un mecanismo desconocido, para el que se han propuesto varias teorías: alteración de la reparación del ADN, desnaturalización proteínica e inhibición del metabolismo oxidativo en el microambiente de las células tumorales que conduce a un aumento de la acidez, activación liposomal y aumento de la muerte celular^{8,280}. Segundo, potenciación del efecto citotóxico de algunos quimioterápicos tales como: doxorubicina²⁸⁹, la mitomicina C²⁹⁰, los complejos del platino^{291,292}, melfalán²⁹³ o docetaxel, irinotecán y gemcitabina²⁹⁴. Tercero y último, aumenta la penetración en los tejidos de los agentes quimioterápicos^{247,295,296}.

El efecto selectivo de la hipertermia sobre las células malignas y su habilidad para mejorar la eficacia de los agentes quimioterápicos hacen de la hipertermia un valioso complemento a la quimioterapia IP en el manejo de la CP²⁹⁷.



Figura 6. Ejemplo de administración de HIPEC (combinación de hipertermia moderada con quimioterapia IP de forma simultánea) en nuestro medio.

1.3.3 MÉTODOS DE APLICACIÓN DE LA HIPERTERMIA

Las distintas técnicas de aplicación de la hipertermia son: de cuerpo entero, regional o local.

- Hipertermia de cuerpo entero: se puede lograr mediante varias técnicas que elevan la temperatura del cuerpo hasta los 42 °C, a través del uso de cámaras térmicas o mantas de agua calientes (aire, fluido²⁹⁸ o radiación infrarroja²⁹⁹) usándose para tratar cánceres metastásicos. Los inconvenientes de esta técnica son el estrés sistémico que produce y la limitación a 42 °C debido a la termosensibilidad de tejidos críticos como el cardiaco, el hepático o el cerebral. Por lo tanto, los objetivos de esta técnica son más limitados que las técnicas regionales y están destinados a la activación de fármacos³⁰⁰

o a la mejora de la respuesta inmunológica³⁰¹ más que a la radiosensibilización. Al calentar todo el cuerpo, los mecanismos normales de enfriamiento del cuerpo como la respiración y el enfriamiento de la piel deben ser bloqueados mediante aislamiento térmico del paciente y precalentamiento del circuito de respiración. El paciente suele ser anestesiado o sedado y las condiciones fisiológicas y el equilibrio electrolítico deben ser cuidadosamente controlados durante el tratamiento, que generalmente dura muchas horas, por lo que su uso es limitado.

- Hipertermia regional: incluye varios métodos para elevar la temperatura de un órgano, de una extremidad o de una cavidad corporal;
 - Perfusión hipertérmica aislada de un miembro o un órgano. Se usa para tratar cánceres de una extremidad como el melanoma o el sarcoma o de un órgano como el hígado o el pulmón. Este procedimiento consiste en, tras aislar el órgano o extremidad de la circulación sistémica (por ejemplo, la extremidad mediante un torniquete), realizar una perfusión de la quimioterapia en condiciones de hipertermia mediante circulación extracorpórea³⁰². Se extrae la sangre del paciente, se calienta y se bombea (por perfusión extracorpórea) de regreso a la extremidad u órgano junto con la quimioterapia. Este procedimiento permite administrar una alta concentración de quimioterapia a la extremidad u órgano diana mientras se minimiza la toxicidad sistémica.
 - Perfusión hipertérmica de una cavidad corporal como puede ser la peritoneal. En este caso se trata de la **HIPEC**, que permite —como hemos comentado anteriormente— administrar la quimioterapia en condiciones de hipertermia en la cavidad peritoneal tras la CRS mediante una máquina de perfusión. Se utiliza para el tratamiento de distintos cánceres localizados en la cavidad peritoneal, obteniendo altas concentraciones del citostático con escasos efectos sistémicos.
 - Hipertermia regional profunda: se usa para tratar cáncer como el de cérvix o el de vejiga y consiste en el uso de radiación electromagnética (como las microondas o la radiofrecuencia) en el rango de 8–140 MHz. Este método aprovecha las longitudes de onda que son largas en comparación con las dimensiones del cuerpo y por lo tanto, consigue una energía de depósito más profunda y sobre una región considerable.
- Hipertermia local: en la cual el calor se aplica a un área pequeña (generalmente el tumor) sin dañar el tejido circundante. Existen diferentes técnicas para aplicar esta

hipertermia local: microondas, radiofrecuencia, ultrasonidos, o hipertermia magnética. Dependiendo de la localización del tumor, existen varios métodos de hipertermia local: *la superficial*, para tumores que están en la piel o hasta 3 cm de profundidad (generalmente este tipo de hipertermia se aplica mediante una guía de microondas y en Europa la frecuencia de banda aprobada es de 430 a 434 MHz³⁰³); *la endocavitaria*, para tumores que se encuentran en una cavidad corporal, como el recto o el esófago, y se realiza mediante sondas que producen calor; finalmente, *la intersticial*, mediante la implantación intersticial de fuentes calentables en el cuerpo o más recientemente mediante nanofluidos paramagnéticos inyectables, para tratar tumores que se encuentran en lugares profundos del cuerpo como el cerebro o la próstata^{304, 305}. La ablación por radiofrecuencia es otro tipo de hipertermia intersticial basada en ondas de radio y que se usa en tumores hepáticos³⁰⁶.

1.4 TAXANOS

1.4.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Los taxanos son agentes antimetabólicos que actúan por diferentes mecanismos^{307, 308}.

- Acción antimicrotubular: estimulan el ensamblaje de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina (β -tubulina) y estabilizan los microtúbulos impidiendo la despolimerización³⁰⁹ (Figura 7). Esta estabilidad da lugar a la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red microtubular, que es esencial para la interfase vital y las funciones mitóticas de las células.

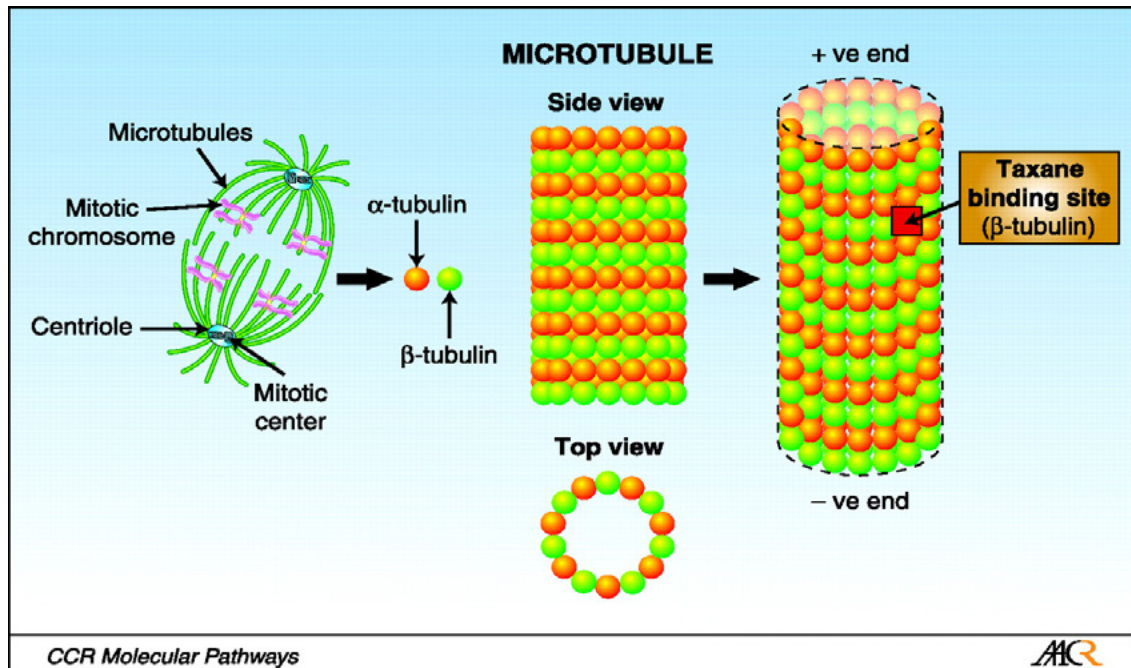


Figura 7. Estructura y función de los microtubulos y su relación con los taxanos³¹⁰

Además el PTX induce la formación de grupos anormales o haces de microtúbulos durante el ciclo celular y de ásteres múltiples de microtúbulos durante la mitosis. Las células tumorales detenidas en mitosis con los agentes estabilizadores de microtúbulos poseen cromosomas anormalmente orientados y husos multipolares. Cuando la concentración intracelular del quimioterápico disminuye, las células entran de nuevo en el ciclo celular, pero desarrollan múltiples núcleos lobulados con poros nucleares anormalmente ordenados y esta interrupción del equilibrio normal lleva a la muerte celular³¹¹.

- Inducción a la apoptosis: estimulan la fosforilación de bcl-2 (proteína que forma parte del mecanismo de la apoptosis en muchas células cancerígenas y que inhibe la apoptosis cuando está sobreexpresada)^{307,308} mediante la activación de la quinasa Raf-1³¹². La fosforilación de bcl-2 disminuye su efecto antiapoptótico y de esta forma lleva a la muerte celular programada.

- A dosis micromolares, además de la detención de la mitosis, los taxanos ejercen otros efectos, que se producen casi inmediatamente tras su administración, a través de un mecanismo que se disocia de estabilización de los microtúbulos y el bloqueo mitótico. Promueven la síntesis y liberación de citoquinas³¹³⁻³¹⁵ e inducen genes de “respuesta inmediata”, incluyendo aquéllos que codifican los genes supresores de tumores³¹⁶. Entre los genes inducidos por PTX se encuen-

1. Introducción

tran el TNF- α ^{314, 317}, la IL-1³¹³ y la IL-8³¹⁵, que participan en la apoptosis y la inflamación y la COX-2, que cataliza la formación de prostaglandinas. La inducción de citoquinas y la COX-2 parecen ser relevantes para la farmacología de PTX, ya que pueden modular la inflamación y la apoptosis³¹⁶.

Yeung et al.³⁰ demostraron en un estudio que no siempre el bloqueo de la mitosis producido por el PTX tiene que acabar en apoptosis, ya que las células de cáncer de mama MCF-7 tratadas con varias concentraciones de PTX fueron parcialmente bloqueadas en la fase G2/M, pero no se convirtieron en apoptóticas y concluyeron que el PTX a concentraciones nanomolares (0.005–0.05 μ M) da lugar al bloqueo de la mitosis inhibiendo la proliferación celular e induciendo la apoptosis. No obstante, a concentraciones micromolares (5–50 μ M) da lugar a un bloqueo de la fase S inhibiendo la proliferación celular e induciendo necrosis.

A concentraciones nanomolares, que se consigue en la clínica con la administración sistémica de la dosis estándar de quimioterápico, se observa la paralización de la mitosis y la fosforilación de bcl-2 con el consiguiente efecto apoptótico. Las acciones observadas a concentraciones altas, es decir, micromolares, tales como la activación de genes de expresión o la activación de la secuencia tirosinquinasa, no se pueden obtener con la administración sistémica de estos quimioterápicos, pero sí podrían observarse en su administración IP, donde se alcanzan altas concentraciones de quimioterápico.

Actualmente los dos taxanos disponibles en la práctica clínica son el PTX y el DTX. El primero se encontró en 1971 como constituyente citotóxico del extracto de la corteza del tejo del pacífico “*Taxus brevifolia*”, un árbol de hoja caduca del noroeste del pacífico en Norte América. En 1986 se encontró el DTX como preparado semi-sintético a partir de un precursor no citotóxico, extraído de las espinas del tejo europeo “*Taxus baccata*”²⁷.

Los taxanos son teóricamente agentes apropiados para su uso en la quimioterapia IP, no sólo por su gran eficacia observada en el tratamiento sistémico del EOC primario y recurrente, sino también debido a su favorable farmacocinética tras su administración IP debido a su alto peso molecular (el PTX 853.9 Da y el DTX 861.9 Da (Tabla 8)³¹⁸), a su metabolismo hepático (el PTX se metaboliza en el hígado humano por las enzimas del citocromo P450 [CYP]; CYP2C8 metaboliza el PTX a 6 α -hidroxi-paclitaxel [6 α -OHP] y el CYP3A4 a p-3'-hidroxi-paclitaxel [C3'-OHP])³¹⁹ y a su excreción fundamentalmente biliar (heces), ya que sólo entre un 5 y un 10% se excreta a nivel renal³²⁰. Esta es la razón por la que es posible esperar altas concentraciones del quimioterápico a nivel peritoneal y no sistémico tras su administración IP.

Tabla 8. Peso molecular y tasas de área bajo la curva de exposición en el fluido peritoneal y plasmático de los distintos agentes quimioterápicos usados en la administración IP³¹⁸.

AGENTE QUIMIOTERÁPICO	PESO MOLECULAR (Da)	AUC FLUIDO IP/ PLAMA
5-fluorouracilo	130.08	250
Carboplatino	371.25	10
Cisplatino	300.1	7.8
Docetaxel	861.9	552
Doxorrubicina	579.99	230
Etopósido	588.58	65
Floxuridina	246.2	75
Gemcitabina	299.5	500
Irinotecán	677,19	N/A
Melfalán	305.2	93
Mitomomicina C	334.3	23,5
Mitoxantrona	517.41	115–255
Oxaliplatino	397.3	16
Paclitaxel	853.9	1000
Pemetrexed	597.49	40.8

Debido a su alto peso molecular y a un componente hidrófilo, el PTX atraviesa muy lentamente la membrana peritoneo-plasmática, dando lugar a una elevada exposición a la superficie peritoneal (Figura 7)⁷.

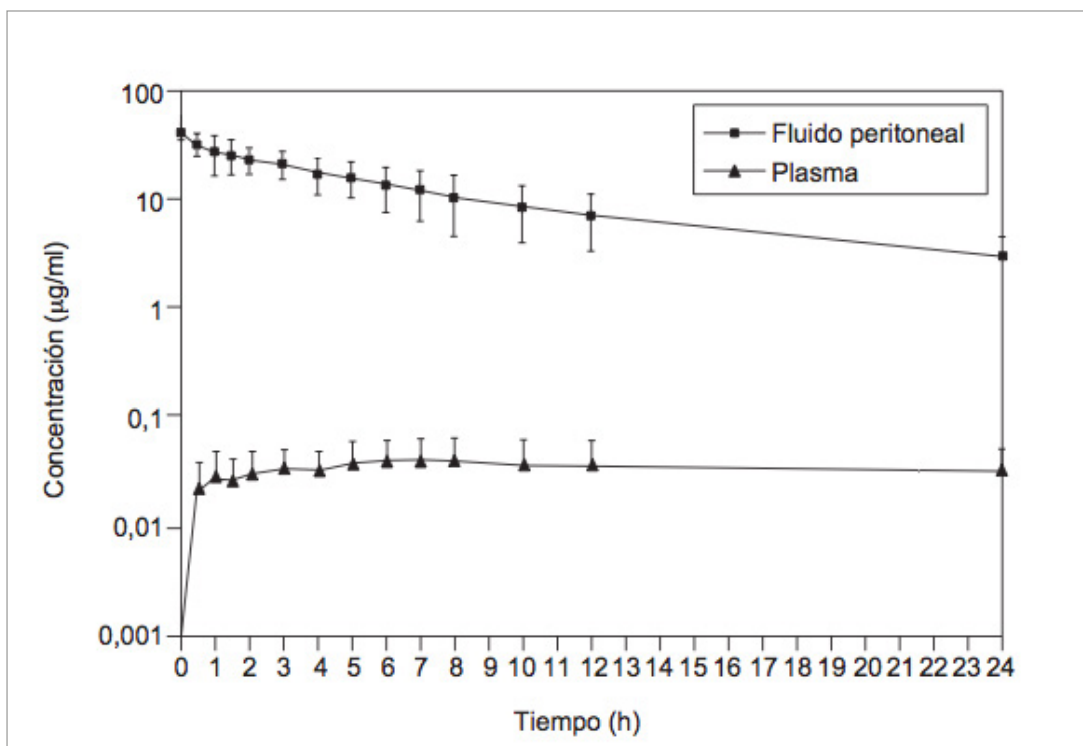


Figura 7. Estudio farmacocinético (concentración frente a tiempo) para el PTX IP⁷.

1.4.2 FARMACOCINÉTICA DURANTE SU ADMINISTRACIÓN INTRA-PERITONEAL

La teoría acerca de un aumento de la eficacia de los taxanos en su administración IP se apoya, por un lado en distintos estudios clínicos²⁰⁻²³ en los que la respuesta a los taxanos parece probada que es dosis-dependiente y, por otro lado, en estudios experimentales^{24,25} que han demostrado que el corto tiempo de exposición de las células tumorales a altas concentraciones de taxanos durante la HIPEC es suficiente para inducir en éstas la detención del crecimiento celular y la muerte celular por necrosis.

Distintos estudios clínicos y en animales han demostrado una farmacocinética favorables de los taxanos durante su administración IP y HIPEC (Tabla 9)²⁷.

Tabla 9. Farmacocinética de los taxanos durante su administración intraperitoneal y HIPEC²⁷. (pág. siguiente)

Autor	Estudio	Tipo QT	Dosis	$C_{\max, i.p}$ (μM) ^{a)}	$C_{\max, i.p} / C_{\max, plasma}$ ^{a)}	$AUC_{i.p} / AUC_{plasma}$ ^{a)}
PACLITAXEL						
Markman et al ²⁵⁰	Ensayo clínico	I.P	25–175 mg/m ² /3–4 sem	226 ^{b)}	≈ 1000	996
Francis et al ²⁵¹	Ensayo clínico	I.P	20–75 mg/m ² /sem	50–1273 ^{c)}		
Fushida et al ²⁵²	Ensayo clínico	I.P	120–180 mg			550–2000
Hofstra et al ²⁵³	Ensayo clínico	I.P	75 mg/m ² D1+8/4 sem			1350
Mohamed et al ³²¹	Ensayo clínico	I.P	20 mg/m ² /D1-5	≈ 45	≈ 800	
Mohamed et al ³²²	Modelo animal	I.P	40 mg/m ²	≈ 70		191–391 ^{d)}
Mohamed et al ³²³	Modelo animal	I.P	15 mg/m ²			2301
DOCETAXEL						
Fushida et al ³²⁴	Ensayo clínico	I.P	45 mg/m ²	46		515
de Bree et al ³²⁵	Ensayo clínico	HI-PEC	75 mg/m ²	12	45	207
Morgan et al ³²⁶	Ensayo clínico	I.P	40–156 mg/m ² /3 sem	20–80	≈ 120–200	152 y 181
Mohamed et al ³²⁷	Modelo animal	I.P	80 mg/m ²	139		163–227 ^{d)}
Marchetti et al ³²⁸	Modelo animal	I.P	15 y 150 mg/kg	≈ 120 y 1200		976 y 3004
Shimada et al ³²⁹	Modelo animal	I.P	8 mg/kg	≈ 12	≈ 100	- ^{e)}

TIPO QT: Tipo de quimioterapia, $C_{\max, i.p}$: Concentración máxima intraperitoneal, $C_{\max, i.p} / C_{\max, plasma}$: Concentración máxima intraperitoneal / Concentración máxima en plasma, $AUC_{i.p} / AUC_{plasma}$: Área bajo la curva intraperitoneal / Área bajo la curva en plasma. D: día. ^{a)}= principales valores, ^{b)}= para 125–175 mg/m², ^{c)}= rango, no principales valores, ^{d)}= Dependiendo de la solución transportadora, ^{e)}= El ratio de 14 reportado no es representativo porque las medidas se acabaron después de 8 horas, cuando todavía el 50% del DTX administrado de forma IP estaba en la cavidad abdominal.

1. Introducción

Los niveles máximos de quimioterápico tras su administración IP se encuentra en rango micromolar en lugar de en el nanomolar obtenido tras su administración sistémica^{250, 251, 321, 322, 324-329}, permitiendo que los niveles citotóxicos del quimioterápico se mantengan generalmente en la cavidad peritoneal durante varios días^{251, 325, 326}.

Las ventajas de la exposición IP al quimioterápico se expresa mejor por el coeficiente de concentración máxima y por el AUC de concentración–duración del quimioterápico desde la cavidad abdominal a la sangre periférica, que para los taxanos es de un rango promedio de entre 150 y 3000^{250, 252, 253, 322-328}. Posiblemente la explicación de este rango tan grande encontrado en los distintos estudios se deba a factores como los distintos modelos animales, las distintas técnicas no estandarizadas, la variación en la dosis, los distintos vehículos surfactantes, el tipo y volumen de la solución portadora, la frecuencia del tratamiento, la distinta población de pacientes y el método de medición de la concentración del quimioterápico. A pesar de estas variaciones, en todos los estudios el ratio es mucho mayor que en la administración IP de otros quimioterápicos, que son frecuentemente usados en el cáncer de ovario como el CDDP o el CBP. Para estos compuestos platinos, el ratio que se ha calculado se sitúa entre 5 y 20³³⁰.

Además, se ha demostrado que la administración iv sincrónica de otros quimioterápicos como ciclofosfamida o CBP no influye en la farmacocinética del PTX administrado de forma IP²⁵³.

Para la farmacocinética de los taxanos parece ser muy importante el tipo de vehículo surfactante. Los taxanos necesitan la ayuda de estos vehículos para superar su baja solubilidad. Tradicionalmente el vehículo surfactante del PTX ha sido el 4.2 % cremophor EL mientras que para el DTX ha sido el 1.5% polisorbate 80. En un modelo de rata, la tasa de absorción de los taxanos tras su administración IP estuvo fuertemente influenciada por la concentración del vehículo surfactante usado³³¹. El AUC con PTX fue 3 veces superior en comparación con el DTX cuando se usaron los vehículos convencionales; sin embargo, cuando el DTX fue disuelto en 4.2 % cremophor EL o 7.5% polisorbate 80, los ratios de área bajo la curva fueron similares a los obtenidos con PTX.

Un estudio experimental publicado en 2002³³² confirma la importancia del vehículo surfactante y demuestra que el cremophor EL es en gran parte el responsable de las ventajas farmacodinámicas de la administración IP en lo que respecta a la administración iv del PTX. A altas concentraciones locales, el PTX es atrapado en las micelas del cremophor EL, permitiendo prolongar su actividad IP³³³.

Otro factor que parece influir en la exposición de la superficie peritoneal tras la administración IP de los taxanos es el tipo de solución portadora. En comparación con la solución de

bajo peso molecular como el ringer lactato, la solución salina y la dextrosa de la diálisis peritoneal (soluciones con compuestos de alto peso molecular) son absorbidas más lentamente desde la cavidad peritoneal y pueden conservar niveles altos de quimioterápico dentro de la cavidad peritoneal durante periodos de tiempo largos. Este comportamiento puede ser de mayor importancia para los taxanos, quimioterápicos que han demostrado un aclaramiento peritoneal muy lento. En animales y en estudios clínicos^{321, 322, 327}, la combinación de un incremento de la exposición peritoneal con una exposición sistémica limitada del quimioterápico se consiguió usando como solución portadora para el PTX y para el DTX 6% hetalmidon en lugar de dextrosa al 1.5% (solución para diálisis peritoneal).

Además de conseguir una alta concentración del quimioterápico tras su administración IP durante un largo periodo de tiempo, es importante obtener una alta concentración del mismo sobre el tejido diana. En estudios con animales se midieron altas concentraciones de taxanos en nódulos tumorales peritoneales y en células libres de tumor tras su administración intraperitoneal^{322, 327-329, 334-336}.

1.4.3 COMBINACIÓN CON LA HIPERTERMIA.

En una actualización publicada por Sugarbaker²⁶ (Tabla 10) se revisan las propiedades farmacocinéticas y las características clínicas de los principales quimioterápicos usados en administración IP perioperatoria (HIPEC y EPIC).

1. Introducción

Drug	Type	Molecular weight	AUC ratio	Dose	Carrier solution	Incompatibility in solution	Heat synergy	Heat stability	Stability in solution at room temperature	Depth of penetration	Unusual local toxicity	Metabolism
Doxorubicin	Antitumor Antibiotic	579.99	230	15 mg/m ²	1.5% dextrose dialysis solution	Heparin Fluorouracil	Yes	42.0	7 days	4-6 cell layers	Peritoneal sclerosis, abdominal pain with instillation	Hepatic metabolism with biliary excretion: 40%-50% Renal: 4%-5%
Melphalan	Alkylator	305.2	93	70 mg/m ²	0.9% sodium chloride	N/A	Marked	42.0	2 hours	N/A	N/A	Primarily non-renal
Mitomycin C	Antitumor Antibiotic	334.3	23.5	35 mg/m ²	1.5% dextrose dialysis solution	Bleomycin	Yes	42.5	58 ± 10 minutes in perfusate	2,000 μ	Bowel perforation, anastomotic dehiscence	25% first pass. Urine excretion: 10%-30%
Cisplatin	Alkylator	300.1	7.8	90 mg/m ²	0.9% sodium chloride	N/A	Yes	41.5	20 hours	1-3 mm	N/A	Nonenzymatic conversion, renal excretion
Gemcitabine	Pyrimidine antagonist	299.5	500	1,000 mg/m ²	0.9% sodium chloride	N/A	At 48 hours	42.5	Stable	N/A	N/A	Intracellular metabolism, renal excretion
Mitoxantrone	Antitumor Antibiotic	517.41	115-255	28 mg/m ²	0.9% sodium chloride, lactated Ringer's solution	Heparin	Yes	43.0	7 days undiluted	5-6 cellular layers	Abdominal pain, adhesion formation	Excretion: urine and feces
Oxaliplatin	Alkylator	397.3	16	460 mg/m ²	5% dextrose	Aluminum alkaline or NaCl solutions	Yes	46.0	6 hours	1-2 mm	N/A	Nonenzymatic biotransformation. Eliminated renal 54% and fecal 2%
Etoposide	Antitumor Antibiotic	588.58	65	25-350 mg/m ²	5% dextrose	Plastic devices, acrylic, antibiotics	Yes	42.0	24-96 hours	N/A	N/A	Hepatic metabolism, elimination renal 44%-60%, fecal 16%, bile 6%
Irinotecan	Antitumor Antibiotic	677.19	N/A				No	44.0	12 hours	N/A	N/A	Hepatic biotransformation SN-38, renal excretion 11%-20%
Paclitaxel	Antimitotic	853.9	1,000	120-180 mg total dose	1.5% dextrose dialysis solution, 6% hetastarch	Plastic containers and tubes	No	42.5	27 hours	>80 cell layers	May leach carcinogen from soft plastic	Hepatic biotransformation. Excretion: renal 16% and bile 14%
Docetaxel	Antimitotic	861.9	552	45 mg/m ²	0.9% sodium chloride	Plastic containers and tubes	No	N/A	Use within 4 hours	N/A	May leach carcinogen from soft plastic	Excretion: fecal 75% and renal 6%
5-Fluorouracil	Anti-metabolite	130.08	250	650 mg/m ² × 5 days	0.9% sodium chloride, Icodextrin, 1.5% dextrose	Daunorubicin, doxorubicin, idaurubicin, cisplatin, icytarabine, diazepam	Minimal	43.0		0.2 mm	Increased with prior radiation therapy	Hepatic degradation 90%, renal 7%-20%
Floxuridine (FUDR)	Anti-metabolite	246.2	75	500 mg/m ² twice daily × 3 days	0.9% sodium chloride	N/A	Minimal	43.0	7 days	N/A	Chemical peritonitis	Hepatic degradation 100%
Carboplatin	Alkylator	371.25	10		0.9% sodium chloride	N/A	Yes	41.5	N/A	0.5 mm	N/A	Renal clearance 67%

Doses are given for use as a single agent.

N/A = information not available

Tabla 10. Quimioterápicos usados en la quimioterapia IP perioperatoria²⁶.

Como se puede observar en la Tabla 10, en la mayoría de los quimioterápicos, su combinación con HIPERTERMIA mejora su actividad citotóxica; sin embargo, en los taxanos DTX y PTX esta sinergia parece no ocurrir.

Se han obtenido resultados contradictorios con respecto a la interacción del calor con los taxanos, a pesar de que éstos son estables al calor y que la hipertermia parece aumentar el acúmulo intracelular de estos quimioterápicos. La síntesis de las proteínas de choque-térmico puede estar inhibida por estos agentes quimioterápicos, por lo que es posible que se produzca una modificación estructural del huso mitótico en condiciones de hipertermia, alterando la sensibilidad de los microtúbulos del huso a los agentes antitubulina. Sin embargo, este comportamiento sugiere que la citotoxicidad de los taxanos puede inhibirse, en lugar de incrementarse con las altas temperaturas^{294, 337, 338}.

Las conclusiones de estudios *in vitro* e *in vivo* han sido inconsistentes (Tabla 11)²⁷, debido a que en los estudios *in vitro* se usaron distintas líneas celulares. Es importante el hecho de que en muchos de los estudios *in vitro* la concentración del quimioterápico (entre 5 nM y 1 µM), la duración de la exposición al quimioterápico (entre 4 y 24 h) y la duración de la exposición a la hipertermia (entre 30 y 60 min) se parecía más a las condiciones de quimioterapia sistémica con un periodo de calentamiento externo de la zona a tratar. Sólo en dos estudios *in vitro* se imitaron las condiciones de HIPEC^{24, 25}.

Tabla 11. Estudios experimentales del impacto de la hipertermia en la actividad de los taxanos²⁷. (pág. siguiente)

Estudio	In vitro/ In vivo	Concentración/ dosis	Temperatura (°C)	Duración hipertermia (min)	Tipo de células	Mejora hipertérmica?
PACLITAXEL						
Knox et al ³³⁹	In vitro	1 µM	42	30	Linfocitos T citotóxicos humanos	No
Rietbroek et al ³³⁷	In vitro	≤ 12 µM	41.8	60	Células tumorales gliales de rata (L-929)	No
Rietbroek et al ³³⁷	In vitro	≤ 10 µM	43	60	Células de cáncer escamoso de pulmón humano (SW1573) y células de rabdomiosarcoma murinos (R1)	No
Leal et al ³³⁸	In vitro	5 – 100 µM	43	60	Células de adenocarcinoma de mama humano (MCF-7)	No
van Bree et al ³⁴⁰	In vitro	100 nM	41	60	Células de cáncer colorectal humano	No
Othman et al ³⁴¹	In vitro	10 µM	43	60	Células de cáncer de mama murino (FM3A)	Sí
Michalakis et al ²⁵	In vitro	10 – 20 µM	41.5 y 43	120	Células de carcinoma de cérvix humano (HeLa)	No
Michalakis et al ²⁴	In vitro	10 – 20 µM	41.5 y 43	120	Células de adenocarcinoma de mama (MCF-7) y de ovario (SKOV-3)	Sí
Sharma et al ³⁴²	In vivo	8 mg/kg	43	60	Células de melanoma murino (B16F10)	Sí
Cividalli et al ^{343, 344}	In vivo	30 y 45 mg/kg	43	60	Células de adenocarcinoma de mama murino (CH3-TIF)	Sí
Mohamed et al ²⁹⁴	In vivo	75 y 150 mg/m ²	41.5	30	Células de fibrosarcoma murino (FSa-II)	No
DOCETAXEL						
Rietbroek et al ³³⁷	In vitro	1.2 µM	41.8	60	Células tumorales gliales de rata (L-929)	No
Dumontet et al ³⁴⁵	In vitro	50 nM	43	60	Línea celular (K562) de leucemia mielógena crónica humana y células de carcinoma uterino humano (MESSA)	No
Mohamed et al ²⁹⁴	In vivo	175 y 350 mg/m ²	41.5	30	Células de fibrosarcoma murino (FSa-II)	Sí
Mohamed et al ³⁴⁶	In vivo	350 mg/m ²	41.5 y 43.5	30 y 90	Células de fibrosarcoma murino (FSa-II)	Sólo para 90 min

Un estudio *in vivo*²⁹⁴ y cuatro estudios *in vitro*³³⁷⁻³⁴⁰ demostraron la falta de mejoría térmica para las dosis convencionales de PTX. Los resultados de dos estudios *in vitro*^{337,338} indicaron que la hipertermia incluso puede causar un efecto perjudicial al inhibir los efectos que el PTX tiene sobre el ciclo celular y la citotoxicidad, a pesar de producir concentraciones más altas del fármaco en células sometidas a altas temperaturas.

Michalakakis et al.^{24,25} investigaron el efecto de altas concentraciones locales de PTX en combinación con hipertermia en varias líneas celulares. En estos estudios *in vitro*, el efecto citotóxico de las concentraciones de PTX (entre 10 y 20 μM) se examinó en condiciones de hipertermia (entre 41 y 43 °C) durante 2 horas, es decir, en condiciones similares a HIPEC. La citotoxicidad del PTX se vio aumentada sólo en células de cáncer de mama humanas (MCF-7) a 43 °C. Una moderada mejoría térmica se observó para células de adenocarcinoma de ovario humano (SKOV-3) sólo cuando se expusieron a 20 μM de PTX a 43 °C, mientras que no se encontró mejoría térmica para la línea de células de cérvix humano (HeLa). En general, la actividad antiproliferativa del PTX no decreció cuando se combinó con hipertermia. Además, la hipertermia no influyó en la necrosis tardía o en la apoptosis, pero sí incrementó la necrosis inmediata debida al PTX.

Por otro lado, tres estudios *in vivo*³⁴²⁻³⁴⁴ mostraron un aumento de la citotoxicidad del PTX a 43 °C, cuando se aumentaron las concentraciones locales de PTX.

En ocasiones los resultados *in vivo* e *in vitro* difieren en factores como la fisiología del tumor, la microcirculación, el pH o la hipoxia, que juegan un papel fundamental en las distintas líneas celulares y los distintos protocolos de hipertermia confunden aún más la interpretación de los resultados. Comparando estos estudios, parece que la hipertermia puede tener un efecto adverso en la citotoxicidad del PTX cuando está a bajas concentraciones locales. Sin embargo, parece que altas concentraciones locales de taxanos y prolongados periodos de hipertermia se asocian con mejorías térmicas. Esto va acorde con lo observado con otros quimioterápicos. Los principales investigadores en este tema han establecido que la concentración del quimioterápico en la diana debe ser alta para conseguir una mejoría térmica suficiente^{347,348} y con la HIPEC se consiguen estas condiciones. La justificación de la combinación de los taxanos con la hipertermia se basa en los resultados obtenidos del efecto de la hipertermia leve-moderada en la desorganización del sistema de microtúbulos, ya que los taxanos, como se ha comentado anteriormente, son agentes estabilizadores de microtúbulos. Así, un objetivo común del daño citotóxico está involucrado.

Las condiciones de trabajo y las publicaciones de los autores (entre los que se encuentra nuestro grupo) que usan los taxanos en la práctica clínica durante la HIPEC para el tratamiento de CP ovárica se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12. Estudios publicados en la literatura en los que se utilizaron taxanos durante la HIPEC.

Autor y año publicación	Situación	N	Quimioterápico	Dosis	Tiempo HIPEC (min)	Temperatura °C
de Bree ³⁴⁹ (2003)	Persistente-recurrente	19	DTX	75 mg/m ²	120	41-43
Rufián ¹⁰ (2006)	Primario-recurrente	33	PTX	60 mg/m ²	60	41-43
Bae ¹¹ (2007)	Persistente-second look	96 (67H)	PTX (22) o CBP (45)	175 mg/m ² o 350 mg/m ²	90	43-44
de Bree ¹² (2008)	Primario-recurrente	13	PTX	175 mg/m ²	120	41-43
Muñoz-Casares ¹³ (2009)	Recurrente	26 (14H)	PTX	60 mg/m ²	60	41-43
Kim ¹⁴ (2010)	Second look	43 (19H)	PTX	175 mg/m ²	90	43-44
Ansaloni ¹⁵ (2012)	Primario-recurrente	39	CDDP-PTX (11)	100 mg/m ² -175 mg/m ²	90	41.5
			CDDP-doxorrubicin (26)	100 mg/m ² -35 mg/m ²		
			PTX-doxorrubicina (1)	175 mg/m ² -35 mg/m ²		
			Doxorrubicina (1)	35 mg/m ²		
Cascales-Campos ¹⁶ (2014)	Primario-intervalo	87 (52H)	PTX	60 mg/m ²	60	42
Spiliotis ²⁷³ (2015)	Recurrente	120 (60H)	CDDP+PTX (34) o Doxorrubicina + PTX o Mitomicina C (26)	100 mg/m ² +175 mg/m ² o 35 mg/m ² +175 mg/m ² o 15 mg/m ²	60	42.5
Muñoz-Casares ¹⁷ (2016)	Primario-recurrente	218	PTX	60 mg/m ²	60	41-43

H: HIPEC

2. Hipótesis

Nuestro grupo, referencia a nivel nacional en el tratamiento de la CP de ovario, lleva realizando la técnica establecida por P-H Sugarbaker¹²⁵ de CRS con procedimientos de peritonectomía + HIPEC con PTX desde el año 1997¹⁰. En sus inicios, en ocasiones, no era posible utilizar la máquina de perfusión que permitía alcanzar la hipertermia, y la quimioterapia IP se administraba en condiciones de normotermia, observando en el seguimiento cómo estas pacientes alcanzaban cifras similares de supervivencia. Esto, sumado a los resultados contradictorios obtenidos con respecto a la interacción del calor con los taxanos^{26, 27}, hizo que planteáramos nuestro estudio.

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO: la acción del PTX administrado de forma IP tras CRS en pacientes con carcinomatosis peritoneal de ovario es similar tanto en condiciones de normotermia como de hipertermia, en parámetros de actividad antitumoral, farmacocinética, morbi-mortalidad y supervivencia.

3. Objetivos

OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar el efecto antineoplásico (respuesta patológica) de la administración de de PTX IP intraoperatorio en condiciones de hipertermia versus normotermia tras la cirugía radical–peritonectomía en la CP de origen ovárico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar comparativamente la muerte celular [necrosis y apoptosis (caspasa-3)] tras la administración de PTX IP intraoperatorio en pacientes con CP ovárica en condiciones de hipertermia y de normotermia.

1. Evaluar el efecto sobre la expresión de marcadores de proliferación (ki-67 y PCNA) y de proteínas reguladoras del ciclo celular (p53, p21 y p27) de la administración de PTX IP intraoperatorio en ambos grupos.
2. Evaluar la farmacocinética (concentración plasmática, sérica y tisular) de PTX tras su administración IP intraoperatoria en condiciones de hipertermia y de normotermia.
3. Analizar morbilidad y mortalidad postoperatoria de las pacientes incluidas en los dos grupos de tratamiento.
4. Analizar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes incluidas en ambos grupos.

4. Pacientes y método

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico fase II, unicéntrico, randomizado, prospectivo, simple ciego, realizado en la Unidad de Cirugía Oncológica y Pancreática del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, España, en el que se pretende analizar el efecto que ejerce la hipertermia en la administración por vía IP intraoperatoria del quimioterápico PTX en la respuesta patológica, la muerte celular [necrosis y apoptosis (caspasa-3)], la proliferación celular (ki-67 y PCNA), las proteínas reguladoras del ciclo celular (p53, p21 y p27), en su farmacocinética, en la morbi-mortalidad postoperatoria, en la supervivencia global y en el intervalo libre de enfermedad en pacientes con CP epitelial ovárica primaria o recurrente, tras ser intervenidas con procedimientos de cirugía radical-peritonectomía y obtener una citorreducción óptima [no residuo tumoral macroscópico (CC-0) o residuo tumoral macroscópico < 0.25 cm (CC-1)].

4.2 PACIENTES

4.2.1 POBLACIÓN EN ESTUDIO

Pacientes diagnosticadas de CP de ovario (estadio IIIb-IIIc de FIGO) primario o recurrente.

4.2.2 DESCRIPCIÓN DE GRUPOS DE TRATAMIENTO

Las pacientes fueron randomizadas en dos grupos de estudio que se diferenciaron en el tratamiento quimioterápico IP intraoperatorio que se aplicó durante 1 h con técnica de coliseo abierta, tras ser sometidas a cirugía radical-peritonectomía:

- Grupo-N (grupo control): PTX IP (60 mg/m²/2 litros de solución de dextrosa al 1.5%) en condiciones de normotermia (36–37 °C).
- Grupo-H (grupo experimental): PTX IP (60 mg/m²/2 litros de solución de dextrosa al 1.5%) en condiciones de hipertermia (41–42 °C).

4.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Edad > 18 años < 75 años.
2. Mujeres diagnosticadas de CP epitelial ovárica primaria o recurrente (estadio II-Ib-IIIc de FIGO)
3. ECOG Performance Status³⁵⁰ ≤ 2.
4. Si la paciente recibe quimioterapia neoadyuvante la respuesta debe ser completa o parcial.
5. Consentimiento informado debidamente cumplimentado.
6. Sometidas a una citorreducción óptima CC-0 o CC-1.

4.2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. No cumplimiento de los criterios de inclusión.
2. Presencia de metástasis a distancia o estadio IV de FIGO (hígado, pulmón, huesos, etc.).
3. Presencia de criterios de irsecabilidad.
4. Coexistencia de otra enfermedad neoplásica maligna.
5. Función hepática, renal o cardiovascular alteradas.
6. Intolerancia al tratamiento.
7. Rechazo a participar en el estudio.
8. Mujeres en periodo gestacional o lactantes.

4.2.5 CRITERIOS DE FINALIZACIÓN Y RETIRADA DEL ESTUDIO

Se considerará que un sujeto ha finalizado el estudio cuando realiza la última visita de seguimiento prevista.

Se calificará como “retirada” del estudio la de todo sujeto que no siga el procedimiento del estudio, no haya realizado seguimiento o del que no se disponga de más información desde la fecha de retirada o del último contacto.

Se analizarán los motivos de la retirada con un total avenimiento a los principios de Bioética, en cuanto a garantía de los derechos de las pacientes y decisión autónoma e informada.

Las pacientes pueden retirarse en cualquier momento a lo largo de todo el estudio, por el motivo que sea y sin que ello perjudique el tratamiento médico que reciba en el futuro.

Aunque las pacientes pueden retirarse sin tener que explicar el motivo, tan pronto como una paciente haya decidido hacerlo, los investigadores tratarán de establecer contacto con las pacientes que no regresen a las visitas o a las revisiones programadas y establecer que la decisión de la paciente es una elección informada, así como de comprobar hasta qué punto la paciente podría estar dispuesta a continuar participando en el estudio de forma limitada (por ej., si estaría dispuesta a que sigan contando con ella o a que la vean, con objeto de obtener información sobre el seguimiento).

En caso de retirada prematura, el investigador llevará a cabo todos los exámenes programados para la visita de final del estudio.

En el cuaderno de recogida de datos se documentará la información relevante para la retirada. El investigador indicará si la decisión de retirada del estudio la tomó la misma paciente o el investigador y señalará cuál de las posibles razones siguientes motivó la retirada:

1. Solicitud de la paciente y retirada del consentimiento informado.
2. Infracción o desviación del protocolo.
3. Si los investigadores lo consideran oportuno, desde el punto de vista clínico, por empeoramiento del estado de la enfermedad de la paciente.
4. Decisión administrativa tomada por los investigadores, el promotor o una autoridad reguladora.
5. Pérdida de contacto durante el seguimiento.
6. RAGI.
7. AAG.
8. Cualquier acontecimiento adverso o intercurrente que se considere intolerable por parte de la paciente o incompatible con la continuación del estudio de acuerdo con el investigador.
9. Sospecha de embarazo o resultado positivo de la prueba de embarazo. Cualquier sospecha de embarazo debe ir seguida de inmediato por un prueba de embarazo confirmatoria en suero.

Hay que distinguir claramente entre los sujetos que se retiren del estudio por AGG/RAGI (**anexo 9.1**) y los que lo hagan por motivos diferentes. Los investigadores harán un seguimiento a los sujetos que se retiren a causa de un AAG/RAGI hasta que se haya resuelto dicho acontecimiento. En caso de causar baja en el estudio, las pacientes serán tratadas según los protocolos existentes y a criterio del investigador.

4.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

4.3.1 VARIABLES PREOPERATORIAS

- **EDAD:** se expresó en años en el momento de la cirugía.
- **FISIONOMÍA:** se expresó mediante el IMC (kg/m^2) y por el ASC (m^2), según la fórmula clásica de Dubois y Dubois.
- **COMORBILIDAD PREOPERATORIA:** se recogió la presencia de los siguientes antecedentes médicos: hipertensión arterial, diabetes mellitus, eventos cardiovasculares y cerebro vasculares previos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, hiper/hipotiroidismo y enfermedad hepática previa.
- **CIRUGÍA ABDOMINAL PREVIA:** no relacionada con la patología del estudio.
- **ENFERMEDAD ONCOLÓGICA ACTUAL:**
 - Fecha del diagnóstico
 - Situación del EOC: primario o recurrente.
 - Histología del tumor (previo a cirugía de citorreducción): seroso, endometriode, mucinoso, células claras e indiferenciado.
 - Cirugía previa de la carcinomatosis, según la clasificación de máximo PSS (Tabla 13)³⁵¹.

Tabla 13. Clasificación PSS.

PSS	Definición	Nº regiones / procedimientos
0-ninguna	Diagnóstico mediante laparoscopia o biopsia	0
1-mínima	Laparotomía exploradora	1-2
2-moderada	Laparotomía exploradora con algunas re-secciones	2-5
3-pesada	Citorreducción previa extensa	>5

- **TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO PREVIO**, especificándose:
 - Si la paciente ha recibido quimioterapia previa neoadyuvante y, en caso que lo haya recibido, el número de ciclos administrados.
 - Tipo de respuesta: clínica, analítica (según niveles del marcador tumoral Ca 125) y radiológica (según los criterios RECIST³⁵²):
 - Respuesta completa: normalización del valor del marcador tumoral Ca 125 y desaparición de signos de enfermedad en pruebas de imagen radiológicas.
 - Respuesta parcial: descenso con respecto al momento del diagnóstico del valor del marcador tumoral Ca 125 y estabilización o disminución de los signos de enfermedad en pruebas de imagen radiológicas.
 - No respuesta: aumento del valor del marcador tumoral Ca 125 y progresión de los signos de enfermedad en pruebas de imagen.

- **ESTUDIO PREANESTÉSICO**: mediante el índice de riesgo anestésico ASA (Tabla 14)

Tabla 14. Descripción de los distintos grados de riesgo anestésico ASA

ASA	Definición
1	Paciente sano
2	Paciente con enfermedad sistémica leve sin limitaciones funcionales
3	Paciente con enfermedad sistémica severa con limitaciones funcionales pero no es incapacitante
4	Paciente con enfermedad sistémica grave incapacitante que es una amenaza constante para la vida

- **MARCADOR Ca 125**: al diagnóstico y el mismo día de la cirugía. Se calculó además la diferencia (Δ) entre estas dos variables.

4.3.2 VARIABLES INTRAOPERATORIAS

4.3.2.1 VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

- **FECHA DE LA CIRUGÍA**
- **CATETERIZACIÓN URETERAL:** se llevó a cabo tras la anestesia por el Servicio de Urología del Hospital Universitario Reina Sofía cuando se solicitó por parte del equipo quirúrgico.
- **PCI:** tras la laparotomía se realizó una exploración minuciosa de la cavidad abdominal para establecer un valor cuantitativo a cada una de las 13 regiones en las que ésta se dividió (Figura 8). Esta puntuación se realizó en función del volumen del implante de mayor tamaño, siendo la puntuación 0 cuando no había enfermedad, 1 cuando el implante mayor tenía un diámetro menor de 0,5 centímetros, 2 cuando el implante mayor tenía un diámetro comprendido entre 0,5 y 5 centímetros y 3 cuando el implante mayor tenía un diámetro mayor de 5 cm o existían implantes confluentes. La suma de todas las puntuaciones individuales da el valor del PCI global, comprendiendo un intervalo entre 1 y 39.

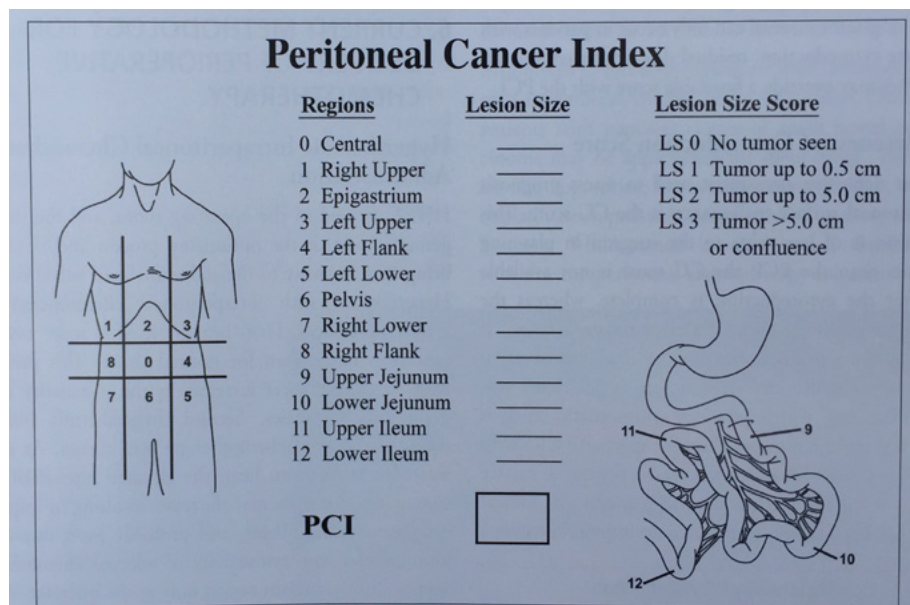


Figura 8. Cálculo del PCI descrito por Sugarbaker³⁵³.

- **NÚMERO DE PROCEDIMIENTOS REALIZADOS:** los procedimientos de peritonectomías constituyen hasta un total de seis, dependiendo de la extensión y distribución de la carcinomatosis peritoneal;
 1. Omentectomía mayor, peritonectomía parietal derecha +/- exéresis del colon derecho.
 2. Peritonectomía pélvica +/- exéresis rectosigmoidea +/- histerectomía total, salpingooforectomía bilateral con anastomosis colorrectal baja.
 3. Omentectomía menor con exéresis del ligamento hepatoduodenal +/- gastrectomía +/- colecistectomía.
 4. Peritonectomía del cuadrante superior derecho +/-exéresis de la cápsula de Glisson.
 5. Peritonectomía del cuadrante superior izquierdo +/- esplenectomía.
 6. Otras resecciones intestinales y de masas abdominales.
- **ESPLENECTOMÍA.**
- **NÚMERO DE ANASTOMOSIS REALIZADAS.**
- **GRADO DE CITORREDUCCIÓN COMPLETA:** este escore se divide en 4 grados (Figura 9):
 1. **CC-0:** sin residuo tumoral tras la citorreducción.
 2. **CC-1:** enfermedad residual macroscópica < 0.25 cm tras la citorreducción.
 3. **CC-2:** enfermedad residual macroscópica entre 0.25 – 2.5 cm tras la citorreducción.
 4. **CC-3:** enfermedad residual macroscópica entre > 2.5 cm tras la citorreducción.

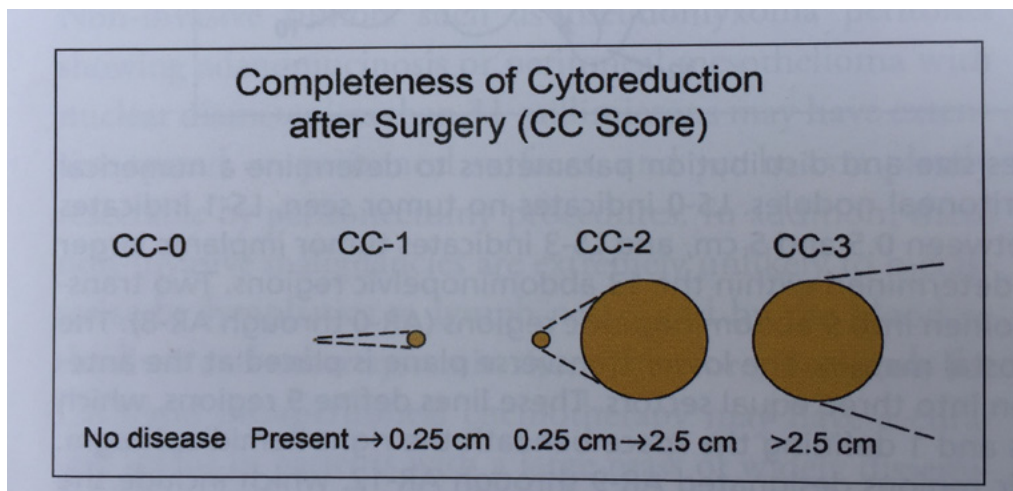


Figura 9. Esquema de los grados de citorreducción completa³¹⁸

- **SUEROTERAPIA:** se reflejó la cantidad de coloides (ml) y de cristaloides (ml).
- **NECESIDAD DE HEMODERIVADOS PERIOPERATORIOS:** se indicó si fue precisa la transfusión de concentrados de hematíes intraoperatoria o en las primeras 24 horas del postoperatorio inmediato.
- **TIEMPO OPERATORIO:** expresado en min.

4.3.2.2 VARIABLES DURANTE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA

Tras la realización de cirugía radical–peritonectomía y de toma de muestras PRE-quimio del estudio, se administró la quimioterapia IP intraoperatoria durante una hora mediante la técnica de Coliseo abierta, en condiciones de hipertermia (41–42 °C) o de normotermia (36–37 °C) según el grupo de estudio al que perteneciera la paciente.

- **DOSIS DE PTX:** se expresó en mg y se calculó en cada paciente teniendo en cuenta el ASC, según la dosis de 60 mg/m² por 2 litros de dextrosa al 1.5%.
- **TEMPERATURA CORPORAL DURANTE LA QUIMIOTERAPIA IP:** se realizó el registro de la temperatura corporal de las pacientes mediante una sonda esofágica, en dos momentos de la quimioterapia IP: al inicio y al finalizar la quimioterapia IP y se calculó la diferencia entre los dos resultados obtenidos.
- **PARÁMETROS GASOMÉTRICOS:** se realizaron las siguientes mediciones gasométricas antes y después de la quimioterapia IP: pH, Na, ácido láctico y EB, calculando además la diferencia (Δ) de los dos resultados de cada parámetro.

4.3.3 VARIABLES POSTOPERATORIAS Y DE MORBI-MORTALIDAD

- **NECESIDAD DE HEMODERIVADOS EN EL POSTOPERATORIO:** se indicó si fue precisa la transfusión de concentrados de hematíes a partir del segundo día postoperatorio y el número de unidades requerido.
- **MORBILIDAD:** según las complicaciones postoperatorias en dos formas, morbilidad quirúrgica y toxicidad hematológica, renal y hepática.
 - Para reflejar la morbilidad quirúrgica se usó la Escala de Dindo-Clavien (Tabla 15)³⁵⁴.

Tabla 15. Clasificación de Dindo-Clavien de complicaciones quirúrgicas.

GRADO	DEFINICIÓN
Grado I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o de radiología intervencionista. (permitido: antieméticos, antipiréticos, analgesia, diuréticos, electrolitos y fisioterapia). Este grado sólo incluye heridas abiertas en la cama del paciente
Grado II	Necesidad de tratamiento farmacológico con fármacos diferentes a los permitidos en el grado I. Se incluye en este grado la transfusión de hemoderivados y la nutrición parenteral total
Grado III:	Necesidad de tratamiento quirúrgico, endoscópico o de radiología intervencionista:
• Grado IIIa	• Intervención sin anestesia general
• Grado IIIb	• Intervención con anestesia general
Grado IV:	Complicaciones que ponen en peligro la vida (incluidas complicaciones cerebrovasculares)* que requieren tratamiento en UCI:
• Grado IVa	• Disfunción de un órgano (incluido diálisis)
• Grado IVb	• Disfunción multiorgánica
Grado V	Muerte del paciente

* Hemorragia cerebral, ictus, hemorragia subaracnoidea, que excluye AIT (accidente isquémico transitorio).

- Para reflejar la toxicidad hematológica y renal se usaron los criterios NCI-CTCAE versión 4.0³⁵⁵ (Tabla 16). Se incluyeron en el análisis de los resultados la toxicidad hematológica (leucopenia, neutropenia y plaquetopenia) y renal (insuficiencia renal aguda (IRA) y la hematuria, (Tabla 17) de acuerdo con los criterios de toxicidad establecidos tras obtener analíticas los días 1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 8º, 10º, 12º del postoperatorio (o mínimo hasta el día del alta hospitalaria).

Tabla 16. Clasificación CTCAE (versión 4.0).

GRADO	DEFINICIÓN
Grado 1	LEVE; asintomático o síntomas leves; sólo observación clínica o diagnóstica; no está indicada la intervención
Grado 2	MODERADA; indicada mínima intervención local o no-invasiva; limitadas las actividades de la vida diaria instrumentales según edad
Grado 3	SEVERA o médicamente significativa pero que no compromete inmediatamente la vida; está indicada la hospitalización o prolongación de ésta; incapacitante, limita el cuidado de las actividades de la vida diaria
Grado 4	Con consecuencias que suponen una amenaza para la vida
Grado 5	Muerte relacionada con el evento adverso

Tabla 17. Clasificación CTCAE v 4.0 para los eventos adversos estudiados (hematológicos y renales).

Evento adverso	GRADOS				
	1	2	3	4	5
HEMATOLÓGICOS					
Leucopenia	$3.0 \times 10^9/l$	$< 3.0 - 2.0 \times 10^9/l$	$< 2.0 - 1.0 \times 10^9/l$	$< 1.0 \times 10^9/l$	-
Neutropenia	$1.5 \times 10^9/l$	$< 1.5 - 1.0 \times 10^9/l$	$< 1.0 - 0.5 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$	-
Plaquetopenia	$75.0 \times 10^9/l$	$< 75.0 - 50.0 \times 10^9/l$	$< 50.0 - 25.0 \times 10^9/l$	$< 25.0 \times 10^9/l$	-

RENALES					
IRA	Creatinina 1.5–2 x encima del límite normal	Creatinina 2–3 x encima del límite normal	Creatinina >3 x encima del límite normal. Indicada hospitalización	Con consecuencias que amenazan la vida. Indicada diálisis	Muerte
Hematuria	Asintomática, sólo observación clínica o diagnóstica.	Sintomática; indicado catéter urinario o irrigación vesical	Gran hematuria, indicada hospitalización, transfusión y tratamiento iv e intervención endoscópica, radiológica o quirúrgica	Con consecuencias que amenazan la vida. Indicada intervención radiológica o quirúrgica urgente	Muerte

- **ALTERACIÓN FUNCIÓN HEPÁTICA:** cuando alguno de los parámetros bioquímicos (bilirrubina total, AST, ALT o FA) fueron superiores al límite alto de la normalidad; bilirrubina total: 0.2–1.2 mg/dl, AST: 5–34 U/l, ALT: 0–55 U/l y FA: 40–129 U/l.
- **MORTALIDAD:** se reflejó si la paciente falleció en los primeros 30 días que siguieron al de la cirugía o durante el ingreso.
- **ESTANCIA POSTOPERATORIA:** expresada en número de días, desde el primer día postoperatorio hasta el del alta hospitalaria.

4.3.4 VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS

Se reflejó el tipo histológico de EOC (seroso, endometriode, mucinoso, células claras e indiferenciado), el grado histológico (grado alto o bajo) y el número de ganglios extirpados en cada pacientes y si los resultados del análisis fueron positivos o negativos.

4.3.4.1 ESTUDIO DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA

- **ESTUDIO DE RESPUESTA PATOLÓGICA SEGÚN SISTEMA MP AGRUPADO.** El sistema de MP (Tabla 18) se basa en determinar el cambio de la densidad celular en el tumor en relación con la observada en la biopsia previa al tratamiento²⁸.

Tabla 18. Descripción del sistema de MP³⁵⁶.

G1	Cambios celulares mínimos sin reducción de la densidad celular
G2	Disminución discreta de la celularidad tumoral infiltrante inferior al 30%
G3	Disminución significativa de la celularidad tumoral infiltrante entre el 30–90% de la masa tumoral
G4	Disminución marcada de la celularidad tumoral infiltrante mayor del 90% de la masa tumoral con persistencia exclusiva de focos microscópicos
G5	Ausencia de celularidad tumoral infiltrante en la mama

Para nuestro estudio se realizó una modificación del sistema de MP (Tabla 19) evaluando la respuesta patológica según la reducción de la celularidad tumoral entre la biopsia previa a la administración de la quimioterapia IP intraoperatoria y la biopsia posterior en los dos grupos. Tras calcular el porcentaje diferencial, la respuesta patológica se categorizó según el sistema de MP modificado.

Tabla 19: Sistema de MP modificado.

G1 (G1-G2 sistema MP)	Mínimos cambios celulares – discreta reducción de celularidad tumoral de < 30% de masa tumoral
G3 (G3-G4 sistema MP)	Reducción marcada de celularidad tumoral ≥ 30 de masa tumoral – persistencia de focos microscópicos de tumor residual
G5 (G5 sistema MP)	Ausencia de celularidad tumoral

- **ESTUDIO DE FIBROSIS/NECROSIS (microscopía óptica):** Se dividieron en cuatro categorías según el porcentaje de área total afectada en la biopsia:
 - Ausencia
 - G1, leve, < 25%
 - G2, moderada, 25–50%
 - G3, severa, > 50%

- **ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO:** se analizaron las siguientes variables:
 - Índice apoptosis:
 - Caspasa-3
 - Índice proliferativo:
 - Ki-67
 - PCNA
 - **Proteínas del ciclo celular:**
 - p53
 - p21
 - Subtipo celular de p21
 - No tumor
 - Nuclear
 - Citoplasmático
 - Nuclear-citoplasmático
 - p27

- Subtipo celular de p27
 - No tumor
 - Nuclear
 - Citoplasmático
 - Nuclear–citoplasmático

Además de expresar los valores de las variables del estudio histopatológico e inmunohistoquímico PRE y POST quimioterapia IP de cada grupo, se calculó la diferencia (Δ) entre estos dos valores. Para las variables del estudio inmunohistoquímico además se calculó además la diferencia (Δ) entre los valores PRE y POST quimioterapia IP de la serie completa.

4.3.5 VARIABLES FARMACOCINÉTICAS

Tras el análisis de las muestras extraídas se obtuvieron resultados de concentración de PTX:

- Suero: antes, inmediatamente después y 1 hora después de la quimioterapia IP
- Plasma: antes, inmediatamente después y 1 hora después de la quimioterapia IP
- Tejido peritoneal: antes e inmediatamente después de la quimioterapia IP

4.3.6 VARIABLES DE SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA

- **ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE:** se indicó si la paciente recibió quimioterapia tras la cirugía y, en caso afirmativo, la media de ciclos recibidos.
- **RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD:** para ello se tuvieron en cuenta los siguientes criterios analíticos de recidiva basados en las determinaciones del marcador tumoral Ca 125:
 - elevación > de 70 U/ml , si el Ca 125 después del tratamiento se normalizó (< 35 U/ml).
 - elevación al doble del valor más bajo obtenido tras el tratamiento, se normalizara o no el marcador.

El diagnóstico definitivo de la recurrencia se estableció según la fecha de realización de la prueba de imagen (PET/TAC), que demostraba la aparición de lesiones o de confirmación

histológica de la misma. En base a estos datos se establecieron las siguientes variables:

- **Presencia de recidiva.**
- **Tipo de recidiva:** peritoneal, ganglionar y sistémica.
- **Intervalo libre de enfermedad:** definido como el periodo de tiempo comprendido entre el día de la intervención quirúrgica y la aparición de la recidiva de la enfermedad a fecha de 31 de marzo de 2017, expresado en meses.
- **ESTADO FINAL:** si la paciente ha fallecido o está viva, indicando la fecha exacta en el caso en el que la paciente falleciera, a fecha de 31 de marzo de 2017.
- **SEGUIMIENTO GLOBAL:** definido como el periodo de tiempo comprendido entre el día de la intervención y el del fallecimiento (en caso de que ocurriera) o el último día de seguimiento, en este caso 31 de marzo de 2017, expresado en meses.

4.4 MÉTODO

4.4.1 RANDOMIZACIÓN

El proceso de randomización de las pacientes en uno de los dos grupos de estudio, se realizó mediante sobre cerrado opaco incluido en cada carpeta de la paciente, que se abrió justo antes del inicio de la quimioterapia IP. La asignación de cada sobre a la carpeta se realizó al azar por una persona ajena al estudio (Figura 10).

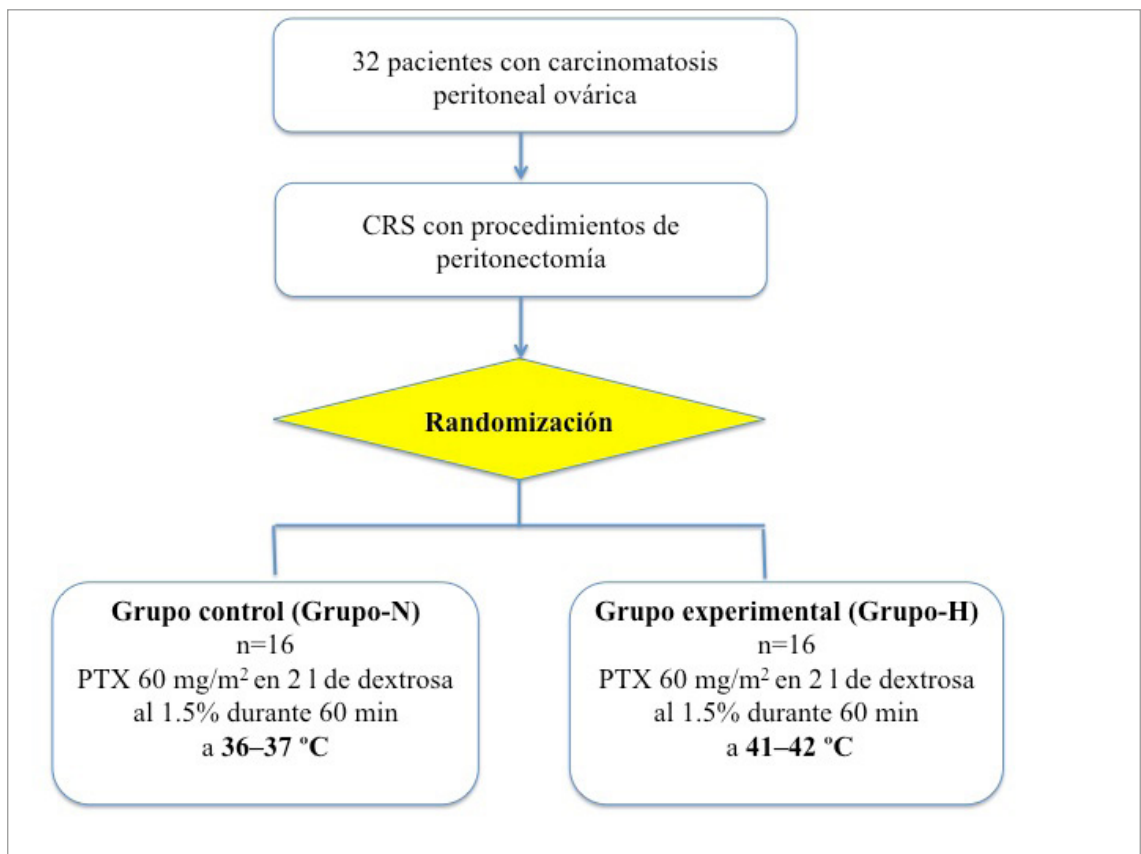


Figura 10. Esquema del proceso de randomización de las pacientes del estudio.

4.4.2 TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado el programa C4-Study Design Pack, C.T.M. versión 1.1 (Glaxo-Wellcome©), en base a los siguientes criterios:

- Error α del 0.05 (nivel de confianza del 95%) -Error β del 0.20 (potencia estadística del 80%).
- Proporción de pacientes que alcanzan el 40% de regresión tumoral G3 en el grupo-H.
- Proporción de pacientes que alcanzan <1% de regresión tumoral G3 en el grupo-N.
- Contraste de hipótesis bilateral: no se contempla la posibilidad de pérdidas durante el seguimiento.

4.4.3 TRATAMIENTO

4.4.3.1 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Las pacientes, según indicación del Servicio de Oncología Médica del Hospital de origen, recibirán tratamiento quimioterápico neoadyuvante basado principalmente en la combinación de platinos y taxanos a excepción de alergia, toxicidad o resistencia. Para estos casos se elegirá otro esquema según criterio de Oncología Médica.

4.4.3.2 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

- **Preparación anestésica**

A todas las pacientes se les colocó un catéter epidural previo a la anestesia general y se incluyeron en el protocolo de la Unidad de Dolor Agudo del Hospital Universitario Reina Sofía para su seguimiento en el postoperatorio. Además, se les canalizó por protocolo una vía central, generalmente yugular interna y arteria radial, para la monitorización de la presión arterial invasiva.

- **Cirugía citorreductora**

Todas las pacientes del estudio se sometieron a la misma sistemática de tratamiento quirúrgico. La posición para la cirugía fue de litotomía modificada con perneras de Lloyd Davies. Previo al comienzo de la cirugía, en los casos en que fue indicado, se les realizó una cateterización ureteral bilateral por parte del Servicio de Urología.

La apertura de la cavidad abdominal se realizó mediante una laparotomía media xifo-púbica y para lograr una exposición correcta de toda la cavidad abdominal se usó el retractor Thompson (Thompson Surgical Instruments Inc., Traverse City, Michigan). Posteriormente se realizó una exhaustiva revisión de toda la cavidad, eliminando todas las adherencias de cirugías previas, si las hubiera, para la estadificación de la enfermedad basándose en el PCI desarrollado por Sugarbaker. En cada una de las pacientes se realizó una CRS máxima adaptada a la extensión de la enfermedad que presentaba, con o sin anastomosis intestinales. La reconstrucción del tránsito se realizó tras la administración de la quimioterapia IP; en el caso de anastomosis ileo-cólica, ileo-ileal o colo-cólica se realizó de forma manual, doble capa con monocryl de 3/0 y seda, y en el caso de la anastomosis colo-rectal se realizó de forma mecánica con CEEA de 29 mm.

Además, en todas las pacientes se dejó sin extirpar una pequeña área bien vascularizada de peritoneo infiltrado por tumor y otra sin tumor, que se extirpó tras la finalización de la quimioterapia intraperitoneal.

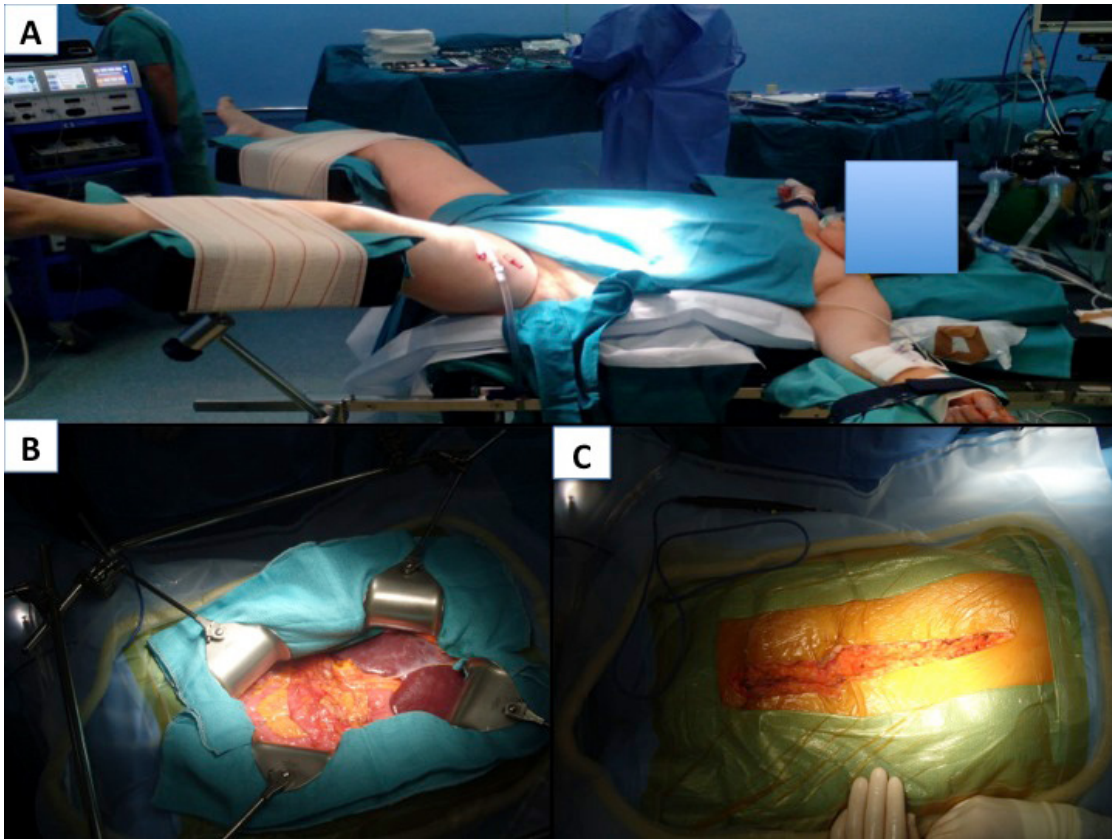


Figura 11: A) Posición de la paciente en litotomía modificada con perneras de Lloyd Davies. B) Separador de Thompson utilizado en la cirugía. C) Incisión xifo-pubiana.

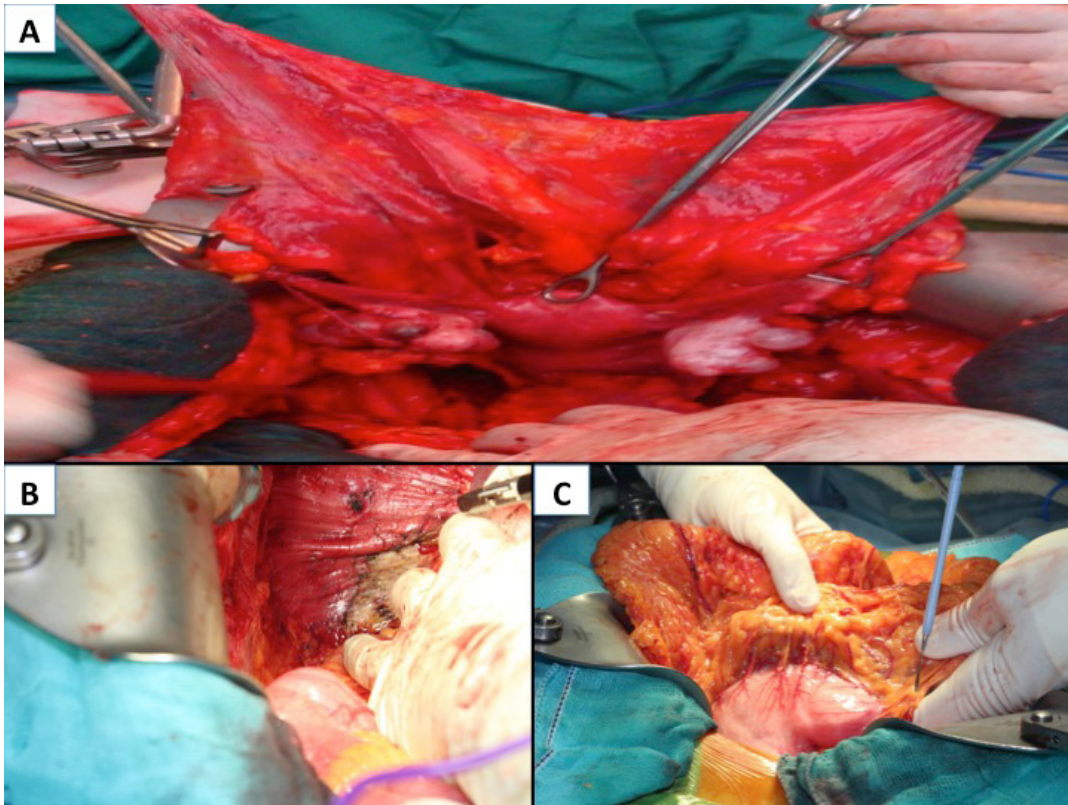


Figura 12. Ejemplos de procedimientos de peritonectomía. A) Histerectomía + doble anexectomía + resección anterior de recto + peritonectomía parietal bilateral y pélvica. B) Peritonectomía diafragmática. C) Omentectomía.

- **Quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria**

Tras la randomización, todas las pacientes recibieron quimioterapia IP intraoperatoria según la técnica de Coliseo abierta con la máquina de perfusión compuesta por las siguientes partes:

- Reservorio de cardiomotomía de 30 micras, donde se depositó la quimioterapia.
- Una bomba Stöcker S-5 de rodillo con una línea de tubo 1/4 –1/16 que extrae la quimioterapia del reservorio de cardiomotomía para, después de pasar por dos intercambiadores de temperatura, llenar la cavidad abdominal a través de dos catéteres conectados en “Y” a la línea de tubo antes descrita, con un flujo de 1000 ml/min.
- Una segunda bomba de rodillo con una línea de tubo 1/4–1/16 que extrae la quimioterapia del abdomen con cuatro catéteres multiperforados, conectados

con doble “Y” a la línea de tubo descrita, para llevarla de nuevo al reservorio de cardiotomía con el mismo flujo que el de infusión. El módulo de hipertermia tiene capacidad de suministro de agua de 20 l/min y puede alcanzar una temperatura máxima de 44 °C.

Una vez colocados en la cavidad abdominal los dos catéteres que infunden y los cuatro que aspiran, el sistema se llena con dextrosa al 1.5% y la máquina comienza a recircular y calentarse. Cuando se alcanzó la temperatura elegida y el nivel óptimo de perfusión en la cavidad abdominal que permitía una adecuada exposición de la totalidad de la superficie sero-peritoneal, se añadió el quimioterápico.

El quimioterápico usado fue una solución de PTX STADA de 6 mg/ml para perfusión EFG con los siguientes excipientes: 525 mg/ml de ricinoleato de macroglicol (cremophor EL) y 404 mg/ml de etanol 96 (**ver anexo 9.2 ficha técnica paclitaxel**).

La dosis de PTX fue de 60 mg/m² de superficie corporal por cada 2 litros de solución de dextrosa al 1,5% y el tiempo de la perfusión 60 min. Según el grupo al que perteneciera la paciente, la perfusión se encontraba a 36–37 °C en el grupo-N o a 41–43 °C en el grupo-H.

Se utilizó de rutina un termómetro esofágico con el objetivo de monitorizar la temperatura central de las pacientes en dos momentos de la quimioterapia IP (al inicio y al final).

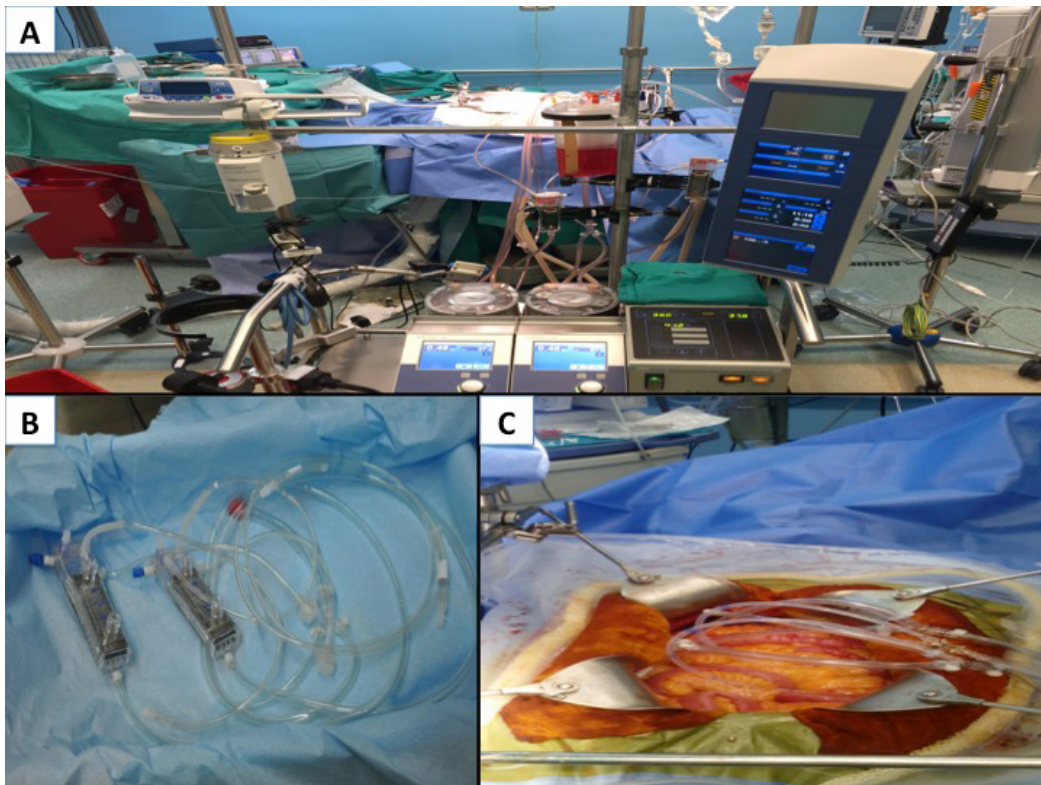


Figura 13. A) Máquina de perfusión utilizada. B) Catéteres (2 que infunden la quimioterapia y 4 que la aspiran). C) Colocación de los catéteres en la cavidad abdominal con la técnica de Coliseo abierta.

4.4.3.3 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Tras la cirugía las pacientes recibieron quimioterapia adyuvante basada en la combinación de platinos y taxanos, según criterio del médico oncólogo responsable.

4.4.4 TOMA DE MUESTRAS

- **Biopsias de peritoneo para el estudio anatomopatológico**
 - Biopsias de peritoneo con y sin afectación tumoral tomadas antes y después del tiempo de exposición intraabdominal de la quimioterapia IP, mediante la

utilización de bisturí y pinzas de disección transportadas en fresco al Servicio de Anatomía Patológica para el estudio de respuesta patológica, histopatología e inmunohistoquímica.

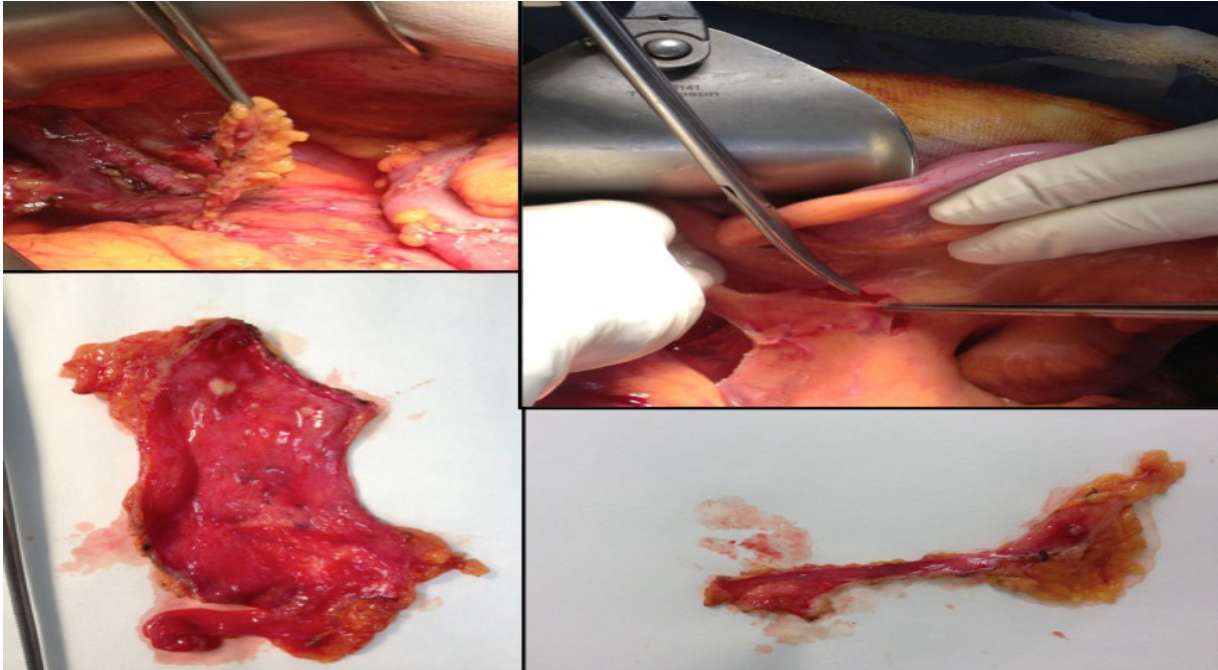


Figura 14. Ejemplos de biopsias de peritoneo con residuo tumoral tomadas para el análisis anatomopatológico.

- **Biopsias de peritoneo para el estudio farmacocinético**
 - Biopsias de peritoneo sin afectación tumoral, tomadas antes y después del tiempo de exposición intraabdominal de la quimioterapia IP mediante la utilización de bisturí y pinzas de disección, introducidas inmediatamente en tubos Eppendorf y guardadas en el congelador a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ para posteriores estudios de farmacocinética del PTX.
- **Extracciones sanguíneas**

Se realizaron tres extracciones de sangre en cada paciente del estudio de la vía central canalizada: una antes de la administración de la quimioterapia IP, otra inmediatamente después de la quimioterapia y otra a la hora de terminar la administración de la quimioterapia IP.

4. Pacientes y método

Dichas muestras de sangre (6 ml en cada extracción) fueron introducidas en tubos de bioquímica (sin anticoagulante, para la obtención de suero) y de hematimetría (con anticoagulante EDTA K3, para la obtención de plasma) y posteriormente centrifugadas a 3000 rpm durante 10 min. Posteriormente, del tubo de hematimetría se obtuvo el plasma (capa superior), que se extrajo con una pipeta Pasteur y se transfirió a un tubo Eppendorf para su congelación a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ para su posterior análisis. Del tubo de bioquímica se obtuvo el suero (capa superior) directamente vertiendo su contenido en un tubo Eppendorf, almacenado al igual que el plasma en el congelador de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ para su posterior análisis.

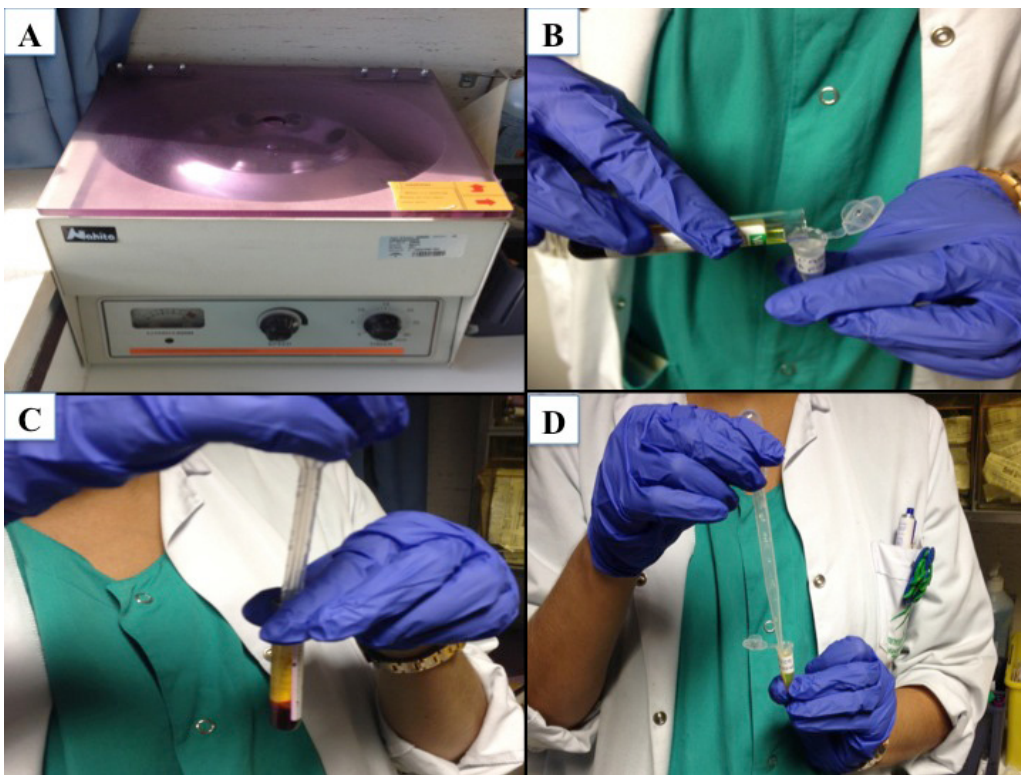


Figura 15: A) Ejemplo de centrífuga usada en el estudio. B) Extracción de suero. C) y D) Extracción de plasma.

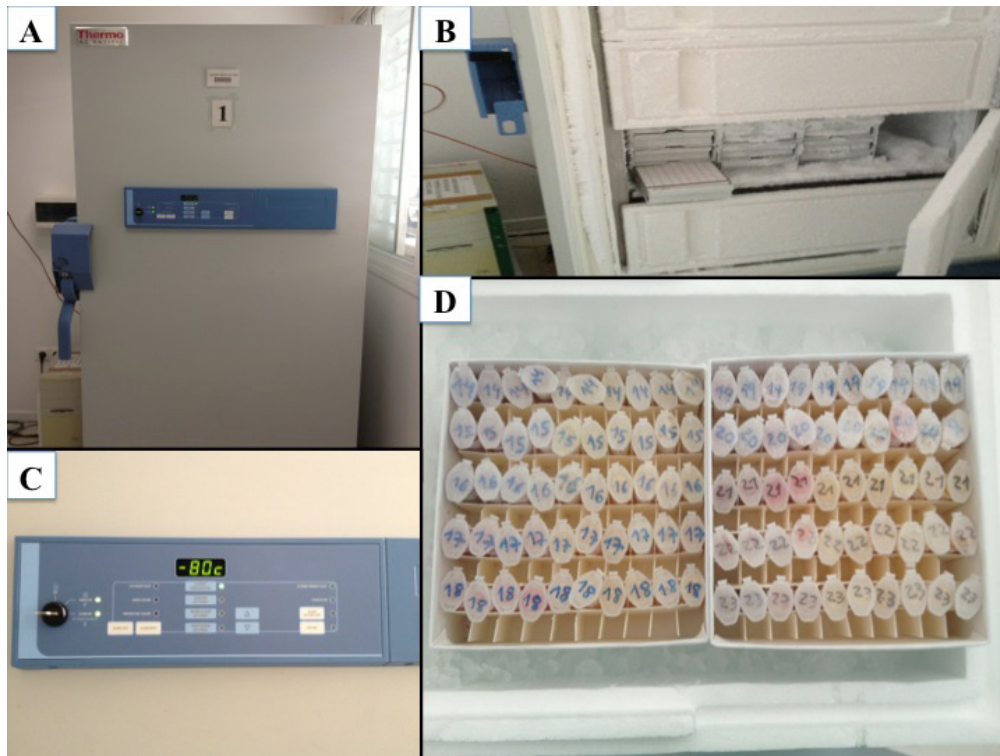


Figura 16: A),B) y C) Congelador de -80°C . D) Muestras conservadas en el congelador de -80°C .

4.4.5 ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO DE LAS MUESTRAS

El tejido fue procesado en parafina según procedimiento estandarizado. Se obtuvieron de 3 a 5 secciones de 4 micras de espesor de cada fragmento. Los cortes histológicos se tiñeron con H-E y PAS.

Para el estudio inmunohistoquímico, tras procesamiento e incubación estandarizada, las secciones de 4 micras del tejido parafinado se colocaron en portaobjetos silanizados. El test se llevó a cabo según el procedimiento estándar en el laboratorio con el uso de anticuerpos primario y secundario marcados con estreptavidina-peroxidasa, revelado con el correspondiente sustrato diaminobenzidina apareciendo un precipitado de color marrón en las áreas de reacción positiva.

Los anticuerpos utilizados (Tabla 20) se visualizaron con el kit de Dako EnVision™ Flex Plus según las instrucciones del fabricante. Para los controles negativos se omitió el anticuerpo primario.

4. Pacientes y método

La tinción fue evaluada cualitativa y cuantitativamente por dos patólogos ciegos, expertos en este tipo de muestras. Para ki67, PCNA y p53 la valoración fue exclusivamente de localización nuclear, mientras que para caspasa-3, p21 y p27 fue tanto nuclear como citoplasmática.

Como se ha comentado en el apartado 4.3.5.1, la respuesta patológica se clasificó según el sistema de MP agrupado. La fibrosis y necrosis se evaluaron según el porcentaje de área total afectada en la biopsia y se clasificaron en 4 categorías.

Tabla 20. Anticuerpos utilizados en el estudio inmunohistoquímico.

Anticuerpo	Clon	Laboratorio	Dilución
Caspasa-3	Policlonal	Master Diagnostica SL	1:50
Ki-67	Monoclonal: MIB.1	Dako Corporation	1:100
PCNA	Monoclonal: PC 10	Gennova Scientific SL	1:100
p53	Monoclonal: DO.7	Dako Corporation	1:100
p21 (p21 ^{waf1})	Policlonal	Gennova Scientific SL	1:100
p27 (p27 ^{kip1})	Monoclonal: DSC-72	Gennova Scientific SL	1:100

4.4.6 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO DE LAS MUESTRAS

- **Materiales**

El PTX se obtuvo de la compañía química Cayman (Ann Arbor, MI, USA) y tanto la disolución de partida como las de trabajo se prepararon con metanol y se guardaron a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Para la preparación de las muestras y de las fases cromatográficas se usaron acetoneitrilo de calidad LC-MS, ácido fórmico de calidad MS (Scharlab, Barcelona, España) y agua desionizada ($18\text{ M}\Omega\text{ cm}$) procedente de un sistema de purificación de agua de Millipore Milli-Q (Millipore, Bedford, MA, EE.UU). Se usó como extractante metil *ter*butil éter (MTBE) de Scharlab.

- **Instrumentación**

La separación cromatográfica se realizó mediante un LC de Agilent (Palo Alto, CA, USA) de la serie 1200. El LC se conectó en línea a un detector de masas de triple cuadrupolo de Agilent modelo 6460 equipado con una fuente de ionización por electrospray (ESI) con la tecnología jet stream. El nitrógeno fue suministrado por un generador de alta pureza de CLAN tecnológica (Sevilla, España) y usado como fuente de gas. Como gas de colisión se usó nitrógeno (99.999%) de Carburos Metálicos (Madrid, España).

- **Preparación de las muestras**

Las muestras de suero, plasma y tejido fueron descongeladas y agitadas durante 30 s. Para la homogeneización del tejido peritoneal, se pesó el tejido, se añadieron 1.5 ml de una disolución de cloruro sódico al 0.9% y se homogeneizó usando un homogeneizador de alta velocidad (Shanghai Kingdom Biomedical Instrument, China). Se añadieron 15 μ l de estándar interno (IS) a un volumen de muestra de 200 μ l (con concentración final de IS de 150 ng/ml) en un tubo Eppendorf. El PTX y el IS se extrajeron de las muestras con MTBE. Tras la adición de 500 μ l de MTBE, cada tubo se agitó durante un min y se centrifugó a 20.000 \times g durante otro min. La fase líquida se transfirió a otro tubo y se evaporó a sequedad en un concentrador a vacío de Eppendorf. El residuo seco se reconstituyó con 50 μ l de metanol, se centrifugó a 20.000 \times g durante 1 min y la fase líquida limpia se llevó al automuestrador en un vial de vidrio con un inserto, del cual se inyectaron 5 μ l para el análisis. Se realizaron tres réplicas independientes de cada muestra.

- **Condiciones del LC-MS/MS**

Para la separación cromatográfica se usó una columna analítica C18 de la marca Mediterránea Sea (3 μ m, 50 mm \times 4.6 m Teknokroma, Barcelona, España) termotatizada a 25 °C. Se inyectaron 5 μ l de muestra para cada análisis. Las fases móviles bombeadas con un flujo de 0.6 ml/min, consistieron en 0.1% de ácido fórmico en agua (A) o en acetronilo (B). El gradiente cromatográfico fue el siguiente: 4% de B durante 0.5 min seguido de un gradiente hasta 100% de B en 7 min y una etapa isocrática a 100% de B durante 5 min. Los espectros de masas se obtuvieron en modo de ionización positivo (ESI+) y se usó modo de monitorización de reacciones seleccionada (SRM) para el seguimiento. Se optimizaron las condiciones de operación para la cuantificación de las transiciones SRM. Se ensayaron dos agentes de

4. Pacientes y método

ionización (ácido fórmico y ácido acético) y dos sales volátiles (formiato amónico y acetato amónico) a diferentes concentraciones para comparar la influencia del pH en la ionización. El ácido fórmico a una concentración de 0.1% (v/v) proporcionó la mejor eficiencia en la ionización al comparar la relación de señal–ruido y, por lo tanto, la mayor sensibilidad.

Tabla 21. Valores óptimos para la detección por ESI–MS/MS²⁹

(A) Condiciones MS/MS				
Analito	t_R (min)	Voltaje MS1 q(v)	Energía de colisión (eV)	Cuantificación de la transición ión precursor → ión producto (m/z)
PTX	7.7	170	30	876 → 308.0

(B) Condiciones ESI		
Variable	Rango ensayado	Valor óptimo
Temperatura del gas (°C)	200–350	350
Flujo del gas (ml/min)	5–13	11
Presión del nebulizador (psi)	30–45	45
Temperatura gas envolvente (°C)	100–400	400
Flujo de gas envolvente (ml/min)	8–12	12
Voltaje del capilar (V)	2500–4000	4000
Voltaje del inyector (V)	300–2000	500

Nota: los valores que coinciden con un extremo del rango corresponden al valor límite que proporciona el instrumento.

4.4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo para las variables cuantitativas se realizó mediante el cálculo de medias (m) y desviaciones típicas (DS); y para las variables cualitativas mediante el cálculo de recuentos de frecuencias, porcentajes y proporciones (%).

La comparación de los valores medios de las variables cuantitativas entre los dos grupos (H y N) se realizó mediante el test de la t de Student (prueba paramétrica) o pruebas U de Mann-Whitney (prueba no paramétrica). Además, se realizó un conjunto de tests t de Student (prueba de la t de muestras pareadas) para comparar las medias de dos grupos relacionados para determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados medios en variables del estudio histopatológico e inmunohistoquímico. Los valores de $p \leq 0.05$ se definieron como estadísticamente significativos.

En la comparación de proporciones entre los distintos grupos se aplicaron pruebas de chi-cuadrado para tablas de contingencia. En el caso de tablas 2×2 se utilizó el estadístico chi-cuadrado con corrección de Yates y cuando alguna frecuencia esperada fue ≤ 5 se aplicó la prueba exacta de Fisher.

La asociación entre variables cuantitativas se calculó mediante coeficientes de correlación lineal de Pearson (prueba paramétrica) o correlación de Spearman (prueba no paramétrica), según correspondió. Todos los contrastes de hipótesis fueron bilaterales y en todas las pruebas estadísticas se consideraron valores significativos aquéllos cuyo nivel de confianza $1-\alpha$ fue del 95% ($p \leq 0,05$).

El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de estimación de Kaplan-Meier con un análisis de las curvas de supervivencia mediante el test de Log-Rank.

4.4.8 ASPECTOS ÉTICOS

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki, las Normas de Buena Práctica Clínica, las directrices ICH (International Conference on Harmonisation) y cumpliendo la legislación vigente (Real Decreto 223/2004).

El presente ensayo clínico no se inició hasta haber obtenido la aprobación del CEIC de referencia, la conformidad de la/s Dirección/es del (los) centro/s y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (**anexo 9.3 certificado aprobación comité ética del estudio**).

Consentimiento informado. En la obtención y documentación del consentimiento, los investigadores cumplieron la legislación pertinente (artículo 7 del RD 223/2004), las normas de la buena práctica clínica y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki. Las pacientes dieron su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista con el investigador, los objetivos del ensayo, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevaría a cabo, y después de haber sido informadas de su derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasionase perjuicio alguno. El consentimiento se documentó mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento informado de participación en el estudio, con el documento de consentimiento informado del procedimiento quirúrgico y con el consentimiento para la donación de muestras al Biobanco del Hospital Universitario Reina Sofía (**anexo 9.4, 9.5 y 9.6** respectivamente).

Confidencialidad y protección de datos. El investigador garantizó que todas las personas implicadas han respetaran la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo. Todas las partes implicadas en un ensayo clínico guardaron la más estricta confidencialidad de forma que no se violara la intimidad personal ni familiar de los sujetos participantes en el mismo. Asimismo se tomaron las medidas apropiadas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos del ensayo. El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo, en especial en lo que al consentimiento se refiere, se ajustó a lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999 de 13 de Diciembre y a la Directiva Europea sobre Privacidad de Datos. Los datos han sido objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información obtenida no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Los datos obtenidos en este estudio han sido revisados y su uso será exclusivamente para obtener conclusiones científicas. La identidad de los pacientes es confidencial y sólo será reconocida por el investigador y sus colaboradores, los auditores y monitores o sus representantes autorizados por el promotor e inspectores de las autoridades competentes.

4.4.9 FINANCIACIÓN Y SEGUROS

- Financiación. El proyecto de esta Tesis Doctoral ha sido financiado a través de la convocatoria 2010 de “Ayudas a la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud en Andalucía” promovido por la Fundación Progreso y Salud de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Orden de 19 de julio de 2007 (BOJA no 114 de fecha 11 de junio de 2010), con código de expediente PI-0678/2010 y N° EudraCT 2011-004373-89, y bajo la monitorización de FIBICO (**anexo 9.7 contrato económico para la realización de un ensayo clínico con medicamentos**)

- Seguros. Todos los pacientes de este estudio clínico se encuentran asegurados a través de la Compañía de Seguros HDI (**anexo 9.8 seguro de responsabilidad civil**).

5. Resultados

Se incluyeron un total de 43 pacientes entre el 30 de julio de 2012 y el 12 noviembre de 2014, de las cuales fueron excluidas 11 por no cumplir todos los criterios de inclusión (no se encontró residuo tumoral en las muestras PRE-quimio extraídas durante la CRS). Las 32 pacientes que finalmente formaron parte del estudio se randomizaron en dos grupos tras la CRS, 16 recibieron quimioterapia IP en condiciones de hipertermia y 16 en condiciones de normotermia.

El seguimiento del estudio fue cerrado para su análisis estadístico el 31 de marzo de 2017, con un periodo mínimo de seguimiento de dos años y 4 meses y un seguimiento medio de 32.91 ± 11.85 meses.

5.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES DEL ESTUDIO

Las principales características preoperatorias de las pacientes se describen en la Tabla 22.

La edad media de las pacientes del grupo-H fue 57.06 ± 12.60 años y 58.13 ± 9.38 años en el grupo-N. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna de las variables preoperatorias estudiadas, excepto en el IMC que fue superior en el grupo-N (24.68 ± 2.55 vs 29.00 ± 4.84 , $p < 0.004$).

Aproximadamente la mitad de las pacientes del estudio presentaba alguna comorbilidad importante previa a la cirugía (50% en el grupo-H y 43.8% en el grupo-N) y la mayoría presentaba una CP ovárica primaria (93.8% en el grupo-H y 75% en el grupo-N).

No hubo pacientes platino-resistentes en el estudio, por lo que todas las pacientes a las que se les administró quimioterapia neoadyuvante (15 pacientes en el grupo-H y 16 pacientes en el grupo-N) recibieron carbo-taxol, presentando principalmente una respuesta parcial (81.2% en el grupo-H y 75% en el grupo-N), sin encontrarse diferencias entre los dos grupos.

A pesar de que el 75% de las pacientes del grupo-N tenían una cirugía previa del EOC frente al 37.5% del grupo-H, estas diferencias no fueron significativas. Esta cirugía previa, se consideró cirugía subóptima en los pacientes con EOC primario que fueron sometidos a cirugía del EOC previa a nuestro tratamiento [8 pacientes del grupo N (8/12) y en 5 pacientes del grupo H (5/6)].

El descenso en los niveles del marcador Ca 125 entre el momento del diagnóstico de la enfermedad y el día de la cirugía fue mayor en el grupo-N (2246.7 ± 3184.61 U/ml frente a 1686.33 ± 2426.66 U/ml), aunque esta diferencia tampoco fue significativa.

Tabla 22. Principales características preoperatorias de las pacientes

	Grupo-H (n=16)	Grupo-N (n=16)	<i>p</i>
Edad , media ± DE (años)	57.06±12.60	58.13±9.38	0.789
IMC , media ± DE (kg/m ²)	24.68±2.55	29.00±4.84	0.004
ASC media ± DE (m ²)	1.66±0.08	1.74±0.16	0.067
Comorbilidad previa			
No	8 (50%)	9 (56.3%)	1.000
Sí	8 (50%)	7 (43.8%)	
Cirugía abdominal previa			
No	13 (81.2%)	9 (56.3%)	0.253
Sí	3 (18.8%)	7 (43.8%)	
Situación del EOC			
Primario	15 (93.8%)	12 (75%)	0.330
Recurrente	1 (6.3%)	4 (25%)	
Histología previa a CRS			
Seroso	16 (100%)	16 (100%)	1.000
Endometriode	0 (0%)	0 (0%)	
Mucinoso	0 (0%)	0 (0%)	
Células Claras	0 (0%)	0 (0%)	
Indiferenciado	0 (0%)	0 (0%)	
Cirugía previa del EOC			
No	10 (62.5%)	4 (25%)	0.075
Sí	6 (37.5%)	12 (75%)	
PSS			
0	10 (62.5%)	4 (25%)	0.164
1	4 (25%)	8 (50%)	
2	2 (12.5%)	3 (18.8%)	
3	0 (0%)	1 (6.3%)	
Quimioterapia neoadyuvante			
No	1 (6.3%)	0 (0%)	0.310
Sí	15 (93.8%)	16 (100%)	

Número de ciclos de quimioterapia neoyuvante, media ± DE	5.67±1.11	6.19±1.17	0.214
Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante			
Completa	2 (12.5%)	4 (25%)	0.714
Parcial	13 (81.2%)	12 (75%)	
ASA			
I-II	8 (50%)	8 (50%)	1.000
III	8 (50%)	8 (50%)	
Ca 125 al diagnóstico, media ± DE (U/ml)	1839.74 ± 2518.46	2310.28 ± 3164.99	0.649
Ca 125 día de la cirugía, media ± DE (U/ml)	153.41 ± 262.68	60.10 ± 150.91	0.572
Δ Ca 125 al diagnóstico-día de la cirugía, media ± DE (U/ml)	1686.33 ± 2426.66	2246.7 ± 3184.61	0.584

5.2 INTRAOPERATORIOS

En la Tabla 23 se describen las principales características intraoperatorias de las pacientes del estudio.

A la mayoría de las pacientes de ambos grupos se les practicó una cateterización ureteral (87.5% en el grupo-H y 93.8% en el grupo-N).

El PCI medio en el grupo-H fue de 19.25±6.78 frente a 21.50±7.81 en el grupo-N, sin encontrarse diferencias significativas entre los dos grupos.

La mayoría de las pacientes del estudio fueron sometidas a un mínimo de 3 procedimientos de peritonectomías (100% en el grupo-H y 93.8% en el grupo-N). A pesar de que el grado de cirugía óptima (CC-0 y CC-1) se alcanzó en todas las pacientes del estudio, el grado de citorreducción máximo (CC-0) se obtuvo en el 81.2% del grupo-H y en el 62.5% del grupo-N y, aunque la duración media de la cirugía fue de 492.53±95.81 minutos en el grupo-H y de 538.06±112.91 en el grupo-N, estas diferencias no fueron significativas.

Tabla 23. Principales características intraoperatorias de las pacientes

	Grupo-H (n=16)	Grupo-N (n=16)	<i>p</i>
Cateterización ureteral			
No	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0.544
Sí	14 (87.5%)	15 (93.8%)	
PCI, media ± DE	19.25±6.78	21.50±7.81	0.391
Número de procedimientos			
1-2	0 (0%)	1 (6.3%)	0.665
3-4	11 (68.8%)	10 (62.5%)	
5	5 (31.3%)	5 (31.3%)	
Esplenectomía			
No	12 (75%)	10 (62.5%)	0.703
Sí	4 (25%)	6 (37.5%)	
Número de anastomosis			
0	5 (31.3%)	8 (50%)	0.363
1	10 (62.5%)	6 (37.5%)	
2	1 (6.3%)	2 (12.5%)	
Grado de CC			
CC-0	13 (81.2%)	10 (62.5%)	0.432
CC-1	3 (18.8%)	6 (37.5%)	
Coloides, media ± DS (ml)	656.67±649.41	593.75±735.27	0.803
Cristaloides, media ± DS (ml)	6393.33±1684.16	5875.00±1698.04	0.401
Transfusión intraoperatoria de concentrados de hemáties			
No	5 (31.3%)	9 (56.3%)	0.154
Sí	11 (68.8%)	7 (43.8%)	
Duración de la cirugía, media ± DS (min)	492.53±95.81	538.06±112.91	0.237

5.2.1 EFECTO METABÓLICO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

Los resultados de las variables recogidas durante la quimioterapia IP intraoperatoria se describen en la Tabla 24.

- **LA TEMPERATURA CORPORAL:** la temperatura corporal al finalizar la quimioterapia IP, así como el incremento entre la temperatura al inicio y al final de la quimioterapia IP, fue significativamente superior en el grupo-H (37.83 ± 0.85 °C vs 35.89 ± 0.80 °C, $p=0.000$ y 3.15 ± 1.01 °C vs 0.80 ± 0.50 °C, $p=0.000$, respectivamente).

- **LA DOSIS DE PTX:** no existieron diferencias significativas en la dosis de PTX administrada durante la quimioterapia IP (199.18 ± 10.58 mg en el grupo-H y 206.84 ± 15.40 mg en el grupo-N).

- **PARÁMETROS GASOMÉTRICOS:** al comparar los resultados de los parámetros gasométricos antes y después de la quimioterapia IP, se observó un descenso de pH, Na EB, así como un aumento del ácido láctico en los dos grupos, sin observarse diferencias significativas entre los dos grupos.

5. Resultados

Tabla 24. Resultado del análisis de las variables recogidas durante la quimioterapia IP intraoperatoria.

	Grupo-H (n=16) Media±DE	Grupo-N (n=16) Media ±DE	p
Dosis PTX IP (mg)	199.18±10.58	206.84±15.40	0.112
Temperatura corporal PRE-quimio	34.68±0.85	35.00±1.03	0.354
Temperatura corporal POST-quimio	37.83±0.76	35.89±0.80	0.000
Δ Temperatura corporal PRE-POSTquimio H vs PRE-POSTquimio N	-3.15±1.01	-0.89±0.50	0.000
Ph PRE-quimio	7.34±0.03	7.34±0.04	0.644
Ph POST-quimio	7.27±0.068	7.30±0.05	0.148
Δ pH PRE-POSTquimio H vs PRE-POSTquimio N	0.07±0.07	0.04±0.05	0.249
Na PRE-quimio	138.29±2.16	138.69±2.47	0.641
Na POST-quimio	137.50±2.03	137.88±2.73	0.676
Δ Na PRE-POSTquimio H vs PRE-POSTquimio N	0.79±1.81	0.81±1.83	0.968
Ac láctico PRE-quimio	1.98±0.86	2.20±1.37	0.607
Ac láctico POST-quimio	4.64±2.01	4.54±1.93	0.899

Δ Ac láctico PRE-POSTquimio H vs PRE-POSTquimio N	-2.66±1.75	-2.34±1.39	0.589
EB PRE-quimio	-3.51±3.04	-2.86±3.44	0.590
EB POST-quimio	-8.64±3.39	-6.54±3.40	0.103
Δ EB PRE-POSTquimio H vs PRE-POSTquimio N	5.13±3.29	3.69±3.99	0.294

5.3 POSTQUIRÚRGICOS Y DE MORBI-MORTALIDAD

Los resultados del análisis de morbi-mortalidad se describen en la Tabla 25, donde se puede observar que no se encontró ninguna diferencia significativa en los parámetros estudiados.

- **MORTALIDAD:** no se observaron muertes intraoperatorias ni en los 30 primeros días del postoperatorio en ningún grupo.

- **MORBILIDAD QUIRÚRGICA:** todas las pacientes del estudio tuvieron al menos una morbilidad quirúrgica grado II, ya que al 100% de las pacientes se le suministró nutrición parenteral total en el postoperatorio inmediato, y la mayoría (75% en el grupo-H y 93.8% en el grupo-N) requirieron transfusión de concentrados de hematíes a partir del segundo día postoperatorio. Globalmente la morbilidad quirúrgica mayor (\geq IIIa) en el grupo-H fue del 25% y del 12.5% en el grupo-N.

En el grupo-H, 3 pacientes (18.8%) tuvieron una complicación quirúrgica grado IIIa: 2 pacientes tuvieron una infección de herida con hematoma que requirió tratamiento en quirófano con anestesia local y tratamiento antibiótico específico: 1a paciente presentó una fístula colo-rectal de bajo débito que presentó buena evolución con tratamiento conservador (nutrición parenteral y antibioterapia) y drenaje percutáneo y 1a paciente (6.3%) presentó una complicación grado IIIb: reintervención por hemoperitoneo.

En el grupo-N 1a paciente (6.3%) tuvo una complicación quirúrgica grado IIIb: reintervención por hemoperitoneo y un paciente (6.3%) una complicación quirúrgica grado IVb: shock séptico de origen no quirúrgico (laparotomía en blanco) con desarrollo de fracaso renal y respiratorio global que requirió ingreso en UCI.

5. Resultados

- **TOXICIDAD HEMATOLÓGICA:** en 2 pacientes del grupo-H y en 1a paciente del grupo-N se observó leucopenia grado 3, en 1a paciente de cada grupo se observó neutropenia grado 3, en 1a paciente del grupo-H se observó neutropenia grado 4 y en ningún grupo se objetivó trombopenia grado 3–4.

- **TOXICIDAD RENAL:** dentro de la toxicidad renal grado 3–4, 2 pacientes en el grupo-H y 4 pacientes en el grupo-N presentaron insuficiencia renal aguda. No se observó hematuria moderada–severa en ningún grupo pero el 50% pacientes del grupo-H y en el 56.3% del grupo-N presentaron hematuria leve.

- **ALTERACIÓN FUNCIÓN HEPÁTICA:** el 81.2% de las pacientes del grupo-H y el 93.8% del grupo-N presentaron valores superiores a la normalidad de Bi, AST, ALT o FA de forma transitoria, que se normalizaron a las 2 semanas de la cirugía sin la necesidad de tratamiento.

- **ESTANCIA HOSPITALARIA:** la estancia media en el grupo-H fue de 12.38 ± 6.63 días y en el grupo-N de 13.33 ± 6.65 días.

Tabla 25. Principales características postoperatorias y de morbi-mortalidad quirúrgica y toxicidad hematológica y renal de las pacientes.

	Grupo-H (n=16)	Grupo-N (n=16)	<i>p</i>
Transfusión postoperatoria de concentrado de hematies (unidades)			
0	4 (25%)	2 (12.5%)	0.688
1-2	7 (43.8%)	7 (43.8%)	
3-4	3 (18.8%)	5 (31.3%)	
>4	2 (12.5%)	2 (12.5%)	
Morbilidad quirúrgica (Clavien)			
I-II	12 (75%)	14 (87.5%)	0.245
IIIa	3 (18.8%)	0 (0%)	
IIIb	1 (6.3%)	1 (6.3%)	
IVa	0 (0%)	1 (6.3%)	
IVb	0 (0%)	0 (0%)	
V	0 (0%)	0 (0%)	
Toxicidad hematológica (CTCAE 4.0)			
Leucopenia			
No	14 (87.5%)	15 (93.8%)	1.000
1	0 (0.0%)	0 (0%)	
2	0 (0.0%)	0 (0%)	
3	2 (12.5%)	1 (6.3%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	
5	0 (0%)	0 (0%)	
Neutropenia			
No	14 (87.5%)	15 (93.8%)	0.491
1	0 (0%)	0 (0%)	
2	0 (0%)	0 (0%)	
3	1 (6.3%)	1 (6.3%)	
4	1 (6.3%)	0 (0%)	
5	0 (0%)	0 (0%)	

5. Resultados

Trombocitopenia			
No	15 (93.8%)	13 (81.2%)	0.478
1	0 (0%)	1 (6.3%)	
2	1 (6.3%)	2 (12.5%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	
5	0 (0%)	0 (0%)	
Toxicidad renal (CTCAE 4.0)			
Insuficiencia renal aguda			
No	11 (68.8%)	6 (37.5%)	0.346
1	2 (12.5%)	2 (12.5%)	
2	1 (6.3%)	4 (25%)	
3	2 (12.5%)	3 (18.8%)	
4	0 (0%)	1 (6.3%)	
5	0 (0%)	0 (0%)	
Hematuria			
No	8 (50.0%)	7 (43.5%)	0.931
1	2 (12.5%)	2 (12.5%)	
2	6 (37.5%)	7 (43.8%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	
5	0 (0%)	0 (0%)	
Alteración función hepática			
No	3 (18.8%)	1 (6.3%)	0.593
Sí	13 (81.2%)	15 (93.8%)	
Mortalidad postoperatoria			
No	16 (100%)	16 (100%)	1.000
Sí	0 (0%)	0 (0%)	
Estancia postoperatoria (días)	12.38±6.63	13.33±6.65	0.691

5.4 DEL ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO

Todas las muestras PRE-quimio y POST-quimio fueron del tipo histológico seroso y de alto grado. En todas las pacientes se encontraron implantes peritoneales positivos fuera de la pelvis (estadio IIIb-IIIc de FIGO). A todas las pacientes se les practicó una linfadenectomía iliaca exter-

na bilateral, siendo la media de ganglios extirpados de 11.31 ± 9.96 en el grupo-H y de 8.06 ± 5.93 en el grupo-N, de los cuales resultaron positivos 1.44 ± 4.02 y 0.31 ± 0.60 , respectivamente.

5.4.1 ANÁLISIS DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

5.4.1.1 RESPUESTA PATOLÓGICA SEGÚN SISTEMA MP AGRUPADO

Se analizó la respuesta patológica entre las muestras PRE-quimio y POST-quimio de las pacientes mediante el sistema de clasificación agrupado de MP y no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, pero sí se observó que en más de la mitad de las pacientes del estudio (el 62.5% en cada grupo) la quimioterapia IP intraoperatoria con PTX produjo una marcada reducción de la celularidad tumoral de más del 30% (G3) y que en el 25% de las pacientes del grupo-H y en el 18.8% del grupo-N se produjo una respuesta patológica completa (G5) (ver Tabla 26).

Tabla 26. Resultados de la respuesta patológica según el sistema agrupado de MP.

	H (n=16)	N (n=16)	<i>p</i>
Respuesta patológica			
G1 (discreta reducción tumoral < 30%)	2 (12.5%)	3 (18.8%)	0.842
G3 (marcada reducción tumoral > 30%)	10 (62.5%)	10 (62.5%)	
G5 (sin residuo tumoral)	4 (25%)	3 (18.8%)	

5.4.1.2 FIBROSIS/NECROSIS

Los resultados del estudio de fibrosis y necrosis de los dos grupos se recogen en la Tabla 27.

Al comparar el cambio en el grado de fibrosis entre las muestras PRE-quimio y las POST-quimio de cada grupo, el 43.8% del grupo-H y el 50% del grupo-N aumentaron en 1 o 2 grados la fibrosis y, aunque la proporción de fibrosis severa en las muestras POST-quimio en el grupo-N fuera muy superior al grupo-H (62% frente al 25%, respectivamente, $p=0.080$), esta diferencia no llegó a ser significativa.

Al comparar el cambio en los grados de necrosis de las muestras PRE-quimio con las POST-quimio se observó que en el 37.5% de las muestras de ambos grupos se produjo un aumento en 1 o 2 grados.

Tabla 27. Resultados del estudio de necrosis y fibrosis de las muestras PRE-quimio y POST-quimio de los dos grupos del estudio.

	H (n=16)	N (n=16)	<i>p</i>
Grado fibrosis PRE-quimio			
Ausencia	1 (6.3%)	0 (0%)	0.281
Leve, G1, <25%	6 (37.5%)	4 (25%)	
Moderada, G2, 25–50%	4 (25%)	9 (56.3%)	
Severa, G3, >50%	5 (31.3%)	3 (18.8%)	
Grado fibrosis POST-quimio			
Ausencia	0 (0%)	0 (0%)	0.080
Leve, G1, <25%	4 (25%)	1 (6.3%)	
Moderada, G2, 25–50%	8 (50%)	5 (31.3%)	
Severa, G3, >50%	4 (25%)	10 (62.5%)	
Δ Grado fibrosis PRE-POST			
Ganancia en 2 grados	1 (6.3%)	3 (18.8%)	0.530
Ganancia en 1 grado	6 (37.5%)	5 (31.3%)	
Sin cambios	6 (37.5%)	7 (43.8%)	
Pérdida de 1 grado	1 (6.3%)	1 (6.3%)	
Pérdida de 2 grados	2 (12.5%)	0 (0%)	
Grado Necrosis PRE-quimio			
Ausencia	7 (43.8%)	4 (25%)	0.347
Leve, G1, <25%	6 (37.5%)	8 (50%)	
Moderada, G2, 25–50%	3 (18.8%)	2 (12.5%)	
Severa, G3, >50%	0 (0%)	2 (12.5%)	
Grado Necrosis POST-quimio			
Ausencia	5 (31.3%)	5 (31.3%)	0.189
Leve, G1, <25%	7 (43.8%)	2 (12.5%)	
Moderada, G2, 25–50%	3 (18.8%)	6 (37.5%)	
Severa, G3, >50%	1 (6.3%)	3 (18.8%)	
Δ Grado necrosis PRE-POST			
Ganancia en 2 grados	1 (6.3%)	0 (0%)	0.505
Ganancia en 1 grado	5 (31.3%)	6 (37.5%)	
Sin cambios	7 (43.8%)	9 (56.3%)	
Pérdida de 1 grado	3 (18.8%)	1 (6.3%)	

5.4.1.3 ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO

Los resultados del estudio inmunohistoquímico se exponen en la Tabla 28.

En la valoración del efecto de la quimioterapia IP con PTX sobre la apoptosis (caspasa-3) al comparar las muestras PRE-quimio con las POST-quimio de la serie completa, se observa un descenso de la expresión de caspasa-3 no significativo, pero al comparar las muestras PRE-quimio con las POST-quimio de cada grupo se observa que en el grupo-H hay un descenso de la expresión de caspasa-3 y en el grupo-N un aumento de la expresión, aunque esta diferencia entre los dos grupos no llegó a ser significativa ($p= 0.089$).

Al estudiar este efecto sobre la expresión de los marcadores de proliferación celular (Ki-67 y PCNA) y comparar las muestras PRE-quimio con las muestras POST-quimio en la serie completa, se observó una reducción significativa de la expresión de estos marcadores ($p=0.012$ y $p=0.000$, respectivamente), pero al comparar esta expresión entre los dos grupos la diferencia no fue significativa. De igual manera ocurrió al analizar la expresión de las proteínas reguladoras del ciclo celular (p53, p21 y p27) donde se observó una reducción significativa de su expresión al comparar las muestras PRE-quimio y POST-quimio de las 32 pacientes del estudio ($p=0.021$, $p=0.000$ y $p=0.000$, respectivamente), pero al comparar este efecto entre los dos grupos no se encontraron diferencias significativas.

Lo que sí se puede apuntar, a tenor de los resultados, es una tendencia a una mayor reducción tanto de la expresión de los marcadores del ciclo celular como de los marcadores de proliferación celular en el grupo-H. En la Figura 17 se muestra el cambio de expresión nuclear de las proteínas del ciclo celular (p53, p21 y p27) en una paciente del grupo-H.

Se analizó también el subtipo celular de las proteínas p27 y p21 sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 28. Resultados del estudio inmunohistoquímico de las muestras PRE-quimio y POST-quimio de cada grupo.

	H (n=16)	N (n=16)	H + N (n=32)	<i>p</i>
Caspasa-3				
ΔPRE-POSTquimio H+N			10.31±43.38	0.188
ΔPRE-POSTquimio H vs PRE-POSTquimio N	23.44±49.35	-2.81±32.96		0.089
Ki-67				
ΔPRE-POSTquimio H+N			10.03±21.36	0.012
ΔPRE-POSTquimio H vs PRE-POSTquimio N	11.19±24.32	8.88±18.68		0.765
PCNA				
ΔPRE-POSTquimio H+N			35.31±42.13	0.000
ΔPRE-POSTquimioH vs PRE-POSTquimio N	47.38±44.18	23.25±37.49		0.106
p53				
ΔPRE-POSTquimio H+N			16.66±38.64	0.021
ΔPRE-POSTquimio H vs PRE-POSTquimio N	21.56±39.99	11.75±37.89		0.482
p21				
ΔPRE-POSTquimio H+N			29.78±6.22	0.000
ΔPRE-POSTquimio H vs PRE-POSTquimio N	36.25±38.28	23.31±34.02		0.320
P21 subtipo PRE-quimio				
No tumor	2 (12.5%)	2 (12.5%)		0.268
Nuclear	2 (12.5%)	4 (25%)		
Citoplasmático	1 (6.3%)	4 (25%)		
Nuclear-citoplasmático	11 (68.8%)	6 (37.5%)		

5. Resultados

P21 subtipo POST-quimio				0.760
No tumor	6 (37.5%)	5 (31.3%)		
Nuclear	3 (18.8%)	6 (37.5%)		
Citoplasmático	1 (6.3%)	1 (6.3%)		
Nuclear-citoplasmático	5 (31.3%)	4 (25%)		
p27				
ΔPRE-POSTquimio H+N			51.88±34.47	0.000
ΔPRE-POSTquimio H vs PRE-POSTquimio N	59.38±38.55	44.38±29.15		0.224
P27 subtipo PRE-quimio				0.362
No tumor	1 (6.3%)	0 (0%)		
Nuclear	9 (56.3%)	6 (37.5%)		
Citoplasmático	0 (0%)	1 (6.3%)		
Nuclear-citoplasmático	6 (37.5%)	9 (56.3%)		
P27 subtipo POST-quimio				0.277
No tumor	11 (68.8%)	8 (50%)		
Nuclear	5 (31.3%)	6 (37.5%)		
Citoplasmático	0 (0%)	0 (0%)		
Nuclear-citoplasmático	0 (0%)	2 (12.5%)		

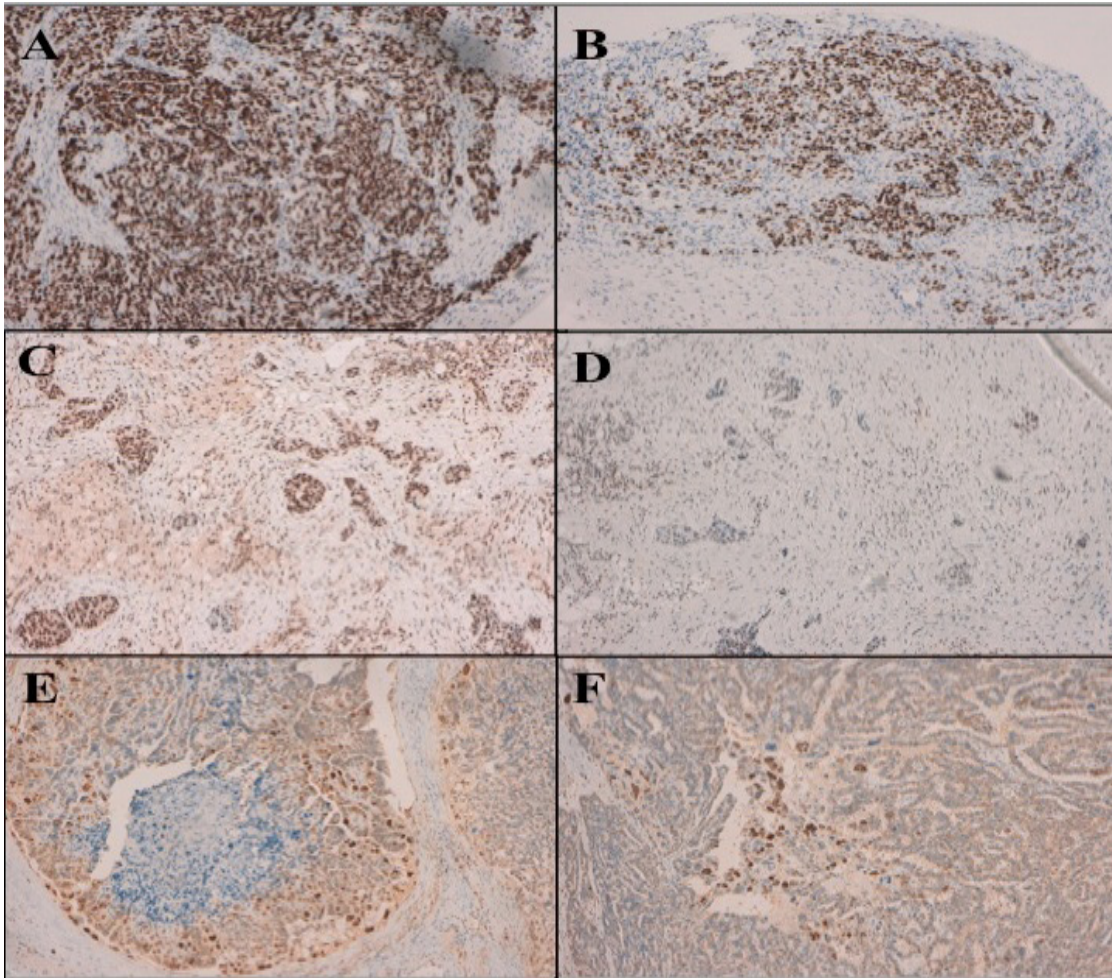


Figura 17: Ejemplo de expresión nuclear de las proteínas del ciclo celular en 1 paciente del grupo de hipertermia. A) p53 PRE-quimio, B) p53 POST-quimio, C) p27 PRE-quimio, D) p27 POST-quimio, E) p21 PRE-quimio, F) p21 POST-quimio

5.5 DEL ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

En las muestras PRE-quimio de suero, plasma y tejido de los dos grupos, los valores de PTX estuvieron por debajo del límite de cuantificación e incluso del de detección (Tablas 29 y 30).

En el grupo-H la concentración media de PTX en suero POST-quimio y 1 h POST-quimio fue de 16.61 ± 5.34 ng/ml y 12.18 ± 5.52 ng/ml, respectivamente; en plasma POST-quimio y 1 h POST-quimio fue de 17.24 ± 6.14 ng/ml y 11.23 ± 5.15 ng/ml, respectivamente; en tejido POST-quimio fue 340.49 ± 364.03 ng/ml o 1.40 ± 1.40 µg/g, Tabla 29.

En el grupo-N la concentración media de PTX en suero POST-quimio y 1 h POST-quimio fue de 14.98 ± 4.79 ng/ml y 13.37 ± 4.87 ng/ml, respectivamente; en plasma POST-quimio y 1 h POST-quimio fue de 15.14 ± 6.18 ng/ml y 12.36 ± 4.87 ng/ml, respectivamente; en tejido POST-quimio fue 575.06 ± 430.76 ng/ml o 2.10 ± 1.79 µg/g, Tabla 30.

A pesar de la gran variación interindividual en los parámetros farmacocinéticos (Tablas 29 y 30) no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna medición. Lo que sí se observó fue que la concentración media de PTX a nivel local (tejido) fue muy superior a la obtenida a nivel sistémico (suero y plasma) en los dos grupos (Figura 18).

La diferencia entre la concentración media máxima de PTX en tejido con respecto a la de plasma fue 23.13 ± 29.79 ng/ml veces mayor en el grupo-H y 46.19 ± 42.9 ng/ml veces mayor en el grupo-N (Tablas 29 y 30). A pesar de que la concentración de PTX en tejido en el grupo-N fue casi el doble que el grupo-H, esta diferencia no llegó a ser significativa ($p=0.088$, Figura 19).

Tabla 29. Resultados del estudio farmacocinético del grupo-H. (pág. siguiente)

HIPERTERMIA												
	SUERO			PLASMA			TEJIDO			C _{max} Tejido/ C _{max} Plasma		
	PRE	POST (ng/ml)	1h POST (ng/ml)	PRE	POST (ng/ml)	1h POST (ng/ml)	PRE	POST (µg/g)	POST (ng/ml)	POST (ng/ml)		
1	< LOD	22.500	19.620	< LOD	23.216	18.062	< LOQ	0.03	41.42	1.78		
2	< LOD	14.380	13.730	< LOD	14.838	12.640	< LOQ	0.15	79.18	5.34		
3	< LOD	16.730	14.850	< LOD	17.263	13.671	< LOQ	0.24	108.74	3.23		
4	< LOD	11.240	6.330	< LOD	12.050	6.690	< LOQ	0.20	96.55	8.01		
5	< LOD	11.060	7.410	< LOD	10.340	5.750	< LOD	2.20	245.46	23.74		
6	< LOD	22.030	14.960	< LOD	17.040	13.750	< LOD	0.80	222.65	13.07		
7	< LOD	9.110	4.600	< LOD	9.030	2.890	< LOD	4.00	1002.45	111.01		
8	< LOD	26.520	19.800	< LOD	20.240	18.320	< LOD	3.60	970.88	47.97		
9	< LOD	20.570	11.110	< LOD	26.730	10.670	< LOQ	2.40	943.88	35.31		
10	< LOD	12.860	5.170	< LOD	11.640	5.810	< LOQ	2.40	755.73	64.92		
11	< LOD	12.490	3.620	< LOD	11.010	3.310	< LOD	0.00	0.00	0		
12	< LOD	9.520	9.000	< LOD	11.060	8.600	< LOQ	1.91	266.67	24.11		
13	< LOD	22.030	15.150	< LOD	26.930	16.700	< LOQ	0.71	195.78	7.27		
14	< LOD	18.630	16.640	< LOD	20.250	13.500	< LOQ	0.30	51.04	2.52		
15	< LOD	15.860	13.880	< LOD	18.620	12.810	< LOQ	0.25	42.81	2.30		
16	< LOD	20.240	19.060	< LOD	25.650	16.610	< LOQ	3.18	424.67	16.55		
Me- dia± DE		16.61 ± 5.34	12.18 ± 5.52		17.24± 6.14	11.23± 5.15		1.40±1.40	340.49±364.03	23.13±29.79		

5. Resultados

NORMOTERMIA												
	SUERO				PLASMA				TEJIDO			C _{max} Tejido/ C _{max} Plasma (ng/ml)
	PRE	POST (ng/ml)	1h POST (ng/ml)	PRE	POST (ng/ml)	1h POST (ng/ml)	PRE	POST µg/g	POST (ng/ml)			
1	< LOD	9.000	10.130	< LOD	9.261	9.404	< LOQ	1.31	543.59	58.70		
2	< LOD	9.990	5.440	< LOD	10.280	5.050	< LOQ	0.03	42.05	4.09		
3	< LOD	9.360	7.760	< LOD	9.632	7.204	< LOQ	0.06	52.24	5.42		
4	< LOD	14.790	12.970	< LOD	15.220	12.041	< LOQ	0.78	281.74	18.51		
5	< LOD	14.060	10.740	< LOD	11.010	10.070	< LOQ	1.90	658.22	59.78		
6	< LOD	9.480	8.990	< LOD	6.090	8.730	< LOQ	5.70	912.16	149.78		
7	< LOD	14.060	11.110	< LOD	11.460	8.830	< LOD	3.90	1118.40	97.60		
8	< LOD	12.650	10.760	< LOD	11.910	11.230	< LOD	0.90	419.37	35.21		
9	< LOD	22.520	21.000	< LOD	27.640	23.120	< LOQ	0.84	360.81	13.05		
10	< LOD	15.530	14.840	< LOD	18.400	14.700	< LOQ	4.50	1344.46	73.07		
11	< LOD	11.840	12.160	< LOD	11.360	11.620	< LOQ	4.45	1240.13	109.17		
12	< LOD	17.110	12.480	< LOD	17.790	9.900	< LOQ	1.41	175.93	9.89		
13	< LOD	23.600	23.010	< LOD	22.650	20.470	< LOQ	3.58	980.82	43.30		
14	< LOD	17.130	15.510	< LOD	16.270	11.840	< LOQ	0.68	389.13	23.92		
15	< LOD	22.980	19.110	< LOD	25.670	17.690	< LOD	0.92	66.64	2.60		
16	< LOD	15.640	17.880	< LOD	17.600	15.870	< LOD	2.56	615.32	34.96		
Media± DE		14.98 ± 4.79	13.37 ± 4.87		15.14± 6.18	12.36± 4.87		2.10±1.79	575.06±430.76	46.19±42.95		

Tabla 30. Resultados del estudio farmacocinético del grupo-N. (pág. anterior)

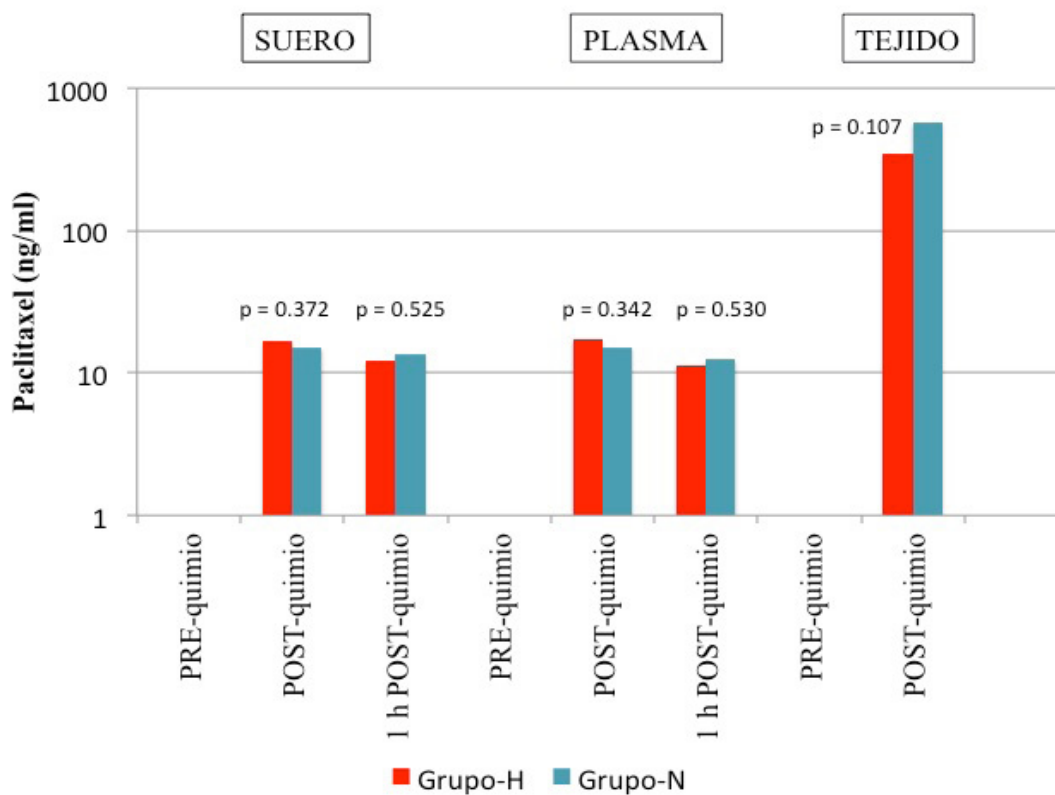


Figura 18. Diagrama de barras de los resultados del estudio farmacocinético en suero, plasma y tejido (con las mismas unidades) de la administración IP de PTX en los dos grupos.

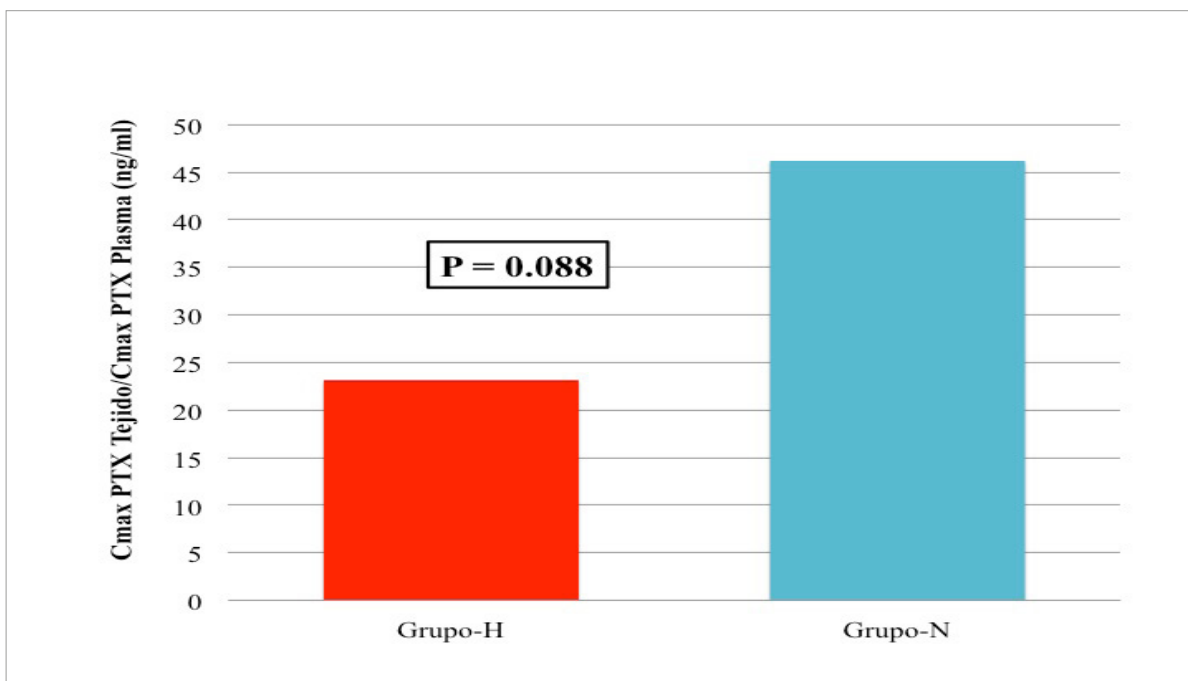


Figura 19. Diagrama de barras de la concentración media máxima de PTX en tejido y en plasma de los dos grupos.

5.6 DE SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA

Los resultados del seguimiento de las pacientes del estudio a fecha de 31 de marzo de 2017 se resumen en la Tabla 31.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE: el 87.5% de las pacientes en ambos grupos recibieron quimioterapia sistémica adyuvante basada en la combinación de platinos+ taxanos con una media de 2.81 ± 1.72 ciclos en el grupo-H y de 2.47 ± 1.64 ciclos en el grupo-N.

RECIDIVA: globalmente, a fecha de 31 de marzo de 2017, presentaron recidiva de la enfermedad tras el tratamiento de CRS + HIPEC el 68.8% de las pacientes del grupo-H y el 87.5% de las pacientes del grupo-N.

ESTADO: a fecha de 31 de marzo de 2017, el 37.5% de las pacientes del grupo-H y el 50% de las pacientes del grupo-N habían fallecido.

SEGUIMIENTO GLOBAL: con un periodo mínimo de seguimiento de dos años y 4 meses, el seguimiento medio global de las pacientes del estudio ha sido de 32.91 ± 11.85 meses.

Tabla 31. Resultados del seguimiento de las pacientes del estudio a fecha de 31-3-2017.

	Grupo-H (n=16)	Grupo-N (n=16)	<i>p</i>
Quimioterapia adyuvante			
No	2 (12.5%)	2 (12.5%)	1.000
Sí	14 (87.5%)	14 (87.5%)	
Número de ciclos de quimioterapia adyuvante, media ± DE	2.81±1.72	2.47±1.64	0.572
Recidiva			
No	5 (31.3%)	2 (12.5%)	0.392
Sí	11 (68.8%)	14 (87.5%)	
Tipo de recidiva			
Peritoneal	2 (12.5%)	3 (18.8%)	0.695
Ganglionar	4 (25%)	7 (43.8%)	
Sistémica	1 (6.3%)	0 (0%)	
Peritoneal-ganglionar	2 (12.5%)	2 (12.5%)	
Peritoneal-sistémica	0 (0%)	0 (0%)	
Ganglionar-sistémica	1 (6.3%)	2 (12.5%)	
Peritoneal-ganglionar-sistémica	1 (6.3%)	0 (0%)	
ESTADO (Fallecida)			
No	10 (62.5%)	8 (50%)	0.722
Sí	6 (37.5%)	8 (50%)	

SUPERVIVENCIA GLOBAL

La supervivencia global en el grupo-H al 1, 2 y 3 años fue del 94%, 81% y 50%, respectivamente, con una supervivencia global media de 34 meses (IC 95%: 28.13– 40.24 meses). En el grupo-N la supervivencia global al 1, 2 y 3 años fue del 87.5%, 81% y 31%, respectivamente, con una supervivencia media global de 31 meses (IC: 95%: 25.95–37.30 meses). Una representación gráfica de la supervivencia global de las pacientes del estudio se muestra en la Figura 20.

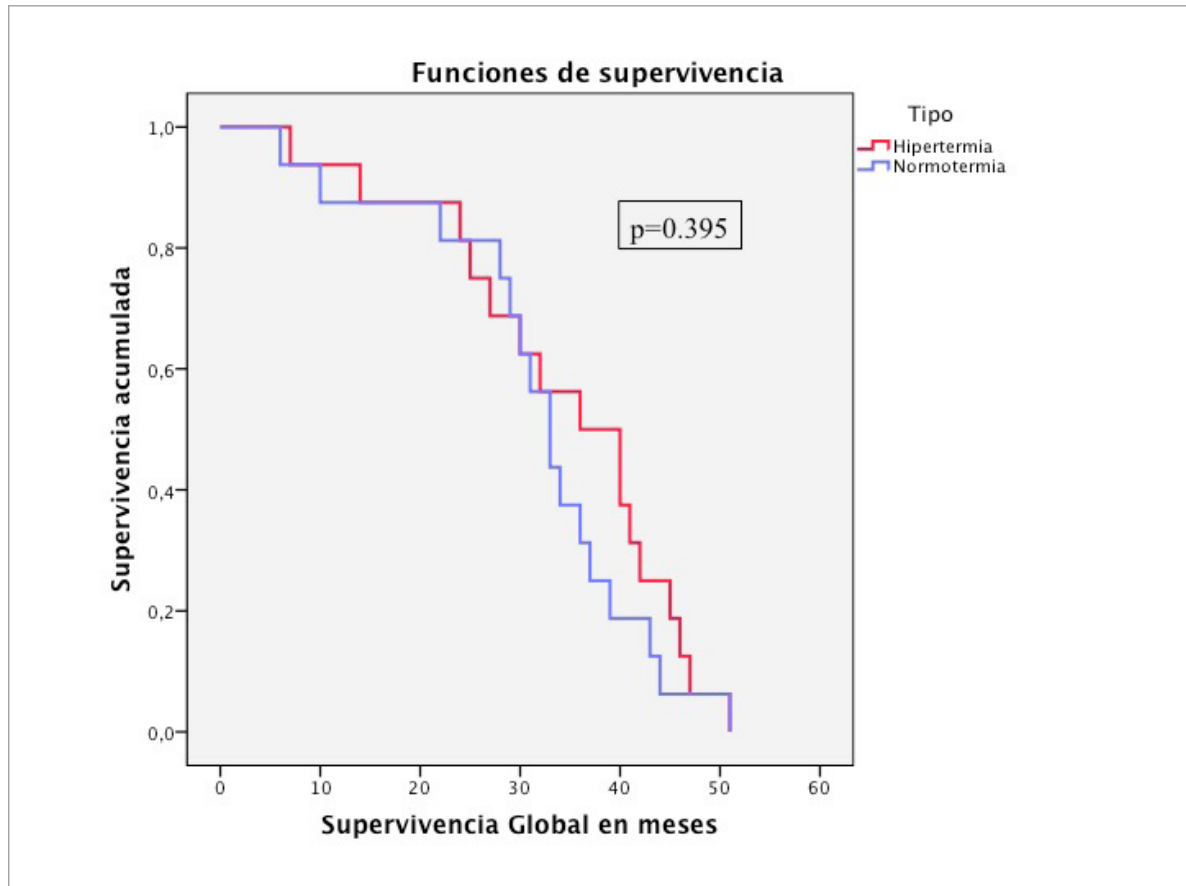


Figura 20. Supervivencia global en los dos grupos del estudio.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

La supervivencia libre de enfermedad a 1, 2 y 3 años en el grupo-H fue del 62.5%, 37.5% y del 37.5%, respectivamente, con una supervivencia libre de enfermedad global media de 22 meses (IC 95%: 14.15–30.47 meses). En el grupo-N la supervivencia libre de enfermedad a 1, 2 y 3 años fue del 56.3 %, 18.8% y el 0%, respectivamente, con una supervivencia libre de enfermedad global de 15 meses (IC 95%: 11.67–10.21 meses). Una representación gráfica de la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes del estudio se muestra en la Figura 21.

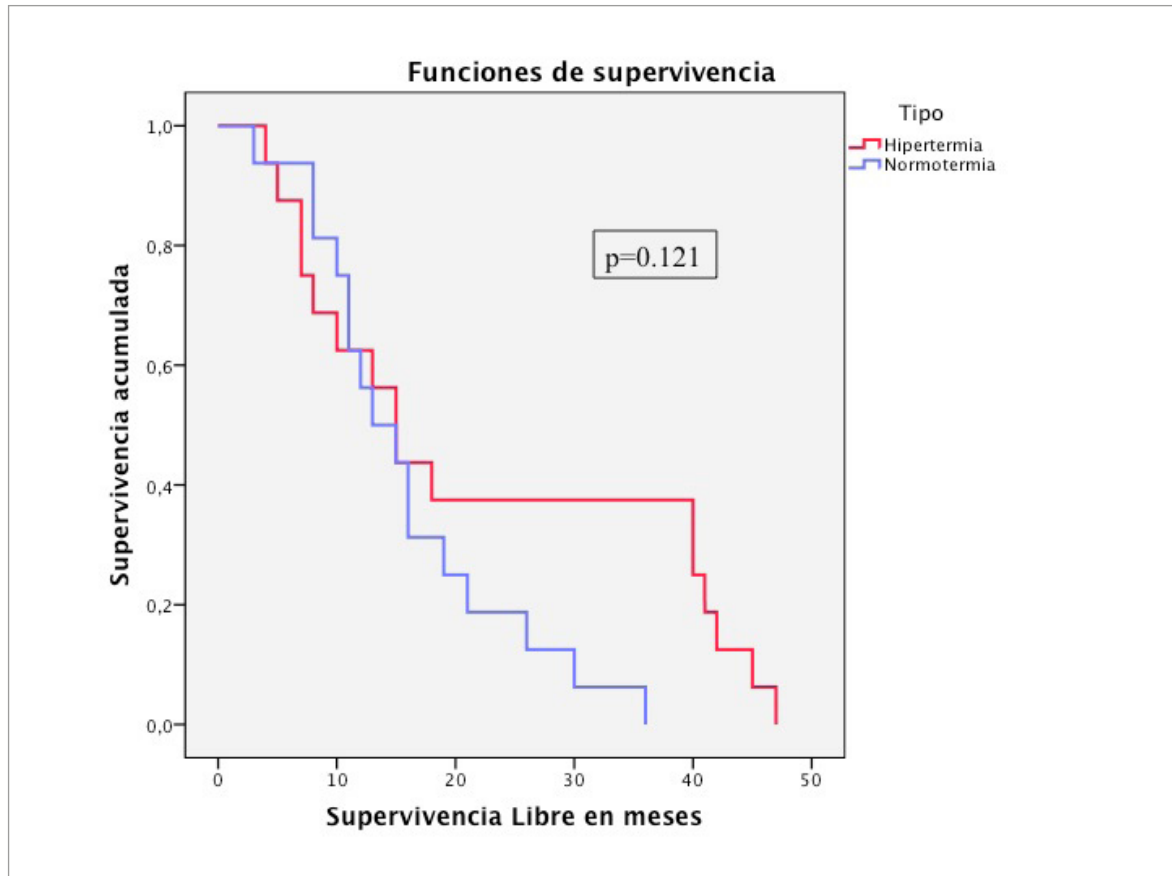


Figura 21. Supervivencia libre de enfermedad en los dos grupos.

5.6.1 IMPACTO DEL GRADO DE CITORREDUCCIÓN EN LA SUPERVIVENCIA

SUPERVIVENCIA GLOBAL EN LAS PACIENTES CON CC-0

La supervivencia global media de las pacientes en las que se obtuvo CC-0 en el grupo-H fue de 38 meses (IC 95%: 30.41–45.74 meses). En el grupo-N la supervivencia media global de las pacientes en las que se alcanzó CC-0 fue de 34 meses (IC: 95%: 26.82–41.38 meses). Una representación gráfica de la supervivencia global de las pacientes con CC-0 del estudio aparece en la Figura 22.

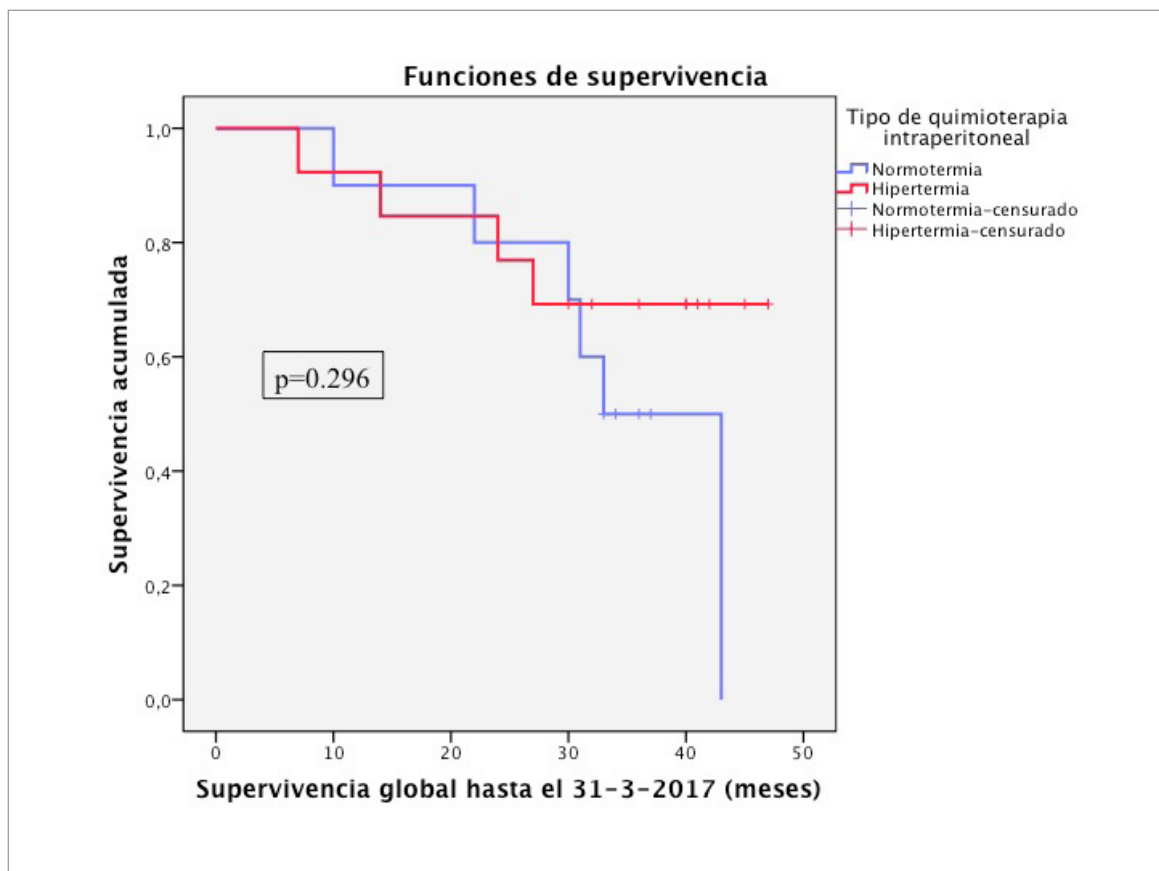


Figura 22. Supervivencia global de las pacientes con CC-0 del estudio.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN LAS PACIENTES CON CC-0

La supervivencia libre de enfermedad media de las pacientes en las que se obtuvo CC-0 en el grupo-H fue de 33 meses (IC 95%: 22.92–44.41 meses). En el grupo-N la supervivencia libre de enfermedad media de las pacientes en las que se alcanzó CC-0 fue de 21 meses (IC: 95%: 13.69–28.04 meses). Una representación gráfica de la supervivencia global de las pacientes con CC-0 del estudio se muestra en la Figura 23.

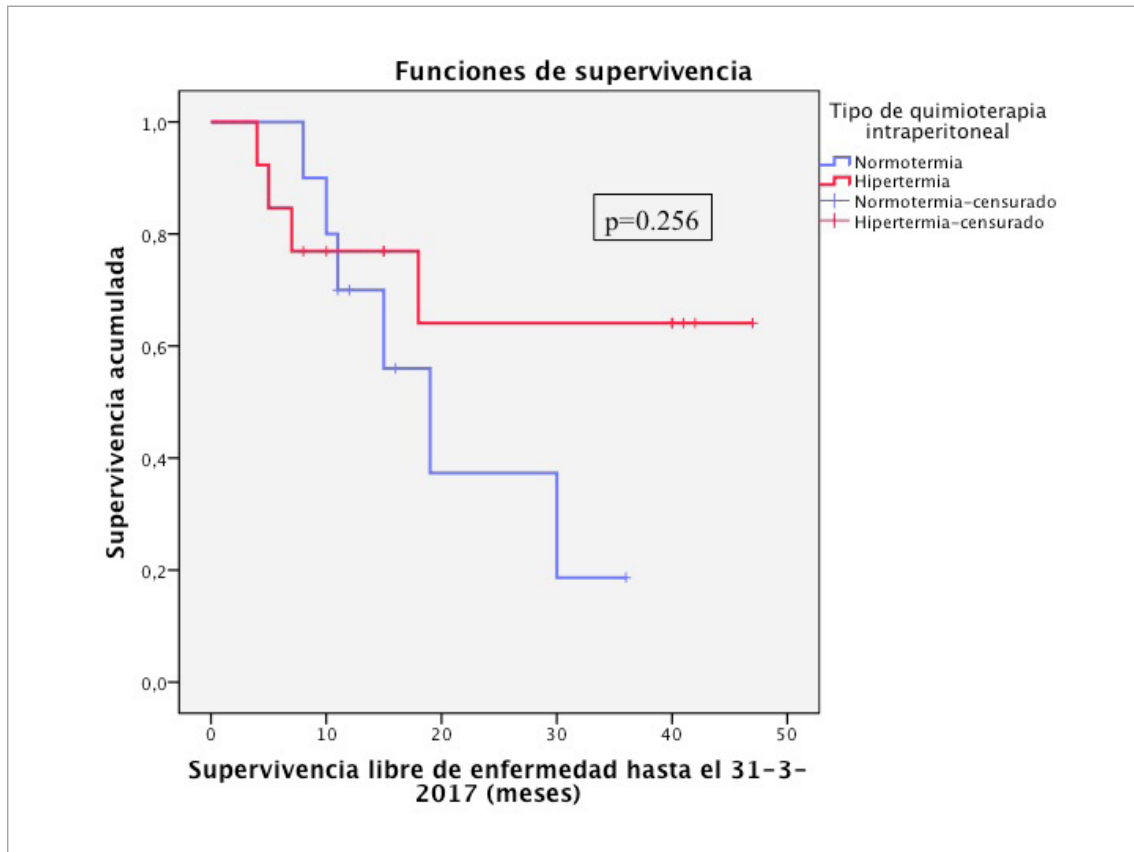


Figura 23. Supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con CC-0 del estudio.

5.6.2 IMPACTO DEL GRADO DE RESPUESTA PATOLÓGICA EN LA SUPERVIVENCIA

SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN EL GRADO DE RESPUESTA PATOLÓGICA

La supervivencia global de las pacientes del estudio que presentaron una respuesta patológica G1 según el sistema modificado de Miller y Payne tras la quimioterapia IP fue de 32 meses (IC 95%: 18.87–45.53 meses), para las que presentaron una respuesta patológica G3 de 36 meses (IC 95%: 29.38–42.60 meses) y para las pacientes que presentaron una respuesta G5 de 41 meses (IC 95%: 39.98 – 42.52 meses). Una representación gráfica de la supervivencia global de la serie en relación a los grados de respuesta patológica tras la quimioterapia IP aparece en la Figura 24.

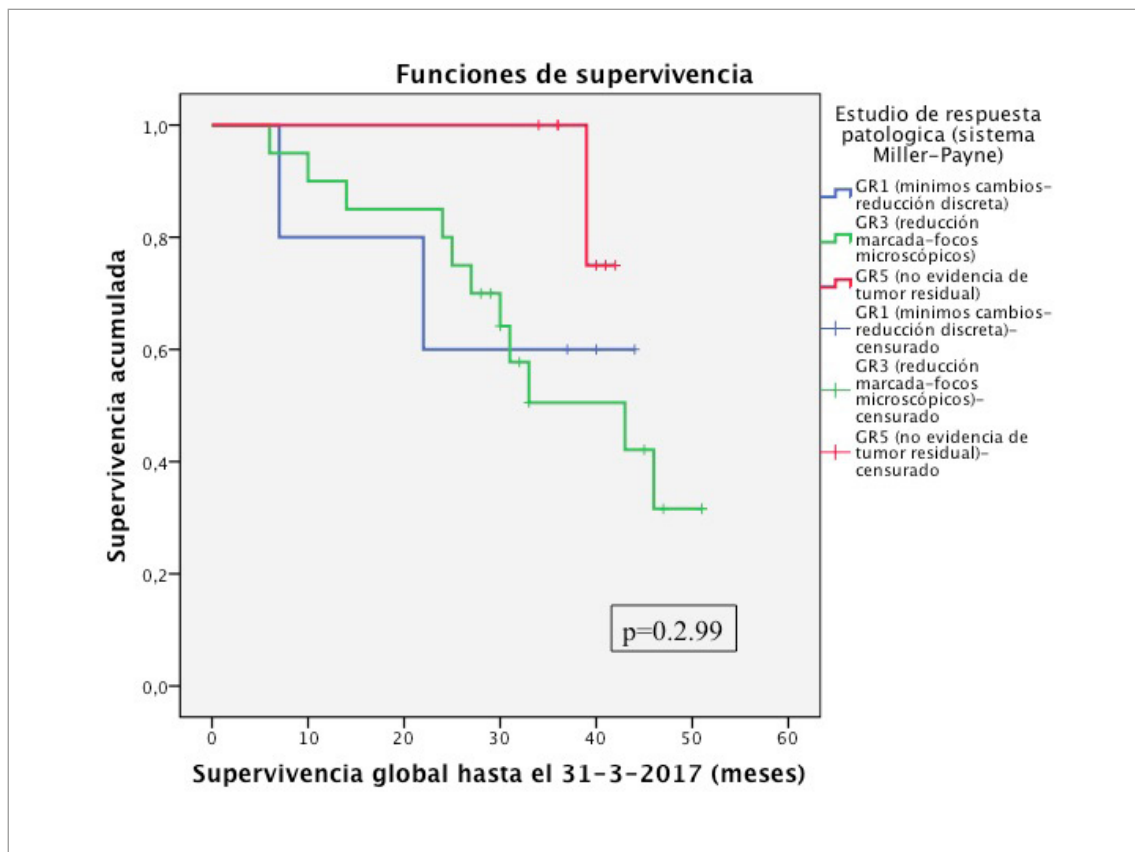


Figura 24. Supervivencia global por grados de respuesta patológica en la serie completa

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN EL GRADO DE RESPUESTA PATOLÓGICA

La supervivencia libre de enfermedad de las pacientes del estudio que presentaron una respuesta patológica G1 según el sistema modificado de Miller y Payne tras la quimioterapia IP fue de 26 meses (IC 95%: 11.76–41.04 meses), para las que presentaron una respuesta patológica G3 de 24 meses (IC 95%: 15.69–32.11 meses) y para las pacientes que presentaron una respuesta G5 de 37 meses (IC 95%: 28.33–45.96 meses). Una representación gráfica de la supervivencia libre de enfermedad de la serie en relación a los grados de respuesta patológica tras la quimioterapia IP aparece en la Figura 25.

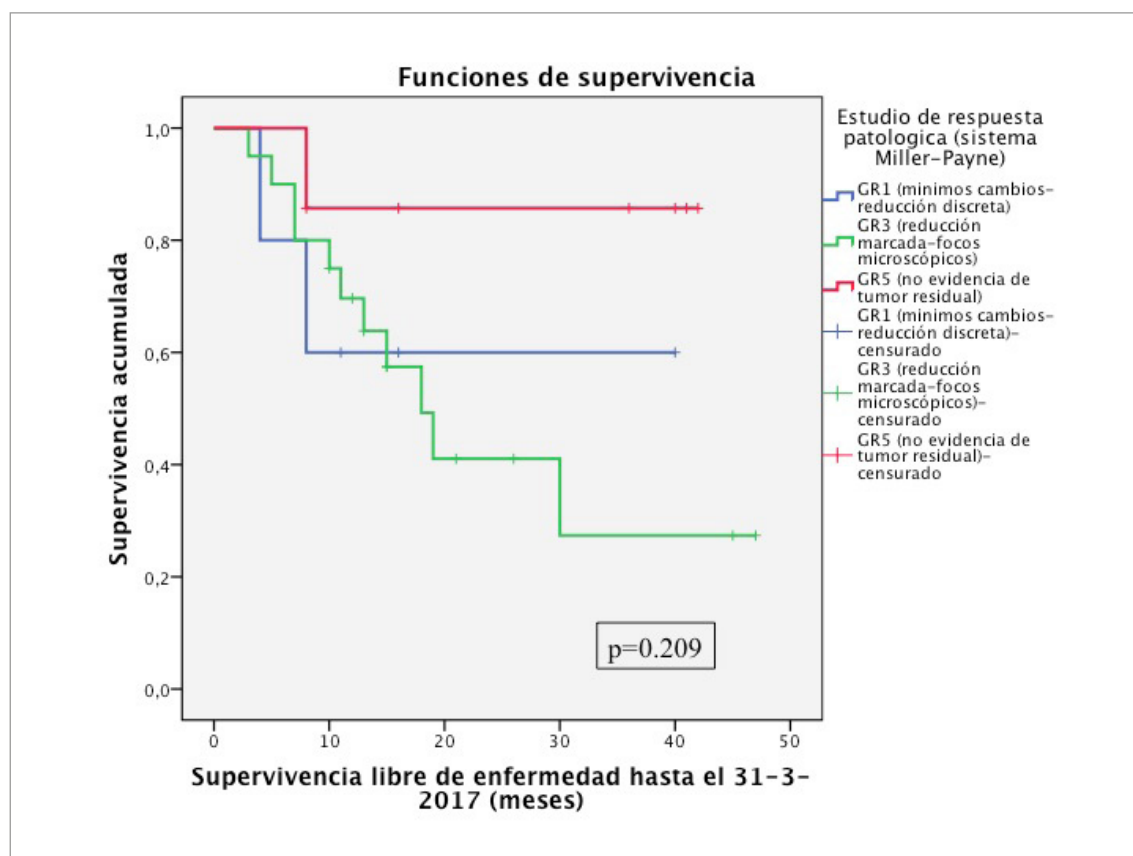


Figura 25. Supervivencia libre de enfermedad por grados de respuesta patológica en la serie completa

6. Discusión

La CP representa un estadio avanzado en la evolución de la enfermedad en numerosas neoplasias intraabdominales y suponía un pronóstico infausto, con una supervivencia estimada entre 3-6 meses con el mejor tratamiento³⁵⁷. Esta situación cambió con la introducción por P-H Sugarbaker¹²⁵, de la CRS con procedimientos de peritonectomía para eliminar todo el tumor macroscópicamente visible asociada a la HIPEC para erradicar la enfermedad microscópica residual. Esta terapéutica multimodal ha sido incorporada por numerosos centros a nivel mundial, los cuales, a través de la publicación de sus resultados y estudios comparativos, han convertido este procedimiento en el estándar de tratamiento en CP de colon³⁵⁸⁻³⁶⁰, pseudomixoma peritoneal^{361, 362} y mesotelioma³⁶³. A pesar de que el tratamiento estándar de la CP de ovario, como hemos comentado anteriormente, es la CRS, sin residuo tumoral, seguida de quimioterapia adyuvante basada en la combinación de taxanos y platinos^{1,2}, su diseminación loco-regional característica sin afectación sistémica inicial y su quimiosensibilidad hacen que este tipo de tumor sea adecuado para tratamientos locales agresivos como la CRS + HIPEC.

El tratamiento de la CP ovárica mediante CRS + HIPEC fue cuestionado por la sociedad oncológica³⁶⁴, hasta que en 2015 Spiliotis et al.²⁷³ publicaron el primer estudio controlado y randomizado, con el que demostraron una mejora en la supervivencia en el tratamiento del EOC recurrente con CRS + HIPEC frente a CRS sola; y ese mismo año Huo et al.²⁷⁷ publicaron una revisión sistemática y metaanálisis acerca del papel de la HIPEC + CRS en EOC, en el que analizaron un total de 9 estudios comparativos y 28 estudios de cohortes con nivel de evidencia 3, y concluyeron que la adicción de HIPEC a la CRS y a la quimioterapia mejora las tasas globales de supervivencia, tanto para el EOC primario como para el recurrente, frente a la CRS aislada.

También ha sido controvertido el uso de taxanos en la HIPEC debido a la dudosa mejoría de su citotoxicidad al combinarse con la hipertermia^{26,27}. Las razones por las cuales algunos autores (entre los que se encuentra nuestro grupo)¹⁰⁻¹⁸ usan taxanos en la HIPEC para el tratamiento de la CP de ovario son su alta eficacia observada en el tratamiento sistémico del EOC, su favorable farmacocinética tras su administración IP debida a su alto peso molecular, su metabolismo hepático¹⁹ y el resultado favorable de distintos ensayos clínicos²⁰⁻²³ y experimentales^{24,25}. Nuestro grupo lleva realizando CRS + HIPEC con PTX en el tratamiento de la CP de ovario desde 1997^{10,17,18} con resultados prometedores, aunque al principio no siempre se pudieron conseguir las condiciones de hipertermia, aplicándose esta técnica en condiciones de normotermia y observándose resultados similares. Esta observación junto con los resultados contradictorios comentados del efecto del calor sobre los taxanos nos hizo plantearnos este estudio en el que

hemos querido analizar el efecto de la administración IP intraoperatoria de PTX en condiciones de hipertermia versus normotermia sobre la respuesta patológica, la muerte celular —necrosis y apoptosis (caspasa-3)— la proliferación celular (ki-67 y PCNA), las proteínas reguladoras del ciclo celular (p53, p21 y p27), su farmacocinética, morbi-mortalidad y supervivencia.

6.1 RESULTADOS PREOPERATORIOS

El análisis de los resultados muestra dos grupos de pacientes homogéneos en relación a parámetros preoperatorios e intraoperatorios, excepto para el IMC, que fue significativamente mayor en el grupo-N ($29.00 \pm 4.84 \text{ mg/m}^2$ vs $24.68 \pm 2.55 \text{ mg/m}^2$, $p=0.004$). Aunque en la literatura³⁶⁵⁻³⁶⁷ la obesidad no se considera un factor de riesgo para alcanzar una citorreducción óptima en EOC, en nuestro estudio el grado de citorreducción completa (CC-0) fue del 81.2% en el grupo-H y del 62.5% en el grupo-N, a pesar de esta diferencia, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos. En otro estudio³⁶⁸ en el que también se observa que la obesidad no afecta a los resultados quirúrgicos, lo que sí se observa es una mayor tasa de infecciones de herida en las pacientes con mayor IMC. A pesar de que es lo esperado, paradójicamente este hecho no ocurrió en nuestro estudio.

Los resultados contradictorios en cuanto al efecto del IMC sobre la supervivencia en el EOC^{369 370} debido a la heterogeneidad inter-estudio no han permitido extraer ninguna conclusión firme.

6.2 RESULTADOS PERIOPERATORIOS

La necesidad de realizar un mayor número de procedimientos de peritonectomía para lograr una citorreducción óptima en la CP de forma global va unido a un mayor PCI, una mayor morbilidad quirúrgica, mayores pérdidas hemáticas y a un tiempo quirúrgico más largo³⁷¹⁻³⁷⁹. Sin embargo, al igual que en los distintos tipos de CP, en la de origen ovárico existe una suficiente evidencia del beneficio de una citorreducción óptima en la supervivencia^{111, 118, 123, 128, 380}.

En nuestro estudio, el 100% de las pacientes alcanzaron un grado de citorreducción óptima (CC-0, CC-1) ya que era un criterio de inclusión. Del grupo-H en el 81.2% de las pacientes se logró una citorreducción completa CC-0 y del grupo-N en el 62.5% de las pacientes.

El porcentaje de pacientes en las que se consigue una citorreducción óptima varía amplia-

mente en la literatura entre el 15 y el 85%¹¹¹. Históricamente, cuando no se contemplaba en este tipo de cirugía la actuación sobre el compartimento supramesocólico (entre otros motivos por la falta de experiencia del equipo quirúrgico^{381,382}), muchas pacientes eran consideradas irresecables y recibían una cirugía subóptima siendo la tasa de citorreducción en muchas instituciones menor del 50%^{123, 383, 384}. Posteriormente, al considerar la actuación sobre el compartimento supramesocólico (peritonectomía diafragmática, esplenectomía, pancreatometomía distal, resección hepática, resección tumoral de la porta hepatis y colecistectomía) para lograr una mayor tasa de CRS óptima del EOC, del carcinoma de la trompa de Falopio y primario peritoneal en los estadios IIIc-IV de FIGO, se observó que se producía un aumento del tiempo quirúrgico y de las pérdidas hemáticas, pero con unas tasas similares de complicaciones mayores y de estancia hospitalaria^{122, 385, 386}. Actualmente los procedimientos de CRS con una citorreducción máxima han sido incorporados como recomendación en las distintas guías clínicas de manejo del EOC^{1,387}.

De vital importancia para lograr una mayor tasa de citorreducción óptima en el tratamiento de la CP ovárica es la experiencia del equipo quirúrgico. Ya en 1992 Eisenkop et al.³⁸⁸ examinaron concretamente el efecto que tenía el entrenamiento específico del cirujano en la consecución de una CRS primaria óptima en 263 pacientes con EOC avanzado. Los cirujanos oncólogos consiguieron una CRS óptima (residuo tumoral ≤ 1 cm) en el 81.7% de las cirugías, frente al 29.2% conseguido por cirujanos no especializados. Además, se asoció la consecución de una cirugía óptima con una mayor supervivencia. Aún más importante fue la demostración, mediante análisis multivariante, de que la cirugía realizada por cirujanos especializados es un factor significativo e independiente para la supervivencia global (35 meses) comparada con la de la cirugía realizada por cirujanos no expertos (17 meses). Estos hallazgos han sido reportados por otros estudios³⁸⁹⁻³⁹⁴, destacando el de Bristow et al.¹¹¹, que recomiendan en un metaanálisis que para lograr el incremento en la supervivencia que supone una alta tasa de citorreducción óptima, las pacientes con sospecha de EOC avanzado deben tratarse en centros especializados con cirujanos oncológicos. Igual de crucial es la experiencia del cirujano en el tratamiento de la CP mediante CRS+HIPEC para obtener tasas ajustadas de morbilidad postoperatoria³⁹⁵. Moran et al.³⁹⁶ analizaron los resultados de morbi-mortalidad de 100 pacientes con pseudomixoma peritoneal en 6 años (dividiéndolos en 3 periodos) y, al comparar el primer periodo con el último, observaron una disminución de las tasas de fuga anastomótica del 12% al 0%, de reintervenciones por sangrado del 15% al 0% y de mortalidad del 18% al 3%. Yan et al.³⁹⁷ reportaron un descenso en la morbilidad, la necesidad de transfusión, el tiempo quirúrgico y la estancia en UCI al comparar los resultados de los 70 primeros pacientes con CP tratados en su centro con los siguientes 70. Por otra parte, Smeenk et al.³⁹⁸ demostraron, tras la mejora en la selección de pacientes

y la experiencia acumulada, que las tasas de citorreducción completa se mejoraron y decrecieron las tasas de morbi-mortalidad postoperatoria en el estudio realizado en 323 pacientes con CP (184 de origen colónico y 139 con pseudomixoma peritoneal) tratados en un periodo de 10 años. Nuestro grupo ha publicado recientemente los resultados de la experiencia acumulada al tratar mediante CRS + HIPEC durante 19 años a 358 pacientes con CP ovárica, dividiéndolos en 4 periodos (1997–2004, 2005–2009, 2010–2012 y 2013–2016) concluyendo que a pesar de que el PCI y la edad de las pacientes haya aumentado, el porcentaje de citorreducciones óptimas (R0-CC0) ha aumentado a más del 95%¹⁸.

La bibliografía muestra que el tiempo quirúrgico a partir del cual se produce un aumento del riesgo postoperatorio varía de unas publicaciones a otras, dependiendo de factores como la experiencia del equipo quirúrgico, el origen de la CP o el tipo de paciente. Younan et al.³⁹⁹ relacionaron, además del sexo masculino y el no recibir quimioterapia neoadyuvante, un tiempo quirúrgico > a 8.7 h con la presencia de complicaciones quirúrgicas (perforación, fístula y dehiscencia anastomosis) en 203 pacientes con CP de distintos orígenes. Elias et al.³⁷⁶ encontraron una asociación entre el tiempo quirúrgico superior a 450 min con un PCI > 20 para que se produzca aplasia medular en el postoperatorio en 83 pacientes con CP de distintos orígenes tratados mediante CRS + HIPEC (oxaliplatino + irinotecan, a 42–45 °C durante 30 min). Por otra parte Roviello et al.²⁶⁵ concluyeron un aumento de las complicaciones quirúrgicas a partir de una mediana de 8 h de tiempo quirúrgico frente a 7 h en pacientes con carcinomatosis ovárica primarias y recurrentes tratadas con CRS + HIPEC.

En nuestro estudio la duración media de la cirugía fue de 492.53±95.81 min en el grupo-H y de 538.06±112.9 min en el grupo-N, aunque estas diferencias no fueron significativas.

6.2.1 EFECTO METABÓLICO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

En nuestro estudio se observó una diferencia estadísticamente significativa en la temperatura corporal al final de la perfusión de la quimioterapia IP entre los dos grupos (37.83 ± 0.76 °C en el grupo-H frente a 35.89 ± 0.80 °C en el grupo-N, p=0.000) hecho que confirma que la temperatura a la que se administra la quimioterapia IP intraoperatoria afecta a la temperatura corporal. La forma en la que afecta la temperatura de la perfusión de la quimioterapia IP intraoperatoria a diferentes parámetros metabólicos ha sido evaluado en varios estudios previos

(entre los que se encuentran los realizados por nuestro grupo)^{269, 400-403}.

Coccoloni et al.⁴⁰⁰ han publicado recientemente un estudio en el que han analizado el efecto sobre parámetros hemodinámicos, metabólicos y citoquinas, de la HIPEC con CDDP 100 mg/m² y/o PTX 175 mg/m² y/o doxorubicina 35 mg/m², dependiendo de la quimioterapia previa recibida por la paciente, a 41.5 °C durante 90 min. Estos autores observaron un aumento significativo de la glucemia y el ácido láctico al finalizar la HIPEC y también un ligero, no significativo aumento del Na.

Las modificaciones metabólicas inducidas por la HIPEC publicadas también recientemente por nuestro grupo⁴⁰¹ implicaban una disminución de los niveles de pH, Na y del exceso de bases, así como un aumento del ácido láctico post-HIPEC. Estas modificaciones también fueron observadas previamente por Ceelen et al.^{269, 402, 403} que demostraron elevación de la glucemia, pronunciada pero temporal, un descenso en los niveles de Na y elevación del ácido láctico tras 30 min de HIPEC con oxaliplatino 460 mg/m² a 41 °C usando dextrosa al 5% como solución transportadora en el tratamiento de CP de diferentes orígenes. Este comportamiento se puede explicar por un efecto directo de la temperatura en el transporte de soluto a través de la membrana peritoneal⁴⁰⁴, así como por una vasodilatación producida por la temperatura que da como resultado una mayor superficie de intercambio⁴⁰⁵. El efecto agudo de la hiperglucemia en el sodio sérico se basa en el desplazamiento extracelular de agua debido a la restricción de glucosa al espacio extracelular⁴⁰⁶.

En nuestro estudio, como en los anteriormente descritos, se observó una disminución de los niveles de pH, Na y del exceso de bases, así como un aumento del ácido láctico tras la quimioterapia IP intraoperatoria, pero no se observaron diferencias significativas entre administrarla en condiciones de hipertermia y de normotermia. Estas modificaciones tienen impacto en la morbilidad postoperatoria; sobre todo en la insuficiencia renal aguda, por lo que un manejo multidisciplinar intraoperatorio reduce el impacto sobre la función renal⁴⁰¹.

6.3 RESULTADOS DE MORBI-MORTALIDAD

En nuestro estudio la mortalidad en los dos grupos fue del 0% y la morbilidad quirúrgica mayor fue del 25% (4 pacientes) en el grupo-H y del 12.5% (2 pacientes) en el grupo-N; resultados que coinciden con los publicados en la literatura donde de forma global se comparan los resultados de morbilidad y mortalidad del tratamiento de la CP mediante CRS + HIPEC con los obtenidos en cualquier cirugía mayor gastrointestinal, con unas tasas de morbilidad que van

del 12% al 25% y unas tasas de mortalidad entre el 0.9% y el 5.8%⁴⁰⁷.

Determinar si la MORTALIDAD asociada a los procedimientos de CRS + HIPEC se debe a la CRS o a la HIPEC no es fácil. Centrándonos en el EOC, Gerestein et al.⁴⁰⁸ publicaron una revisión sistemática en la que incluyeron los resultados obtenidos entre enero de 1981 y marzo de 2008, implicando 23 estudios (3 estudios prospectivos con n=615 y 20 estudios unicéntricos retrospectivos con n=2367) en los que el EOC avanzado primario se trató mediante CRS primaria de forma exclusiva y por ginecólogos generales. Posteriormente se añadieron 7 estudios más (n=367) donde se especificaban los procedimientos realizados en la CRS primaria. La tasa de mortalidad por cualquier causa dentro de los 30 días del postoperatorio en los 3 estudios prospectivos osciló del 2.5% al 4.8% (media del 3.7%) y en los estudios retrospectivos entre el 0% y el 6.7% (media del 2.5%). En los 7 estudios en los que se describían los procedimientos realizados, la tasa de mortalidad en los que se incluyeron resecciones intestinales fue del 0% al 5.9% y en los que realizaron esplenectomía del 8.8% al 17%.

En dos revisiones sistemáticas^{275, 276} del tratamiento mediante CRS + HIPEC de la CP ovárica primaria y recurrente en las que se incluyeron 14 y 19 estudios, la tasa de mortalidad fue similar en las dos revisiones manteniéndose en el 0–10%. En la revisión sistemática y metaanálisis de Huo et al.²⁷⁷, la mortalidad media agrupada en los 30 días post-HIPEC para el EOC primario fue del 1.8% (rango de 0–7%) y para el EOC recurrente del 1.8% (rango de 0–13.6%). En los 9 estudios comparativos que incluyó este metaanálisis sólo en uno publicado por Warschkow et al.⁴⁰⁹ se describen de forma separada las complicaciones mayores de la CRS con y sin HIPEC, observando que la tasa de morbilidad mayor en el grupo de CRS sola fue similar a la del grupo de CRS + HIPEC (26.7% vs 28.6%, respectivamente). Sin embargo, el grupo de CRS sola tuvo una tasa de mortalidad en los 30 días del postoperatorio sustancialmente mayor que el grupo de CRS + HIPEC (11.1% vs 0%, respectivamente). En nuestro estudio no hubo mortalidad en ninguno de los dos grupos: ni intraoperatoria ni en los 30 días del postoperatorio.

La MORBILIDAD mayor media (grado 3–4) asociada a la realización de procedimientos de peritonectomía y HIPEC en la CP ovárica primaria es del 31.3% (rango de 1.8 a 55.6%) y para la recurrente de 26.2% (rango de 1.8 a 55.6%)²⁷⁷. En nuestro estudio, la morbilidad quirúrgica mayor (grado \geq IIIa, Dindo-Clavien) fue del 25% (4 pacientes) en el grupo-H y del 12.5% (2 pacientes) en el grupo-N. Aunque la tasa en el grupo-H fue doble que el grupo-N, no se encontraron diferencias significativas; resultados que concuerdan con los publicados para este tipo de procedimientos. Esta duplicidad se puede al pequeño tamaño muestral de nuestro estudio y no al impacto de la hipertermia en sí misma

Además de las complicaciones derivadas del propio procedimiento quirúrgico, debemos te-

ner en cuenta la toxicidad sistémica secundaria a la utilización de HIPEC, que se sitúa entre el 4 y el 27%, sobre todo en los grupos que utilizan derivados de platino como quimioterápico^{11,255,256,258-267,270}.

Las complicaciones sistémicas, como la toxicidad hematológica o renal, en las distintas publicaciones que utilizan HIPEC, van del 0 al 28% y del 0 al 18.6% respectivamente^{407, 410}. Cuando se administra PTX IP, la toxicidad hematológica y renal mayor oscila los rangos del 5 al 84.2% y del 0% al 7%, respectivamente^{5,411}.

Los grupos que usan PTX en la HIPEC para el tratamiento de la CP ovárica y que describen la toxicidad sistémica en sus publicaciones son:

- El de Bae et al.¹¹, que en su estudio en 96 pacientes (67 paciente tratados con HIPEC [22 con PTX (175 mg/m²) y 45 con CBP (350 mg/m²) durante 90 min a 43–44 °C] frente a 45 pacientes del grupo control) describe una toxicidad hematológica del 20.9% en el grupo HIPEC. Destaca la presencia de trombocitopenia (no especifica grado) hasta en 12 de los 45 pacientes del grupo-HIPEC con CBP (complicación que resolvieron en las dos primeras semanas del postoperatorio con o sin transfusión de concentrados de plaquetas) y la ausencia de toxicidad hematológica en el grupo de HIPEC con PTX. Además informan estos autores de que aunque la complicación gastrointestinal más frecuente en el grupo HIPEC fue la hepatitis transitoria (8 pacientes en el grupo de HIPEC con CBP y 2 pacientes en el grupo de HIPEC con PTX) todos se recuperaron de forma espontánea con tratamiento conservador dentro de las primeras dos semanas del postoperatorio.

- El grupo de Bree et al.¹² describió en su estudio de 13 pacientes con CP (10 de origen ovárico) tratadas con CRS + HIPEC (PTX 175 mg/m² durante 120 min a 41–43 °C) una toxicidad hematológica relacionada con la HIPEC en 4 pacientes; 2 presentaron trombopenia grado 1, 1 presentó neutropenia grado 2 y otra pancitopenia grado 3.

- El grupo de Kim et al.¹⁴, en su estudio de 43 pacientes con EOC estadio Ic-IIIc sometidos a una segunda laparotomía +/- HIPEC tras ser tratados mediante CRS y quimioterapia sistémica (19 pacientes en el grupo experimental con HIPEC [PTX 175 mg/m² durante 90 min a 43–44 °C] y 24 pacientes en el grupo control), no observó toxicidad hematológica en el grupo HIPEC, pero en 2 pacientes detectó hepatitis transitoria (elevación de AST y ALT grado 3–4) en las dos semanas siguientes al postoperatorio.

- El grupo de Ansaloni et al.¹⁵ valoró en 39 pacientes con CP ovárica el tratamiento de CRS y distintos tipos de HIPEC [11 pacientes con CDDP-PTX, 26 pacientes con CD-DP-doxorrubicina, 1 paciente con PTX-doxorrubicina y 1 paciente con doxorrubicina). Sin hacer distinción entre los distintos tipos de HIPEC describió una toxicidad hematológica grado 1, 2 y 3 en 5, 10 y 5 pacientes, respectivamente y una toxicidad renal grado 1 en 2 pacientes.

6. Discusión

- El grupo de Cascales-Campos et al.⁴¹² reportó 1 episodio de neutropenia grado 1 en el estudio realizado en 91 pacientes con CP ovárica primaria o recurrente tratadas mediante CRS + HIPEC (PTX 60 mg/m² durante 60 min a 42–43 °C).

- Nuestro grupo realizó un estudio⁴¹³ en el que se evaluó la utilidad de los marcadores inflamatorios para monitorizar la evolución postoperatoria en 122 pacientes con CP ovárica tratadas mediante CRS + HIPEC con un 30% de fracaso renal agudo sobre las 20 pacientes del grupo, que no tuvo complicaciones infecciosas. En otro de nuestros estudios se evaluaron los criterios RIFLE y AKIN en la valoración del fracaso renal de 271 pacientes con CP tratadas mediante CRS+ HIPEC. Se describió una tasa global de fracaso renal agudo según criterios RIFLE del 44.2% y según criterios AKIN modificado del 30.6%, siendo la tasa de fracaso renal aguda grado 3, según los dos criterios del 11.6%⁴⁰¹.

Resumiendo: según lo publicado, en el tratamiento de la CP mediante CRS y HIPEC con PTX, la tasa de toxicidad hematológica mayor es del 0 al 13%^{12, 412} y la toxicidad renal mayor está en torno al 11.6%⁴⁰¹. En nuestro estudio, la toxicidad hematológica mayor fue del 12.5% (2 pacientes) en el grupo-H y del 6.3% (1 paciente) en el grupo-N. La toxicidad renal mayor en el grupo-H fue del 12.5% (2 pacientes) y en el grupo-N de 25% (4 pacientes) y, aunque en ningún grupo se observó hematuria grave, sí se detectó que en el 50% (8 pacientes) del grupo-H y en el 56.3% (9 pacientes) del grupo-N se produjo hematuria leve-moderada autolimitada. Este incremento en la toxicidad renal observado en nuestro estudio puede deberse, por supuesto a que el tratamiento al que son sometidas estas pacientes implica una serie de características hemodinámicas, metabólicas y volumétricas perioperatorias singulares, pero también al uso extendido de catéteres ureterales en la cirugía que fue del 87.5% en el grupo-H y del 93.8% en el grupo-N. Estos resultados están en consonancia con los obtenidos por nuestro grupo en el estudio anteriormente comentado⁴⁰¹, en el que, tras el análisis multivariante, el uso de catéteres ureterales fue un factor de riesgo para que se produjera fracaso renal agudo post-HIPEC. También concuerdan los resultados con los publicados por Coccolini et al.⁴¹⁴ de un estudio de 51 pacientes con CP (31 de origen ovárico) en el que analizaron la morbilidad y la necesidad de colocación de catéteres ureterales en los procedimientos de peritonectomía y HIPEC. Encontraron estos autores una morbilidad asociada de un 3.9% por fístulas urinarias, evidenciando en todos los casos una leve y autolimitada hematuria.

En nuestro estudio, aunque en mayor porcentaje que en el de Bae et al.¹¹ y en el de Kim et al.¹⁴, se observó una alteración de la función hepática transitoria leve y asintomática del 81.2% en el grupo-H y del 93.8% en el grupo-N, recuperándose en todos los casos de forma espontánea con tratamiento conservador dentro de las primeras dos semanas del postoperatorio.

6.4 RESULTADOS DEL ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO

6.4.1 RESPUESTA PATOLÓGICA

La respuesta al tratamiento se evalúa además de por criterios radiológicos como los WHO⁴¹⁵ y RECIST³⁵², basados ambos en la reducción del tamaño tumoral, o por criterios analíticos como la determinación de marcadores tumorales, también por criterios histopatológicos.

La respuesta patológica ha sido utilizada para valorar el efecto de la quimioterapia neoadyuvante en diferentes tumores (osteosarcoma, estómago o esófago)⁴¹⁶⁻⁴¹⁹. En el cáncer de mama se han usado diferentes clasificaciones para evaluar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, con criterios parecidos, para definir grupos cualitativos, como el sistema de MP, Chevallier and NSABPB-18, Pinder, Sataloff and Smith^{28, 420, 421}. En cualquier caso parece que la presencia de respuesta patológica completa es un indicador de buen pronóstico^{28, 422}. Posteriormente la MD Anderson Cancer Center desarrolló una clasificación⁴²³ que incluía una valoración cuantitativa de la respuesta, al definir una serie de variables (diámetro tumoral residual, densidad celular del carcinoma infiltrante, diámetro de la metástasis mayor y número de ganglios linfáticos positivos) y una fórmula con la que se obtiene un valor numérico que mide la carga tumoral total (local y ganglionar) y una categorización en 4 grupos.

Los dos primeros grupos que realizaron una valoración del efecto histopatológico de la quimioterapia neoadyuvante en el EOC fueron el de Sassen et al.⁴²⁴ y el de Le^{425, 426}. El primero revisó retrospectivamente las muestras de 84 pacientes incluidas en un ensayo clínico randomizado [49 pacientes (grupo experimental) recibieron neoadyuvancia previo a la cirugía y 35 pacientes (grupo control) no]. Por un lado valoraron la presencia de fibrosis, necrosis, células inflamatorias infiltradas, macrófagos espumosos, cuerpos aislados de psamoma, hemosiderina, células gigantes tipo cuerpo extraño, células tumorales gigantes y el patrón de infiltración tumoral y la graduaron semicuantitativamente en 0/1+ (nula o mínima presencia), 2+ (presencia focal) o 3+ (presencia generalizada en la muestra). Por otro lado valoraron la extensión y patrón de la infiltración tumoral clasificándola en 1+ [masa (s) tumoral (es) macroscópica confluyente (s) grande(s)], 2+ (focos tumorales pequeños) y 3+ (células tumorales solitarias dispersas o ausencia de tumor residual) y por otro el tamaño del foco tumoral más grande valorándolo cuantitativamente (en milímetros) mediante medidas macroscópicas y microscópicas combinadas. Con todo lo anterior se definieron tres categorías de respuesta histopatológica: no respuesta histopatológica (≤ 1 criterio de regresión (3+) presente), respuesta histopatológica moderada (2

criterios de regresión (3+) presente) y buena respuesta histopatológica (≥ 3 criterios de regresión (3+) presente). Concluyeron estos autores que el tamaño tumoral residual tras la quimioterapia neoadyuvante era el único factor significativamente relacionado con la respuesta al tratamiento y la subsiguiente supervivencia global⁴²⁴.

Le et al.⁴²⁵ valoraron retrospectivamente en las muestras de 62 pacientes con EOC, la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en base a la presencia de menos del 25%, entre el 25 y el 75% y más de 75% de cada una de las variables necrosis, fibrosis, infiltración de macrófagos e inflamación inducida por tumor. Cada variable se cuantificó usando una escala de 0 (ninguno o mínimo), 1 (moderada), y 2 (extensa). Se obtuvo una puntuación de respuesta patológica para cada paciente sumando las puntuaciones de las 4 variables anteriores, siendo la puntuación más alta la que reflejaba una mayor grado de respuesta y la que se relacionó con una mejora en la supervivencia. Posteriormente este grupo⁴²⁶ valoró también retrospectivamente el efecto de la quimioterapia neoadyuvante de las muestras de omento y de tumores ováricos de 66 pacientes en base a los criterios descritos por Sassen y concluyeron que la presencia de tumor residual en la parte superior del abdomen y la ausencia de efecto de la quimioterapia en el omento eran factores independientes de mal pronóstico en la supervivencia libre de enfermedad.

Dado que nuestro estudio comenzó a fraguarse en esos años, que ninguna de las clasificaciones anteriormente descritas habían sido adoptadas como rutina en la práctica clínica, que el sistema de MP estaba ya ampliamente aceptado en el cáncer de mama^{28, 427} y era utilizado para ello por nuestros patólogos, y puesto que no había ningún estudio previo sobre la valoración de la respuesta patológica en la HIPEC, se decidió usar el sistema de MP agrupado como hemos comentado en la sección de material y métodos para la valoración de la respuesta patológica en nuestro estudio.

Posteriormente han sido varios los grupos que han realizado clasificaciones de respuesta patológica a la neoadyuvancia en el EOC, pero ninguna ha sido aceptada como estándar. En 2009 Ferron et al.⁴²⁸ evaluaron retrospectivamente si la respuesta histológica sin enfermedad residual tras la quimioterapia neoadyuvante en EOC era un factor pronóstico para la supervivencia dividiendo a las pacientes en tres grupos: grupo 1 (pacientes sin enfermedad histológica residual —no CP— o nódulos), grupo 2 (pacientes con enfermedad residual persistente pero que muestra signos histológicos de quimio-actividad: índice mitótico leve o moderado; necrosis $>50\%$ y fibrosis $> 50\%$) y grupo 3 (pacientes con al menos una zona donde persisten células “activas” definidas como índice mitótico severo o necrosis $<50\%$). Concluyeron estos autores que el grado de respuesta histológica tenía un impacto relativo en la supervivencia cuando se realiza

una cirugía de intervalo debulking completa y que el grado de células tumorales viables tras la quimioterapia neoadyuvante no es un marcador fiable para modificar el esquema de quimioterapia tras la cirugía de intervalo.

En 2013 Muraji et al.⁴²⁹ se basaron en la escala de 0 a 6 grados usada en Japón para valorar el efecto de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama. Crearon para valorar su efecto en el EOC, una escala de 0 a 4 grados basándose en que la quimioterapia neoadyuvante es efectiva si logra hacer desaparecer las células tumorales y si se acompaña de necrosis, fibrosis y/o inflamación producida por el tumor. Grado 0, no respuesta clínica; grado 1, leve respuesta con marcados cambios degenerativos (necrosis, fibrosis e inflamación producida por el tumor) de manera que < de 2/3 de las células tumorales eran inviables; grado 2, respuesta moderada con cambios degenerativos en > de 2/3 de las células tumorales; grado 3, respuesta completa sin evidencia de enfermedad. Revisaron retrospectivamente las muestras de la cirugía de intervalo de 124 pacientes y concluyeron que en grado 0-1 era un factor independiente de descenso de la supervivencia global y de la recidiva en menos de 6 meses.

En 2014 Petrillo et al.⁴³⁰ analizaron las muestras de la cirugía de intervalo de 322 pacientes con EOC que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Clasificaron la respuesta patológica en: respuesta completa como ausencia de enfermedad residual, respuesta microscópica como la presencia de focos tumorales microscópicos (diámetro máximo de $\leq 3\text{mm}$) y respuesta macroscópica cuando se detectó enfermedad residual macroscópica. Estos autores concluyeron que la inusual respuesta completa en pacientes con EOC avanzado se asociaba con mayor supervivencia global y mayor supervivencia libre de enfermedad. También Sun et al.⁴³¹ propusieron una clasificación de la respuesta a la quimioterapia en el HGSC basándose en el análisis inmunohistoquímico de 37 marcadores inmunológicos y sus niveles de expresión con una máquina de vectores.

Böhm et al.⁴³² han realizado la última propuesta para clasificar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante del HGSC mediante un sistema simple, reproducible y pronósticamente significativo llamado sistema-CRS de 3 grados. Se basan estos autores en datos del examen de muestras de omento de la cirugía de intervalo que pueden encontrarse en el informe de histopatología de rutina. CRS1, mínima o nula respuesta tumoral, que corresponde principalmente a tumor viable sin regresión o con mínima regresión asociada a cambios fibro-inflamatorios, limitados a unos pocos focos (casos en los que es difícil decidir entre la regresión y la desmoplasia asociada al tumor o la infiltración de células inflamatorias). CRS2, respuesta tumoral apreciable en el tumor viable que es fácilmente identificable. El tumor se distribuye regularmente, desde cambios fibroinflamatorios multifocales o de regresión difusa asociados con tumores

viabiles en hojas, vetas o nódulos hasta cambios fibroinflamatorios asociados con regresión extensa con tumor residual multifocal, que es fácilmente identificable. CRS3, respuesta completa o casi completa sin tumor residual o focos tumorales dispersos de forma irregular mínimamente vistos como células individuales, grupos celulares o nódulos de hasta 2 mm de tamaño máximo. Principalmente los cambios fibroinflamatorios asociados a la regresión o en raros casos, ningún o muy pequeño tumor residual en la ausencia completa de cualquier respuesta inflamatoria. Recientemente ha sido publicado por Coghlan et al.⁴³³ un estudio de cohortes retrospectivo de 71 pacientes con HGSC tratadas con quimioterapia neoadyuvante. En el análisis univariante el sistema-CRS predijo significativamente la supervivencia libre de enfermedad (HR, 3.77; 95% IC, 1.83–7.78; $p = 0.000$) y la supervivencia global (HR, 2.81; 95% IC, 1.16–6.79; $p = 0.022$). En el análisis multivariante el sistema-CRS se asoció significativamente con la supervivencia libre de enfermedad (HR, 2.81; 95% IC, 1.16–6.79; $p = 0.022$) pero no con la supervivencia global (HR, 2.39; 95% IC, 0.47–3.08; $p = 0.079$). Los pacientes con CRS1 y 2 combinados, tuvieron el doble de posibilidades de recaer durante el periodo del estudio que los pacientes con CRS3 (HR, 2.0; 95% IC, 1.06–3.78; $p = 0.032$; ILE medio 16 vs 26 meses) y no se encontró asociación estadísticamente significativa con la supervivencia global.

Todo lo comentado anteriormente en este apartado se refiere a las clasificaciones que se han propuesto hasta la fecha sobre la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en el EOC avanzado.

Lo que existe en la literatura relacionado con la evaluación de la respuesta histopatológica en la HIPEC es aún más escaso a lo anterior. Realmente sólo existe un estudio en el que se analice la respuesta patológica a la HIPEC y es a nivel experimental⁴³⁴, ya que los otros estudios lo que analizan es la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes de CP de apéndice³⁸, colon³⁹ y ovario⁴³⁵ previo a la aplicación del tratamiento con CRS+HIPEC.

Bijelic et al.³⁸ evaluaron de forma prospectiva el efecto de la quimioterapia neoadyuvante previa al tratamiento de la CP apendicular con CRS y HIPEC mediante la respuesta histológica comparando las características microscópicas del tumor resecado en el momento de la CRS con el del momento del diagnóstico inicial. Una respuesta histológica casi completa se definió como la presencia sólo de adenomucinosi o fibrosis extensa con sólo células epiteliales malignas esporádicas. Una respuesta histológica completa se consideró como la ausencia de cualquier tumor a pesar de un extenso muestreo al inicio de la CRS. Passot et al.³⁹ evaluaron de forma retrospectiva el efecto de la quimioterapia neoadyuvante previa al tratamiento de la CP de colon con

CRS y HIPEC. La respuesta patológica se basó en la determinación del porcentaje de células tumorales viables con respecto al área de cada nódulo, independientemente de la presencia de lesión tisular relacionada con la quimioterapia, fibrosis o necrosis. La clasificación utilizada se extrapoló de la respuesta patológica propuesta en las metástasis hepáticas del cáncer colorectal^{436, 437} y se dividió en tres grupos: ausencia de células tumorales residuales en todas las muestras (respuesta completa); entre el 1 y el 49% de células tumorales residuales (respuesta moderada); y > 50% de células tumorales residuales (respuesta leve o no respuesta). Di Giorgio et al.⁴³⁵ han publicado recientemente un estudio en el que evalúan retrospectivamente el efecto de la quimioterapia neoadyuvante en 511 pacientes con CP ovárica previo a ser sometidas a CRS + HIPEC mediante los criterios RECIST y el sistema-CRS.

Un estudio experimental para analizar la respuesta patológica a la HIPEC es el realizado por Pelz et al.⁴³⁴ en el que ratas Wag/Rija con CP de colon se randomizaron en 5 grupos de 6 animales cada uno: grupo 1, grupo control; grupo 2, cirugía simulada; grupo 3, HIPEC sin citostáticos; grupo 4, HIPEC con mitomicina C 15 mg/m²; y grupo 5, perfusión IP con mitomicina C 10 mg/m². La respuesta tumoral a la HIPEC se evaluó a los 10 días de la intervención según el peso tumoral, el número de nódulos tumorales, el índice de CP según una escala semicuantitativa (0, no crecimiento tumoral; 1, diámetro tumoral < 0,5 cm; 2, diámetro tumoral entre 0,5 y 1 cm; 3, diámetro tumoral entre 1 y 2 cm; 4, diámetro tumoral entre 2 y 3 cm; y 5, diámetro tumoral > 3 cm), la respuesta clínica macroscópica completa y la respuesta histológica completa en relación con signos de daño celular irreversible (apoptosis, trombosis, infiltración por macrófagos, etc). Los resultados fueron que la HIPEC redujo la carga tumoral IP macro y microscópicamente (la carga tumoral se redujo significativamente en los grupos III y V, siendo la reducción mayor la del grupo IV).

Como se deduce de lo expuesto en este apartado, nuestro estudio ha sido el primero en analizar el efecto de la HIPEC en la respuesta patológica en la CP de ovario mediante el sistema de MP y, aunque no se han observado diferencias significativas en ambos grupos, sí se observó en más de la mitad de las pacientes del estudio (el 62.5% en cada grupo) que la quimioterapia IP intraoperatoria con PTX produjo una marcada reducción de la celularidad tumoral (G3) y que en el 25% de las pacientes del grupo-H y en el 18.8% del grupo-N se produjo una respuesta patológica completa (G5).

6.4.2 FIBROSIS/NECROSIS Y ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO

La fibrosis, necrosis y apoptosis son variables que se repiten en las diferentes clasificaciones de valoración de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante comentadas anteriormente^{38, 39, 424-426, 428, 429, 434}. Debido a que nosotros elegimos para esta valoración el sistema de MP, que determina el cambio de la densidad celular en el tumor en relación con la observada previamente, quisimos analizar por primera vez estas variables en nuestro estudio de forma independiente, ya que no hay ningún ensayo clínico que valore en concreto la fibrosis o la muerte celular producida por la HIPEC en la CP de ovario con taxanos.

Le et al.⁴³⁸ analizaron por primera vez de forma retrospectiva el significado de la necrosis tumoral documentada en el momento de la cirugía de intervalo tras la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de ovario en 101 pacientes. Clasificaron la necrosis en 4 grados: ausente, mínima (< 10%), moderada (entre el 10% y el 50%), y severa (>50%), aunque posteriormente la redujeron a dos grupos (ausente-mínima y moderada-severa) debido a la dificultad para cuantificar el grado de necrosis por las variaciones en los métodos de muestreo y la diferencia en las interpretaciones patológicas. Concluyeron que la ausencia o la necrosis tumoral mínima tras la quimioterapia neoadyuvante es un factor de riesgo independiente de la recidiva de la enfermedad.

Wagner et al.⁴³⁹ estudiaron el daño inicial de ADN y la necrosis inicial mediante el análisis de la proteína HMGB1 extracelular en muestras tumorales y no tumorales de 38 pacientes con CP de colon y apéndice tratadas con CRS y HIPEC (mitomicina C a 42 °C). Las muestras se tomaron al inicio de la cirugía, tras la CRS y tras la HIPEC. Observaron que la tinción extracelular submesotelial de HMGB1 aumentó progresivamente según avanzaban los procesos (3%, 39% y 67%, $p < 0.0001$, respectivamente) y que la tinción se asoció con un incremento de la supervivencia libre de enfermedad en el análisis univariante. Aunque estos hallazgos pueden ser secuelas genéricas de la inflamación aguda, la activación endotelial en los vasos submesoteliales en particular mostró en este estudio un alto grado de especificidad (97%) para la HIPEC en relación con CRS. También observaron una estrecha asociación entre estos cambios histológicos, que estuvieron en consonancia con el complejo proceso inflamatorio agudo que se desarrolla durante el curso de CRS/HIPEC. Dado que muchas de las alteraciones observadas se encontraron en muestras de tejido antes de la infusión de quimioterapia, es evidente que el grado de trauma quirúrgico inherente a estos procedimientos es en gran parte responsable de la respuesta inflamatoria y los hallazgos histológicos/inmunohistoquímicos posteriores. En

consecuencia, la duración de la CRS se observó que estaba estrechamente relacionada con los cambios histológicos y el depósito submesotelial de HMGB1.

Las alteraciones histológicas tras la EPIC las habían descrito previamente Sugarbaker et al.⁴⁴⁰ al evaluar las muestras de 9 pacientes con pseudomixoma peritoneal de apéndice o colon tratados con CRS + EPIC (mitomicina C + 5-FU) y sometidos 2–3 meses después a una segunda laparotomía. Las principales diferencias que encontraron al comparar las muestra pre-EPIC con las muestras post-EPIC fueron la marcada reducción del número de focos de epitelio neoplásico atípico que recubre los glóbulos de mucina y la atrofia y degeneración del epitelio neoplásico atípico. Todos los pacientes tratados mostraron estos efectos, pero no se incluyeron en todos los especímenes de tumor muestreados, lo que sugiere una distribución no uniforme de fármacos en la cavidad abdominal y una penetración limitada de la quimioterapia en el tumor. Además, observaron fibrosis en todas las muestras de tumor y también en la superficie de estructuras normales (4/9 pacientes tuvieron las esferas de mucina tumoral completamente rodeadas de tejido fibroso). Los autores concluyeron que la quimioterapia IP produce marcados cambios histológicos en los tumores mucinosos cuando existe contacto directo entre el tumor y los fármacos intracavitarios. Este artículo tiene una serie de limitaciones, como el tamaño muestral y el que no compararon con un grupo de sólo cirugía; además de que estos resultados no son necesariamente aplicables a pacientes sometidos a HIPEC en condiciones de normotermia.

En nuestro estudio, al comparar el cambio en el grado de fibrosis entre las muestras PRE-quimio y las muestras POST-quimio de cada grupo, el 43.8% del grupo-H y el 50% del grupo-N aumentaron en 1 o dos grados la fibrosis y, aunque la fibrosis de grado severo en las muestras POST-quimio del grupo-N fue superior al grupo-H (62% frente al 25%, respectivamente, $p=0.080$), esta diferencia no llegó a ser significativa. En las comparación en el cambio de grados de necrosis entre las muestras PRE-quimio con las muestras POST-quimio se observó que en el 37.5% de las muestras de ambos grupos se produjo un aumento de 1 o 2 grados.

Entre los estudios experimentales que comparan los efectos de la hipertermia con la normotermia destacan los realizados sobre compuestos platinos. Rietbroek et al.⁴⁴¹ estudiaron el efecto de la temperatura en la citotoxicidad en células SW 1573 (células de carcinoma de pulmón humano) incubadas con CDDP, lobaplatino y oxaliplatino a diferentes concentraciones durante 1 h y a 37, 41 y 43 °C. A 37 °C, CDDP tuvo la mayor citotoxicidad, seguido de oxaliplatino y lobaplatino. La hipertermia a 41 °C claramente mejoró la citotoxicidad de los 3 compuestos, pero esta mejora no se encontró a 43 °C para CDDP y oxaliplatino. La conclusión

de que in vitro la citotoxicidad del oxaliplatino se incrementaba a 41 °C con respecto a 37 °C pero no a 43 °C también fue apuntada por Urano et al.²⁹³.

Estudios en los que se comparen de forma experimental la muerte celular, la actividad proliferativa y el efecto en el ciclo celular de la administración de PTX en condiciones de hipertermia y normotermia son los ya comentados trabajos de Othman et al.³⁴¹, Michalakis et al.^{24,25}.

Othman et al.³⁴¹ estudiaron si la exposición simultánea de las células FM3A de cáncer de mama murino a PTX (10 µmol/l) y a hipertermia (43 °C) tenían efectos anticancerígenos mejorados, para lo que sometieron a estas células a diferentes situaciones: (1) tratamiento con 10 µmol/l de PTX durante 1 h a 37 °C seguida de exposición a 43 °C durante 1 h; (2) tratamiento con 10 µmol/l de PTX a 37 °C durante 2 h; (3) sin tratamiento a 37 °C durante 1 h seguido de 43 °C durante 1 h; y (4) sin tratamiento a 37 °C durante 2 h, que sirvió como control. Para la evaluación del número de células apoptóticas, de células con ADN diploide así como las fases del ciclo celular usaron la citometría de flujo. El tratamiento n° 1 (PTX + hipertermia) dio como resultado una detención mejorada del ciclo celular, apoptosis y citotoxicidad, por lo que los autores concluyeron que mientras que tanto la hipertermia como el PTX pueden inducir individualmente apoptosis y antiproliferación en células de cáncer de mama FM3A, cuando se utilizan simultáneamente podrían causar beneficios sinérgicos.

Michalakis et al.²⁵ valoraron el efecto de la administración de PTX en condiciones de hipertermia en la cinética del ciclo celular, la proliferación y la muerte celular, para lo que incubaron células de carcinoma de cérvix humano (HeLa) con concentraciones micromolares de PTX (10 y 20 µM) a 37, 41.5 y 43 °C durante 2 h y posteriormente en un medio sin quimioterápico durante algunos días más. En las primeras 24 horas las células estaban detenidas en la fase G2/M o M del ciclo celular. Cuando estas células fueron cultivadas en un medio normal durante un periodo más largo de tiempo, la mayoría permaneció en un estado tetraploide, se convirtió en multinucleada sin completar adecuadamente su citocinesis y murió, principalmente por necrosis. La citotoxicidad del taxol a dosis micromolares se debió principalmente a la necrosis ya que aproximadamente la mitad de la población celular HeLa inicial murió tras dos días en cultivo y muy pocas células permanecieron vivas después de tres días (el porcentaje de células apoptóticas en ese momento no superó el 18% de la población celular total, lo que demuestra que la necrosis fue la causa predominante de muerte). La hipertermia sola ejerció un efecto citotóxico, inhibió la proliferación y causó cambios menores en la cinética del ciclo celular con un efecto menor en la apoptosis y la muerte celular necrótica. Cuando se combinó hipertermia con PTX, la hipertermia modificó los efectos de detención celular del fármaco, pero no alteró

significativamente la citotoxicidad mediada por PTX, siendo los porcentajes de células apoptóticas y necróticas similares.

El hallazgo novedoso de este estudio fue la observación de una breve incubación de células HeLa con concentraciones micromolares de PTX inducía la muerte celular, ya que no se detectaron células proliferantes tras 7 días de cultivo en medio libre de fármaco. Hasta el momento, los estudios *in vitro* de la citotoxicidad mediada por PTX se había realizado utilizando dosis bajas (concentraciones nanomolares) o altas (concentraciones micromolares) del fármaco durante períodos de 20 a 72 horas^{30, 311, 442}. Aunque la necrosis no se consideraba una forma común de muerte celular tras el tratamiento con PTX, ya en un estudio experimental se vinculaba la necrosis celular a dosis micromolares de PTX y la apoptosis a dosis nanomolares del fármaco como forma de muerte celular en varias líneas celulares de cáncer de mama³⁰. En otras líneas celulares, como las células A549 (carcinoma de pulmón), no se encontró señal de apoptosis tras el tratamiento con concentraciones de PTX que desencadenaron la detención en G2 / M⁴⁴³ y las células 3T3.A31 tratadas con taxoide fluorescente no desarrollaron apoptosis, aunque se volvieron micronucleadas⁴⁴⁴.

La evaluación de la proliferación celular durante siete días y la medición de la necrosis celular/apoptosis mostraron que, aunque la hipertermia no incrementa la citotoxicidad mediada por PTX, el tratamiento con altas dosis de PTX induce una catástrofe mitótica, lo que conduce a una necrosis extensa.

Posteriormente este grupo²⁴ realizó el mismo estudio esta vez en células de adenocarcinoma de mama (MCF-7), de ovario (SKOV-3) y de hepatocarcinoma (HEpG2). Observaron que la hipertermia de forma global ejerció un efecto citostático sobre las tres líneas celulares y a 43 °C tuvo un efecto citotóxico en las células MCF-7. Las células MCF-7 y SKOV-3 tratadas en condiciones de normotermia con PTX se detuvieron en fase G2/M o M durante al menos 3 días. La hipertermia a 41.5 °C alteró la distribución del ciclo celular y modificó los efectos del PTX relacionados con el ciclo celular en las células MCF-7 y SKOV-3. La hipertermia a 43 °C aumentó la citotoxicidad mediada por el PTX en las células MCF y en menor medida en las células SKOV-3 y HEpG2. En base a sus resultados los autores apuntan que el modo de muerte celular tras el tratamiento con PTX parece depender de la concentración del fármaco, la duración del tratamiento y la línea celular. Usando el mismo esquema de tratamiento de dosis y plazo cortos, mostraron que las células SKOV-3 y MCF-7 se multinuclearon después de haber sido detenidas parcialmente (50 y 18% respectivamente) en la transición de metafase/anafase. Aunque la extensión de la muerte celular dependió de la línea celular, la proporción de células necróticas fue constantemente mayor que la de células apoptóticas.

Cuando se combinó la hipertermia a 41.5 °C con el tratamiento con PTX, la hipertermia no disminuyó significativamente el número de células viables, incluso en presencia de altas concentraciones de PTX. Sin embargo, los mecanismos de muerte celular parecían ser diferentes en condiciones hipertérmicas en comparación con las normotérmicas porque la necrosis celular fue significativamente mayor en el primer caso en células SKOV-3. A pesar de este aumento de la necrosis, el número de células viables se mantuvo sin cambios. Una posible explicación podría ser las diferencias en el tiempo de duplicación de las células en condiciones normotérmicas e hipertérmicas, así como la ligera disminución de la apoptosis celular observada a 41.5 °C. Cuando se combinó la hipertermia a 43 °C con altas concentraciones de PTX, la citotoxicidad mediada por PTX se incrementó significativamente en células MCF-7, pero sólo ligeramente en células SKOV-3 y HEpG2. Finalmente, señalaban los autores que estos hallazgos podrían ser de importancia in vivo porque en estas condiciones se espera que la hipertermia incremente la permeabilidad vascular del tumor y consecuentemente ejerza su acción citostática o citotóxica en células de cáncer sin ciclos y no accesibles. Además, el hecho de que la mayoría de las células murieran por necrosis, que es un proceso que in vivo aumenta la inflamación local y recluta los recursos del sistema inmunitario, apoya la relevancia clínica de la combinación de PTX e hipertermia para el tratamiento de la enfermedad locorregional.

Un estudio publicado por Pelz et al.⁴⁴⁵ en 2013, analizaron en células HT-29 de cáncer de colon sometidas a un modelo de hipertermia a diferentes temperaturas (37, 39, 41 y 43 °C) el efecto que ésta ejercía sobre las proteínas de choque térmico, la necrosis, apoptosis y la proliferación celular. Además analizaron en muestras tomadas antes y después de la HIPEC de 8 pacientes con CP de distintos orígenes [entre los que se encontraba una paciente con CP de ovario tratada con HIPEC (CDDP y doxorubicina)] el papel de estas proteínas de choque térmico. Las células expuestas a 41 y 43 °C mostraron una reducción significativa de la proliferación celular 30 min después del estrés hipertérmico (45 frente al 60%, respectivamente, $p < 0,01$) pero estas diferencias en la viabilidad celular no se observaron a las 12 h, a las que la proliferación de células HT-29 alcanzaron niveles similares para todas las temperaturas investigadas. Estos hallazgos sugieren una recuperación temprana de las células tumorales al estrés hipertérmico durante un período de tiempo regenerativo de 12 h. Además, al comparar el tipo de muerte celular entre las células del grupo control (37 °C) y del grupo de 41 °C, observaron en un número significativamente mayor de células necróticas (34.0 frente a 45.3%) y de células apoptóticas (9.0 frente a 11.3%, respectivamente, $p = 0,01$) en el grupo de hipertermia. A la vista de los resultados in vitro, los autores concluyeron que desde el inicio

de la HIPEC es importante alcanzar las condiciones adecuadas de hipertermia para lograr su efecto citotóxico.

En nuestro estudio en cuanto a muerte celular se observó un aumento en 1 o 2 grados de necrosis en el 37% de las muestras de ambos grupos y un descenso no significativo de la apoptosis (expresión de caspasa-3) de forma global, aunque al comparar las muestras PRE-quimio con las POST-quimio de cada grupo se observó que en el grupo-H hubo un descenso de la expresión de caspasa-3 y en el grupo-N un ligero aumento de la expresión, sin llegar a ser significativa la diferencia entre los dos grupos ($p= 0.089$). Estos resultados podrían estar relacionados con los observados en los estudios experimentales con PTX comentados^{24, 25, 30}, en los que se vinculaba la necrosis celular a dosis micromolares (obtenida en su administración IP) y la apoptosis a dosis nanomolares (obtenida en su administración sistémica) como tipo de muerte celular en varias líneas celulares de cáncer independientemente de la temperatura.

La pérdida del control de crecimiento normal, incluyendo alteraciones en los mecanismos homeostáticos que aseguran la integridad de la progresión del ciclo celular, es un sello distintivo del cáncer⁴⁴⁶. Las ciclinas, CDK y CDKIs juegan un papel tanto positivo como negativo en los mecanismos de control del ciclo celular y están íntimamente relacionadas con el desarrollo y progresión del cáncer de ovario⁸². Por lo tanto, la alteración de los reguladores del ciclo celular y de la proliferación celular podría proporcionar información sobre la biopatología del cáncer de ovario, así como información clínica sobre diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Se han realizado múltiples estudios utilizando esta información clínica y se han obtenido numerosos resultados: sin embargo sólo unos pocos estudios son relevantes debido a la falta de análisis multivariante que los considere factores pronóstico importantes, como el estadio o el tamaño del tumor residual. Como hemos comentado en la introducción, la evidencia reciente sugiere que el EOC es un grupo heterogéneo de neoplasias que se divide en subtipos histológicos: carcinomas serosos, endometrioides, mucinosos, células claras, Brenner e indiferenciados⁶⁴. Los estudios moleculares revelan una marcada heterogeneidad genética de acuerdo con estos tipos de células tumorales y, en consecuencia los distintos subtipos histológicos pueden contener diferentes alteraciones en las proteínas reguladoras del ciclo celular⁴⁴⁷. Debido a que muchos de estos estudios agrupan todos los tipos de EOC, se hace difícil dilucidar la biopatología correlacionada con la alteración de las proteínas reguladoras del ciclo celular y con marcadores de proliferación en los subtipos histológicos del EOC.

En general, en los estudios donde se valoran los distintos subtipos de EOC se ha encontrado una correlación significativamente mayor de la expresión de ki-67 en tumores de bajo

grado de diferenciación, estadio III-IV de FIGO y serosos y por tanto con peor pronóstico^{31, 33, 448, 449}. Además, en varios estudios en los que se compara ki-67 con PCNA se concluye que el primero es mejor opción como biomarcador para predecir la proliferación del EOC^{448, 450, 451}. En el primer estudio³² realizado sobre la expresión de p53, bcl-2 y MIB1(ki-67) en el líquido ascítico de 50 pacientes con tumores serosos de ovario (15 estadio III y 35 estadio IV de FIGO y 8 grado I, 18 grado II y 22 grado III) la expresión de p53 y de ki-67 tuvo una correlación estadísticamente significativa con el estadio FIGO y con el grado tumoral ($p < 0.05$) además de observarse una correlación positiva entre p53 y ki-67.

La prevalencia de sobreexpresión de p53 varía en la literatura según la población de pacientes, el diseño del estudio y la interpretación. Kmet et al.⁴⁵² en una revisión de la expresión y mutación de p53 en los distintos tumores de ovario observaron que la prevalencia de sobreexpresión de p53 es del 51% para los EOC, comparada con el 17% para los tumores de ovario de bajo potencial maligno y del 7% para los tumores benignos de ovario. La mutación del gen p53 está presente en el 45–50% de los carcinomas ováricos en estadio avanzado, en comparación con el 5% de los tumores de bajo potencial maligno y el 1% de los tumores benignos^{452, 453}. De las mutaciones en EOC, el 86% fueron sustituciones sencillas de pares de bases y mutaciones de contrasentido (de un único nucleótido)⁴⁵². Estudios genéticos moleculares que han demostrado una frecuencia muy diferente de las mutaciones de p53 en el carcinoma seroso comparado con los tumores serosos borderline han llevado a la mayoría de los investigadores a concluir que los tumores serosos borderline y los carcinomas serosos no están relacionados⁶⁴. Parece ser que los EOC presentan variaciones de las alteraciones de p53 según ciertas características de la enfermedad. La tasa de expresión de p53 es mayor en estadios avanzados que en iniciales⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁷, en los tumores grado 3 más que en los grado 1^{454, 458, 459} y en los serosos más que en los mucinosos, endometrioides o de células claras^{456, 459, 460}.

El valor pronóstico de p53 en el EOC aún no se ha determinado completamente. Varios estudios han informado de que las alteraciones de p53 confieren un mal pronóstico^{456, 461-463}, mientras que otros no han encontrado una asociación del estado de p53 con la supervivencia^{464, 465}. Sin embargo, incluso en estos últimos estudios, aunque no se alcanzó significación estadística, la expresión de p53 se asoció con características clínicas tales como el estadio, grado o subtipo histológico. Estos hallazgos sugieren que el p53 sí influye en el comportamiento del cáncer de ovario. El estado mutacional de p53 también está asociado con la recurrencia y la resistencia a la quimioterapia, que afecta directamente a la supervivencia de las pacientes, aunque los resultados no han sido consistentes^{35, 36, 466, 467}.

En general, la expresión positiva de p21 se observa en el 23–72% de los EOC^{82, 95, 455, 468-471} y parece correlacionarse inversamente con la expresión de p53^{470, 472}, el subtipo histológico células claras^{455, 473}, el grado tumoral^{95, 470} y el índice proliferativo⁴⁷⁰.

El aumento de la expresión de p21 puede ser el resultado de un mecanismo de retroalimentación diseñado para detener la proliferación. Como se sabe, p21, inhibidor del complejo ciclina E-CDK2, es uno de los genes diana de p53⁸⁶. La inactivación de la función de p53 conduce a menudo a la pérdida de inducción de p21⁴⁷⁴ y al deterioro de la inhibición del complejo ciclina-CDK. Sin embargo, la expresión de p21 aumenta incluso en presencia de una mutación p53-nula⁴⁵⁵ y hay una pérdida significativa de expresión p21 en tumores que sobreexpresan p53⁹⁵, lo que sugiere que en el EOC el nivel de expresión de p21 está influenciado por mecanismos dependientes e independientes de p53. Las conclusiones, en cuanto a la relevancia de p21 como factor predictivo y de pronóstico en el EOC son inconsistentes. Algunos estudios han señalado que la inmunotinción del p21 solo fue un factor independiente para el pronóstico^{82, 95, 475} del EOC. Cuando se analiza conjuntamente la expresión de p21 y p53, el estatus p21–p53+ parece ser un factor independiente de supervivencia en un análisis multivariante en al menos 3 estudios^{95, 469, 470}. Se relacionó con un peor pronóstico la combinación de pérdida de p21 (negativo) y la sobreexpresión de p53 que otras combinaciones de tinciones⁴⁶⁹ y recurrencia de la enfermedad⁴⁷⁰. Sin embargo la tinción positiva de p21 parece ser un factor de mal pronóstico en el cáncer de ovario p53-nulo⁴⁵⁵ o un factor de buen pronóstico⁴⁷⁰. Este hallazgo contradictorio puede resultar del doble papel de p21⁴⁷⁶. La combinación de niveles bajos de p21 y p27 en las muestras de cáncer de ovario se asocian con mal pronóstico, en consonancia con las acciones supresoras de tumores^{95, 455, 468, 477}.

En estudios inmunohistoquímicos de tumores de ovario, entre el 36.2 y el 100% mostraron baja expresión de p27^{82, 93, 95, 468, 471, 478, 479}. Esta discrepancia puede explicarse por los diferentes criterios de interpretación y distintos métodos inmunohistoquímicos usados. La expresión de p27 es abundante en tejidos de ovario normales, está presente en el 6–25% de los tumores de ovario de bajo potencial maligno y en más del 50% de los EOC^{93, 480}. Havrilesky et al.⁴⁸¹ reportaron la ausencia del expresión de p27 en el 18% de los casos de cáncer de ovario mediante análisis de Western Blot.

En el cáncer de ovario, los estudios proporcionan asociaciones inconsistentes entre los niveles de p27 y su efecto. Baekelandt et al.⁴⁷¹ hallaron que p27 no es un factor pronóstico independiente en el cáncer de ovario. Al mismo tiempo, un alto porcentaje de carcinomas primarios de ovario que muestran una expresión positiva de la proteína p27 se han correlacionado con una

mejora de la supervivencia a largo plazo^{93, 477, 479, 482}. Esta relación la ha corroborado el análisis multivariantes^{477, 482}. Por otro lado, Psyrrí et al.⁴⁷⁸ informaron de que un nivel bajo de p27 nuclear se relaciona de forma significativa con estadios iniciales de la enfermedad, pero no con el tipo histológico y con una mejora en la supervivencia global a los 3 años y con la supervivencia libre de enfermedad. Schmider-Ross et al.⁴⁷⁷ sí encontraron una relación con el tipo histológico considerando que la expresión de p27 se relaciona más con el CCC y menos con el MC; mientras que Shigemasa et al.⁴⁸⁰ correlacionaron la baja expresión de p27 con el mal pronóstico en los carcinomas serosos, pero no en los otros tipos histológicos. Además, p27 interactúa con otras proteínas del ciclo celular. Bali et al.⁹⁵ encontraron una asociación positiva significativa entre la expresión de p27 y la expresión tanto de p21 como de ciclina D1. Schmider-Ross et al.⁴⁷⁷ sin embargo, no encontraron dicha asociación.

En un estudio sobre células de ovario A2780 se demostró que el p21 no sólo inhibía la actividad de CDK directamente, sino que también aumentaba los niveles de p27 como inhibidos a través de la estabilización de la proteína p27⁴⁸³. Al contrario que el gen p53, la mutación de los genes p21 y p27 ocurre de forma infrecuente en el cáncer humano, y el silenciamiento epigenético parece ser otro medio de regulación negativa de estos supresores tumorales^{475, 484}. En un estudio retrospectivo³⁴ de 129 pacientes con EOC en estadios I y II de FIGO el objetivo fue evaluar el valor pronóstico de la expresión de p21 solo y en combinación con p53 y p27 de acuerdo con el subtipo histológico y la supervivencia libre de enfermedad. Observaron los autores que el subgrupo que presentaba una expresión negativa de p21 junto con una expresión positiva de p53 y tumores serosos tenían un peor supervivencia; mientras que el subgrupo en el que no predominaban los serosos tenía una expresión positiva concomitante de p21 y p27 y tuvo una excelente supervivencia.

Existen además indicios crecientes de que la pérdida de expresión nuclear de p27 y la alta expresión citoplasmática de p27, son factores de mal pronóstico en el cáncer de ovario^{93, 482, 485-487}. En nuestro estudio sólo se observó p27 citoplasmático en la muestra PRE-quimio de una paciente del grupo-N.

Es patente que se ha publicado un gran número de estudios sobre la regulación del ciclo celular en el EOC, pero los niveles de expresión de estas moléculas son frecuentemente variables. Los numerosos resultados contradictorios hacen difícil delimitar el papel que estas moléculas tienen en el ciclo celular y en el desarrollo del EOC de forma individual. También se han investigado los valores pronósticos de las proteínas reguladoras del ciclo celular y los resultados hasta la fecha han sido mayoritariamente inconsistentes, probablemente debido al diseño pre-

dominantemente retrospectivo, el pequeño número de pacientes incluidos y la ausencia de análisis multivariante que incluyera otros factores pronóstico tales como edad, estadio, enfermedad residual postoperatoria o performance status. Para superar estos problemas, serían necesarios, en primer lugar, criterios universales para la interpretación de los resultados de tinción inmuno-histoquímica. En segundo lugar, se deben hacer estudios prospectivos, bien diseñados, con un número adecuado de pacientes y haciendo hincapié en los distintos subtipos histológicos.

Ningún estudio ha valorado previamente la expresión de los marcadores de proliferación celular y de las proteínas reguladoras del ciclo celular en el tratamiento con CRS + quimioterapia IP con PTX (en condiciones de hipertermia y normotermia) en el tratamiento de la CP ovárica. Al valorar la expresión de los dos marcadores de proliferación celular (Ki-67 y PCNA) tras comparar las muestras PRE-quimio con las muestras POST-quimio en la serie completa, observamos una reducción significativa de la expresión de los dos marcadores ($p=0.012$ y $p=0.000$, respectivamente), pero al comparar esta expresión entre los dos grupos la diferencia no fue significativa. Lo mismo ocurrió al analizar la expresión de los marcadores del ciclo celular (p53, p21 y p27), ya que se observó una reducción significativa de su expresión al comparar las muestras PRE-quimio y POST-quimio de las 32 pacientes del estudio ($p=0.021$, $p=0.000$ y $p=0.000$, respectivamente). No obstante al comparar este efecto entre los dos grupos no se encontraron diferencias significativas. Lo que sí se puede apuntar, a tenor de los resultados, es una tendencia a una mayor reducción tanto de la expresión de los marcadores del ciclo celular como de los marcadores de proliferación celular en el grupo-H.

6.5 RESULTADOS DEL ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

Son escasos los estudios experimentales (in vitro e in vivo)^{338, 345, 488-491} dedicados a la farmacocinética de la quimioterapia IP en condiciones de hipertermia y normotermia.

Piche et al.⁴⁸⁸ estudiaron el efecto en 35 ratas de la perfusión IP con oxaliplatino a distintas concentraciones (460, 920 y 1840 mg/m²) y a distintas temperaturas (37, 41 y 43 °C) tomando muestras de peritoneo y de sangre portal y sistémica al final de la perfusión y afirmaron que a medida que se aumentaba la dosis de oxaliplatino, se observaba una mayor concentración del quimioterápico en todos los compartimentos pero cuando se aumentaba la temperatura de la perfusión se producía un incremento de la concentración de oxaliplatino a nivel peritoneal y un descenso de esta concentración a nivel portal y sistémico.

En un intento de mejorar más la citotoxicidad de los compuestos platinos administrados en hipertermia de forma experimental, Facy et al.⁴⁸⁹ evaluaron el efecto de la hipertermia y la adrenalina en la acumulación en tejido tumoral de CDDP IP *in vivo* e *in vitro*. *In vivo*, se utilizaron 4 grupos de 5 ratas 5BDIX con CP ovárica cada uno. Un grupo (grupo control) recibió CDDP IP a 37 °C durante 1 h, otro grupo CDDP IP a 42 °C durante 1 h, otro grupo recibió CDDP y adrenalina IP a 37 °C durante 2 h y otro grupo CDDP IP a 37 °C durante 2 h (no se utilizó un quinto grupo con 2 h de HIPEC porque los animales no lo pudieron tolerar ni tampoco un grupo con adrenalina durante 1 h porque en estudios previos no publicados observaron que no existían diferencias con el grupo control). Al finalizar el tratamiento se tomaron muestras de diferentes tejidos de la cavidad abdominal. El análisis *in vitro* se realizó en diferentes líneas celulares de cáncer ovárico humano (CDDP a 37 °C y a 42 °C durante 1 h, y CDDP con y sin adrenalina a 37 °C durante 2 h). Los resultados mostraron que *in vitro* la hipertermia y una exposición más prolongada mejoraban la acumulación y el efecto citotóxico del CDDP en las células tumorales, mientras que *in vivo* sólo el tratamiento de 2 h con adrenalina resultó en un incremento de la concentración de CDDP en tejido tumoral.

Un año más tarde el grupo anterior publicó otro estudio⁴⁹⁰ en el que analizaban el efecto de la presión abdominal y la temperatura en la quimioterapia IP (esta vez en cerdos) y utilizando otro compuesto platino (oxaliplatino). Aplicaron la quimioterapia IP a 4 grupos de 5 cerdos, todos con una concentración constante de oxaliplatino y con una duración del tratamiento de 30 min: un grupo en normotermia (a 38 °C) y a presión atmosférica: otro con hipertermia (a 42 °C) y a presión atmosférica: otro con normotermia y alta presión y otro con hipertermia y alta presión. En cada grupo se tomaron muestras de sangre, de fluido peritoneal y de peritoneo parietal y visceral. Se observó que las concentraciones sanguíneas de oxaliplatino fueron similares en todos los grupos, que la hipertermia consiguió mayores concentraciones en la superficie visceral pero no en la parietal y que la alta presión consiguió una mayor difusión del quimioterápico tanto en el peritoneo visceral como en el parietal. Asimismo, se comprobó que la combinación de hipertermia y alta presión incrementó significativamente la penetración de oxaliplatino y proporcionó las mayores concentraciones tisulares.

Los resultados de los estudios experimentales en los que se compara el efecto farmacocinético de los TAXANOS en condiciones de hipertermia versus normotermia son contradictorios. Dumontet et al.³⁴⁵ analizaron el efecto de la temperatura (1 h de incubación en condiciones de hipertermia a 43 °C y en condiciones de normotermia a 37 °C) en la concentración y citotoxicidad de vinblastina y DTX en dos líneas celulares modelo: la K562 (de leucemia mielógena

crónica humana) y la MESSA (de células de carcinoma uterino humano y en sus correspondientes modelos de quimiorresistencia (K562/R7 y MESSA/Dx5). La hipertermia aumentó de forma significativa la concentración de vinblastina y de DTX intracelular en las células MESSA y en menor medida en las células K562. También mejoró el efecto citotóxico de la vinblastina pero no el del DTX en los dos tipos celulares.

Leal et al.³³⁸ compararon el efecto de la hipertermia (a 43 °C durante 1 h) frente a la normotermia (a 37 °C) en tres momentos (al inicio, a la mitad y al final) de la incubación con distintas concentraciones de PTX (5, 10 y 100 nM) de células de adenocarcinoma de mama MCF-7 durante 24 h. El tratamiento con PTX a 37 °C llevó al 94% de células a una detección en la fase G2/M de la mitosis a las 24 horas; esta cifra se alcanzó también cuando se usó la hipertermia a la mitad y al final de la incubación pero no al principio cuando sólo aproximadamente el 50% de las células estaban detenidas en G2/M. También observaron estos autores que a 37 °C la concentración de PTX se aproximó a la máxima a las 0.25 h y aumentó sólo ligeramente hasta las 11.75 h y fue notablemente inferior a las 24 horas. Por el contrario con el tratamiento a 43 °C se obtuvieron concentraciones de PTX mayores a las 12 y a las 24 h y, globalmente, concentraciones intracelulares superiores a las obtenidas a 37 °C. Los resultados de este estudio indican que la hipertermia inhibe los efectos del ciclo celular y la citotoxicidad del PTX, a pesar de encontrar una mayor concentración de PTX en las células tratadas con hipertermia. En estos dos estudios experimentales se alcanza una mayor concentración de taxano en las células tratadas con hipertermia (43 °C) que en normotermia (37 °C) sin embargo, en nuestro estudio ocurre lo contrario: donde en tejido en el grupo-H se alcanza una concentración media de PTX de $1.40 \pm 1.40 \mu\text{g/g}$ y en el grupo-N de $2.10 \pm 1.79 \mu\text{g/g}$, $p = 0.228$, aunque esta diferencia no llegó a ser significativa.

El único estudio experimental *in vivo* encontrado en la literatura en el que se compara la farmacocinética de PTX IP en condiciones de hipertermia y de normotermia es el publicado en 2010 por Bouquet et al.⁴⁹¹, que estudiaron la toxicidad y biodisponibilidad de dos formulaciones de PTX IP (taxol® y paclitaxel β - ciclodextrina metilada randomizada) en un modelo de rata en condiciones de hipertermia (41 °C) y de normotermia (37 °C) durante 45 min, tomando muestras del fluido peritoneal y de plasma en distintos momentos del tratamiento para su estudio farmacocinético. El análisis de las muestras confirma que a ambas temperaturas tanto los valores en plasma como en fluido peritoneal de paclitaxel β - ciclodextrina metilada randomizada fueron significativamente superiores que los de taxol®; sin embargo, en este estudio la temperatura no tuvo una influencia significativa en la biodisponibilidad de ninguna de las dos formulaciones de PTX; lo que indica que la temperatura no tiene efecto en la permeabilidad del PTX a través del peritoneo.

Son muy escasos también los ensayos clínicos^{12, 37, 492} sobre la farmacocinética de un quimioterápico (PLD, PTX y cisplatino-PTX) en HIPEC en el tratamiento de la CP ovárica.

Salvatorelli et al.⁴⁹² estudiaron la farmacocinética de la PLD durante la HIPEC a 42 °C durante 1 h en 17 pacientes con CP ovárica. Se tomaron muestras de fluido peritoneal, de plasma y de tejido (peritoneo residual normal y de carcinomatosis en 5 pacientes). Durante la HIPEC el gradiente medio de concentración de PLD entre el fluido peritoneal y el plasma fue de 600 o mayor de 1000 (concentración máxima o en el área bajo la curva, respectivamente). Tras la HIPEC los autores observaron que los niveles en plasma de PLD disminuyeron o permanecieron estables y que las biopsias contenían doxorubicina libre en lugar de PLD. Concluyeron además que la farmacocinética de la PLD parece estar influenciada por el número de procedimientos de peritonectomía, ya que la cantidad de PLD en plasma se relaciona negativamente con el número de procedimientos de peritonectomía; mientras que el depósito de PLD libre en tejido se correlaciona positivamente.

De Bree et al.¹² realizaron el primer estudio farmacocinético del PTX en su administración como HIPEC, en 13 pacientes (10 con CP ovárica) a las que se sometieron a CRS y HIPEC (41–43 °C) durante 2 h. Tomaron muestras de sangre (durante la HIPEC y en los 5 días siguientes hasta un total de 27 muestras) y de fluido peritoneal (a los 5 min y al finalizar la HIPEC y 1 vez al día durante 4 días). Los resultados mostraron que la máxima concentración IP de PTX fue 101 mg/l, siendo un promedio de 1178 veces mayor que la máxima concentración en plasma, que se alcanzó a las 2.5 h de la HIPEC (1462 veces mayor durante las 2 h que duró la HIPEC y 366 veces en los 5 días del estudio). Las concentraciones superiores al nivel de umbral citotóxico de PTX (0.1 µmol/l (85 µg/l) se detectaron en el fluido peritoneal durante 1 periodo medio de 2.7 días.

Ansaloni et al.³⁷, publicaron posteriormente un estudio de 13 pacientes con CP de ovario tratadas con CRS + HIPEC con CDDP-PTX (41–43 °C durante 90 min) a las que además de muestras de sangre (antes de la HIPEC, a los 30, 60 y 90 min) y de fluido peritoneal (a los 5, 30, 60 y 90 min) se tomaron por primera vez con PTX, muestras de tejido al final de la perfusión. Los resultados fueron que de las 13 pacientes solo a 7 se pudo medir la concentración de PTX en plasma al final de la perfusión y la diferencia entre la concentración máxima en fluido peritoneal y en plasma fue de 1196 veces.

En nuestro estudio, con un tamaño muestral mayor que en los dos anteriores, en el análisis farmacocinético de la administración IP del PTX no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones de hipertermia o de normotermia. Lo que sí se observó fue que la concentración de PTX a nivel local (tejido) fue muy superior a la sistémica

(plasma y suero) en ambos grupos, siendo en el grupo de hipertermia 23.13 veces mayor y en el grupo de nomotermia 46.19 veces mayor. Este resultado indica que el PTX es un quimioterápico adecuado para la administración IP y que coincide con los artículos anteriormente expuestos^{12,37}. Aunque la concentración de PTX en el grupo- N fuera casi el doble que el observado en el grupo-H —hecho que podría ir en consonancia con los resultados contradictorios observados del efecto de la hipertermia en la farmacocinética de los taxanos²⁷—no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos.

6.6 RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA

En dos revisiones sistemáticas^{275, 276} de pacientes con EOC primario y recurrente tratadas mediante CRS + HIPEC, en las que se incluyeron 14 y 19 estudios respectivamente, la media de supervivencia global estuvo en el rango de 22 a 54 meses y de 22 a 64 meses, respectivamente; mientras la media de supervivencia libre de enfermedad fue de 10 a 26 meses y de 10 a 57 meses, respectivamente.

Una revisión sistemática y metaanálisis posterior²⁷⁷ acerca del tratamiento mediante CRS + HIPEC en EOC primario y recurrente, en la que se analizaron un total de 9 estudios comparativos y 28 estudios de cohortes con nivel de evidencia 3, concluyó que la adición de HIPEC a la CRS y a la quimioterapia mejora las tasas globales de supervivencia, tanto para el EOC primario como para el recurrente frente a la CRS aislada.

Este metaanálisis²⁷⁷ de los 9 estudios comparativos muestra que la combinación global de CRS+HIPEC+quimioterapia (EOC primario y recurrente) mejora significativamente la supervivencia global a los 1, 2, 3, 4, 5 y 8 años comparado con la CRS sola + quimioterapia (OR: 4.24, IC: 95% 2.17–8.30; OR: 2.57, IC: 95% 1.61–4.12; OR: 4.31, IC: 95% 2.11–8.81; OR: 2.49, IC: 95% 1.51–4.10; OR:2.53, IC: 95% 1.28–5.0; OR: 2.42, IC: 95% 1.38–4.24, respectivamente). De los 9 estudios comparativos sólo uno²⁵⁷ describe la supervivencia global media para la CRS con y sin HIPEC (64.4 meses frente a 46.4 meses, respectivamente. En otros dos estudios^{14, 256}, aunque no informan de la supervivencia media de HIPEC+CRS+quimioterapia, sí reportan que la supervivencia de CRS sola+quimioterapia fue de 51 y 72 meses, respectivamente. En el estudio comparativo publicado por nuestro grupo¹³ se informa de una supervivencia global a los 3 y 5 años estadísticamente superior en el grupo HIPEC frente al grupo no-HIPEC (64% y 57% frente a 50% y 17%, respectivamente, $p = 0.046$).

En el EOC primario, HIPEC+CRS+quimioterapia se obtuvo una mayor supervivencia global a los 1, 2, 3, 4, 5 y 8 años que en la CRS sola+quimioterapia. La diferencia fue estadísticamente significativa en todos los años excepto en el primero. Estos resultados se obtuvieron de tres estudios: uno²⁵⁷ solo con EOC estadio III y dos^{14,256} con estadio I-III (el porcentaje de pacientes con estadio III en los grupos CRS + HIPEC/CRS sola fue del 61.4%/65%²⁵⁶ y de 63.2%/79.2%¹⁴). Solo uno de estos dos estudios²⁵⁶ reportó la supervivencia separada para el estadio III, señalando que la supervivencia a los 5 años en el grupo de CRS+HIPEC+quimioterapia fue superior a la de CRS sola+quimioterapia en el estadio III (58.3% vs 33.3%, respectivamente, $p=0.0015$), pero no para el estadio Ic y II (78.4% frente a 89,6%, $p=0.63$).

En el EOC recurrente, la supervivencia global a los 1 y 3 años fue significativamente mayor en la combinación CRS+HIPEC+quimioterapia que la CRS sola+HIPEC (OR: 3.48, IC 95% 1.44–8.44, $p=0.006$; OR: 7.39, IC 95%: 2.29–23.86, $p<0.001$, respectivamente). Sin embargo, aunque la supervivencia global a los 2, 4 y 5 años fue también superior en el grupo CRS+HIPEC+quimioterapia frente a CRS sola+quimioterapia, esta diferencia no fue significativa (OR: 2.84, IC 95%: 1.01–7.89, $p=0.05$; OR: 2.82, IC 95%: 0.71–11.2, $p=0.14$; OR: 2.37; IC 95%: 0.4–14.12, $p=0.34$, respectivamente).

En la revisión sistemática²⁷⁷, donde se incluyeron 37 estudios, para el EOC primario la supervivencia media y global a los 1, 2, 3, 4 y 5 años para el grupo de CRS+HIPEC fue de 46.1 meses, 82.2%, 71.3%, 62.7%, 48.9% y 51%, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad media y la global al 1, 2, 3 y 5 años es de 19.2 meses, 62.6%, 24.8%, 12.3% y 6%, respectivamente; mientras que para el EOC recurrente la supervivencia media y global a los 1, 2, 3, 4 y 5 años para el grupo de CRS+HIPEC fue de 35.8 meses, 88.6%, 76%, 64.8%, 52.1% y 46.3%, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad media y la global a los 1, 2, 3 y 5 años fue de 17.8 meses, 54.6%, 19.6%, 14.9% y 7.9%, respectivamente.

En cuanto a los estudios en los que se usaron TAXANOS en la HIPEC en el tratamiento de la CP ovárica, los resultados de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad fueron los siguientes:

- De Bree et al.³⁴⁹ demostraron, al estudiar sobre 19 pacientes con CP ovárica persistente o recurrente tratadas con CRS + HIPEC (DTX 75 mg/m² durante 120 min a 41–43 °C) después de un seguimiento de 30 meses, una supervivencia global al año y a los 3 años del 79 y del 63% respectivamente.

- Bae et al.¹¹ compararon la supervivencia en el EOC estadio III de 67 pacientes tratados con HIPEC (22 con PTX y 45 con CBP) frente a 45 pacientes del grupo control. La

supervivencia libre de progresión a los 3 años (18% y 62.9% grupo control vs grupo HIPEC, $p= 0.0079$) y la supervivencia global a los 5 años (31.3% grupo control vs 70.4% grupo HIPEC, $p= 0.0007$) fue significativamente mayor en el grupo HIPEC. En relación al beneficio en la supervivencia PTX fue similar a CBP; la supervivencia libre de progresión a los 3 años fue del 56.3% tanto para el grupo HIPEC-PTX como para el grupo HIPEC-CBP ($p= 0.8911$) frente al 16.7% para el grupo control ($p=0.0028$) y la supervivencia global a los 5 años fue del 84.6% en el grupo HIPEC-PTX, del 63.0% para el grupo HIPEC-CBP ($p=0.4098$) y del 32.8% en el grupo control ($p=0.0003$).

- Kim et al.¹⁴ realizaron un estudio de 43 pacientes con EOC estadio Ic-IIIc tratadas previamente con CRS y quimoterapia sistémica y sin evidencia de enfermedad, sometidas a una segunda laparotomía +/- HIPEC (19 pacientes en el grupo experimental con HIPEC —PTX 175 mg/m² durante 90 min a 43–44 °C— y 24 pacientes en el grupo control). La supervivencia libre de progresión a los 8 años fue del 63.16% en el grupo HIPEC y del 29.17% en el grupo control ($p=0.027$). La supervivencia global a los 8 años fue del 84.21% en el grupo HIPEC y del 25% en el grupo control ($p=0.0004$).

- Ansaloni et al.¹⁵ realizaron un estudio de 39 pacientes con CP ovárica tratadas mediante CRS y distintos tipos de HIPEC (11 pacientes con CDDP-PTX, 26 pacientes con CD-DP-doxorrubicina, 1 pacientes con PTX-doxorrubicina y 1 paciente con doxorrubicina). Estos autores reportaron, tras un periodo de seguimiento de 19.8 meses (intervalo de 1–54 meses), una supervivencia libre de enfermedad del 59% con un tiempo medio de recurrencia de 14.4 meses (rango de 1–49 meses).

- Cascales- Campos et al.¹⁶ observaron en 87 pacientes con EOC estadio IIIc-IV —52 pacientes tratados con CRS+HIPEC (PTX 60 mg/m² durante 60 min a 42 °C) y 35 tratados solo con CRS— una supervivencia libre de enfermedad a los 1 y 3 años del 66% y del 18% en el grupo control frente al 81% y al 63% en el grupo HIPEC ($p < 0.01$).

- Spiliotis et al.²⁷³ publicaron el primer estudio controlado y randomizado en el que se demostró mejora en la supervivencia en el tratamiento del EOC recurrente con CRS+HIPEC frente a CRS sola. La media de supervivencia global en el grupo de HIPEC fue de 26.7 frente a 13.4 meses en el grupo que no se trató con HIPEC: el efecto fue independiente del estadio tumoral inicial (IIIc versus IV).

- Nuestro grupo, ya en 2007¹⁰ describió una supervivencia global de 48 meses (38 meses en ovario primario y 57 meses en recurrente) y la supervivencia libre de enfermedad fue de 25 meses en la EOC primario y de 31 meses en el EOC recurrente de 33 pacientes con CP de ova-

rio (19 primarios y 14 recurrentes) tratadas mediante CRS+HIPEC (PTX 60 mg/m² durante 60 min a 41–43 °C). La supervivencia global en las pacientes con EOC primario a los 1, 3 y 5 años fue del 89, 46 y 37%, respectivamente; mientras para el EOC recurrente fue del 84, 51 y 51% respectivamente. Recientemente en 2016¹⁷, 218 pacientes con CP ovárica (124 primarios y 94 recurrentes) tratadas de igual forma han proporcionado una supervivencia global de 57 meses (57 meses en ovario primario y 48 meses en recurrente). La supervivencia libre de enfermedad fue de 24 meses en la EOC primario y de 19 meses en el EOC recurrente. La supervivencia global en las pacientes con EOC primario a los 2 y 5 años fue del 67% y 49%, respectivamente; mientras para el EOC recurrente fue del 77% y 47%, respectivamente.

Todo lo expuesto en este apartado es lo descrito en la literatura respecto a la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en el tratamiento de la CP ovárica mediante CRS+HIPEC de forma global y posteriormente en los grupos que usan taxanos en la HIPEC para el tratamiento de la CP ovárica.

Son muy limitados los estudios que valoran el efecto en la supervivencia de la quimioterapia IP en hipertermia frente a normotermia. De forma experimental Schaaf et al.⁴⁹³ investigaron in vitro en dos líneas celulares (una de cáncer de ovario y otra de colon) el efecto de la quimioterapia IP durante 1 hora con CDDP o doxorubicina a diferentes temperaturas (38, 39, 40, 41 y 42 °C) y observaron que sólo temperaturas por encima de 40 °C potenciaban el efecto de los dos quimioterápicos en la supervivencia. Basándose en estos resultados de su modelo in vitro, analizaron retrospectivamente (según los datos recogidos en la hoja quirúrgica) el efecto de la temperatura en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en 34 pacientes con CP de distintos orígenes: 23 pacientes (grupo de hipertermia) donde se realizó una quimioterapia IP (50 mg/m² de CDDP + 15 mg/m² de doxorubicina diluidos en suero salino durante 60 min) con una temperatura de más de 40 °C durante más de 40 min; y 11 pacientes (grupo de no-hipertermia) en las que este objetivo no se logró. Estos autores concluyeron que en el grupo de hipertermia se logró una supervivencia global y libre de enfermedad significativamente mayor que en grupo de no-hipertermia (HR, 0.31; 95% IC, 0.123–0.786; $p = 0.0135$ y HR, 0.25; 95% IC, 0.093–0.675; $p = 0.0056$, respectivamente). La segunda parte de este estudio en la que se compararon los grupos de hipertermia y no-hipertermia podría asemejarse a nuestro estudio, pero con multitud de diferencias como que éste es un estudio retrospectivo basado en los datos de la hoja quirúrgica, no randomizado, que se realizó sobre otros quimioterápicos y sobre CP de distinto origen, etc.

En la práctica clínica los escasos ensayos que hay a este respecto lo que comparan es la HIPEC intraoperatoria con la EPIC en normotermia^{494–496} en el tratamiento de la CP de colon.

Elías et al.⁴⁹⁴ compararon 33 pacientes tratados con HIPEC (oxaliplatino a 43 °C durante 30 min) frente a 23 pacientes tratados con EPIC (mitomicina C y 5-FU durante 4 días); Tentes et al.⁴⁹⁵ compararon prospectivamente 40 pacientes tratados con HIPEC (mitomicina C durante 90 min u oxaliplatino 60 min, según preferencias del cirujano, a 42.5–43 °C) frente a 67 pacientes tratados con EPIC (5-FU durante 5 días). Posteriormente todos los pacientes recibieron 6 ciclos de quimioterapia sistémica con 5-FU y leucovorin. Por otra parte Cashin et al.⁴⁹⁶ compararon los resultados de 16 pacientes tratados con HIPEC a 41–42 °C (15 pacientes con oxaliplatino IP y 5-FU + leucovorin iv durante 30 min y 1 paciente con mitomicina C IP durante 90 min) y 16 pacientes con EPIC durante una media de 2.5 días con 5-FU IP y leucovorin iv. Los tres estudios concluyeron que la HIPEC aporta mayor supervivencia y una menor tasa de recurrencia que la EPIC en normotermia.

En nuestro estudio la supervivencia global media en el grupo-H fue de 34 meses (IC 95%: 28.13–40.24 meses) con una supervivencia global a los 1, 2 y 3 años del 94, 81 y 50%, respectivamente. En el grupo-N la supervivencia media global fue de 31 meses (IC: 95%: 25.95–37.30 meses) con una supervivencia global a los 1, 2 y 3 años del 87.5, 81 y 31%, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad media en el grupo-H fue de 22 meses (IC 95%: 14.15–30.47 meses) y a los 1, 2 y 3 años del 62.5, 37.5 y 37.5%, respectivamente, y para el grupo-N fue de 15 meses (IC 95%: 11.67–10.21 meses) siendo a los 1, 2 y 3 años del 56.3, 18.8 y 0%, respectivamente. Aunque estas diferencias no fueron significativas, sí permiten observar una tendencia a una mayor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en el grupo-H.

6.6.1 IMPACTO DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA EN LA SUPERVIVENCIA

Las conclusiones en cuanto a la relación del grado de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, en las distintas clasificaciones que hemos comentado en el apartado 6.4.1 han sido contradictorias. Por un lado Le et al.⁴²⁶ afirmaron que la presencia de tumor residual en la parte superior del abdomen y la ausencia de efecto de la quimioterapia en el omento eran factores independientes de mal pronóstico en la supervivencia libre de enfermedad; Sassen et al.⁴²⁴ concluyeron que el tamaño tumoral residual tras la quimioterapia neoadyuvante fue el único factor significativamente relacionado con la respuesta al tratamiento y la subsiguiente supervivencia global; mientras Ferron et al.⁴²⁸ dedujeron que el grado de respuesta histológica tenía un impacto relativo en la

supervivencia cuando se realizaba una cirugía de intervalo debulking completa. Muraji et al.⁴²⁹ tras revisar retrospectivamente las muestras de la cirugía de intervalo de 124 pacientes concluyeron que el grado 0–1 era un factor independiente de descenso de la supervivencia global y de la recidiva en menos de 6 meses. Por su parte Petrillo et al.⁴³⁰ reportaron una inusual respuesta completa en pacientes con EOC avanzado asociada a mayor supervivencia global y mayor supervivencia libre de enfermedad. Coghlan et al.⁴³³ obtuvieron mediante análisis univariante que el sistema–CRS predecía significativamente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, pero en el análisis multivariante el sistema CRS se asoció significativamente con la supervivencia libre de enfermedad pero no con la supervivencia global.

Son muy escasos los autores que han valorado el impacto de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes de CP previa al tratamiento con CRS y HIPEC en la supervivencia. Bijelic et al.³⁸ compararon 32 pacientes con pseudomixoma peritoneal de apéndice tratados con quimioterapia neoadyuvante previa a la CRS+HIPEC con 24 pacientes que no recibieron tratamiento previo a la CRS+HIPEC y no encontraron diferencias significativas en la incidencia de complicaciones perioperatorias y supervivencia entre los dos grupos, pero entre los pacientes del grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante los que tuvieron una respuesta completa presentaron una mejor supervivencia global que los que no la tuvieron. Passot et al.³⁹ al analizar la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante previa al tratamiento mediante CRS+HIPEC de 115 pacientes con CP de colon obtuvieron una supervivencia a los 5 años del 75% en el grupo que tuvo una respuesta completa y del 57% en el grupo de respuesta moderada. En el análisis multivariante, la respuesta patológica fue el único predictor independiente de supervivencia ($p = 0.01$; respuesta moderada: HR = 4.91, respuesta leve: HR = 13.46) sin identificarse ningún predictor significativo de la respuesta patológica. Di Giorgio et al.⁴³⁵ analizaron retrospectivamente los datos de 551 pacientes con CP ovárica tratadas en 8 momentos: (1) CRS primaria, (2) cirugía de intervalo tras respuesta parcial a la quimioterapia neoadyuvante, (3) tras no respuesta, (4) tras respuesta completa, (5) primera recurrencia tras un intervalo libre de enfermedad > 12 meses, (6) primera recurrencia tras un intervalo libre de enfermedad < 12 meses, (7) primera recurrencia tras un intervalo libre de enfermedad > 12 meses en pacientes que recibieron quimioterapia antes de la CRS y HIPEC, y (8) pacientes que fueron sometidas a 2 o más CRS o líneas de quimioterapia previo a la CRS+HIPEC. Los pacientes que fueron tratados con CRS primaria (1) y los que recibieron quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía de intervalo (2–3–4) ambas combinadas con HIPEC, tuvieron una supervivencia global similar (57.2% vs 43.3%, con una media de 61.2 vs 53.2 meses respectivamente, $p =$ no significativa). Los

pacientes que proporcionaron una respuesta parcial a la quimioterapia (2) tuvieron una supervivencia global significativamente mayor que los pacientes que no respondieron a la quimioterapia (3) (del 47.6% vs 24.5%, $p = 0.007$).

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes de nuestro estudio que presentaron una respuesta patológica G1 según el sistema de MP modificado tras la quimioterapia IP fue de 32 meses (IC 95%: 18.87–45.53 meses) y de 26 meses (IC 95%: 11.76–41.04 meses), respectivamente, para las que presentaron una respuesta patológica G3 fue de 36 meses (IC 95%: 29.38–42.60 meses) y de 24 meses (IC 95%: 15.69–32.11 meses) respectivamente, y para las pacientes que presentaron una respuesta G5 fue de 41 meses (IC 95%: 39.98–42.52 meses) y de 37 meses (IC 95%: 28.33–45.96 meses). Estos resultados no fueron significativos, pero una prolongación en el tiempo de seguimiento sin duda sí lo serían.

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral, que fue calculado para establecer una diferencia en el grado de respuesta patológica entre las muestras del grupo-H y del grupo-N acorde con las posibilidades logísticas del estudio; no obstante, los resultados obtenidos en este estudio son prometedores y apuntan a la necesidad de realizar nuevos estudios con un mayor tamaño muestral que permita obtener resultados que nos hagan seguir avanzado en el tratamiento de las pacientes con CP ovárica.

7. Conclusiones

Esta es la primera vez que se realiza un ensayo clínico randomizado en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal ovárica en el que se valora conjuntamente el efecto que tiene la quimioterapia IP de PTX en condiciones de hipertermia frente a normotermia en la respuesta patológica, la muerte celular, la expresión de marcadores de proliferación celular y de proteínas reguladoras del ciclo celular, así como, su farmacocinética, morbimortalidad y supervivencia y pese a la dificultad de encontrar diferencias entre los dos grupos debido a la limitación del tamaño muestral podemos concluir que:

1. La administración de paclitaxel intraperitoneal produjo una respuesta patológica con una marcada reducción de la celularidad tumoral independientemente de las condiciones de hipertermia o normotermia.
2. La administración intraperitoneal de paclitaxel provocó un incremento de la necrosis tumoral y un descenso de la apoptosis independientemente de las condiciones de hipertermia y normotermia.
3. Tras la administración intraperitoneal de paclitaxel se obtuvo de forma global una reducción significativa de la expresión de los marcadores de proliferación celular y de las proteínas reguladoras del ciclo celular y se observó una tendencia a una mayor reducción de ambos marcadores cuando se administró en condiciones de hipertermia.
4. El paclitaxel ha demostrado tener una adecuada farmacocinética en su administración IP, alcanzando una concentración a nivel local (tejido) muy superior a la sistémica (suero y plasma) en los dos grupos.
5. Los procedimientos de cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal con paclitaxel en hipertermia o normotermia son seguros y no incrementan la mortalidad y/o la morbilidad respecto a otros estudios publicados.
6. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad entre los dos grupos; no obstante, se observó una tendencia a una mayor supervivencia en las pacientes del grupo de hipertermia y en las que presentaron una respuesta patológica completa (G5) en el estudio post-quimioterapia intraperitoneal.

8. Bibliografía

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. V. 1.2016. Available at: <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/ovarian.pdf> .
2. Gonzalez-Martin A, Bover I, Del Campo JM, et al. SEOM guideline in ovarian cancer 2014. *Clin Transl Oncol* 2014; 16(12):1067-71.
3. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62(1):1-11.
4. Markman M. Intraperitoneal taxol. *Cancer Treat Res* 1996; 81:1-5.
5. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(1):34-43.
6. Sugarbaker PH. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *J Nippon Med Sch* 2000; 67(1):5-8.
7. Barrasa A, Van de Speeten K, Anthony Stuart O, et al. [Rationale for perioperative chemotherapy treatment in peritoneal carcinomatosis]. *Cir Esp* 2009; 85(1):3-13.
8. de Bree E, Romanos J, Tsiftsis DD. Hyperthermia in anticancer treatment. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(1):95.
9. Cascales PA, Gil J, Galindo PJ, et al. Heterogeneity in patients and methods. A problem for hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158(2):361-2.
10. Rufian S, Muñoz-Casares FC, Briceno J, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006; 94(4):316-24.
11. Bae JH, Lee JM, Ryu KS, et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel- or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol* 2007; 106(1):193-200.
12. de Bree E, Rosing H, Filis D, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel: a clinical and pharmacokinetic study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(4):1183-92.
13. Muñoz-Casares FC, Rufian S, Rubio MJ, et al. The role of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2009; 11(11):753-9.
14. Kim JH, Lee JM, Ryu KS, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

- using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101(2):149-55.
15. Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(5):778-85.
 16. Cascales-Campos PA, Gil J, Gil E, et al. Treatment of microscopic disease with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy after complete cytoreduction improves disease-free survival in patients with stage IIIC/IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(7):2383-9.
 17. Muñoz-Casares FC, Medina-Fernández FJ, Arjona-Sanchez A, et al. Peritonectomy procedures and HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: Long-term outcomes and perspectives from a high-volume center. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(2):224-33.
 18. Arjona-Sanchez A, Rufián-Peña S. Progress in the management of primary and recurrent ovarian carcinomatosis with peritonectomy procedures and HIPEC en a high volumen center. *Int J Hyperthermia* 2017; 29:1-3
 19. Sugarbaker PH. An Overview of Peritonectomy, Visceral Resections, and Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy: . Cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy for peritoneal surface malignancy. Textbook and video atlas. Canada: Ciné-Med Publishing; 2013:pp. 1-30.
 20. Kohn EC, Sarosy G, Bicher A, et al. Dose-intense taxol: high response rate in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(1):18-24.
 21. Omura GA, Brady MF, Look KY, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 2003; 21(15):2843-8.
 22. Reed E, Bitton R, Sarosy G, et al. Paclitaxel dose intensity. *J Infus Chemother* 1996; 6(2):59-63.
 23. Takimoto CH, Rowinsky EK. Dose-intense paclitaxel: deja vu all over again? *J Clin Oncol* 2003; 21(15):2810-4.
 24. Michalakis J, Georgatos SD, de Bree E, et al. Short-term exposure of cancer cells to micromolar doses of paclitaxel, with or without hyperthermia, induces long-term inhibition of cell proliferation and cell death in vitro. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(3):1220-8.
 25. Michalakis J, Georgatos SD, Romanos J, et al. Micromolar taxol, with or without hyperthermia, induces mitotic catastrophe and cell necrosis in HeLa cells. *Cancer*

- Chemother Pharmacol* 2005; 56(6):615-22.
26. Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, et al. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist* 2005; 10(2):112-22.
 27. de Bree E, Theodoropoulos PA, Rosing H, et al. Treatment of ovarian cancer using intraperitoneal chemotherapy with taxanes: from laboratory bench to bedside. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(6):471-82.
 28. Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003; 12(5):320-7.
 29. Fernandez-Peralbo MA, Priego-Capote F, Luque de Castro MD, et al. LC-MS/MS quantitative analysis of paclitaxel and its major metabolites in serum, plasma and tissue from women with ovarian cancer after intraperitoneal chemotherapy. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 91:131-7.
 30. Yeung TK, Germond C, Chen X, et al. The mode of action of taxol: apoptosis at low concentration and necrosis at high concentration. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 263(2):398-404.
 31. Kucukgoz Gulec U, Gumurdulu D, Guzel AB, et al. Prognostic importance of survivin, Ki-67, and topoisomerase IIalpha in ovarian carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(2):393-8.
 32. Kalogeraki A, Tamiolakis D, Matalliotaki C, et al. The Prognostic Significance of P53, Bcl2 and Mib1 Expressions Related with Other Clinicopathological Variables in Serous Ovarian Carcinomas. A Clinicopathological Study in Peritoneal Fluids. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015; 119(2):454-60.
 33. Naik PS, Deshmukh S, Khandeparkar SG, et al. Epithelial ovarian tumors: Clinicopathological correlation and immunohistochemical study. *J Midlife Health* 2015; 6(4):178-83.
 34. Skirnisdottir I, Seidal T. Association of p21, p21 p27 and p21 p53 status to histological subtypes and prognosis in low-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer Genomics Proteomics* 2013; 10(1):27-34.
 35. Brachova P, Muetting SR, Carlson MJ, et al. TP53 oncomorphic mutations predict resistance to platinum and taxanebased standard chemotherapy in patients diagnosed with advanced serous ovarian carcinoma. *Int J Oncol* 2015; 46(2):607-18.
 36. Zhang M, Zhuang G, Sun X, et al. TP53 mutation-mediated genomic instability

8. Bibliografía

- induces the evolution of chemoresistance and recurrence in epithelial ovarian cancer. *Diagn Pathol* 2017; 12(1):16.
37. Ansaloni L, Coccolini F, Morosi L, et al. Pharmacokinetics of concomitant cisplatin and paclitaxel administered by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2015; 112(2):306-12.
 38. Bijelic L, Kumar AS, Stuart OA, et al. Systemic Chemotherapy prior to Cytoreductive Surgery and HIPEC for Carcinomatosis from Appendix Cancer: Impact on Perioperative Outcomes and Short-Term Survival. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012:163284.
 39. Passot G, You B, Boschetti G, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy: a new prognosis tool for the curative management of peritoneal colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(8):2608-14.
 40. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5):E359-86.
 41. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1):7-30.
 42. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
 43. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S161-92.
 44. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(3):183-203.
 45. Cibula D, Widschwendter M, Majek O, et al. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17(1):55-67.
 46. Rice MS, Murphy MA, Vitonis AF, et al. Tubal ligation, hysterectomy and epithelial ovarian cancer in the New England Case-Control Study. *Int J Cancer* 2013; 133(10):2415-21.
 47. Sieh W, Salvador S, McGuire V, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 2013; 42(2):579-89.
 48. Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302(3):298-305.
 49. Lin HW, Tu YY, Lin SY, et al. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet Oncol* 2011; 12(9):900-4.
 50. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes:

- evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20(2):251-62.
51. Nakonechny QB, Gilks CB. Ovarian Cancer in Hereditary Cancer Susceptibility Syndromes. *Surg Pathol Clin* 2016; 9(2):189-99.
 52. Llorc G, Chirivella I, Morales R, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2015; 17(12):956-61.
 53. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124(1):1-5.
 54. Prat J, Oncology FCoG. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol* 2015; 26(2):87-9.
 55. Kurman RJ CM, Herrington CS, et al. WHO classification of tumors of female reproductive organs. Lyon: International agency for research on cancer; 2014.
 56. Serov SF SR, Sobin IH. Histological typing of ovarian tumours. International histological classification of tumors, Vol. 9. Geneva: World Health Organization 1973.
 57. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3):433-43.
 58. Kurman RJ, Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011; 42(7):918-31.
 59. Lim D, Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma. *Pathology* 2013; 45(3):229-42.
 60. Obata K, Morland SJ, Watson RH, et al. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res* 1998; 58(10):2095-7.
 61. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 2000; 60(24):7052-6.
 62. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27(2):161-74.
 63. Kurman RJ, Shih Ie M. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27(2):151-60.
 64. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164(5):1511-8.

8. Bibliografía

65. Jones S, Wang TL, Shih Ie M, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010; 330(6001):228-31.
66. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363(16):1532-43.
67. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol* 2010; 221(1):49-56.
68. Senturk E, Cohen S, Dottino PR, et al. A critical re-appraisal of BRCA1 methylation studies in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 119(2):376-83.
69. Herzog TJ, Dinkelspiel HE. Fallopian tube removal: “stic-ing” it to ovarian cancer: what is the utility of prophylactic tubal removal? *Curr Oncol* 2013; 20(3):148-51.
70. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II. *Biomed Res Int* 2014; 2014:934261.
71. Kobel M, Bak J, Bertelsen BI, et al. Ovarian carcinoma histotype determination is highly reproducible, and is improved through the use of immunohistochemistry. *Histopathology* 2014; 64(7):1004-13.
72. Kalloger SE, Kobel M, Leung S, et al. Calculator for ovarian carcinoma subtype prediction. *Mod Pathol* 2011; 24(4):512-21.
73. Kobel M, Kalloger SE, Boyd N, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med* 2008; 5(12):e232.
74. Al-Hussaini M, Stockman A, Foster H, et al. WT-1 assists in distinguishing ovarian from uterine serous carcinoma and in distinguishing between serous and endometrioid ovarian carcinoma. *Histopathology* 2004; 44(2):109-15.
75. Altman AD, Nelson GS, Ghatage P, et al. The diagnostic utility of TP53 and CDKN2A to distinguish ovarian high-grade serous carcinoma from low-grade serous ovarian tumors. *Mod Pathol* 2013; 26(9):1255-63.
76. O'Neill CJ MH, Connolly LE, et al. High-grade ovarian serous carcinoma exhibits significantly higher p16 expression than low-grade serous carcinoma and serous borderline tumour. *Histopathology* 2007; 50(6):773-9.
77. Sieh W, Kobel M, Longacre TA, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Lancet Oncol* 2013; 14(9):853-62.
78. Kao YC, Lin MC, Lin WC, et al. Utility of hepatocyte nuclear factor-1beta as a diagnostic marker in ovarian carcinomas with clear cells. *Histopathology* 2012; 61(5):760-8.

79. Kato N, Sasou S, Motoyama T. Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. *Mod Pathol* 2006; 19(1):83-9.
80. Wiegand KC, Lee AF, Al-Agha OM, et al. Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. *J Pathol* 2011; 224(3):328-33.
81. Belt EJ, Brosens RP, Delis-van Diemen PM, et al. Cell cycle proteins predict recurrence in stage II and III colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 Suppl 3:S682-92.
82. Milde-Langosch K, Riethdorf S. Role of cell-cycle regulatory proteins in gynecological cancer. *J Cell Physiol* 2003; 196(2):224-44.
83. Le Page C, Huntsman DG, Provencher DM, et al. Predictive and prognostic protein biomarkers in epithelial ovarian cancer: recommendation for future studies. *Cancers (Basel)* 2010; 2(2):913-54.
84. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev* 1999; 13(12):1501-12.
85. Boehm M, Nabel EG. Cell cycle and cell migration: new pieces to the puzzle. *Circulation* 2001; 103(24):2879-81.
86. el-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, et al. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 1993; 75(4):817-25.
87. García-García V, González-Moles MA, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica. *Av Odontostomatol* 2005; 21(6):287-95.
88. Blain SW, Scher HI, Cordon-Cardo C, et al. p27 as a target for cancer therapeutics. *Cancer Cell* 2003; 3(2):111-5.
89. Pagano M, Tam SW, Theodoras AM, et al. Role of the ubiquitin-proteasome pathway in regulating abundance of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *Science* 1995; 269(5224):682-5.
90. Kawamata N, Morosetti R, Miller CW, et al. Molecular analysis of the cyclin-dependent kinase inhibitor gene p27/Kip1 in human malignancies. *Cancer Res* 1995; 55(11):2266-9.
91. Lloyd RV, Erickson LA, Jin L, et al. P27kip 1: a multifunctional cyclin-dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human cancers. *Am J Pathol* 1999; 154(2):313-23.
92. Loda M, Cukor B, Tam SW, et al. Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat Med* 1997; 3(2):231-4.
93. Masciullo V, Sgambato A, Pacilio C, et al. Frequent loss of expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1999; 59(15):3790-4.

8. Bibliografia

94. Tan P, Cady B, Wanner M, et al. The cell cycle inhibitor p27 is an independent prognostic marker in small (T1a,b) invasive breast carcinomas. *Cancer Res* 1997; 57(7):1259-63.
95. Bali A, O'Brien PM, Edwards LS, et al. Cyclin D1, p53, and p21Waf1/Cip1 expression is predictive of poor clinical outcome in serous epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(15):5168-77.
96. Nam EJ, Kim YT. Alteration of cell-cycle regulation in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(6):1169-82.
97. Harris SL, Levine AJ. The p53 pathway: positive and negative feedback loops. *Oncogene* 2005; 24(17):2899-908.
98. Bullock AN, Fersht AR. Rescuing the function of mutant p53. *Nat Rev Cancer* 2001; 1(1):68-76.
99. Steele RJ, Lane DP. P53 in cancer: a paradigm for modern management of cancer. *Surgeon* 2005; 3(3):197-205.
100. Fulda S, Debatin KM. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. *Oncogene* 2006; 25(34):4798-811.
101. Loro LL, Vintermyr OK, Johannessen AC. Cell death regulation in oral squamous cell carcinoma: methodological considerations and clinical significance. *J Oral Pathol Med* 2003; 32(3):125-38.
102. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984; 133(4):1710-5.
103. Querzoli P, Albonico G, Ferretti S, et al. MIB-1 proliferative activity in invasive breast cancer measured by image analysis. *J Clin Pathol* 1996; 49(11):926-30.
104. Ihmann T, Liu J, Schwabe W, et al. High-level mRNA quantification of proliferation marker pKi-67 is correlated with favorable prognosis in colorectal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130(12):749-56.
105. Jones RL, Salter J, A'Hern R, et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(1):53-68.
106. Kelman Z. PCNA: structure, functions and interactions. *Oncogene* 1997; 14(6):629-40.
107. de Oliveira MG, Lauxen Ida S, Chaves AC, et al. Immunohistochemical analysis of the patterns of p53 and PCNA expression in odontogenic cystic lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13(5):E275-80.
108. Mighell A. PCNA and p53. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B(6):403-4.

109. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012; 460(3):237-49.
110. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(4):974-9; discussion 979-80.
111. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(5):1248-59.
112. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, et al. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol* 2013; 121(6):1226-34.
113. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 8:viii7-viii12.
114. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6:vi24-32.
115. Meigs JV. Tumors of the female pelvic organs. New York: MacMillan; 1934.
116. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42:101-4.
117. Bristow RE, Berek JS. Surgery for ovarian cancer: how to improve survival. *Lancet* 2006; 367(9522):1558-60.
118. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006; 103(2):559-64.
119. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72(3):278-87.
120. Scholz HS, Tasdemir H, Hunlich T, et al. Multivisceral cytoreductive surgery in FIGO stages IIIC and IV epithelial ovarian cancer: results and 5-year follow-up. *Gynecol Oncol* 2007; 106(3):591-5.
121. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer:

8. Bibliografía

- a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47(2):159-66.
122. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998; 69(2):103-8.
123. Chi DS, Liao JB, Leon LF, et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 82(3):532-7.
124. Eisenkop SM, Spirtos NM. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2001; 82(3):489-97.
125. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221(1):29-42.
126. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115(6):1234-44.
127. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1):77-85.
128. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009; 114(1):26-31.
129. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Rubio MJ, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. Present, future directions and proposals. *Clin Transl Oncol* 2007; 9(10):652-62.
130. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwarts PE. Preoperative abdominopelvic computed tomography prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11(1):166-72.
131. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 2000; 89(7):1532-40.
132. Ansquer Y, Leblanc E, Clough K, et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma: a French multicenter study. *Cancer* 2001; 91(12):2329-34.
133. Vergote I, de Wever I, Tjalma W, et al. Interval debulking surgery: an alternative for

- primary surgical debulking? *Semin Surg Oncol* 2000; 19(1):49-53.
134. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332(10):629-34.
 135. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351(24):2489-97.
 136. Schorge JO, Garrett LA, Goodman A. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: quo vadis?. *Oncology (Williston Park)* 2011; 25(10):928-34.
 137. Leary A, Cowan R, Chi D, et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: the debate continues... *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35:153-62.
 138. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, et al. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol* 2011; 29(31):4073-5.
 139. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIc to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(31):4076-8.
 140. Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIc and IV patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(2):135-43.
 141. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, et al. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(3):959-65.
 142. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, et al. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007; 104(2):480-90.
 143. Leitao MM, Jr., Chi DS. Surgical management of recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 2009; 36(2):106-11.
 144. Tebes SJ, Sayer RA, Palmer JM, et al. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106(3):482-7.
 145. Benedetti Panici P, De Vivo A, Bellati F, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(3):1136-42.
 146. Santillan A, Karam AK, Li AJ, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104(3):686-90.

8. Bibliografía

147. Tian WJ, Jiang R, Cheng X, et al. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary cytoreduction. *J Surg Oncol* 2010; 101(3):244-50.
148. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95(2):273-80.
149. Gungor M, Ortac F, Arvas M, et al. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97(1):74-9.
150. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005; 92(6):1026-32.
151. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106(9):1933-9.
152. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer* 2007; 109(4):685-91.
153. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(12):1702-10.
154. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, et al. Metastatic patterns in histologic variants of ovarian cancer. An autopsy study. *Cancer* 1989; 64(7):1508-13.
155. Feuer DJ, Broadley KE, Shepherd JH, et al. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD002764.
156. Pothuri B, Vaidya A, Aghajanian C, et al. Palliative surgery for bowel obstruction in recurrent ovarian cancer: an updated series. *Gynecol Oncol* 2003; 89(2):306-13.
157. Yoon SS, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Resection of recurrent ovarian or fallopian tube carcinoma involving the liver. *Gynecol Oncol* 2003; 91(2):383-8.
158. Merideth MA, Cliby WA, Keeney GL, et al. Hepatic resection for metachronous metastases from ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 89(1):16-21.
159. Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244(4):524-35.

160. Hegazy MA, Hegazi RA, Elshafei MA, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. *World J Surg Oncol* 2005; 3:57.
161. Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy for the management of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16(4):585-96.
162. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103(3):1070-6.
163. Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(8):2315-20.
164. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(10):943-53.
165. du Bois A, Marth C, Pfisterer J, et al. Neoadjuvant chemotherapy cannot be regarded as adequate routine therapy strategy of advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(2):182-5.
166. Kuhn W, Rutke S, Spathe K, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92(10):2585-91.
167. Chan YM, Ng TY, Ngan HY, et al. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2003; 88(1):9-16.
168. van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer* 2013; 49(15):3191-201.
169. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386(9990):249-57.
170. Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol* 2016; 140(3):436-42.
171. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian

8. Bibliografía

- Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(4):750-5.
172. Dewdney SB, Rimel BJ, Reinhart AJ, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: survey results from members of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 2010; 119(1):18-21.
173. Cornelis S, Van Calster B, Amant F, et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the management of stage III-IV ovarian cancer: survey results from the members of the European Society of Gynecological Oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(3):407-16.
174. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322(15):1021-7.
175. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3):CD004706.
176. International Collaborative Ovarian Neoplasm G. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360(9332):505-15.
177. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17):1320-9.
178. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(17):3084-92.
179. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(27):3628-35.
180. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 102(3):432-9.
181. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010; 116(3):301-6.
182. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared

- with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21(17):3194-200.
183. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9698):1331-8.
 184. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(4):396-405.
 185. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(22):1682-91.
 186. Omura GA, Morrow CP, Blessing JA, et al. A randomized comparison of melphalan versus melphalan plus hexamethylmelamine versus adriamycin plus cyclophosphamide in ovarian carcinoma. *Cancer* 1983; 51(5):783-9.
 187. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, et al. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1986; 57(9):1725-30.
 188. West RJ, Zweig SF. Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18(5):343-8.
 189. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334(1):1-6.
 190. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(9):699-708.
 191. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18(1):106-15.
 192. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet* 1998; 352(9140):1571-6.

8. Bibliografia

193. Buyse M, Burzykowski T, Parmar M, et al. Using the expected survival to explain differences between the results of randomized trials: a case in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(9):1682-7.
194. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26):2473-83.
195. Burger RA, Brady MF, Rhee J, et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131(1):21-6.
196. Hall M, Gourley C, McNeish I, et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence. *Br J Cancer* 2013; 108(2):250-8.
197. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol* 2015; 139(1):17-22.
198. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26):2484-96.
199. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(3):236-43.
200. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2013; 128(3):573-8.
201. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8):928-36.
202. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007; 14(5):195-208.
203. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361(9375):2099-106.
204. Griffiths RW, Zee YK, Evans S, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *Int*

- J Gynecol Cancer* 2011; 21(1):58-65.
205. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 Suppl 1:18-22.
 206. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24(29):4699-707.
 207. Gynecologic Oncology G, Markman M, Blessing J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 101(3):436-40.
 208. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003; 88(2):130-5.
 209. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, et al. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16(2):405-10.
 210. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(6):890-6.
 211. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(19):2811-8.
 212. Markman M. Pegylated liposomal doxorubicin: appraisal of its current role in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Manag Res* 2011; 3:219-25.
 213. Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95(1):1-8.
 214. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(9):1426-31.
 215. Rothenberg ML, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase II trial of vinorelbine for relapsed ovarian cancer: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 95(3):506-12.
 216. Alberts DS, Jiang C, Liu PY, et al. Long-term follow-up of a phase II trial of oral

8. Bibliografía

- altretamine for consolidation of clinical complete remission in women with stage III epithelial ovarian cancer in the Southwest Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(2):224-8.
217. Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992; 10(2):243-8.
218. Wright JD, Hagemann A, Rader JS, et al. Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. *Cancer* 2006; 107(1):83-9.
219. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5165-71.
220. Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol* 2007; 107(1):118-23.
221. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(17):2039-45.
222. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(13):1302-8.
223. Wolf JK, Bodurka DC, Verschraegen C, et al. A phase II trial of oral capecitabine in patients with platinum--and taxane--refractory ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102(3):468-74.
224. Wadler S, Yeap B, Vogl S, et al. Randomized trial of initial therapy with melphalan versus cisplatin-based combination chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma: initial and long term results--Eastern Cooperative Oncology Group Study E2878. *Cancer* 1996; 77(4):733-42.
225. Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. *Gynecol Oncol* 1996; 62(1):4-6.
226. Ramirez PT, Schmeler KM, Milam MR, et al. Efficacy of letrozole in the treatment of recurrent platinum- and taxane-resistant high-grade cancer of the ovary or peritoneum.

- Gynecol Oncol* 2008; 110(1):56-9.
227. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011; 12(9):852-61.
 228. Butler T, Maravent S, Boisselle J, et al. A review of 2014 cancer drug approvals, with a look at 2015 and beyond. *P T* 2015; 40(3):191-205.
 229. Deeks ED. Olaparib: first global approval. *Drugs* 2015; 75(2):231-40.
 230. Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A Phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 119(1):32-7.
 231. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5):561-8.
 232. Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ, et al. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res* 1989; 49(12):3380-4.
 233. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 1991; 18(3):248-54.
 234. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012; 124(1):10-4.
 235. Gourley C, Walker JL, Mackay HJ. Update on Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35:143-51.
 236. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 54(3):338-44.
 237. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335(26):1950-5.
 238. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(4):1001-7.
 239. Jaaback KJ, N. Quimioterapia intraperitoneal para el tratamiento inicial del cáncer de

8. Bibliografía

- ovario epitelial primario (*Revisión Cochrane traducida*). En: *la Biblioteca Cochare Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. 2008.*
240. Landrum LM, Java J, Mathews CA, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013; 130(1):12-8.
241. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015; 33(13):1460-6.
242. Barlin JN, Dao F, Bou Zgheib N, et al. Progression-free and overall survival of a modified outpatient regimen of primary intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125(3):621-4.
243. Landrum LM, Hyde J, Jr., Mannel RS, et al. Phase II trial of intraperitoneal cisplatin combined with intravenous paclitaxel in patients with ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 122(3):527-31.
244. Walker JL BM, DiSilvestro PA, et al. A phase III clinical trial of bevacizumab with iv versus IP chemithery in ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma: An NRG Oncology Study(abstract). *SGO Annual Meeting. San Diego, CA; 2016:LBA6. Available at: <https://http://www.sgo.org/wp-content/uploads/2016/03/Late-Breaking-Abstracts-03-21-16.pdf>* 2016.
245. Zeimet AG, Reimer D, Radl AC, et al. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009; 29(7):2803-8.
246. de Bree E, Tsiftsis DD. Principles of perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Recent Results Cancer Res* 2007; 169:39-51.
247. Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, et al. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(6):365-74.
248. van Driel WJ, Lok CA, Verwaal V, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2015; 16(4):14.
249. Rupniak HT, Whelan RD, Hill BT. Concentration and time-dependent inter-relationships for antitumour drug cytotoxicities against tumour cells in vitro. *Int J Cancer* 1983; 32(1):7-12.
250. Markman M, Rowinsky E, Hakes T, et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10(9):1485-91.

251. Francis P, Rowinsky E, Schneider J, et al. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group pilot Study. *J Clin Oncol* 1995; 13(12):2961-7.
252. Fushida S, Furui N, Kinami S, et al. [Pharmacologic study of intraperitoneal paclitaxel in gastric cancer patients with peritoneal dissemination]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29(12):2164-7.
253. Hofstra LS, Bos AM, de Vries EG, et al. Kinetic modeling and efficacy of intraperitoneal paclitaxel combined with intravenous cyclophosphamide and carboplatin as first-line treatment in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 85(3):517-23.
254. Steller MA, Egorin MJ, Trimble EL, et al. A pilot phase I trial of continuous hyperthermic peritoneal perfusion with high-dose carboplatin as primary treatment of patients with small-volume residual ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43(2):106-14.
255. Zanon C, Clara R, Chiappino I, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004; 28(10):1040-5.
256. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94(2):325-32.
257. Gori J, Castano R, Toziano M, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(2):233-9.
258. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: The experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(6):671-5.
259. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007; 31(9):1813-20.
260. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113(2):315-25.
261. Guardiola E, Delroeux D, Heyd B, et al. Intra-operative intra-peritoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2009; 7:14.

8. Bibliografía

262. Bereder J, Glehen O, Habre J, et al. . Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: a multiinstitutional study of 246 patients. *J Clin Oncol* 2009; 27:15s (suppl; abstr 5542).
263. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, et al. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer -- 12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(11):1186-91.
264. Lim MC, Kang S, Choi J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: interim analysis of a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(4):993-1000.
265. Roviello F, Pinto E, Corso G, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102(6):663-70.
266. Pomel C, Ferron G, Lorimier G, et al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(6):589-93.
267. Frenel JS, Leux C, Pouplin L, et al. Oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary or recurrent epithelial ovarian cancer: A pilot study of 31 patients. *J Surg Oncol* 2011; 103(1):10-6.
268. Parson EN, Lentz S, Russell G, et al. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms. *Am J Surg* 2011; 202(4):481-6.
269. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S, et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(7):2352-9.
270. Fagotti A, Costantini B, Petrillo M, et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol* 2012; 127(3):502-5.
271. Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(10):1109-15.

272. Konigsrainer I, Horvath P, Struller F, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer with peritoneal metastases: a single centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399(5):589-94.
273. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(5):1570-5.
274. Helm CW. Current status and future directions of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21(4):645-63.
275. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(12):1943-50.
276. Chua TC, Robertson G, Liauw W, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(12):1637-45.
277. Huo YR, Richards A, Liauw W, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(12):1578-89.
278. Aboelsoud NH. Herbal medicine in ancient Egypt. *J Med Plants Res* 2010; 4(2):82-6.
279. Jouanna J. Greek medicine from Hippocrates to Galen: selected papers. Leiden: The Netherlands: Koninklijke Brill; 2012.
280. Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. *Cancer* 1967; 20(9):1351-81.
281. Coley WB. The treatment of malignant tumours by repeated inoculations of erysipelas, with a report of ten original cases. *Am J Med Sci* 1893; 105:488-511.
282. Muller C. Eine neue Behandlungsmethode bosartiger. *Geschwulste* 1910; 57:1490-3.
283. Warren SL. Preliminary study of the effects of artificial fever upon hopeless tumor cases. *Am J Roentgenol* 1935; 33:75-87.
284. Gerweck LE, Nygaard TG, Burlett M. Response of cells to hyperthermia under acute and chronic hypoxic conditions. *Cancer Res* 1979; 39(3):966-72.
285. Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, et al. Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. *Radiology* 1977; 123(2):463-74.
286. Hurwitz M, Stauffer P. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: the role of heat in

8. Bibliografia

- multidisciplinary cancer care. *Semin Oncol* 2014; 41(6):714-29.
287. Kuwano H, Sumiyoshi K, Watanabe M, et al. Preoperative hyperthermia combined with chemotherapy and irradiation for the treatment of patients with esophageal carcinoma. *Tumori* 1995; 81(1):18-22.
288. Dahl O. Interaction of heat and drugs in vitro and in vivo. In: Seegenschmiedt M FP, Vemon C, ed. *Thermoradiotherapy and thermochemotherapy*, Vol. 1. Dublin: Springer Verlag; 1995:pp. 103-55.
289. Hahn GM, Braun J, Har-Kedar I. Thermochemotherapy: synergism between hyperthermia (42-43 degrees) and adriamycin (of bleomycin) in mammalian cell inactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72(3):937-40.
290. van Ruth S, Mathot RA, Sparidans RW, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of mitomycin during intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(2):131-43.
291. Kusumoto T, Holden SA, Ara G, et al. Hyperthermia and platinum complexes: time between treatments and synergy in vitro and in vivo. *Int J Hyperthermia* 1995; 11(4):575-86.
292. Barlogie B, Corry PM, Drewinko B. In vitro thermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-dichlorodiammineplatinum(II) and mitomycin C. *Cancer Res* 1980; 40(4):1165-8.
293. Urano M, Ling CC. Thermal enhancement of melphalan and oxaliplatin cytotoxicity in vitro. *Int J Hyperthermia* 2002; 18(4):307-15.
294. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, et al. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(4):463-8.
295. Benoit L, Duvillard C, Rat P, et al. [The effect of intra-abdominal temperature on the tissue and tumor diffusion of intraperitoneal cisplatin in a model of peritoneal carcinomatosis in rats]. *Chirurgie* 1999; 124(4):375-9.
296. Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, et al. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 41(2):147-54.
297. Passot G, Vaudoyer D, Villeneuve L, et al. What made hyperthermic intraperitoneal chemotherapy an effective curative treatment for peritoneal surface malignancy: A 25-year experience with 1,125 procedures. *J Surg Oncol* 2016; 113(7):796-803.
298. Robins HI, Dennis WH, Neville AJ, et al. A nontoxic system for 41.8 degrees C whole-body hyperthermia: results of a Phase I study using a radiant heat device. *Cancer Res*

- 1985; 45(8):3937-44.
299. Wehner H, von Ardenne A, Kaltofen S. Whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation: technical-physical aspects and clinical experiences. *Int J Hyperthermia* 2001; 17(1):19-30.
300. Bull JM, Scott GL, Strebel FR, et al. Fever-range whole-body thermal therapy combined with cisplatin, gemcitabine, and daily interferon-alpha: a description of a phase I-II protocol. *Int J Hyperthermia* 2008; 24(8):649-62.
301. Peer AJ, Grimm MJ, Zynda ER, et al. Diverse immune mechanisms may contribute to the survival benefit seen in cancer patients receiving hyperthermia. *Immunol Res* 2010; 46(1-3):137-54.
302. Schwindenhammer B, Podleska LE, Kutritz A, et al. The pathologic response of resected synovial sarcomas to hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan and TNF-alpha: a comparison with the whole group of resected soft tissue sarcomas. *World J Surg Oncol* 2013; 11(1):185.
303. van Rhoon GC, Rietveld PJ, van der Zee J. A 433 MHz Lucite cone waveguide applicator for superficial hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1998; 14(1):13-27.
304. Johannsen M, Thiesen B, Wust P, et al. Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer. *Int J Hyperthermia* 2010; 26(8):790-5.
305. Attaluri A, Kandala SK, Wabler M, et al. Magnetic nanoparticle hyperthermia enhances radiation therapy: A study in mouse models of human prostate cancer. *Int J Hyperthermia* 2015; 31(4):359-74.
306. Ong SL, Gravante G, Metcalfe MS, et al. Efficacy and safety of microwave ablation for primary and secondary liver malignancies: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(6):599-605.
307. Herbst RS, Khuri FR. Mode of action of docetaxel - a basis for combination with novel anticancer agents. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(5):407-15.
308. Blagosklonny MV, Fojo T. Molecular effects of paclitaxel: myths and reality (a critical review). *Int J Cancer* 1999; 83(2):151-6.
309. Mickey B, Howard J. Rigidity of microtubules is increased by stabilizing agents. *J Cell Biol* 1995; 130(4):909-17.
310. Morris PG, Fornier MN. Microtubule active agents: beyond the taxane frontier. *Clin Cancer Res* 2008; 14(22):7167-72.
311. Theodoropoulos PA, Polioudaki H, Kostaki O, et al. Taxol affects nuclear lamina and

8. Bibliografía

- pore complex organization and inhibits import of karyophilic proteins into the cell nucleus. *Cancer Res* 1999; 59(18):4625-33.
312. Blagosklonny MV, Schulte T, Nguyen P, et al. Taxol-induced apoptosis and phosphorylation of Bcl-2 protein involves c-Raf-1 and represents a novel c-Raf-1 signal transduction pathway. *Cancer Res* 1996; 56(8):1851-4.
313. Bogdan C, Ding A. Taxol, a microtubule-stabilizing antineoplastic agent, induces expression of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in macrophages. *J Leukoc Biol* 1992; 52(1):119-21.
314. Ding AH, Porteu F, Sanchez E, et al. Shared actions of endotoxin and taxol on TNF receptors and TNF release. *Science* 1990; 248(4953):370-2.
315. Lee LF, Schuerer-Maly CC, Lofquist AK, et al. Taxol-dependent transcriptional activation of IL-8 expression in a subset of human ovarian cancer. *Cancer Res* 1996; 56(6):1303-8.
316. Moos PJ, Fitzpatrick FA. Taxane-mediated gene induction is independent of microtubule stabilization: induction of transcription regulators and enzymes that modulate inflammation and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(7):3896-901.
317. Burkhart CA, Berman JW, Swindell CS, et al. Relationship between the structure of taxol and other taxanes on induction of tumor necrosis factor-alpha gene expression and cytotoxicity. *Cancer Res* 1994; 54(22):5779-82.
318. Deraco M, Ghehen, O., Helm, C.W. An Overview of Peritonectomy, Visceral Resections, and Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy. In: Sugarbaker PH, ed. Cytoreductive surgery & perioperative chemotherapy for peritoneal surface malignancy: Textbook and Video Atlas. Canada: Ciné-Med Publishing; 2013:pp. 1-30.
319. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2006; 58(3):521-90.
320. Sonnichsen DS, Relling MV. Clinical pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27(4):256-69.
321. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, et al. A comparison of hetastarch and peritoneal dialysis solution for intraperitoneal chemotherapy delivery. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(3):261-5.
322. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of intraperitoneal paclitaxel with different carrier solutions. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52(5):405-10.

323. Mohamed F, Sugarbaker PH. Intraperitoneal taxanes. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(3):825-33.
324. Fushida S, Nao F, Kinami S, et al. [Pharmacologic study of intraperitoneal docetaxel in gastric cancer patients with peritoneal dissemination]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29(10):1759-63.
325. de Bree E, Rosing H, Beijnen JH, et al. Pharmacokinetic study of docetaxel in intraoperative hyperthermic i.p. chemotherapy for ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2003; 14(2):103-10.
326. Morgan RJ, Jr., Doroshow JH, Synold T, et al. Phase I trial of intraperitoneal docetaxel in the treatment of advanced malignancies primarily confined to the peritoneal cavity: dose-limiting toxicity and pharmacokinetics. *Clin Cancer Res* 2003; 9(16 Pt 1):5896-901.
327. Mohamed F, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and tissue distribution of intraperitoneal docetaxel with different carrier solutions. *J Surg Res* 2003; 113(1):114-20.
328. Marchettini P, Stuart OA, Mohamed F, et al. Docetaxel: pharmacokinetics and tissue levels after intraperitoneal and intravenous administration in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49(6):499-503.
329. Shimada T, Nomura M, Yokogawa K, et al. Pharmacokinetic advantage of intraperitoneal injection of docetaxel in the treatment for peritoneal dissemination of cancer in mice. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57(2):177-81.
330. de Bree E, Tsiftsis DD. Experimental and pharmacokinetic studies in intraperitoneal chemotherapy: from laboratory bench to bedside. *Recent Results Cancer Res* 2007; 169:53-73.
331. Yokogawa K, Jin M, Furui N, et al. Disposition kinetics of taxanes after intraperitoneal administration in rats and influence of surfactant vehicles. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56(5):629-34.
332. Gelderblom H, Verweij J, van Zomeren DM, et al. Influence of Cremophor EL on the bioavailability of intraperitoneal paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2002; 8(4):1237-41.
333. Sparreboom A, van Zuylen L, Brouwer E, et al. Cremophor EL-mediated alteration of paclitaxel distribution in human blood: clinical pharmacokinetic implications. *Cancer Res* 1999; 59(7):1454-7.
334. Innocenti F, Danesi R, Di Paolo A, et al. Plasma and tissue disposition of paclitaxel (taxol) after intraperitoneal administration in mice. *Drug Metab Dispos* 1995; 23(7):713-7.
335. Yonemura Y, Endou Y, Bando E, et al. Effect of intraperitoneal administration of

8. Bibliografía

- docetaxel on peritoneal dissemination of gastric cancer. *Cancer Lett* 2004; 210(2):189-96.
336. Ohashi N, Kodera Y, Nakanishi H, et al. Efficacy of intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel targeting peritoneal micrometastasis as revealed by GFP-tagged human gastric cancer cell lines in nude mice. *Int J Oncol* 2005; 27(3):637-44.
337. Rietbroek RC, Katschinski DM, Reijers MH, et al. Lack of thermal enhancement for taxanes in vitro. *Int J Hyperthermia* 1997; 13(5):525-33.
338. Leal BZ, Meltz ML, Mohan N, et al. Interaction of hyperthermia with Taxol in human MCF-7 breast adenocarcinoma cells. *Int J Hyperthermia* 1999; 15(3):225-36.
339. Knox JD, Mitchel RE, Brown DL. Effects of taxol and taxol/hyperthermia treatments on the functional polarization of cytotoxic T lymphocytes. *Cell Motil Cytoskeleton* 1993; 24(2):129-38.
340. van Bree C, Savonije JH, Franken NA, et al. The effect of p53-function on the sensitivity to paclitaxel with or without hyperthermia in human colorectal carcinoma cells. *Int J Oncol* 2000; 16(4):739-44.
341. Othman T, Goto S, Lee JB, et al. Hyperthermic enhancement of the apoptotic and antiproliferative activities of paclitaxel. *Pharmacology* 2001; 62(4):208-12.
342. Sharma D, Chelvi TP, Kaur J, et al. Thermosensitive liposomal taxol formulation: heat-mediated targeted drug delivery in murine melanoma. *Melanoma Res* 1998; 8(3):240-4.
343. Cividalli A, Cruciani G, Livdi E, et al. Hyperthermia enhances the response of paclitaxel and radiation in a mouse adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(2):407-12.
344. Cividalli A, Livdi E, Ceciarelli F, et al. Hyperthermia and paclitaxel--epirubicin chemotherapy: enhanced cytotoxic effect in a murine mammary adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia* 2000; 16(1):61-71.
345. Dumontet C, Bodin F, Michal Y. Potential interactions between antitubulin agents and temperature: implications for modulation of multidrug resistance. *Clin Cancer Res* 1998; 4(6):1563-6.
346. Mohamed F, Stuart OA, Glehen O, et al. Docetaxel and hyperthermia: factors that modify thermal enhancement. *J Surg Oncol* 2004; 88(1):14-20.
347. Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperthermia* 1999; 15(2):79-107.
348. Takemoto M, Kuroda M, Urano M, et al. The effect of various chemotherapeutic agents given with mild hyperthermia on different types of tumours. *Int J Hyperthermia* 2003; 19(2):193-203.

349. de Bree E, Romanos J, Michalakis J, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. *Anticancer Res* 2003; 23(3C):3019-27.
350. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6):649-55.
351. Jacquet PS, P.H. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996; 15:49-58.
352. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3):205-16.
353. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; 82:359-74.
354. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205-13.
355. National Cancer Institute (NCI) / National Institutes of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
356. Aranda FI, Peiró G, Niveiro, M. et al. . Neoadjuvant therapy in breast cancer: The role of the pathologist. *Rev Esp Patol* 2010; 43(2):90-3.
357. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88(2):358-63.
358. Yan TD, Black D, Savady R, et al. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(24):4011-9.
359. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(9):2426-32.
360. Cao C, Yan TD, Black D, et al. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive

8. Bibliografia

- surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(8):2152-65.
361. Moran B, Baratti D, Yan TD, et al. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 2008; 98(4):277-82.
362. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30(20):2449-56.
363. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009; 27(36):6237-42.
364. Chiva LM, Gonzalez-Martin A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 136(1):130-5.
365. Fotopoulou C, Richter R, Braicu EI, et al. Impact of obesity on operative morbidity and clinical outcome in primary epithelial ovarian cancer after optimal primary tumor debulking. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(9):2629-37.
366. Backes FJ, Nagel CI, Bussewitz E, et al. The impact of body weight on ovarian cancer outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(9):1601-5.
367. Tran AQ, Cohen JG, Li AJ. Impact of obesity on secondary cytoreductive surgery and overall survival in women with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138(2):263-6.
368. Matthews KS, Straughn JM, Jr., Kemper MK, et al. The effect of obesity on survival in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 112(2):389-93.
369. Yang HS, Yoon C, Myung SK, et al. Effect of obesity on survival of women with epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(9):1525-32.
370. Bae HS, Kim HJ, Hong JH, et al. Obesity and epithelial ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014; 7:41.
371. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 1996; 77(12):2622-9.
372. Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality analysis of 200

- treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(8):790-6.
373. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(8):863-9.
374. Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006; 106(5):1144-53.
375. Yan TD, Edwards G, Alderman R, et al. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma--a prospective study of 70 consecutive cases. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2):515-25.
376. Elias D, Goere D, Blot F, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(6):1818-24.
377. Saxena A, Yan TD, Chua TC, et al. Critical assessment of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(5):1291-301.
378. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. *Ann Surg* 2010; 251(1):101-6.
379. Wright JD, Lewin SN, Deutsch I, et al. Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 123(3):467-73.
380. Winter WE, 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(24):3621-7.
381. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61(4):413-20.
382. Piver MS, Baker T. The potential for optimal (less than or equal to 2 cm) cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma at a tertiary medical center: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1986; 24(1):1-8.
383. Redman JR, Petroni GR, Saigo PE, et al. Prognostic factors in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4(4):515-23.

8. Bibliografía

384. Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES, et al. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997; 64(1):9-12.
385. Chi DS, Franklin CC, Levine DA, et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol Oncol* 2004; 94(3):650-4.
386. Kuhn W, Florack G, Roder J, et al. The influence of upper abdominal surgery on perioperative morbidity and mortality in patients with advanced ovarian cancer FIGO III and IV. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8(1):56-63.
387. Santaballa A, Barretina P, Casado A, et al. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin Transl Oncol* 2016; 18(12):1206-1212.
388. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, et al. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47(2):203-9.
389. Chen SS, Bochner R. Assessment of morbidity and mortality in primary cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985; 20(2):190-5.
390. Mayer AR, Chambers SK, Graves E, et al. Ovarian cancer staging: does it require a gynecologic oncologist? *Gynecol Oncol* 1992; 47(2):223-7.
391. Kehoe S, Powell J, Wilson S, et al. The influence of the operating surgeon's specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 70(5):1014-7.
392. Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters. *Br J Cancer* 1994; 70(2):363-70.
393. Woodman C, Baghdady A, Collins S, et al. What changes in the organisation of cancer services will improve the outcome for women with ovarian cancer? *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(2):135-9.
394. Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, et al. Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(11):1130-6.
395. Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve. *Cancer J* 2009; 15(3):196-9.
396. Moran BJ. Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery. *J Public Health (Oxf)* 2006; 28(4):375-8.
397. Yan TD, Links M, Fransi S, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy--a

- journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(8):2270-80.
398. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* 2007; 94(11):1408-14.
399. Younan R, Kusamura S, Baratti D, et al. Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(11):910-8.
400. Coccolini F, Corbella D, Finazzi P, et al. Time course of cytokines, hemodynamic and metabolic parameters during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Minerva Anestesiol* 2016; 82(3):310-9.
401. Arjona-Sanchez A, Cadenas-Febres A, Cabrera-Bermon J, et al. "Assessment of RIFLE and AKIN criteria to define acute renal dysfunction for HIPEC procedures for ovarian and non ovarian peritoneal malignances". *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(6):869-76.
402. De Somer F, Ceelen W, Delanghe J, et al. Severe hyponatremia, hyperglycemia, and hyperlactatemia are associated with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin. *Perit Dial Int* 2008; 28(1):61-6.
403. Ceelen W, De Somer F, Van Nieuwenhove Y, et al. Effect of perfusion temperature on glucose and electrolyte transport during hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) with oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(7):754-9.
404. Islam N, Bulla NA, Islam S. Transport of ions across peritoneal membrane. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1667(2):174-81.
405. Menasche P, Haydar S, Peynet J, et al. A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(1):293-9.
406. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106(4):399-403.
407. Chua TC, Yan TD, Saxena A, et al. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009; 249(6):900-7.
408. Gerestein CG, Damhuis RA, Burger CW, et al. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 114(3):523-7.

8. Bibliografía

409. Warschkow R, Tarantino I, Lange J, et al. Does hyperthermic intraoperative chemotherapy lead to improved outcomes in patients with ovarian cancer? A single center cohort study in 111 consecutive patients. *Patient Saf Surg* 2012; 6(1):12.
410. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(4):1082-7.
411. Kim SW, Paek J, Nam EJ, et al. The feasibility of carboplatin-based intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152(2):195-9.
412. Cascales Campos P, Gil J, Parrilla P. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(8):970-5.
413. Medina Fernandez FJ, Muñoz-Casares FC, Arjona-Sanchez A, et al. Postoperative time course and utility of inflammatory markers in patients with ovarian peritoneal carcinomatosis treated with neoadjuvant chemotherapy, cytoreductive surgery, and HIPEC. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(4):1332-40.
414. Coccolini F, Lotti M, Manfredi R, et al. Ureteral stenting in cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as a routine procedure: evidence and necessity. *Urol Int* 2012; 89(3):307-10.
415. World Health Organization WHO handbook for reporting results of cancer treatment offset publication. 1979. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37200/1/WHO_OFFSET_48.pdf
416. Raymond AK, Chawla SP, Carrasco CH, et al. Osteosarcoma chemotherapy effect: a prognostic factor. *Semin Diagn Pathol* 1987; 4(3):212-36.
417. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003; 98(7):1521-30.
418. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994; 73(11):2680-6.
419. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg* 2005; 242(5):684-92.
420. Lambein K, Van de Vijver K, Faverly, D. Belgian guidelines for laboratory handling and

- pathology reporting of breast carcinoma after neoadjuvant therapy. *Belg J Med Oncol* 2011; 5:144-53.
421. Marchio C, Sapino A. The pathologic complete response open question in primary therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2011; 2011(43):86-90.
422. Penault-Llorca F, Abrial C, Raouf I, et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol* 2008; 39(8):1221-8.
423. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(28):4414-22.
424. Sassen S, Schmalfeldt B, Avril N, et al. Histopathologic assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. *Hum Pathol* 2007; 38(6):926-34.
425. Le T, Williams K, Senterman M, et al. Histopathologic assessment of chemotherapy effects in epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgical debulking. *Gynecol Oncol* 2007; 106(1):160-3.
426. Le T, Williams K, Senterman M, et al. Omental chemotherapy effects as a prognostic factor in ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgical debulking. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(9):2649-53.
427. Fan F. Evaluation and reporting of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Open Pathol J* 2009; 3:58-63.
428. Ferron JG, Uzan C, Rey A, et al. Histological response is not a prognostic factor after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer with no residual disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147(1):101-5.
429. Muraji M, Sudo T, Iwasaki S, et al. Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. *Gynecol Oncol* 2013; 131(3):531-4.
430. Petrillo M, Zannoni GF, Tortorella L, et al. Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(6):632 e1-8.
431. Sun CY, Su TF, Li N, et al. A chemotherapy response classifier based on support vector machines for high-grade serous ovarian carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7(3):3245-54.
432. Bohm S, Faruqi A, Said I, et al. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant

8. Bibliografía

- Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33(22):2457-63.
433. Coghlan E, Meniawy TM, Munro A, et al. Prognostic Role of Histological Tumor Regression in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for High-Grade Serous Tubo-ovarian Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27(4):708-713.
434. Pelz JO, Doerfer J, Dimmler A, et al. Histological response of peritoneal carcinomatosis after hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in experimental investigations. *BMC Cancer* 2006; 6:162.
435. Di Giorgio A, De Iaco P, De Simone M, et al. Cytoreduction (Peritonectomy Procedures) Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Advanced Ovarian Cancer: Retrospective Italian Multicenter Observational Study of 511 Cases. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(4):914-922.
436. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 2007; 18(2):299-304.
437. Blazer DG, 3rd, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26(33):5344-51.
438. Le T, Shahriari P, Hopkins L, et al. Prognostic significance of tumor necrosis in ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and interval surgical debulking. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(3):986-90.
439. Wagner P, Boone B, Ramalingam L, et al. Histologic and Immunohistochemical Alterations Associated with Cytoreductive Surgery and Heated Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3:S588-95.
440. Sugarbaker PH, Landy D, Jaffe G, et al. Histologic changes induced by intraperitoneal chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C in patients with peritoneal carcinomatosis from cystadenocarcinoma of the colon or appendix. *Cancer* 1990; 65(7):1495-501.
441. Rietbroek RC, van de Vaart PJ, Haveman J, et al. Hyperthermia enhances the cytotoxicity and platinum-DNA adduct formation of lobaplatin and oxaliplatin in cultured SW 1573 cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123(1):6-12.
442. Blajeski AL, Kottke TJ, Kaufmann SH. A multistep model for paclitaxel-induced apoptosis in human breast cancer cell lines. *Exp Cell Res* 2001; 270(2):277-88.

443. Chen JG, Yang CP, Cammer M, et al. Gene expression and mitotic exit induced by microtubule-stabilizing drugs. *Cancer Res* 2003; 63(22):7891-9.
444. Abal M, Souto AA, Amat-Guerri F, et al. Centrosome and spindle pole microtubules are main targets of a fluorescent taxoid inducing cell death. *Cell Motil Cytoskeleton* 2001; 49(1):1-15.
445. Pelz JO, Vetterlein M, Grimmig T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis: role of heat shock proteins and dissecting effects of hyperthermia. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(4):1105-13.
446. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1):57-70.
447. Nicosia SV, Bai W, Cheng JQ, et al. Oncogenic pathways implicated in ovarian epithelial cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(4):927-43.
448. Wang S, Ma XY, Xia Y, et al. [Expressions of Ki67, PCNA and mitotic index in ovarian epithelial tumors]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2010; 41(4):575-80.
449. Sylvia MT, Kumar S, Dasari P. The expression of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, Her-2-neu, p53 and Ki-67 in epithelial ovarian tumors and its correlation with clinicopathologic variables. *Indian J Pathol Microbiol* 2012; 55(1):33-7.
450. Steck K, el-Naggar AK. Comparative flow cytometric analysis of Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in solid neoplasms. *Cytometry* 1994; 17(3):258-65.
451. Surowiak P, Kaplenko I, Spaczynski M, et al. The expression of metallothionein (MT) and proliferation intensity in ovarian cancers treated with cisplatin and paclitaxel. *Folia Morphol (Warsz)* 2003; 62(4):493-5.
452. Kmet LM, Cook LS, Magliocco AM. A review of p53 expression and mutation in human benign, low malignant potential, and invasive epithelial ovarian tumors. *Cancer* 2003; 97(2):389-404.
453. Schuijjer M, Berns EM. TP53 and ovarian cancer. *Hum Mutat* 2003; 21(3):285-91.
454. Dong Y, Walsh MD, McGuckin MA, et al. Reduced expression of retinoblastoma gene product (pRB) and high expression of p53 are associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Int J Cancer* 1997; 74(4):407-15.
455. Rose SL, Goodheart MJ, DeYoung BR, et al. p21 expression predicts outcome in p53-null ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9(3):1028-32.
456. Klemi PJ, Pylkkanen L, Kiilholma P, et al. p53 protein detected by immunohistochemistry as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1995;

8. Bibliografía

- 76(7):1201-8.
457. Shelling AN, Cooke IE, Ganesan TS. The genetic analysis of ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995; 72(3):521-7.
458. Chan WY, Cheung KK, Schorge JO, et al. Bcl-2 and p53 protein expression, apoptosis, and p53 mutation in human epithelial ovarian cancers. *Am J Pathol* 2000; 156(2):409-17.
459. Anttila MA, Ji H, Juhola MT, et al. The prognostic significance of p53 expression quantitated by computerized image analysis in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18(1):42-51.
460. Skilling JS, Sood A, Niemann T, et al. An abundance of p53 null mutations in ovarian carcinoma. *Oncogene* 1996; 13(1):117-23.
461. Lassus H, Leminen A, Lundin J, et al. Distinct subtypes of serous ovarian carcinoma identified by p53 determination. *Gynecol Oncol* 2003; 91(3):504-12.
462. Baekelandt M, Kristensen GB, Nesland JM, et al. Clinical significance of apoptosis-related factors p53, Mdm2, and Bcl-2 in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(7):2061.
463. Levesque MA, Katsaros D, Massobrio M, et al. Evidence for a dose-response effect between p53 (but not p21WAF1/Cip1) protein concentrations, survival, and responsiveness in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2000; 6(8):3260-70.
464. de Graeff P, Hall J, Crijns AP, et al. Factors influencing p53 expression in ovarian cancer as a biomarker of clinical outcome in multicentre studies. *Br J Cancer* 2006; 95(5):627-33.
465. Fallows S, Price J, Atkinson RJ, et al. P53 mutation does not affect prognosis in ovarian epithelial malignancies. *J Pathol* 2001; 194(1):68-75.
466. Lavarino C, Pilotti S, Oggionni M, et al. p53 gene status and response to platinum/paclitaxel-based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(23):3936-45.
467. Reles A, Wen WH, Schmider A, et al. Correlation of p53 mutations with resistance to platinum-based chemotherapy and shortened survival in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(10):2984-97.
468. Plisiecka-Halasa J, Karpinska G, Szymanska T, et al. P21WAF1, P27KIP1, TP53 and C-MYC analysis in 204 ovarian carcinomas treated with platinum-based regimens. *Ann Oncol* 2003; 14(7):1078-85.
469. Geisler HE, Geisler JP, Miller GA, et al. p21 and p53 in ovarian carcinoma: their

- combined staining is more valuable than either alone. *Cancer* 2001; 92(4):781-6.
470. Anttila MA, Kosma VM, Hongxiu J, et al. p21/WAF1 expression as related to p53, cell proliferation and prognosis in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999; 79(11-12):1870-8.
471. Baekelandt M, Holm R, Trope CG, et al. Lack of independent prognostic significance of p21 and p27 expression in advanced ovarian cancer: an immunohistochemical study. *Clin Cancer Res* 1999; 5(10):2848-53.
472. Geisler JP, Geisler HE. Tumor markers and molecular biological markers in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13(1):31-9.
473. Saegusa M, Machida BD, Okayasu I. Possible associations among expression of p14(ARF), p16(INK4a), p21(WAF1/CIP1), p27(KIP1), and p53 accumulation and the balance of apoptosis and cell proliferation in ovarian carcinomas. *Cancer* 2001; 92(5):1177-89.
474. Elbendary AA, Cirisano FD, Evans AC, Jr., et al. Relationship between p21 expression and mutation of the p53 tumor suppressor gene in normal and malignant ovarian epithelial cells. *Clin Cancer Res* 1996; 2(9):1571-5.
475. Green JA, Berns EM, Coens C, et al. Alterations in the p53 pathway and prognosis in advanced ovarian cancer: a multi-factorial analysis of the EORTC Gynaecological Cancer group (study 55865). *Eur J Cancer* 2006; 42(15):2539-48.
476. LaBaer J, Garrett MD, Stevenson LF, et al. New functional activities for the p21 family of CDK inhibitors. *Genes Dev* 1997; 11(7):847-62.
477. Schmider-Ross A, Pirsig O, Gottschalk E, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitors CIP1 (p21) and KIP1 (p27) in ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132(3):163-70.
478. Psyrrri A, Bamias A, Yu Z, et al. Subcellular localization and protein levels of cyclin-dependent kinase inhibitor p27 independently predict for survival in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(23):8384-90.
479. Sui L, Dong Y, Ohno M, et al. Implication of malignancy and prognosis of p27(kip1), Cyclin E, and Cdk2 expression in epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001; 83(1):56-63.
480. Shigemasa K, Shiroyama Y, Sawasaki T, et al. Underexpression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27 is associated with poor prognosis in serous ovarian carcinomas. *Int J Oncol* 2001; 18(5):953-8.
481. Havrilesky LJ, Alvarez AA, Whitaker RS, et al. Loss of expression of the p16 tumor

8. Bibliografía

- suppressor gene is more frequent in advanced ovarian cancers lacking p53 mutations. *Gynecol Oncol* 2001; 83(3):491-500.
482. Newcomb EW, Sosnow M, Demopoulos RI, et al. Expression of the cell cycle inhibitor p27KIP1 is a new prognostic marker associated with survival in epithelial ovarian tumors. *Am J Pathol* 1999; 154(1):119-25.
483. He G, Kuang J, Huang Z, et al. Upregulation of p27 and its inhibition of CDK2/cyclin E activity following DNA damage by a novel platinum agent are dependent on the expression of p21. *Br J Cancer* 2006; 95(11):1514-24.
484. Gartel AL, Radhakrishnan SK. Lost in transcription: p21 repression, mechanisms, and consequences. *Cancer Res* 2005; 65(10):3980-5.
485. Rosen DG, Yang G, Cai KQ, et al. Subcellular localization of p27kip1 expression predicts poor prognosis in human ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(2 Pt 1):632-7.
486. Duncan TJ, Al-Attar A, Rolland P, et al. Cytoplasmic p27 expression is an independent prognostic factor in ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29(1):8-18.
487. Lee YH, Heo JH, Kim TH, et al. Significance of cell cycle regulatory proteins as malignant and prognostic biomarkers in ovarian epithelial tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 30(3):205-17.
488. Piche N, Leblond FA, Sideris L, et al. Rationale for heating oxaliplatin for the intraperitoneal treatment of peritoneal carcinomatosis: a study of the effect of heat on intraperitoneal oxaliplatin using a murine model. *Ann Surg* 2011; 254(1):138-44.
489. Facy O, Radais F, Ladoire S, et al. Comparison of hyperthermia and adrenaline to enhance the intratumoral accumulation of cisplatin in a murine model of peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30:4.
490. Facy O, Al Samman S, Magnin G, et al. High pressure enhances the effect of hyperthermia in intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin: an experimental study. *Ann Surg* 2012; 256(6):1084-8.
491. Bouquet W, Ceelen W, Adriaens E, et al. In vivo toxicity and bioavailability of Taxol and a paclitaxel/beta-cyclodextrin formulation in a rat model during HIPEC. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(9):2510-7.
492. Salvatorelli E, De Tursi M, Menna P, et al. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin administered by intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to patients with advanced ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis. *Drug Metab Dispos* 2012; 40(12):2365-73.

493. Schaaf L, van der Kuip H, Zopf W, et al. A Temperature of 40 degrees C Appears to be a Critical Threshold for Potentiating Cytotoxic Chemotherapy In Vitro and in Peritoneal Carcinomatosis Patients Undergoing HIPEC. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3:S758-65.
494. Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, et al. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2):509-14.
495. Tentes AA, Spiliotis ID, Korakianitis OS, et al. Adjuvant perioperative intraperitoneal chemotherapy in locally advanced colorectal carcinoma: preliminary results. *ISRN Surg* 2011; 2011:529876.
496. Cashin PH, Graf W, Nygren P, et al. Intraoperative hyperthermic versus postoperative normothermic intraperitoneal chemotherapy for colonic peritoneal carcinomatosis: a case-control study. *Ann Oncol* 2012; 23(3):647-52.

9. Anexos

9.1 HOJA DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES E INESPERADAS

Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACION Notificación realizada a Eudravigilance <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)..... Nº EUDRACT/ Nº Protocolo AEMPS.....	Nº NOTIFICACION (Promotor)
	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACION

INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN			
	DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER				DÍA	MES	AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE			
								<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE Desenlace <input type="checkbox"/> PERSEVERANCIA DE LA RA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN SIN SEQUELAS <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN CON SEQUELAS <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO			

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACION

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE	

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLINICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO FINAL		22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INVESTIGADOR
24c. CÓDIGO DE LABORATORIO (Nº AEMPS)	25a. TIPO DE INFORME INICIAL SEGUIMIENTO	24c. TÉCNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELÉFONO: FIRMA:
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizara solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación.
2. Las sospechas de RA mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicaran en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, esta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de RA graves e inesperadas se comunicaran en el plazo máximo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En dicha información podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

O. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que este utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizara el mismo número o bien, si se modifica, se indicara el número de la notificación inicial. Se dejara sin rellenar el espacio “No de notificación” que aparece sombreado.

2. La edad se pondrá en anos, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, aciano).

7. Se describirá la RA en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.

8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerara hospitalización.

14. Los medicamentos en investigación se identificaran a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.

15. En caso de que la administración no sea diaria se intentara describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o numero de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total). 17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien “voluntario sano” en caso de tratarse de tal.

19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa. 22. Se indicara explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcaran con un asterisco (p.ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

9.2 FICHA TÉCNICA PACLITAXEL

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Paclitaxel STADA 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 6 mg de paclitaxel. Un vial de 5 ml contiene 30 mg de Paclitaxel. Un vial de 16,7 ml contiene 100 mg de Paclitaxel. Un vial de 25 ml contiene 150 mg de Paclitaxel.

Un vial de 50 ml contiene 300 mg de Paclitaxel. Excipientes: 525 mg/ml de ricinoleato de macroglicerol, 404 mg/ml etanol 96% Para la lista completa de excipientes, ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA:

Concentrado para solución para perfusión. Solución viscosa, límpida, incolora o ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas Carcinoma de ovario: En primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, paclitaxel está indicado, en combinación con cisplatino, para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de ovario o con enfermedad residual (> 1 cm), tras laparotomía inicial. En segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, paclitaxel está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras el fracaso de la terapia estándar con derivados del platino. **Carcinoma de mama:** En el tratamiento adyuvante, paclitaxel está indicado para el tratamiento de aquellas pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, después de haber recibido tratamiento con antraciclina y ciclofosfamida (tratamiento AC). El tratamiento adyuvante con paclitaxel debería considerarse como una alternativa a la continuación del tratamiento AC. Paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial localmente avanzado o con cáncer de mama metastásico, tanto en combinación con una antraciclina en pacientes en los que la terapia con antraciclina es posible, o en combinación con trastuzumab,

en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 en el rango 3+ determinado por inmunohistoquímica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con una antraciclina (véanse apartados 4.4. y 5.1.).

Como agente único, Paclitaxel está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en pacientes que han fracasado, o no son candidatos a la terapia estándar con antraciclinas. **Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado:**

Paclitaxel, en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) en pacientes que no son candidatos a cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia. **Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA:** Paclitaxel está indicado para el tratamiento de los pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado (SK) vinculado al SIDA, para los cuales ha fracasado una terapia previa con antraciclina liposomal.

Los datos de eficacia que apoyan esta indicación son limitados, en el apartado 5.1 se muestra un resumen de los estudios relevantes.

4.2 Posología y forma de administración Forma de administración: El concentrado para solución para perfusión debe diluirse antes de su uso (véase apartado 6.6) y sólo debe administrarse por vía intravenosa. Paclitaxel debe administrarse a través de un filtro en serie provisto de una membrana microporosa $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (véase apartado 6.6). Previamente a la administración de Paclitaxel, todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H₂, por ejemplo: **Fármaco Dosis Administración previa a Paclitaxel** Dexametasona 20 mg oral* o IV Para administración oral 12 y 6 horas aproximadamente o para administración IV 30 a 60 minutos. Difenhidramina** 50 mg IV 30 a 60 minutos Cimetidina o ranitidina 300 mg IV 50 mg IV 30 a 60 minutos * 8 – 20 mg para pacientes SK ** o un antihistamínico equivalente, p.ej. clorfenamina IV = intravenosa **Primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario:** aunque se están estudiando otras pautas de dosificación, se recomienda un régimen de combinación de paclitaxel y cisplatino. De acuerdo a la duración de la perfusión, se recomiendan las siguientes dosis: 175 mg/m² de paclitaxel por vía intravenosa durante 3 horas, seguido de una dosis de 75 mg/m² de cisplatino cada tres semanas o 135 mg/m² de paclitaxel, en una perfusión de 24 horas, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (véase apartado 5.1.). **Segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario:** la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m²,

administrado durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos. **Quimioterapia adyuvante en carcinoma de mama:** la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrado durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos, durante cuatro ciclos y a continuación del tratamiento AC. **Primera línea de quimioterapia de carcinoma de mama:** cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina (50 mg/m²), debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina. La dosis recomendada de paclitaxel es de 220 mg/m² por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (véanse apartados 4.5 y 5.1). Cuando se utiliza en combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m² administrado por vía intravenosa durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos (véase apartado 5.1.). La perfusión de paclitaxel puede comenzar al día siguiente de la primera dosis de inicio de trastuzumab o inmediatamente después de las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada (para una posología más detallada de trastuzumab, ver la Ficha Técnica de trastuzumab).

Segunda línea de quimioterapia de carcinoma de mama: La dosis recomendada de paclitaxel es 175 mg/m² administrados durante un período de 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos. **Tratamiento del CPNM avanzado:** la dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m², administrado durante un período de 3 horas, seguido de 80 mg/m² de cisplatino, con un intervalo de 3 semanas entre ciclos.

Tratamiento de SK vinculado al SIDA: la dosis recomendada de paclitaxel es de 100 mg/m², administrada en una perfusión intravenosa de 3 horas, cada dos semanas. Las dosis posteriores de paclitaxel deberán administrarse según la tolerancia de cada paciente.

La administración de paclitaxel no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea \geq a 1.500/mm³ (\geq a 1.000/mm³ para pacientes SK) y el de plaquetas \geq a 100.000/mm³ (\geq a 75.000/

mm³ para pacientes SK). Los pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<$ 500/mm³ durante \geq 7 días) o neuropatía periférica grave, deberán recibir una dosis reducida en un 20% (25% en los pacientes SK) en los ciclos sucesivos (véase apartado 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática: los datos disponibles no son adecuados como para recomendar una modificación de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a

grave (véanse apartados 4.4 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con Paclitaxel.

4.3 Contraindicaciones

Paclitaxel STADA 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave a paclitaxel o a alguno de los excipientes, especialmente al ricinoleato de macrogolglicerol (véase apartado 4.4). Paclitaxel está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (véase apartado 4.6) y no debe administrarse a pacientes con un recuento basal de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK).

Paclitaxel está también contraindicado en pacientes con SK que sufren infecciones concurrentes, graves y no controladas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la utilización de quimioterapia anticancerosa. Teniendo en cuenta que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad significativas, es necesario disponer de los medios adecuados para tratarlas.

Los pacientes deberán ser premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H₂ (véase apartado 4.2). Paclitaxel debe administrarse previamente a cisplatino cuando se utilice en combinación (véase apartado 4.5).

Reacciones de hipersensibilidad significativas, caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada, se presentaron en $< 1\%$ de los pacientes que recibieron paclitaxel tras una premedicación adecuada. Estas reacciones probablemente estén mediadas por histamina. En caso de reacciones de hipersensibilidad grave, la perfusión de paclitaxel deberá interrumpirse de inmediato, iniciándose tratamiento sintomático y el paciente no será expuesto de nuevo al fármaco.

La **mielosupresión** (principalmente la neutropenia) es la toxicidad limitante de dosis. Se deberán realizar recuentos sanguíneos con frecuencia. Los pacientes no podrán continuar con el tratamiento hasta recuperar una cifra de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK) y el de plaquetas hasta recuperar $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK). En el estudio clínico SK, la mayoría de los pacientes recibieron factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF).

En raras ocasiones se han comunicado anomalías graves de la conducción cardíaca con paclitaxel como agente único. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción durante la administración de paclitaxel, se administrará la terapia adecuada monitorizando al paciente durante el tratamiento posterior con paclitaxel. Durante la administración de paclitaxel, se han descrito hipotensión, hipertensión y bradicardia; generalmente los pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento. Es recomendable monitorizar las constantes vitales, especialmente durante la primera hora de perfusión de paclitaxel. En pacientes con CPNM se han observado eventos cardiovasculares graves con una frecuencia mayor que en los pacientes con carcinoma de mama u ovario. En el estudio clínico de SK vinculado al SIDA se informó de un solo caso de fallo cardíaco relacionado con paclitaxel.

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico, debe prestarse atención a la monitorización de la función cardíaca. Cuando las pacientes son candidatas para el tratamiento con paclitaxel con estas combinaciones deberán someterse a una revisión de la función cardíaca de base que incluya historial clínico, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía isotópica. La función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización ayudará a identificar a aquellas pacientes que desarrollen disfunción cardíaca y los médicos tratarán de evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa (mg/m²) de antraciclina administrada cuando decidan la frecuencia de su administración en lo que respecta a la valoración de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen deterioro de la función cardíaca, aunque sea asintomática, los médicos deberán tratar de evaluar detalladamente los beneficios clínicos de esta terapia frente al potencial para producir daño cardíaco, incluyendo el potencial para producir daño cardíaco irreversible. Si se continua con la administración del tratamiento, la monitorización de la función cardíaca deberá ser más frecuente (por ejemplo, cada 1-2 ciclos). Para más datos ver las Fichas Técnicas de trastuzumab o doxorubicina.

Aunque la aparición de **neuropatía periférica** es frecuente, el desarrollo de síntomas graves no es habitual. En casos graves, se recomienda reducir la dosis en un 20% (25 % para pacientes SK) en los ciclos sucesivos de paclitaxel. En pacientes diagnosticados de CPNM así como en pacientes con carcinoma de ovario se observó que la administración de paclitaxel en perfusión de 3 horas junto con cisplatino, en primera línea de tratamiento, provocó una mayor incidencia de neurotoxicidad grave tanto con la administración de paclitaxel en monoterapia o de ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En los pacientes con **alteración hepática** puede incrementarse el riesgo de toxicidad, especialmente en la mielosupresión grado III-IV. No hay evidencias de que la toxicidad de paclitaxel se incremente cuando se administra en perfusión continua de 3 horas a pacientes con alteración moderada de la función hepática. Cuando paclitaxel se administra en perfusiones más prolongadas a pacientes con alteración moderada a grave de la función hepática, puede observarse un incremento de la mielosupresión. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para controlar el desarrollo de una mielosupresión grave (véase apartado 4.2). La información disponible no es suficiente para recomendar modificaciones en la dosificación de pacientes con alteraciones hepáticas de leves a moderadas (véase apartado 5.2). No se dispone de datos en pacientes con colestasis basal grave. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Paclitaxel contiene etanol 96% (404 mg/ml), por lo que deberán tenerse en cuenta los posibles efectos sobre el SNC y otros efectos. Paclitaxel contiene ricinoleato de macrogolglícerol, que puede causar reacciones alérgicas graves (véase apartado 4.3)

Se debe prestar especial atención para evitar la administración intraarterial de paclitaxel, ya que tras la administración intraarterial se observaron reacciones tisulares graves en estudios de tolerancia local realizados en animales. Raramente se ha notificado **colitis pseudomembranosa**, incluyendo casos en pacientes no tratados conjuntamente con antibióticos. Esta reacción podría ser considerada en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea severa o persistente que aparecen durante o inmediatamente después del tratamiento con paclitaxel.

Paclitaxel en combinación con radioterapia en el tratamiento del carcinoma de pulmón, sin tener en cuenta la secuencia del tratamiento, puede contribuir al desarrollo de **neumonitis intersticial**. En pacientes con SK la **mucositis grave**: los casos de mucositis en pacientes con SK, son raros. Si se producen estas reacciones severas, la dosis de paclitaxel debe reducirse un 25 %

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El aclaramiento de paclitaxel no se altera por la premedicación con cimetidina. En la administración de paclitaxel en primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, la secuencia recomendada es la administración de paclitaxel antes que cisplatino. Cuando paclitaxel es administrado antes que cisplatino, el perfil de seguridad de paclitaxel se corresponde con el descrito en su uso como agente único. Cuando se administró paclitaxel después de cisplatino,

los pacientes mostraron una marcada mielosupresión y un descenso aproximado del 20% en el aclaramiento de paclitaxel. Los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino pueden sufrir un incremento del riesgo de alteraciones renales comparado al riesgo producido por la administración de cisplatino como agente único en los cánceres ginecológicos. La eliminación de la doxorubicina y sus metabolitos activos pueden ser reducidos cuando doxorubicina y paclitaxel se administran en un corto intervalo de tiempo entre ellos, para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico paclitaxel debe administrarse 24 horas después de la doxorubicina (véase apartado 5.2). El metabolismo de paclitaxel es catalizado, en parte, por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C8 y 3A4 (Ver 5.2). Estudios clínicos han demostrado que la principal ruta metabólica en humanos es el metabolismo de paclitaxel a 6 α -hidroxipaclitaxel mediado por CYP2C8. La administración concomitante con ketoconazol, un potente y conocido inhibidor de CYP3A4, no inhibe la eliminación de paclitaxel en pacientes; por lo que ambos fármacos pueden ser administrados conjuntamente sin realizar ajustes de dosis. Los datos disponibles sobre otras posibles interacciones entre paclitaxel y otros sustratos/inhibidores de CYP3A4 son limitados. Por lo tanto, se debe tener cuidado al administrar conjuntamente paclitaxel con medicamentos de inhibición conocida (p.e. eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo) o inductores (p.e. rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, efavirenz, nevirapina) así como con CYP2C8 o CYP3A4. Los estudios llevados a cabo en pacientes con SK que consumían simultáneamente paclitaxel y varios tipos de medicamentos, sugieren que el aclaramiento de paclitaxel en el organismo es significativamente inferior en presencia de nelfinavir y ritonavir, pero no en presencia de indinavir. La información disponible sobre las interacciones con otros inhibidores de la proteasa, es insuficiente. Por lo tanto, es necesario ser particularmente prudente durante la administración de

paclitaxel en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de la proteasa. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

4.6 Embarazo y lactancia **Uso durante el embarazo** No se dispone de información sobre el uso de paclitaxel en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase apartado 5.3) y se sospecha que paclitaxel causa serios defectos de nacimiento cuando se administra durante el embarazo. Paclitaxel STADA está contraindicado (véase apartado 4.3) durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo y deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento, en caso de embarazo deben informar inmediatamente a su médico. **Uso durante la lactancia** Se desconoce si paclitaxel se excreta en

la leche humana. Paclitaxel está contraindicado (véase apartado 4.3) durante la lactancia. La lactancia deberá interrumpirse durante la terapia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Paclitaxel no interfiere en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la formulación contiene alcohol (véanse apartados 4.4 y 6.1).

4.8 Reacciones adversas

A menos que se indique lo contrario, la discusión que se describe a continuación se refiere a la base de datos de seguridad global de 812 pacientes padeciendo tumores sólidos y tratados con paclitaxel como agente único en ensayos clínicos. Como la población SK es muy específica, al final de este apartado se presenta un capítulo especial basado en el estudio clínico con 107 pacientes.

A menos que se indique lo contrario, la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre pacientes que reciben paclitaxel para el tratamiento de carcinoma de ovario, carcinoma de mama o CPNM son generalmente similares. Ninguna de las toxicidades observadas se han visto claramente influenciadas por la edad.

El efecto adverso más frecuentemente significativo fue la **mielosupresión**. Un 28% de los pacientes presentaron neutropenia grave (< 500 células/mm³), pero no se asoció con episodios febriles. Tan sólo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante ≥ 7 días. Se detectó trombocitopenia en el 11% de los pacientes. Durante el estudio, un 3% de los pacientes presentaron al menos en una ocasión, nadir < 50.000 /mm³ en el recuento de plaquetas. Se observó anemia en un 64% de los pacientes, siendo grave (Hb < 5 mmol/l) en tan sólo un 6% de ellos. La incidencia y gravedad de la anemia están relacionadas con los valores basales de hemoglobina.

Neurotoxicidad, fundamentalmente **neuropatía periférica** fue más frecuente y grave con 175 mg/m² en perfusión de tres horas (85% de neurotoxicidad, 15% grave) que con 135 mg/m² en perfusión de 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% grave) cuando se combinó paclitaxel con cisplatino. En pacientes con CPNM, y pacientes con carcinoma de ovario tratados con paclitaxel durante tres horas seguido de cisplatino, hay un incremento aparente en la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo

y empeorar con posteriores exposiciones a paclitaxel. En algunos casos, la neuropatía periférica fue la causa de la interrupción del tratamiento con paclitaxel. Habitualmente, los síntomas sensitivos mejoraron o desaparecieron varios meses después de la supresión de paclitaxel. La presencia de neuropatías previas derivadas de la administración de otras terapias anteriores, no constituye una contraindicación para el tratamiento con Paclitaxel.

En un 60% de los pacientes se detectó **artralgia** o **mialgia** y en el 13% de ellos fue grave. En dos de los pacientes (<1%) tratados con paclitaxel se presentó **una reacción de hipersensibilidad significativa**, potencialmente fatal (definida como hipotensión que precisó tratamiento, angioedema, distrés respiratorio que requirió terapia broncodilatadora o urticaria generalizada). En 34% de los pacientes (17% de todos los ciclos) se presentaron reacciones de hipersensibilidad menores. Estas reacciones leves, principalmente rubor y rash, no precisaron tratamiento ni impidieron continuar la terapia con paclitaxel.

Durante la administración intravenosa pueden aparecer **reacciones en el lugar de la inyección** ocasionando edema localizado, dolor, eritema e induración; en ocasiones, la extravasación puede producir celulitis. Se han comunicado casos de necrosis cutánea y/o descamación, a veces relacionados con la extravasación. También se puede producir decoloración de la piel. En raras ocasiones se han comunicado recurrencias de reacciones cutáneas en el lugar de la extravasación previa, tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente. Por el momento se desconoce un tratamiento específico para las reacciones por extravasación.

La tabla que se muestra a continuación incluye una lista de las reacciones adversas de cualquier gravedad asociadas con la administración de paclitaxel, como agente único, administrado en perfusión de tres horas en enfermedad metastásica (812 pacientes tratados en estudios clínicos) e informados en los datos de seguridad (*) post- comercialización de paclitaxel.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación se definen utilizando el siguiente convenio: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara (\geq

$1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\leq 1/10.000$), no conocida (no puede ser estimada con los datos disponibles) **Infecciones e infestaciones:** *muy frecuente:* infección (principalmente infecciones del tracto urinario y de las vías respiratorias altas), con notificaciones de casos con resultado de muerte. *poco frecuente:* shock séptico *rara(*):* neumonía, peritonitis, sepsis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *muy frecuente:* mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, sangrado *rara(*):* neutropenia febril *muy rara(*):* leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico **Trastornos del sistema inmunológico:** *muy frecuente:* reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y rash) *poco frecuente:* reacciones de hipersensibilidad significativas, precisando tratamiento (hipotensión, edema angioneurótico, distrés respiratorio, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor de pecho, taquicardia, dolores abdominales, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión). *rara(*):* reacciones anafilácticas *muy rara (*):* shock anafiláctico

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: *muy rara(*):* anorexia **Trastornos psiquiátricos:** *muy rara(*):* estado de confusión **Trastornos del sistema nervioso:** *muy frecuente:* neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica) *rara(*):* neuropatía motora (con el resultado de debilidad distal motora) *muy rara (*):* neuropatía autónoma (con el resultado de íleo paralítico e hipotensión ortostática), ataques epilépticos, convulsiones, encefalopatías, mareos, cefaleas, ataxia. **Trastornos oculares:** *muy rara (*):* alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotomas centelleantes), especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas.

Trastornos del oído y del laberinto *muy rara(*):* ototoxicidad, pérdida de audición, tinitus, vértigo. **Trastornos cardíacos:** *frecuente:* bradicardia *poco frecuente:* cardiomiopatía, taquicardia asintomática ventricular, taquicardia con bigeminismo, bloqueo auriculoventricular y síncope, infarto de miocardio. *muy rara(*):* fibrilación atrial, taquicardia

supraventricular **Trastornos vasculares:** *muy frecuente:* hipotensión *poco frecuente:* hipertensión, trombosis, tromboflebitis *muy rara(*):* shock **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *rara(*):* disnea, derrame pleural, neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, embolia pulmonar, fallo respiratorio *muy rara(*):* tos **Trastornos gastrointestinales:** *muy frecuente:* náusea, vómitos, diarrea, inflamación de las mucosas *rara(*):* obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis *muy rara (*):* trombosis mesentérica, colitis pseudomembranosa, esofagitis, estreñimiento, ascitis, colitis neutropénica. **Trastornos hepato-biliares:** *muy rara(*):* necrosis hepática, encefalopatía hepática (ambos con casos notificados con resultado de muerte) **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *muy frecuente:* alopecia *frecuente:* alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel. *rara(*):* prurito, rash, eritema *muy rara (*):* síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, eritema multiforme,

dermatitis exfoliativa, urticaria, onicolisis (los pacientes en tratamiento deben protegerse las manos y los pies del sol). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** *muy frecuente:* artralgia, mialgia **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *frecuente:* reacciones en el lugar de la inyección (incluye edema localizado, dolor, eritema, induración, en ocasiones la extravasación puede causar celulitis, fibrosis de la piel, necrosis de la piel). *rara(*):* astenia, pirexia, deshidratación, edema, malestar general. **Exploraciones complementarias:** *frecuente:* elevación importante de AST (SGOT), elevación importante de fosfatasa alcalina *poco frecuente:* elevación importante de bilirrubina *rara(*):* incremento de creatinina en sangre Las pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel en tratamiento de adyuvancia a continuación del tratamiento AC experimentaron mayor toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad, artralgia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas/vómitos y diarrea que los pacientes que solamente recibieron tratamiento AC. Sin embargo, la frecuencia de estas reacciones fue la habitual con el uso de paclitaxel como agente único, tal como se indicó más arriba. **Tratamiento combinado** La siguiente discusión se refiere a dos estudios principales para la quimioterapia de primera línea en el carcinoma de ovario (paclitaxel + cisplatino: más de 1050 pacientes); dos estudios fase III en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico: un estudio utilizó la combinación con doxorubicina (paclitaxel + doxorubicina: 267 pacientes); y en el otro estudio se administró la combinación con trastuzumab (un análisis de subgrupo planeado, paclitaxel + trastuzumab: 188 pacientes) y dos estudios en fase III para el tratamiento de CPNM avanzado (paclitaxel + cisplatino: más de 360 pacientes) (véase apartado 5.1). Cuando se administró paclitaxel en perfusión de tres horas, seguido de cisplatino para la primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, apareció con mayor frecuencia y gravedad neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad en estos pacientes, que en aquellos tratados con ciclofosfamida seguido de cisplatino. La mielosupresión fue menos frecuente y grave con paclitaxel en perfusión de tres horas seguido de cisplatino en comparación con ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En la quimioterapia de primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastásico, cuando se administró paclitaxel (220 mg/m²) en perfusión de 3 horas, 24 horas después de la doxorubicina (50 mg/m²), se notificaron neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea, con mayor frecuencia y más gravedad en comparación con los datos de la terapia estándar FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²). Las náuseas y vómitos fueron menos frecuentes y menos graves en el régimen de pacli-

taxel (220 mg/m²) / doxorubicina (50 mg/m²) comparados con los datos del régimen estándar FAC. El uso de corticosteroides podría haber contribuido a disminuir la frecuencia y gravedad de las náuseas y vómitos en la rama de paclitaxel/doxorubicina.

Cuando paclitaxel se administró en perfusión de 3 horas en combinación con trastuzumab para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, los siguientes acontecimientos (independientemente de su relación con paclitaxel o trastuzumab) se notificaron más frecuentemente que con paclitaxel como agente único: fallo cardíaco (8% vs 1%), infección (46% vs 27%), escalofríos (42% vs 4%), fiebre (47% vs 23%), tos (42% vs 22%), rash (39% vs 18%), artralgia (37% vs 21%), taquicardia (12% vs 4%), diarrea (45% vs 30%), hipertensión (11% vs 3%), epistaxis (18% vs 4%), acné (11% vs 3%), herpes simple (12% vs 3%), lesión accidental (13% vs 3%), insomnio (25% vs 13%), rinitis (22% vs 5%), sinusitis (21% vs 7%), y reacción en el lugar de la inyección (7% vs 1%). Algunas de estas diferencias en las frecuencias pueden deberse al mayor número y duración de los tratamientos con la combinación paclitaxel/trastuzumab frente a paclitaxel como agente único. Los acontecimientos graves se notificaron con una frecuencia similar para paclitaxel/trastuzumab y paclitaxel como agente único.

Cuando doxorubicina se administraba en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico, se observaron **anomalías en la contracción cardíaca** (≥ 20 % de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda) en el 15% de los pacientes frente al 10 % del régimen estándar FAC. Se ha comunicado **insuficiencia cardíaca congestiva** en $< 1\%$ en ambas ramas de tratamiento, paclitaxel/doxorubicina y estándar FAC.

La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes previamente tratados con antraciclinas dió como resultado un incremento de la frecuencia y de la severidad de la **disfunción cardíaca** en comparación con pacientes tratados con paclitaxel como fármaco único (NYHA Clase I/II 10% frente a 0%; NYHA Clase III/IV 2% frente a 1%) y raramente se ha asociado con la muerte (ver la Ficha Técnica de trastuzumab). En todos, excepto casos excepcionales, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

Se han notificado casos de **neumonitis por radiación** en pacientes que recibieron radioterapia concurrente. **Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA** Exceptuando las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (véase a continuación), la frecuencia y gravedad de las reacciones

adversas son generalmente similares entre los pacientes con SK y los pacientes tratados con paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, en base a los datos del estudio clínico con 107 pacientes.

Alteraciones de la sangre y del sistema linfático:

El principal problema de toxicidad dosis-dependiente observado fue la mielosupresión. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el primer ciclo del tratamiento, 20 % de los pacientes experimentaron una neutropenia grave (< 500 células/mm³). Durante el periodo total de tratamiento la neutropenia grave se observó en el 39% de los pacientes. Se ha registrado una neutropenia de más de 7 días en el 41% de los pacientes y de 30-35 días en el 8% de los pacientes. En todos los pacientes que fueron seguidos, desapareció dentro de los 35 días. El 22% de los pacientes experimentaron una incidencia de neutropenia de grado 4 durante ≥ 7 días. La fiebre neutropénica relacionada con paclitaxel se ha registrado en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamientos. Hubo 3 casos de episodios sépticos que fueron mortales (2,8%), relacionados con la administración de paclitaxel. Se han registrado casos de trombocitopenia en el 50 % de los pacientes y fue grave ($< 50,000$

células/mm³) en el 9%. Solamente el 14% experimentó una disminución de plaquetas $< 75,000$ células /mm³, al menos una vez durante el tratamiento. En $< 3\%$ de los pacientes se han constatado accidentes hemorrágicos relacionados con paclitaxel quedando estos fenómenos localizados.

En el 61% de los pacientes se observó anemia (Hb < 11 g/dl), de los cuales en $< 10\%$ (Hb < 8 g/dl) fue grave. En 21% de los casos los pacientes necesitaron transfusiones de hematies.

Trastornos Hepatobiliares:

Los pacientes (> 50 % se les administraba inhibidores de la proteasa) que presentaban una función hepática basal normal, el 28%, 43% y 44% registraron un aumento respectivo de la tasa de bilirrubina, de la fosfatasa alcalina y de la AST (SGOT). Para cada una de estas pruebas, los aumentos fueron graves en el 1% de los casos.

4.9 Sobredosis

No se conoce antídoto para la sobredosis por paclitaxel. Cabe esperar que las principales com-

plicaciones derivadas de la sobredosificación sean la **mielosupresión**, la neurotoxicidad periférica y la mucositis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico/taxanos Código ATC: L01C D01 Paclitaxel es un agente antimicrotubular que estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización. Esta estabilidad provoca la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red microtubular, que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además, paclitaxel induce la formación de grupos anormales o haces de microtúbulos durante el ciclo celular y de ásteres múltiples de microtúbulos durante la mitosis. En primera línea quimioterápica del carcinoma de ovario, la eficacia y seguridad de paclitaxel fue evaluada en dos amplios estudios controlados y aleatorizados (frentes a ciclofosfamida 750 mg/m² /cisplatino 75 mg/m²). En el ensayo del intergrupo (B-MS CA 139-209) alrededor de 650 pacientes con carcinoma de ovario primario en estadios IIb-c, III, ó IV recibieron un tratamiento máximo de 9 ciclos con paclitaxel (175 mg/m² durante 3 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o en comparación con el régimen control. En el segundo ensayo (GOG-111/B-MS CAS 139-022) se evaluó un máximo de 6 ciclos con paclitaxel (135 mg/m² durante 24 horas) seguido de cisplatino (75 mg/m²) o frente al tratamiento control que incluyó alrededor de 400 pacientes con carcinoma de ovario en estadios III y IV, con enfermedad residual >1 cm después de laparotomía de estadiaje o con metástasis a distancia. Aunque las dos diferentes posologías de paclitaxel no se han comparado una con otra directamente, en ambos ensayos los pacientes tratados con paclitaxel en combinación con cisplatino tuvieron significativamente un alto porcentaje de respuesta, un mayor tiempo a la progresión y una mayor supervivencia comparada con la terapia estándar. Se observó un incremento de la neurotoxicidad, artralgia/mialgia, pero disminuyó la mielosupresión en los pacientes con carcinoma de ovario avanzado en los que se administró en perfusión de tres horas paclitaxel/cisplatino en comparación con aquellos pacientes que recibieron ciclofosfamida/cisplatino.

En el estudio de tratamiento adyuvante de carcinoma de mama, 3.121 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos fueron tratados con paclitaxel en tratamiento adyuvante o no se les

administró quimioterapia, tras recibir cuatro ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida (CALGB 9344, BMS CA 139-223). La mediana del seguimiento fue de 69 meses. En los datos globales, los pacientes tratados con paclitaxel tuvieron una reducción significativa del 18% del riesgo relativo de recurrencia de la enfermedad en relación a los pacientes que habían recibido sólo tratamiento AC ($p=0,0014$), y una reducción significativa del 19% en el riesgo de muerte ($p=0,0044$) en relación a los pacientes que habían recibido solo tratamiento AC. Los análisis retrospectivos mostraron beneficio en todos los pacientes evaluados. En los pacientes con receptor hormonal negativo/tumores desconocidos, la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue 28% (IC 95%:0,59-0,86). En el subgrupo de pacientes con tumores receptor de hormonas positivo, la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue 9% (IC 95%: 0,78-1,07). Sin embargo, el diseño del estudio no investigó el efecto de la ampliación de la terapia AC más allá de 4 ciclos. En base solo a este estudio no puede excluirse que los efectos observados podrían ser debidos parcialmente a la diferencia en la duración de la quimioterapia entre las dos ramas (AC, 4 ciclos; AC + paclitaxel, 8 ciclos). Por lo tanto, el tratamiento adyuvante con paclitaxel deberá considerarse como una alternativa a la ampliación de la terapia AC.

En un segundo estudio clínico más amplio de adyuvancia en pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, con un diseño similar, se aleatorizaron 3.060 pacientes que recibieron o no cuatro ciclos de paclitaxel a dosis mayores de 225 mg/m² seguidos de cuatro ciclos de AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270). La mediana del seguimiento fue de 64 meses, los pacientes tratados con paclitaxel tuvieron una reducción significativa del 17% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad en relación con los pacientes que solo recibieron AC ($p=0,006$); el tratamiento con paclitaxel fue asociado con una reducción en el riesgo de muerte del 7% (IC 95%:0,78-1,12). Los análisis por subgrupos eran favorables a la rama de paclitaxel. En este estudio los pacientes con tumor receptor hormonal positivo experimentaron una reducción en el riesgo de recurrencia de la enfermedad del 23% (IC 95%:0,6-0,92); en el subgrupo de pacientes con tumor receptor hormonal negativo la reducción del riesgo de recurrencia de la enfermedad fue del 10% (IC 95%:0,7-1,11).

La eficacia y seguridad de paclitaxel en primera línea de tratamiento en cáncer de mama metastásico fueron evaluadas en dos estudios pivotaes, de fase III, aleatorizados y abiertos.

En el primer estudio (BMS CA 139-278), la combinación de bolus de doxorrubicina (50 mg/

m2) seguido después de 24 horas de paclitaxel (220 mg/m2 en perfusión de 3 horas) (AT) fue comparada con el régimen estándar FAC (5-FU 500 mg/m2, doxorubicina 50 mg/m2, ciclofosfamida 500 mg/m2), ambos administrados cada tres semanas durante ocho ciclos. En este estudio aleatorizado, se incluyeron 267 pacientes con cáncer de mama metastásico, que no habían recibido tratamiento quimioterápico previo o solo quimioterapia sin antraciclinas, cuando fueron incluidas en el estudio. Los resultados mostraron una diferencia significativa en el tiempo de progresión para los pacientes que recibieron AT comparado con aquellos que habían recibido FAC (8,2 vs 6,2 meses; $p=0,029$). La supervivencia mediana fue en favor de paclitaxel/doxorubicina frente a FAC (23,0 vs 18,3 meses; $p=0,004$). En la rama de tratamiento AT y FAC recibieron 44% y 48% respectivamente de quimioterapia continuada la cual incluía la administración de taxanos en un 7% y 50%, respectivamente. El índice de respuesta total también fue significativamente mayor en la rama AT comparada con la rama FAC (68% vs 55%). Respuestas completas fueron observadas en el 19% de la rama de los pacientes tratados con paclitaxel/doxorubicina frente el 8% de la rama de los pacientes tratados con FAC. Todos los resultados de eficacia han sido posteriormente confirmados tras una revisión ciega independiente.

En el segundo estudio pivotal, la eficacia y seguridad de paclitaxel y trastuzumab en combinación fue evaluado en un análisis planificado de subgrupos (pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas) del estudio HO648g. La eficacia de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas, no ha sido demostrada. La combinación de trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg y después 2 mg/kg semanal) y Paclitaxel (175 mg/m2) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas, se comparó con Paclitaxel como fármaco único (175 mg/m2) en perfusión de 3 horas, cada tres semanas en 188 pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 (2+ ó 3+ determinado por inmunohistoquímica) que habían sido tratados previamente con antraciclinas. Paclitaxel se administró cada tres semanas durante al menos 6 ciclos, mientras que trastuzumab se administró semanalmente hasta progresión de la enfermedad. El estudio mostró un beneficio significativo para la combinación paclitaxel/trastuzumab en términos de tiempo hasta la progresión (6,9 frente a 3,0 meses), porcentaje de respuesta (41% frente a 17%) y duración de la respuesta (10,5 frente a 4,5 meses) si se compara con paclitaxel sólo. La toxicidad más significativa observada con la combinación paclitaxel/trastuzumab fue la disfunción cardíaca (véase apartado 4.8.). En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, la combinación de

paclitaxel 175 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² se ha evaluado en dos ensayos en fase III (367 pacientes en los regímenes con paclitaxel). Ambos fueron estudios aleatorizados, en uno de ellos el tratamiento de referencia fue cisplatino 100 mg/m², y en el otro fue tenipósido 100 mg/m² seguido de cisplatino 80 mg/m² como referente (incluyendo 367 pacientes en el grupo control). Los resultados primarios en ambos estudios fueron similares. En cuanto a los resultados de mortalidad, no hubo diferencia significativa entre el régimen con paclitaxel y los de referencia (la mediana de los tiempos de supervivencia es de 8,1 y 9,5 meses en los regímenes con paclitaxel, y de 8,6 y 9,9 meses en los de referencia). De forma similar, para la supervivencia libre de enfermedad no se observó una diferencia significativa entre los tratamientos. Hubo un beneficio significativo en términos de tasa de respuesta clínica. Los resultados de calidad de vida sugieren un beneficio para los regímenes que incluyen paclitaxel en cuanto a la pérdida del apetito y una clara evidencia de inferioridad de los regímenes que contienen paclitaxel en cuanto a la neuropatía periférica ($p < 0,008$).

En el tratamiento de Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA, la eficacia y la seguridad de paclitaxel fueron analizadas en un estudio único no comparativo con 107 pacientes que presentaban un sarcoma de Kaposi avanzado y que habían recibido previamente un tratamiento por quimioterapia sistémico. El objetivo principal de este estudio era evaluar la recesión tumoral. Entre los 107 pacientes, 63 se consideraron como resistentes a los liposomas de antraciclina. Este subgrupo sirve de población de referencia en materia de eficacia. La tasa global de éxito (recesión total o parcial) fue de un 57% (intervalo de confianza entre el 44 y el 70%) después de 15 ciclos de tratamiento en los pacientes resistentes a los liposomas de antraciclina. Más de la mitad de las recesiones eran visibles después de los 3 primeros ciclos. Entre los pacientes resistentes a los liposomas de antraciclina, las tasas de recesión eran comparables, entre los pacientes que nunca habían tomado inhibidores de la proteasa (55,6 %) y los que habían tomado al menos 2 meses antes del tratamiento con paclitaxel (60,9%). La mediana de tiempo tras el cual hubo progresión en la población de referencia fue de 468 días (IC 95%= 257-NC). La supervivencia mediana para el paclitaxel no pudo determinarse pero la duración era de 617 días para el 95% de la población estudiada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de su administración intravenosa, paclitaxel presenta una disminución bifásica de sus concentraciones plasmáticas. La farmacocinética de paclitaxel se determinó con dosis de 135 y

175 mg/m² en perfusiones continuas de 3 y 24 horas. El valor medio estimado de la vida media terminal osciló de 3,0 a 52,7 horas, y el valor medio del aclaramiento corporal total, de acuerdo con un modelo no

compartimental, osciló de 11,6 a 24,0 l/h/m², el aclaramiento corporal total pareció disminuir a concentraciones plasmáticas elevadas de paclitaxel. El volumen medio de distribución en estado de equilibrio, osciló en un rango de 198 a 688 l/m², indicando la presencia de una distribución extravascular importante y/o fijación tisular. Con la perfusión de 3 horas, el incremento de dosis presenta una farmacocinética no lineal. El incremento del 30% de la dosis de 135 mg/m² a 175 mg/m² produjo un aumento de los valores de C_{max} y AUC_{0→∞} del 75% y del 81%, respectivamente.

Después de una dosis intravenosa de 100 mg/m², administrada en forma de perfusión durante 3 horas a 19 pacientes que sufrían SK, la C_{max} fue 1,530 ng/ml (rango 761 - 2,860 ng/h/ml) y la AUC media fue 5,619 ng/h/ml (rango 2,609 - 9,428 ng/h/ml). El aclaramiento fue 20.6 l/h/m² (rango 11- 38) y el volumen de distribución fue 291 l/m² (rango 121-638). El promedio de la semivida de eliminación terminal fue de 23,7 horas (rango 12-33).

La variabilidad intraindividual en la exposición sistémica a paclitaxel fue mínima. No hubo evidencia de acumulación de paclitaxel con la administración de varios ciclos de tratamiento. En estudios *in vitro*, el fármaco se fijó en un 89-98% a proteínas plasmáticas en humanos. La presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no modificó la unión de paclitaxel a proteínas plasmáticas.

La disposición metabólica de paclitaxel no ha sido totalmente establecida en humanos. Los valores medios de la recuperación urinaria del fármaco no modificado, se han estimado entre 1,3 a 12,6% de la dosis administrada, indicando la presencia de un aclaramiento no-renal importante. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser el mecanismo principal de distribución de paclitaxel. Paclitaxel se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450. Después de la administración de paclitaxel radiomarcado, una media del 26, 2 y 6% de la radiactividad fue excretada en las heces en forma de 6 α -hidroxipaclitaxel, 3'-p- hidroxipaclitaxel y 6 α -3'-p-dihroxipaclitaxel respectivamente. La formación de estos metabolitos hidroxilados está catalizada por CYP2C8, -3A4 y ambos, -2C8 y -3A4, respectivamente. No se ha estudiado formalmente el efecto de la alteración hepática o renal sobre distribución de paclitaxel tras

perfusión continua de 3 horas.

Los parámetros farmacocinéticos de un paciente sometido a hemodiálisis al que se administró Paclitaxel 135 mg/m² en perfusión de 3 horas, se mantuvieron en el rango definido para los pacientes no dializados.

En ensayos clínicos donde paclitaxel y doxorubicina fueron administrados concomitantemente, la distribución y eliminación de doxorubicina y sus metabolitos se prolongó. La exposición plasmática total para doxorubicina fue 30 % más elevada cuando paclitaxel se administraba inmediatamente después, lo que no sucedía cuando había un intervalo de 24 horas entre la administración de ambos fármacos. Para el uso de paclitaxel en combinación con otras terapias, por favor consulte la Ficha Técnica de cisplatino, doxorubicina o trastuzumab, con el fin de obtener información sobre el uso de estos medicamentos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Paclitaxel ha mostrado ser embriotóxico y fototóxico en conejos, y reductor de la fertilidad en ratas. No se ha estudiado el potencial carcinogénico de paclitaxel. No obstante, debido a su mecanismo de acción farmacodinámico, paclitaxel es un agente potencialmente carcinogénico y genotóxico.

Paclitaxel ha demostrado ser mutagénico en modelos de mamífero *in vivo* e *in vitro*.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ricinoleato de macroglicérol Etanol 96 % Ácido cítrico anhidro (E-330) para el ajuste de pH

6.2 Incompatibilidades

El ricinoleato de macroglicérol puede dar lugar a la lixiviación de DEHP [di-(2- etilhexil) ftalato] de los envases plásticos de cloruro de polivinilo (PVC), a niveles que se incrementan con el tiempo y concentración. Por tanto, en la preparación, conservación y administración de las soluciones diluidas de Paclitaxel STADA deben utilizarse equipos que no contengan plás-

tico PVC.

Este medicamento no se puede combinar con otros medicamentos excepto los mencionados en el apartado 6.6.

6.3 Período de validez

Período de validez antes de abrir 2 años
Período de validez después de su apertura El medicamento debe ser diluido inmediatamente después de su apertura.
Período de validez después de la dilución: Se ha demostrado la estabilidad química y física en las siguientes condiciones: - durante 27 horas a 25oC expuesto a la luz, cuando se diluye en una solución para perfusión de cloruro sódico al 0,9%, o una solución para perfusión de glucosa 5%. - durante 24 horas a 25oC expuesto a la luz, cuando se diluyen una mezcla una solución para perfusión de cloruro sódico al 0,9% y una solución para perfusión de glucosa 5%, o una solución para perfusión de Ringer conteniendo glucosa 5% Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa de inmediato, las condiciones y el tiempo de almacenamiento previo a su uso son responsabilidad del usuario, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar. Para condiciones de almacenamiento del producto diluido: ver apartado 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Viales transparentes de vidrio tipo I con tapones de clorobutil recubiertos de fluoropolímero. Tamaño de los envases: 1 vial con 5 ml, 16,7 ml, 25 ml y 50 ml de concentrado para solución para perfusión.

No todos los tamaños de envase serán comercializados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación de medicamento usado o de los materiales derivados del medicamento o de la manipulación del mismo. Este medicamento es de un solo uso (véase apartado 6.3). Desechar la solución no utilizada.

Manipulación:

Como todos los agentes antineoplásicos, Paclitaxel STADA se debe manipular con precaución. Las diluciones se llevarán a cabo en condiciones de asepsia por personal experimentado y en un área específica. Deberán usar guantes de protección. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas. En caso de contacto con la piel, se lavará el área afectada con agua y jabón. Tras la exposición tópica se han descrito hormigueo, sensación de quemazón y enrojecimiento. En caso de contacto con las membranas mucosas, éstas deben lavarse a fondo con abundante agua. Se han descrito tras la inhalación, disnea, dolor torácico, quemazón en la garganta y náuseas.

Si los viales cerrados se refrigeran o congelan puede formarse un precipitado que se redissuelve agitando ligeramente o sin agitar cuando se alcanza la temperatura ambiente. Esto no afecta a la calidad del producto. Si la solución permanece turbia o si queda un precipitado insoluble, debe desecharse el vial.

No deben utilizarse los dispositivos “Chemo-Dispensing Pin” o similares, ya que pueden provocar el colapso del tapón, lo que produciría pérdida de la integridad de la esterilidad. **Preparación para la administración intravenosa:**

Antes de proceder a la perfusión, Paclitaxel STADA debe diluirse utilizando técnicas asépticas. La dilución debe realizarse empleando solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9%, o solución de glucosa 5% o una mezcla de glucosa 5% y solución salina al 0,9% o solución Ringer para perfusión con glucosa 5%, hasta una concentración final de 0,3 a 1,2 mg/ml.

Sólo debería usarse soluciones límpidas prácticamente libres de partículas. Para la estabilidad física, química y microbiológica de las soluciones diluidas véase el apartado 6.3. Tras la preparación, estas soluciones pueden presentar un ligero aspecto turbio que se atribuye al vehículo de la formulación y que no se elimina por filtración. Paclitaxel STADA debe administrarse a través de un filtro en línea con una membrana microporosa $\leq 0,22 \mu\text{m}$. No se han observado pérdidas de potencia relevantes tras la liberación simulada de la solución a través de equipos para perfusión intravenosa provistos de filtro. Se han notificado casos aislados de precipitación durante las perfusiones de Paclitaxel STADA, generalmente hacia el final del período de perfusión de 24 horas. Aunque no se ha establecido la causa de esta precipitación, probablemente está ligada a la sobresaturación de la solución diluida. Para reducir el riesgo de precipitación, Paclitaxel STADA debe administrarse tan pronto como sea posible una vez realizada la dilución, y deben

evitarse la excesiva agitación, vibración o sacudidas. Los equipos para perfusión deben lavarse abundantemente antes de utilizarse. Durante la perfusión debe examinarse con regularidad el aspecto de la solución y, en caso de observarse precipitación, la perfusión debe interrumpirse. Para minimizar la exposición del paciente al DEHP que puede formarse por lixiviación del plástico PVC presente en bolsas, equipos de perfusión o demás instrumentos médicos, las soluciones diluidas de Paclitaxel STADA deberán conservarse en envases que no sean de PVC (vidrio, polipropileno), o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse con un equipo de polietileno. La utilización de los modelos de filtros que tienen incorporado un tubo corto de salida/entrada de plástico PVC (ej. IVEX-2®), no tiene mayor importancia porque la cantidad de DEHP que pueda lixiviarse no es significativa.

Eliminación:

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales para los productos citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA S.L. Frederic Mompou, 5 08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

9.3 CERTIFICADO DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

GREGORIO JURADO CÁLIZ, COMO SECRETARIO DEL CEI DE
CÓRDOBA

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en Andalucía a propuesta del promotor SEBASTIÁN RUFÍAN PEÑA, para realizar el Ensayo Clínico con código de protocolo del promotor PI 0678 - 10 y número de EudraCT 2011-004373-89 titulado:

PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA CON PACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RADICAL DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN OVÁRICO: HIPERTERMIA VERSUS NORMOTERMIA

y considera que:

El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que le son de aplicación y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, actuando como comité de referencia, y habiendo tenido en cuenta las aportaciones de los CEICs implicados, acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Centro	Investigador	CEIC
COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL REINA SOFÍA	Sebastián Rufián Peña	CEI de Córdoba



1/3

Código Cifrado de verificación: 1325146061636052 . Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: https://ws069.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JURADO CÁLIZ GREGORIO 30494374P	FECHA Y HORA	29/12/2011 09:24:09
ID. FIRMA	ws029.juntadeandalucia.es	PÁGINA	1 / 3
 1325146061636052			

**GREGORIO JURADO CÁLIZ, COMO SECRETARIO DEL CEI DE
CÓRDOBA**

C E R T I F I C A

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 22 de Diciembre de 2011, y a propuesta del promotor SEBASTIÁN RUFÍAN PEÑA, para realizar el Ensayo Clínico con código de protocolo del promotor PI 0678 - 10 y número de EudraCT 2011-004373-89 titulado:

**PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA CON
PACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RADICAL DE LA CARCINOMATOSIS
PERITONEAL DE ORIGEN OVÁRICO: HIPERTERMIA VERSUS
NORMOTERMIA**

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Nombre	Cargo	Puesto de trabajo	Provincia
María Mercedes Gil	Vocal		CORDOBA
Beatriz García	Vocal		
Sr. D. Sonia García	Vocal		
María Pleguezuelo	Vocal		
Sr. D. Miguel Ángel Romero	Vocal		
Ines Carmen Rodríguez	Vocal		
Valeria Gonzalez	Vocal		
Sr. D. Pedro Jose Rodriguez	Vocal		
Rafael Villalba	Vocal		
Sr. D. Antonio Diaz	Vocal		
Joaquín Alanís	Vocal		
Sr. D. Francisco Javier Delgado	Vocal		
Sr. D. Gregorio Jurado	Secretario		
Inmaculada Concepción Herrera	Vicepresidente		
Sr. D. José Luis Barranco	Presidente		



Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

2/3

Código Cifrado de verificación: 1325146061636052 . Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: https://ws069.juntadeandalucia.es/verificarFirma			
FIRMADO POR	JURADO CÁLIZ GREGORIO 30494374P	FECHA Y HORA	29/12/2011 09:24:09
ID. FIRMA	ws029.juntadeandalucia.es	1325146061636052	PÁGINA 2 / 3
 1325146061636052			

9.4 CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

(Versión 1.0 de agosto de 2011)

Título: PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA CON PACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RADICAL DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN OVÁRICO PRIMARIO: HIPERTERMIA FRENTE A NORMOTERMIA

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Estudio clínico observacional prospectivo y comparativo entre la administración de paclitaxel intraperitoneal intraoperatorio hipertérmico o normotérmico, en pacientes con carcinomatosis peritoneal epitelial ovárica tras ser intervenidas con procedimientos de cirugía radical-peritonectomía y obtención de una citorreducción óptima (residuo tumoral microscópico (R0) o residuo tumoral macroscópico < 1 cm. (R1))

Estimada paciente, como le ha informado su médico y cirujano oncológico, usted padece un carcinoma ovárico en estadio avanzado por su diseminación intraabdominal pero sin evidencia actual de enfermedad metastásica a distancia, por lo que se le ofrece la posibilidad de realizarle un tratamiento quirúrgico radical con procedimientos de peritonectomía, es decir, la extirpación de toda lesión tumoral macroscópica posible y tratar posteriormente y en el mismo acto quirúrgico la enfermedad residual microscópica o macroscópica de pequeño volumen no resecable con quimioterapia intraperitoneal, durante una hora, con el objetivo de aplicarle una opción de tratamiento más agresiva frente al tumor maligno que padece. Posteriormente, tras su alta hospitalaria, recibirá una terapia adyuvante de quimioterapia intravenosa para consolidar la respuesta al tratamiento quirúrgico, que le será administrada por el Servicio de Oncología de nuestro Hospital o del Hospital de procedencia.

Experiencia previa:

Este abordaje quirúrgico radical viene siendo aplicado en nuestra institución desde hace más de 10 años, frente al tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en general y, en particular, en más de un 70% de pacientes, en el tratamiento del carcinoma ovárico en estadio avanzado como el que usted padece. Nuestros resultados publicados y presentados en revistas y congresos científicos, así como los de otros cirujanos oncológicos que también emplean este tipo de cirugía radical, muestran una supervivencia superior a lo esperable con el tratamiento estándar que no aplica quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria, con una morbilidad y mortalidad postoperatoria muy aceptables para el tipo de procedimiento realizado. Algunas drogas empleadas por vía intraperitoneal han mostrado su mayor actividad antitumoral cuando se administran en condiciones de hipertermia. Otras como paclitaxel presentan resultados contradictorios en cuanto al aumento de su actividad con hipertermia, si bien es el citostático que habitualmente empleamos en nuestras intervenciones de carcinomatosis peritoneal ovárica. Por estos motivos, entre otros, se necesitan estudios que aporten evidencias para que este tipo de tratamiento se pueda realizar de forma estándar y en mayor número de instituciones, al mismo tiempo que permitan saber cuales son las mejores drogas citostáticas a emplear por vía intraperitoneal intraoperatoria y cuales son en cada caso sus mejores condiciones de aplicación, hipertermia o normotermia.

Objetivo del estudio:

Se le pide que participe en un estudio de investigación que pretende valorar el beneficio que puede aportar un citostático de reconocida actividad frente al carcinoma de ovario avanzado, denominado paclitaxel, cuando es aplicado intraperitonealmente y durante una hora, tras haber realizado extirpación radical óptima de su enfermedad tumoral maligna ovárica con diseminación intraabdominal. Se valorará su actividad en condiciones de normotermia y de hipertermia. Usted recibirá una de las dos posibilidades mencionadas de forma aleatoria al igual que el resto de pacientes incluidas en el estudio.

A continuación encontrará información sobre el estudio y sobre su papel como participante. El médico del estudio responderá a cualquier pregunta relacionada con este impreso y con el estudio. Por favor, lea este texto con atención y consulte cualquier duda que tenga sobre la información facilitada a continuación.

Confidencialidad:

Salvo por exigencia legal, sólo los médicos del estudio y las autoridades sanitarias tendrán acceso a los datos confidenciales que le identifican por su nombre. No se le identificará por su nombre en ningún informe ni publicación relacionada con el estudio.

Exclusiones: No deberá participar en el estudio en ninguno de los siguientes casos:

-Si es menor de 18 años o mayor de 75 años -Si existe metástasis a distancia (pulmón, hígado, hueso, etc.) -Si coexiste otra enfermedad neoplásica -Si la función cardiovascular, renal o hepática están alteradas -Si presenta intolerancia al tratamiento. -Si desea no seguir en el estudio

Participación voluntaria:

Su participación en este estudio es voluntaria. Puede negarse a participar o suspender su participación en cualquier momento del estudio sin sufrir ninguna penalización ni pérdida de los beneficios a los que tenga derecho. Si decide finalizar su participación, podrá recibir un tratamiento médico convencional, no sufrirá ningún perjuicio en la asistencia médica ni esto afectará a la participación en futuros estudios de investigación. Además, el investigador puede suspender su participación en el estudio porque lo estime conveniente para su salud.

Procedimientos previstos:

Tanto previamente al inicio del estudio como durante el mismo se le realizará anamnesis, exploraciones físicas y complementarias (análisis de sangre, orina, marcadores, pruebas de imagen...) que permitan un control y análisis riguroso de la evolución de su enfermedad y tratamiento. Durante la intervención quirúrgica se tomarán biopsias del peritoneo sin afectación macroscópica y de aquel con afectación macroscópica de pequeño volumen, tanto antes como después del efecto de la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria con o sin hipertermia durante una hora, para posterior procesamiento y estudio de las muestras.

Importancia:

Beneficios para los participantes:

Es posible, que usted no obtenga ningún beneficio terapéutico ni otros efectos beneficiosos

directos para su salud durante ni después de este estudio, ya que este procedimiento de cirugía radical-peritonectomía con aplicación de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria es el tratamiento habitual que nuestra Unidad de Cirugía Oncológica ofrece a las pacientes que presentan una enfermedad neoplásica avanzada como la suya y no sabemos si alguno de los grupos de tratamiento obtendría mejores resultados que el resto. Sin embargo, sí nos permitirá demostrar la importancia que tiene combinar el tratamiento quirúrgico y quimioterápico durante el mismo acto operatorio y determinar el papel del citostático empleado frente al cáncer de ovario así como la influencia que la hipertermia puede desencadenar en uno de ellos. Supondría seguir avanzando en el conocimiento del tratamiento de esta patología y podría mejorar los resultados de futuras pacientes que presenten una enfermedad como la suya.

Usted no percibirá ninguna compensación económica por participar en el estudio.

Alternativas:

Si no desea participar en el estudio, podrá recibir el tratamiento quirúrgico radical habitual en nuestra Unidad, basado en una de las dos opciones del estudio, administrándole paclitaxel intraoperatorio intraperitoneal hipertermico tras la cirugía realizada. Asimismo existen otras opciones de tratamiento cuando la enfermedad neoplásica ovárica se encuentra en estadio inicialmente avanzada y no acepta la intervención quirúrgica, como es continuar con la administración de quimioterapia sistémica si usted estuviera recibiendo previamente o bien comenzar a recibirla. Su médico le comentará estas opciones.

Nuevos hallazgos:

Usted será informado de cualquier hallazgo significativo que aparezca durante el curso de este estudio que pueda influir en su deseo o no de continuar participando en el estudio.

Implicaciones para el donante/paciente:

- La donación/participación es totalmente voluntaria.
- El donante/paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán

conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.

- La donación/información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente:

Molestias y riesgos:

Los efectos adversos posibles podrán relacionarse con cualquiera de los procedimientos utilizados:

1) Cirugía de resección con procedimientos de peritonectomía:

La intervención quirúrgica que se le va a realizar será con abordaje abierto, mediante laparotomía media suprainfraumbilical. La resección incluirá la tumoración primaria y órganos invadidos de vecindad: ovarios, trompas, útero, colon rectosigmoide, peritoneo pélvico completo, apendicectomía e incluso omentectomía infracólica y a veces peritonectomías más extensas y extirpación de otros órganos afectados, si es preciso, así como toda afectación neoplásica macroscópica posible. Esta intervención pretende quitarle todos aquellos órganos y tejidos afectados por su enfermedad, por lo que podrá sufrir modificaciones técnicas dependiendo del efecto que haya producido la quimioterapia y la situación de enfermedad que presente. Será realizada con anestesia general y pudiera necesitar transfusiones de derivados sanguíneos.

En algunas ocasiones es preciso, para su salud, resecar intestino dejándole un ano artificial, que en la mayoría de los casos es temporal.

Recuerde que la complejidad de la intervención le hace asociar una morbilidad importante con posibles complicaciones, que en ocasiones puede llegar a requerir la reintervención, incluyendo un riesgo de mortalidad.

2) Administración de quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia:

-En relación a Paclitaxel intraperitoneal: La toxicidad más común descrita durante su administración intraperitoneal adyuvante ha sido el dolor abdominal, siendo leve en la mayoría de las ocasiones y muy excepcionalmente de intensidad severa. No existió evidencia de aumento del

dolor con el aumento de la dosis administrada. Seguidamente al dolor abdominal, otras toxicidades gastrointestinales observadas fueron náuseas, vómitos, indigestión, anorexia, y estomatitis, que estaban relacionadas con la dosis del citostático. La diarrea y la constipación han sido descritas sin relación clara con la dosificación. Algunos pacientes han experimentado síntomas de hipersensibilidad como rubor facial, prurito, que cedieron con medicación antihistamínica. Astenia y fatiga han sido constatadas como dosis-dependiente. Casos de neuropatía periférica también se han referido en algún trabajo. Hasta el momento actual no han sido observadas toxicidad cardiológica ni alopecia significativas con la terapia intraperitoneal. En algún paciente se objetivó toxicidad hepática o renal que no fueron severas, y solo precisaron reducir dosis en ciclos posteriores. Mielosupresión es otro de los efectos adversos relacionados con paclitaxel, siendo leucopenias, neutropenias (a veces asociadas a fiebre) y trombocitopenias también dependientes de la dosis administrada.

Su médico puede comentar con usted la posible existencia de otros efectos menos comunes. Así mismo, pudieran existir otros efectos adversos no conocidos hasta el momento. No obstante, debido al escaso tiempo de exposición intraperitoneal cuando se administra de forma intraoperatoria, todos estos efectos adversos en relación al citostático se minimizan.

-En relación a la hipertermia intraperitoneal los efectos secundarios más destacados han sido las alteraciones hemodinámicas por vasodilatación y/o taquicardia, pudiendo existir otros menos frecuentes o relacionados en mayor parte con el citostático utilizado.

Confidencialidad

El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a esta legislación, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Solo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso conten-

drán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedara restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité de Ética de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

La información obtenida en este estudio podrá presentarse en congresos o publicarse en revistas médicas. La información presentada en congresos o en revistas no incluirá su nombre ni ningún otro dato que permita identificarle.

Compensación económica

El promotor del estudio no percibe compensación económica por la realización del mismo.

El presente estudio ha sido financiado a través de la convocatoria de ayuda a la investigación biomédica y en ciencias de la salud en Andalucía (Orden de 19 de julio de 2007 (BOJA no 114 de fecha 11 de junio 2010)) que convoca la Consejería de Salud.

Compensación por daños

El promotor del estudio ha contratado una póliza de seguros de responsabilidad civil con la Compañía H D I en cumplimiento de la legislación vigente (RD 223/2004) que cubre los posibles daños derivados de la participación en este ensayo clínico siempre que haya usted seguido las instrucciones de los médicos del estudio.

En caso necesario, se deberá poner en contacto con su médico y recibirá toda la atención médica que precise a cargo del Sistema Nacional de Salud. .

Participación voluntaria

Antes de tomar cualquier decisión debe saber que su participación en el estudio es voluntaria y

que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento durante el desarrollo del ensayo clínico, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca un perjuicio en su atención médica y tratamiento.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con el Dr.....
....., así como con nuestro personal de la Unidad de Cirugía Oncológica del Hospital Universitario Reina Sofía, en los teléfonos: 957010439 / 957010326

Si acepta participar, por favor, firme la hoja de consentimiento adjunta. Usted se quedará una copia del consentimiento informado firmado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE (Versión 1.0 de agosto de 2011)

Título del ensayo clínico: EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA CON PACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RADICAL DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN OVÁRICO PRIMARIO: HIPERTERMIA VERSUS NORMOTERMIA

Por favor conteste las siguientes preguntas: (*Deberá responder si o no*)

¿Ha leído la hoja de información al paciente? (Por favor guárdese una copia) ¿Ha recibido contestaciones satisfactorias a todas sus preguntas? ¿Ha recibido suficiente información sobre el estudio? ¿Quién le ha explicado el ensayo clínico?

: Dr. ¿Ha comprendido que se puede retirar del estudio:

- en cualquier momento - sin dar razones de su retirada - sin afectar a su futura atención médica

Los datos clínicos relativos a su participación en el ensayo, serán revisados y/o auditados por personal autorizado por el promotor y posiblemente por inspectores de las Autoridades Sanitarias tanto españolas como Europeas.

Todos los datos personales serán tratados en estricta confidencialidad.

¿Da usted su permiso para que estas personas tengan acceso a su historia clínica? ¿Le ha comentado su médico la existencia de la póliza de seguros? ¿Ha tenido tiempo suficiente para tomar una decisión?

¿Está de acuerdo en tomar parte voluntariamente en el estudio?

Usted sólo podrá participar en el ensayo si todas las respuestas son afirmativas.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente Fecha Nombre y Apellidos (mayúsculas, letra clara)

Firma del Médico Fecha

Nombre y Apellidos (mayúsculas, letra clara, sello)

Modelo de Consentimiento Informado Oral ante Testigos. (Versión 1.0 de agosto de 2011)

Título del ensayo: EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA CON PACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RADICAL DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN OVÁRICO PRIMARIO: HIPERTERMIA VERSUS NORMOTERMIA

Yo _____ (nombre y apellidos) declaro bajo mi responsabilidad que _____ (nombre del participante en el ensayo)

Ha recibido la hoja de información sobre el estudio. Ha podido hacer preguntas sobre el estudio. Ha recibido suficiente información sobre el estudio. Ha sido informado por _____ (nombre del investigador) Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio

1. Cuando quiera. 2. Sin tener que dar explicaciones. 3. Sin que ello repercuta en sus cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Firma del Testigo Fecha

Nombre y Apellidos

Modelo de Consentimiento del Representante. (Versión 1.0 de agosto de 2011)

Título del ensayo: EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPE-
RATORIA CON PACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RADICAL DE LA
CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN OVÁRICO PRIMARIO: HIPERTERMIA
VERSUS NORMOTERMIA

Yo, _____ (nombre y apellidos)

en calidad de _____ (relación con el participante)

de _____ (nombre del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas. He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que ello repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a _____

(nombre del participante), toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que _____

(Nombre del participante) participe en éste estudio.

Firma del representante Fecha

9.5 CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA	SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
1	DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL
<p>Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.</p> <p>Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.</p> <p>Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.</p> <p>(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.</p>	
<p>1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:</p> <p>EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:</p> <p>Esta intervención se realiza para tratar su enfermedad tumoral extendida a nivel intraabdominal con la intención de eliminar todo resto tumoral siempre que sea posible y completar la citorreducción macroscópica con la eliminación microscópica tumoral mediante quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, y me recomendado proceder a este tratamiento quirúrgico: Cirugía radical-peritonectomía con administración de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC) ± quimioterapia intraperitoneal postoperatoria.</p>	
<p>CÓMO SE REALIZA:</p> <p>El tratamiento quirúrgico consiste en una extirpación del peritoneo (peritonectomía) de regiones infiltradas o sospechosas de infiltración tumoral (± pélvica completa con histerectomía radical y doble anexectomía ± peritonectomía de flancos y/o diafragmas ± Glisson ± omentectomía menor ± omentectomía mayor) ± resección de recto-sigma ± apendicectomía ± colecistectomía ± esplenectomía ± resección de vísceras infiltradas (colon, intestino delgado, estómago) ± linfadenectomía ± electrofulguración de zonas con carcinomatosis peritoneal superficial de mesos, paredes abdominales y vísceras huecas ± ostomías derivativas ± administración de HIPEC si citorreducción óptima</p> <p>Por tanto se procederá a la extirpación de toda lesión tumoral macroscópica posible y tratamiento de la enfermedad microscópica residual, o de pequeño volumen no resecable, con quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria caliente, administrada durante 60-90 minutos con sistema de perfusión continuo. Posibilidad de dejar cateter intraperitoneal conectado a reservorio subcutáneo para tratamiento quimioterápico local posterior</p> <p>El médico me ha advertido que el procedimiento requiere la administración de anestesia, y que es posible que durante o después de la intervención sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados, de cuyos riesgos me informaran los servicios de anestesia y de hepatología.</p>	



QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ: Descritos en apartado beneficios y riesgos.
EN QUÉ LE BENEFICIARÁ: Con el procedimiento se pretende eliminar la progresión tumoral que se está produciendo en el peritoneo. Este procedimiento de cirugía radical-peritonectomía con aplicación de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria es el tratamiento habitual que nuestra Unidad de Cirugía Oncológica ofrece a los pacientes que presentan una enfermedad neoplásica avanzada como la suya obteniendo un importante beneficio tanto en supervivencia libre de enfermedad como en supervivencia global.
OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO: Asimismo existen otras opciones de tratamiento cuando la enfermedad neoplásica se encuentra en estadio inicialmente avanzada y no acepta la intervención quirúrgica, como es continuar con la administración de quimioterapia sistémica si usted estuviera recibéndola previamente o bien comenzar a recibirla. Su médico le comentará estas opciones.

001530

CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA	SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
<p>QUÉ RIESGOS TIENE: Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.</p> <p>Estas complicaciones habitualmente se resuelven bien con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.). Pero algunas veces pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia. Es excepcional, pero no imposible, que estos problemas pudieran producirle la muerte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • LOS MÁS FRECUENTES: <ul style="list-style-type: none"> - Infección de la herida - Sangrado de la herida quirúrgica - Retención aguda de orina, hematuria que precise la administración de suero lavador. - Flebitis (inflamación de las paredes de las venas) - Dolor prolongado en la zona de la operación. - Retraso en la recuperación del tránsito intestinal. • LOS MÁS GRAVES: <ul style="list-style-type: none"> - Si se realizan suturas intestinales pueden producirse fístulas (comunicaciones anormales) por fallos en la cicatrización de las mismas. - Hemorragia intraabdominal - Infección intraabdominal. - Colecciones abdominales - Obstrucción intestinal. - Dehiscencia de la laparotomía (apertura de la herida abdominal). - Toxicidad por la quimioterapia - Reintervención y a veces muerte • LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD: <p>Administración de quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia , derivados de la administración de quimioterápicos mas comunes utilizados en nuestra Unidad (Paclitaxel, Mitomicina C, cisplatino y Doxorubicina). La toxicidad más común descrita durante su administración intraperitoneal adyuvante ha sido el dolor abdominal, siendo leve en la mayoría de las ocasiones y muy excepcionalmente de intensidad severa. Seguidamente al dolor abdominal, otras toxicidades gastrointestinales observadas fueron náuseas, vómitos, indigestión, anorexia, y estomatitis, que estaban relacionadas con la dosis del citostático. La diarrea y la constipación han sido descritas sin relación clara con la dosificación. Algunos pacientes han experimentado síntomas de hipersensibilidad como rubor facial, prurito, que cedieron con medicación antihistamínica. Astenia y fatiga han sido constatadas como dosis-dependiente. Neuropatía periférica también se han referido en algún trabajo. Hasta el momento actual no han sido observadas toxicidad cardiológica ni alopecia significativas con la terapia intraperitoneal. En algún paciente se objetivó toxicidad hepática o renal que no fueron severas, y solo precisaron reducir dosis en ciclos posteriores. Mielosupresión es otro de los efectos adversos relacionados, siendo leucopenias, neutropenias (a veces asociadas a fiebre) y trombocitopenias también dependientes de la dosis</p> 	

001530

<p>administrada.</p> <p>Su médico puede comentar con usted la posible existencia de otros efectos menos comunes. Así mismo, pudieran existir otros efectos adversos no conocidos hasta el momento. No obstante, debido al escaso tiempo de exposición intraperitoneal cuando se administra de forma intraoperatoria, todos estos efectos adversos en relación al citostático se minimizan.</p> <p>-En relación a la hipertermia intraperitoneal los efectos secundarios más destacados han sido las alteraciones hemodinámicas por vasodilatación y/o taquicardia, pudiendo existir otros menos frecuentes o relacionados en mayor parte con el citostático utilizado.</p>
<p>SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:</p> <p>No existen contraindicaciones absolutas para esta intervención. Las enfermedades asociadas y la situación clínica del paciente componen el denominado riesgo quirúrgico, que ha de ser evaluado por los facultativos y asumido por el paciente. En cualquier caso, esta intervención podría ser desaconsejable en caso de descompensación de determinadas enfermedades, tales como diabetes, enfermedades cardiopulmonares, hipertensión arterial, anemias, etc.</p>
<p>OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):</p>
<p>OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:</p> <p>- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.</p> <p>- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.</p> <p>- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.</p>

001530

CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA	SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
1.2	IMÁGENES EXPLICATIVAS
En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.	

CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA		SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
2	CONSENTIMIENTO INFORMADO	
2.1	DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE (sólo en caso de incapacidad del/de la paciente)	
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE		DNI / NIE
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL		DNI / NIE

2.2	PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO	
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

2.3	CONSENTIMIENTO
<p>Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.</p> <p>NOTA: Márquese con una cruz.</p> <p>En _____ a de _____ de _____</p> <p>EL/LA PACIENTE _____ EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)</p> <p>Fdo.: _____ Fdo.: _____</p>	

001530

CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA	SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
--	--

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN
Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida. En _____ a _____ de _____ de _____ EL/LA PACIENTE _____ EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente) Fdo.: _____ Fdo.: _____

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO
Yo, D/Dña _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida. En _____ a _____ de _____ de _____ EL/LA PACIENTE _____ EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente) Fdo.: _____ Fdo.: _____

001530

9.6 CONSENTIMIENTO PARA LA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO



Hospital Universitario Reina Sofía
Avenida de Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

BIOBANCO DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA. NODO DE CÓRDOBA.

Este documento sirve para que usted otorgue su consentimiento para donar sus muestras biológicas, o las del sujeto al que representa, al Biobanco indicado, establecimiento público, sin ánimo de lucro, dependiente de la Consejería de Salud/del Servicio Andaluz de Salud, que acoge colecciones de muestras biológicas concebidas con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, donde serán conservadas hasta que se agoten por su uso, salvo que usted solicitara su eliminación. Las muestras biológicas son un excelente elemento para la investigación de enfermedades. A través de dichas investigaciones se podrán obtener datos que permitirán mejorar el conocimiento sobre la aparición, desarrollo y tratamiento de multitud de enfermedades.

Esta hoja de información puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, pídale al profesional sanitario que le explique la información que no comprenda. Tómese el tiempo necesario para decidir si quiere o no donar su muestra biológica y consulte a personas de su confianza si lo desea. Para consultas que desee plantear posteriormente, podrá dirigirse al Biobanco o a la dirección de correo electrónico: biobanco.hrs.sspa@juntadeandalucia.es.

Las muestras biológicas donadas y sus datos clínicos asociados se utilizarán de conformidad con lo establecido en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (en adelante Ley de Investigación biomédica).

Es posible que la información obtenida de las investigaciones en las que se utilicen sus muestras no le genere un beneficio directo, pero habrá contribuido al avance de la medicina y del conocimiento de diversas enfermedades, lo que supondrá, sin duda, un beneficio para la sociedad.

La donación es voluntaria y altruista, por lo que usted no tendrá derecho alguno sobre los resultados que pudieran derivarse de las investigaciones que se lleven a cabo con dichas muestras, de conformidad con la normativa vigente. Su decisión de donar o no, no afectará negativamente a su asistencia sanitaria.

En el apartado dedicado al consentimiento, podrá decidir si quiere que sus muestras se conserven de forma codificada (en cuyo caso se identifican con un código que protege su identidad) o anonimizada (eliminándose de forma irreversible toda vinculación con su identidad).



Sus muestras y los datos asociados a las mismas sólo se cederán a terceros que las utilicen en investigación biomédica de manera anónima o disociada. Si, por la naturaleza del proyecto de investigación en el que se utilizara su muestra se necesitaran datos clínicos adicionales, el Biobanco coordinaría la obtención de los mismos, siempre que la muestra no hubiera sido anonimizada.

1. LO QUE USTED DEBE SABER:

1.1. Obtención de las muestras

Las muestras serán obtenidas durante el procedimiento médico-quirúrgico al que va a someterse o se ha sometido durante su proceso asistencial, o a través de un procedimiento expreso para obtenerla, según lo indicado en el apartado sobre consentimiento.

En el caso de que usted done las muestras obtenidas durante un procedimiento médico-quirúrgico asistencial, no existe ningún inconveniente adicional derivado de la donación de las mismas.

Si, por el contrario, las muestras fueran extraídas expresamente para la donación para investigación biomédica podrían existir inconvenientes vinculados con la obtención de las mismas, de las que será convenientemente informado en la hoja de información del procedimiento correspondiente.

1.2. Utilización de las muestras

Usted autoriza a que las muestras donadas sean utilizadas en investigación biomédica, pudiendo establecer restricciones a su utilización.

Las muestras sólo podrán ser utilizadas en proyectos de investigación científicamente avalados, que cumplan las exigencias legales y los principios éticos que rigen la investigación en salud y que sean autorizados por los órganos competentes, de conformidad con lo establecido en la normativa vigente.

Cuando, por razones de salud, usted o su familia lo necesiten, podrán hacer uso de las muestras, siempre que no se hayan agotado o eliminado y no se encuentren anonimizadas.

1.3. Información relacionada con las muestras

Si lo solicita, el Biobanco le facilitará la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras donadas, si éstas no hubieran sido anonimizadas.



Hospital Universitario Reina Sofía

Avenida de Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba

Al donar sus muestras al Biobanco, en este momento puede no saberse el lugar de realización de los análisis. El Biobanco mantiene un registro detallado del lugar de realización de los análisis realizados.

La información que se obtenga puede tener implicaciones para sus familiares, por lo que debe transmitirles dicha información.

1.4. Posibilidad de ponerse nuevamente en contacto

Puede que sea necesario ponerse en contacto nuevamente con usted, con el fin de recabar datos o muestras adicionales, o proporcionarle la información relevante para su salud, salvo que haya solicitado que las muestras sean anonimizadas.

1.5. Protección de datos y confidencialidad de la información

La información proporcionada en este apartado será aplicable siempre que sus muestras no se encuentren anonimizadas.

Los datos personales recabados serán confidenciales y tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo, y la Ley de Investigación biomédica.

Sus datos de carácter personal serán incorporados a un fichero automatizado, debidamente inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos, cuya titularidad corresponde al Servicio Andaluz de Salud. Sólo los responsables del Biobanco podrán identificar a quién corresponde cada muestra o dato, si no está anonimizada.

Podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos personales, reconocidos en la citada Ley Orgánica 15/1999, con las limitaciones establecidas en dicha Ley. Para ello, deberá dirigirse a la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud, Avenida de la Constitución, núm. 18, de Sevilla.

1.6. Derecho de revocación del consentimiento

Salvo que sus muestras se encuentren anonimizadas, podrá revocar o retirar, en cualquier momento, el consentimiento prestado. Para ello, deberá dirigirse al Biobanco, pudiendo solicitar la eliminación o la anonimización de las muestras.

Los efectos de la revocación no se extenderán a los resultados de las investigaciones llevadas a cabo con anterioridad.



1.7. Información relativa a análisis genéticos

Salvo que usted manifieste lo contrario en el apartado dedicado al consentimiento, se podrán realizar análisis genéticos.

Excepto si sus muestras son anonimadas, tiene derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas, así como de la información relativa a su salud derivada de dichos análisis, según los términos en que exprese su voluntad en el apartado correspondiente.

Si no desea recibir dicha información y ésta fuera necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar o a un representante. La comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para evitar tal perjuicio.

1.8. Otras consideraciones

Una vez informado/a de los aspectos relacionados anteriormente en este documento, si decide donar dichas muestras deberá firmar el consentimiento informado para la donación.



Hospital Universitario Reina Sofía
Avenida de Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS
AL BIOBANCO**

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último, sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del/de la Donante:

.....

DNI / NIE: NUHSA:

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

.....

DNI / NIE:

**PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O
CONSENTIMIENTO:**

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas al Biobanco:

<u>Apellidos y nombre</u>	<u>Fecha</u>	<u>Firma</u>
.....		
.....		
.....		

CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña declaro bajo mi responsabilidad que he leído y comprendido el Formulario de Información, del que se me ha entregado un ejemplar.

He recibido suficiente información sobre la donación de muestras biológicas de

.....

al Biobanco y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Dichas muestras son:

Excedentes del procedimiento médico-quirúrgico asistencial al que va a someterse o se ha sometido

.....

.....

Tomadas mediante el procedimiento expreso:

.....

.....



Asimismo, consiento el tratamiento de los datos clínicos asociados a las muestras.

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratados de forma:

- Codificada (serán identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo), o
- Anonimizada (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo establecer restricciones respecto al uso de las muestras, para que no sean utilizadas en:

.....

.....

.....

Autorizo que se pueda contactar conmigo posteriormente: SI NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:

Autorizo recibir información sobre datos genéticos y datos relevantes para mi salud (si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

Marque lo que proceda: SI NO

Sé que puedo revocar, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En, a de de

EL/LA DONANTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

(sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:



Hospital Universitario Reina Sofía

Avenida de Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO PARA USO DE MUESTRAS DONADAS

Yo, D./Dña.

revoco el consentimiento informado otorgado en el documento

.....

..... (especificar fecha aproximada y/o procedimiento).

Solicito:

La eliminación de las muestras donadas

La anonimización de las mismas

Otras consideraciones:

.....
.....
.....
.....
.....
.....

En, a de de

EL/LA DONANTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

(sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:

9.7 CONTRATO ECONÓMICO PARA LA REALIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO CON MEDICAMENTOS



CONTRATO ECONÓMICO PARA LA REALIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO CON MEDICAMENTOS (art. 30 del Real Decreto 223/2004)

En Córdoba a 23 de Diciembre de 2011

Datos del **centro** en donde se va a realizar el ensayo: **CIF B-9150013**

Denominación del centro Hospital Universitario Reina Sofia	Domicilio Avenida Menéndez Pidal, s/n	Municipio Córdoba
D. José Manuel Aranda Lara	DNI 28.545.971-G	En concepto de Director Gerente

Datos de la **entidad gestora** del centro: **CIF G-14825277**

Denominación de la entidad Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba	Domicilio Avenida Menéndez Pidal, s/n	Municipio Córdoba
D. José Miguel Guzmán de Damas	DNI 4.457.937-B	En concepto de Gerente

Datos del **promotor**:

Denominación del promotor Dr. Sebastián Rufián Peña	Domicilio H.U. Reina Sofia. Servicio de Cirugía	Municipio Avda. Menéndez Pidal, s/n 14.004-Córdoba
D.	DNI 30.414.703-D	En concepto de Promotor

Las partes comparecientes

DECLARAN

Que reúnen las condiciones necesarias para celebrar el presente contrato y

MANIFIESTAN

PRIMERO El Dr. Sebastián Rufián Peña, actúa como promotor de un ensayo clínico con medicamentos para su realización en el Hospital Universitario Reina Sofia, de Córdoba, conforme a lo dispuesto en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y Decreto 232/2002, de 17 de septiembre, por el que se regulan los órganos de ética e investigación sanitarias y los de ensayos clínicos en Andalucía, cuyos datos son:

- **Título:** "Papel de la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria con paclitaxel en el tratamiento quirúrgico radical de la carcinomatosis peritoneal de origen ovárico: hipertermia versus normotermia"
- **Código de protocolo del promotor:** PI 0678 – 10 Número EudraCT: 2011-004373-89
- **Investigador/a principal:** Dr. Sebastián Rufián Peña, con DNI nº 30.414.703-D
- **Colaboradores/as:**
 - Fco Cristóbal Muñoz Casares, con DNI nº24217263-B
 - Álvaro Arjona Sánchez, con DNI nº 30953385p
 - Mª Jesús Rubio Pérez, con DNI nº 30477640-H.
 - Carlos León Salinas, con DNI nº 30964119R
 - Ángela Casado Adam, con DNI nº30954838-N
 - Juan Torres Meler, con DNI nº25973233T
 - Rosa Ortega Lara, con DNI nº30457411-Y
 - José Luis Medina Almansa, con DNI nº 74998708

1

Hospital Universitario Reina Sofia
Edif. Consultas Externas, Pfta. -1
Avda. Menéndez Pidal s/n
14004 Córdoba - SPAIN

t + 34 957 01 29 11
+ 34 957 01 29 14
f + 34 957 73 61 49

info@fibico.es
www.fibico.es

- M^a Carmen Muñoz Villanueva, con DNI nº 30468341-B

- **Monitor/a:** Dña. Isabel Ruiz Sánchez con DNI nº 75.115.723-T

El ensayo se realizará conforme al contenido del protocolo aprobado por el órgano competente del Ministerio de Sanidad y Consumo.

El ensayo clínico ha sido evaluado favorablemente en Andalucía por el CEI de Córdoba. Ref. 1850

SEGUNDO: El ensayo prevé incluir en este centro, según el protocolo a 32 pacientes y tiene como fecha prevista de finalización el 31 de Diciembre de 2013.

TERCERO: De conformidad con lo establecido en el artículo 35 f) del mencionado Real Decreto 223/2004, el promotor suministrará gratuitamente el medicamento en investigación, los medicamentos en comparación, placebos, imprescindibles para la ejecución del ensayo clínico objeto del presente contrato.

Excepcionalmente se podrá acordar con el centro otras formas de suministro.

CUARTO: Conforme a lo establecido en el art. 26 del Real Decreto 223/2004, la autorización del ensayo clínico se suspenderá o revocará, de oficio o a petición justificada del promotor, mediante resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los siguientes supuestos:

- a. Si se viola la Ley.
- b. Si se alteran las condiciones de su autorización.
- c. Si no se cumplen los principios éticos recogidos en el artículo 60 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- d. Para proteger a los sujetos del ensayo.
- e. En defensa de la salud pública.

La autoridad sanitaria de la Comunidad Autónoma, por propia iniciativa o a propuesta del comité de ensayos clínicos correspondiente, podrá resolver la suspensión cautelar del ensayo clínico en los casos previstos anteriormente, y lo notificará de inmediato a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la cual, conforme a lo establecido en el apartado 2 del art. 26 del Real Decreto 223/2004, resolverá la suspensión o revocación de la autorización del ensayo o, en su caso, el levantamiento de la medida cautelar.

QUINTO: El presente contrato está sujeto a seguro o garantía financiera.

En caso de estar sujeto, tiene vigencia lo siguiente:

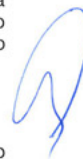
El promotor de este ensayo como responsable de la contratación del seguro o de la garantía financiera que cubre las responsabilidades del promotor, investigador/a, colaboradores/as y del centro en el que se lleva a cabo el ensayo clínico, en los términos del art. 8 del Real Decreto 223/2004, ha suscrito dicho seguro o garantía financiera lo que se acredita mediante certificación actualizada de su vigencia que se adjunta como anexo al presente contrato.

- Entidad aseguradora / Garantía HDI Hannover Internacional (España) Seguros y Reaseguros S.A.

- Número de póliza / Tipo y documento de garantía 130/001/007707.

SEXTO: Conforme a lo establecido en el artículo 38.1 del Real Decreto 223/2004, el promotor está obligado a publicar los resultados tanto positivos como negativos del ensayo.

SÉPTIMO: Toda la documentación e información relativa al ensayo clínico será tratada con arreglo a lo establecido en la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y normas de desarrollo. El acceso a la documentación clínica de los pacientes participantes en el ensayo se



realizará según lo establecido en la ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y normas de desarrollo.

El promotor y el centro garantizarán el anonimato de los pacientes sometidos al ensayo y la protección de su identidad frente a terceros no autorizados. En ningún caso se revelará el nombre de los pacientes participantes si se utiliza material de su historial clínico en publicaciones consecuencia de este ensayo.

Y por tanto acuerdan formalizarlo con arreglo a las siguientes

CLÁUSULAS

PRIMERA: El presente contrato tiene por objeto la realización del ensayo clínico, referenciado en el MANIFIESTO PRIMERO de acuerdo con las estipulaciones del presente contrato.

Si por cualquier circunstancia se produjera un cambio en la persona del/la investigador/a principal, colaboradores/as, monitor/a, promotor o de la empresa que, en su caso, pudiera estar encargada de la ejecución y gestión del mismo, esta circunstancia se comunicará formal y fehacientemente a los órganos competentes, así como al centro y a la entidad que actúe en su nombre y representación, no siendo necesaria la formalización de cláusula o documento adicional al presente contrato.

SEGUNDA: La eficacia del presente contrato queda supeditada a la obtención de la autorización de la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios y del dictamen favorable del Comité de Referencia CEIC de Córdoba.

TERCERA: Cualquier variación en el número de pacientes participantes y/o fecha de finalización conllevará, en su caso, las consiguientes repercusiones económicas. Esta circunstancia se comunicará formal y fehacientemente a los órganos competentes, así como al centro y a la entidad gestora, no siendo necesaria la formalización de cláusula o documento adicional al presente contrato.

CUARTA: Los medicamentos serán entregados en el área de farmacia del centro, que se responsabilizará de su distribución, conservación y dispensación ciñéndose a lo establecido en el protocolo, así como a devolver al promotor las muestras no utilizadas en el ensayo.

QUINTA:- En compensación por la realización del ensayo clínico, el promotor abonará, conforme al desglose que se detalla a continuación, la cantidad de cero euros (0 €), más el IVA aplicable, correspondiente al presupuesto del mismo y cuyo detalle figura en la memoria económica que, como anexo, se adjunta al presente contrato, formando parte inescindible del mismo:

1. Por **gestión administrativa:** cero euros (0 €).
2. Por **costes indirectos** resultado de la aplicación por el centro del coste de la ejecución del ensayo: cero euros (0 €) por cada paciente reclutado, lo que supone un total de cero euros (0 €), correspondiente a la totalidad de los pacientes que se prevé incluir en el ensayo clínico.
3. Por **costes directos extraordinarios:** cero euros (0 €), considerando como tales, aquellos gastos que no se hubieran producido de no haber participado el paciente en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compras de equipos o compensaciones a pacientes.
4. Por **compensación al equipo investigador y fomento de la I+D+I:** cero euros (0 €) por paciente evaluable reclutado que finalice el estudio según el protocolo, lo que supone un total de cero euros (0 €), correspondiente a la totalidad de los pacientes que se prevé incluir en el ensayo clínico. La

compensación correspondiente a pacientes que no completen el estudio se detalla en la memoria económica anexa al contrato.

SEXTA: Las cantidades reseñadas en la estipulación precedente serán satisfechas por el promotor en los siguientes pagos:

1. El importe total de la **gestión administrativa** se abonará a la firma del presente contrato y con anterioridad al inicio del ensayo clínico, sin que en ningún caso sea susceptible de devolución.
2. El importe de los **costes indirectos** correspondientes al centro:
 - 25% a la firma del presente contrato y con anterioridad al inicio del ensayo clínico, siendo susceptibles de devolución las cantidades correspondientes a actividades no realizadas.
 - El 75% restante se hará efectivo en coincidencia con los pagos a realizar por el concepto de compensación al equipo investigador y fomento de la I+D+I. A tales efectos, el promotor comunicará formalmente a la entidad responsable de la gestión del presente contrato sobre la evolución del estudio, el número de pacientes que se vayan reclutando y, por tanto, las cantidades a facturar. La información suministrada por el promotor habrá de coincidir con el calendario de ejecución del ensayo clínico que figura en la memoria económica adjunta como anexo al presente contrato.
3. El importe de los **costes directos** extraordinarios, conforme al calendario de ejecución del ensayo clínico que figura en la memoria económica que se adjunta como anexo al presente contrato.
4. El importe de la **compensación al equipo investigador y fomento de la I+D+I**, se realizará conforme al calendario de ejecución del ensayo clínico que figura en la memoria económica que se adjunta como anexo al presente contrato. A tales efectos, el promotor comunicará formalmente a la entidad responsable de la gestión del presente contrato sobre la evolución del estudio, el número de pacientes que se vayan reclutando y, por tanto, las cantidades a facturar. La información suministrada por el promotor habrá de coincidir con el precitado calendario de ejecución del ensayo clínico.

Los pagos reseñados en los apartados precedentes se realizarán, previa emisión de las correspondientes facturas, mediante transferencia a la cuenta nº 2106.0134.58.1102000185 cuyo titular es la Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba.

SÉPTIMA: El promotor suministrará o abonará en concepto de costes directos, en cuyo caso lo incluirá en la memoria económica, el material sanitario, aparatos, dispositivos y cualesquiera otros elementos imprescindibles para la administración del medicamento o ejecución del ensayo clínico y cuyo uso no esté contemplado en la práctica clínica habitual.

OCTAVA: La suspensión y revocación del ensayo comportará la resolución del presente contrato, quedando el promotor obligado a abonar las cantidades correspondientes al trabajo realizado, de conformidad con el desglose previsto en la memoria económica.

NOVENA: El contrato se podrá resolver antes de la finalización del ensayo en los siguientes supuestos:

- Fuerza mayor.
- Mutuo acuerdo entre las partes.
- Incumplimiento de las obligaciones establecidas en este contrato.
- Imposibilidad de incluir un mínimo de pacientes que permita la valoración final del ensayo.
- De forma excepcional, cuando por causa sobrevenida imputable al ensayo clínico se acredite un deterioro relevante en la actividad asistencial del servicio/unidad.

En caso de terminación anticipada, se atenderá a lo establecido en el artículo 27.2 del Real Decreto

223/2004. En todo caso, el promotor abonará la cantidad proporcional del ensayo realizado.

DÉCIMA: El/la monitor/a podrá, en cada visita que realice al centro, acceder a la documentación clínica pertinente de los pacientes incluidos en el ensayo, bajo la supervisión del/la investigador/a y a los solos efectos de comprobar los datos aportados por éste en lo referente al cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse que se haya obtenido el consentimiento informado de todos los pacientes antes de su inclusión en el ensayo.

El centro permitirá a un/a auditor/a externo/a designado por el promotor, previa solicitud de éste, inspeccionar sus registros del ensayo así como los datos de fuentes asociadas al ensayo clínico, a los solos efectos de verificar la fiabilidad de los datos recogidos en el mismo.

El régimen de derechos y obligaciones entre promotor e investigador/a y colaboradores/as figurará, en su caso, en un acuerdo distinto de este contrato.

UNDÉCIMA: Los derechos de propiedad intelectual e industrial que pudieran derivarse de la evaluación experimental objeto del presente contrato, pertenecerán al promotor, sin perjuicio de los derechos que la ley concede a los/as investigadores/as.

Cuando dichos datos, resultados, descubrimientos, invenciones, métodos e información se presenten en reuniones científicas o se publiquen en revistas profesionales se hará mención del Hospital Universitario Reina Sofía como centro en el que se ha realizado el ensayo y los fondos que lo han hecho posible.

DUODÉCIMA: El centro o entidad gestora, remitirá copia del contrato firmado al Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de Andalucía.

DÉCIMOTERCERA: En lo no previsto en este contrato se estará a lo dispuesto en los preceptos pertinentes de derecho común.

DÉCIMOCUARTA: Los litigios que pudieran derivarse del presente contrato se entenderán siempre sometidos a la jurisdicción de los Tribunales y Juzgados de Córdoba con sumisión expresa de ambas partes a este fuero y con renuncia a cualquier otro que pudiera corresponderles.

Para la debida constancia de todo lo acordado, se firma este contrato por triplicado y a un solo efecto, en el lugar y fecha indicados al comienzo.

**Por la entidad gestora
del centro**



Fdo.: José Miguel Guzmán de Damas

Por el centro



Fdo.: José Manuel Aranda Lara

El promotor



Fdo.: Sebastián Rufián Peña

MEMORIA ECONÓMICA DEL ENSAYO CLÍNICO						
CENTRO : Hospital Universitario Reina Sofía						
ENTIDAD GESTORA: Fundación para la Investigación Biomédica de Córdoba (FIBICO)						
PROMOTOR : Dr. Sebastián Ruffán Peña						
REPRESENTANTE DEL PROMOTOR :						
INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Sebastián Ruffán Peña						
UNIDAD GESTIÓN CLÍNICA/SERVICIO: Cirugía General y Digestivo						
CODIGO DE PROTOCOLO PROMOTOR N°:		PI 0678 - 10	N° sujetos previstos:	32		
NUMERO EUDRACT:		2011-004373-89				
CONCEPTO	N° UNIDADES	GASTO UNITARIO	SUBTOTAL	IVA	TOTAL	
I. GESTIÓN ADMINISTRATIVA						
0,00 0,00 0,00						
II. COSTES INDIRECTOS (30% del total, excluido I y III)						
0,00 0,00 0,00						
III.1 COSTES DIRECTOS EXTRAORDINARIOS DEL CENTRO						
<i>(n° pruebas x n° sujetos)</i>						
0,00 0,00 0,00						
A. Análisis y exploraciones complementarias						
0,00 0,00 0,00						
B. Estancias hospitalarias						
0,00 0,00 0,00						
C. Consultas						
0,00 0,00 0,00						
D. Compra de aparatos y equipos						
0,00 0,00 0,00						
E. Otros (detallar a continuación)						
0,00 0,00 0,00						
III.2 COSTES DIRECTOS EXTRAORDINARIOS OCASIONADOS A PACIENTES						
<i>N° SUJETOS IMPORTE/SUJETO (€)</i>						
0,00 0,00 0,00						
A. Reintegro pas gastos extraordinarios						
0,00 0,00 0,00						
B. Pérdidas de productividad						
0,00 0,00 0,00						
C. Otros (detallar a continuación)						
<i>Gastos justificados de desplazamiento</i>						
0,00 0,00 0,00						
D. Compensaciones a pacientes						
0,00 0,00 0,00						
IV. COMPENSACIÓN EQUIPO INVESTIGADOR (35% del total, excluido I y III)						
<i>N° SUJETOS IMPORTE/SUJETO (€)</i>						
0,00 0,00 0,00						
A. Compensación investigador principal						
<i>El Investigador principal será quien designe las cantidades a percibir por cada uno de los miembros del equipo investigador o colaboradores</i>						
0 0,00 0,00						
B. Compensación investigadores colaboradores						
0 0,00 0,00						
0 0,00 0,00						
0 0,00 0,00						
C. Compensación otro personal						
0 0,00 0,00						
0 0,00 0,00						
V. FOMENTO I+D+I(35% del total, excluido I y III)						
0,00 0,00 0,00						
TOTAL ENSAYO CLÍNICO			0,00	0,00	0,00	
<p>El promotor y la entidad gestora declaran ser ciertos los datos consignados en este documento, acreditando que se han hecho constar todos los gastos extraordinarios provocados como consecuencia del ensayo clínico y a todas las personas que van a colaborar en su realización y se hacen responsables de la valoración de los mismos.</p> <p>Esta Memoria Económica se ha cumplimentado de acuerdo con lo estipulado en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero del Ministerio de Sanidad y Consumo, la Resolución de 23 de mayo de 2006 de la Secretaría General de Calidad y Modernización de la Consejería de Sanidad, y la Instrucción N° 1/2006 de 31 de octubre de 2006 de la Secretaría General de Calidad y Modernización de la Consejería de Salud.</p> <p>EN ANEXO SE RECOGE CALENDARIO DE EJECUCIÓN DEL ENSAYO</p> <p>En Córdoba, a 23 de Diciembre de 2011</p> <p>Por la entidad gestora del centro Por el centro El promotor</p> <p>Fdo.: José Miguel Guzmán de Damas Fdo.: José Manuel Aranda Lara Fdo.: Sebastián Ruffán Peña</p>						



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Hospital Universitario Reina Sofía

CAEC: 239/11 N° registro 1850

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. José Manuel Aranda Lara, Director Gerente del Hospital Universitario "Reina Sofía", de Córdoba y vista la autorización del Comité de Ética de la Investigación de Córdoba.

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor: Dr. Sebastián Rufián Peña, para que sea realizado en este Centro el ensayo clínico con medicamentos, con código de protocolo PI 0678-10, número de eudraCT 2011-004373-89, titulado: "Papel de la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria con paclitaxel en el tratamiento quirúrgico radical de la carcinomatosis peritoneal de origen ovárico: hipertermia versus normotermia"

Y que será realizado por el Dr. Sebastián Rufián Peña, del servicio de Cirugía General y Digestivo.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este Ensayo.

Que acepta la realización de dicho Ensayo en este Centro.

Lo que firma en Córdoba, a 23 de Diciembre de 2011

Fdo. José Manuel Aranda Lara

9.8 SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL DEL ESTUDIO

HDI

Seguros

CERTIFICADO

La Compañía HDI HANNOVER INTERNACIONAL (ESPAÑA) Seguros y Reaseguros, S.A., con domicilio en Madrid, C/ Luchana 23,

CERTIFICA:

Que esta Compañía de Seguros tiene contratada y en vigor una Póliza de Responsabilidad Civil, registrada con el número 139/001/007707 cuyo Tomador del Seguro es **Sebastian Rufian Peña** con domicilio en **Hospital Universitario "Reina Sofía** Avda. Menéndez Pidal, s/n. (14004) Córdoba.

Que la citada Póliza garantiza, en sus términos, la Responsabilidad Civil Legal del Promotor derivada del Ensayo Clínico abajo detallado, por los daños personales causados en los sujetos como consecuencia del Ensayo Clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de los mismos, de acuerdo con el art. 61 de la Ley 29/2006 de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, el cual prescribe la contratación obligatoria de la correspondiente cobertura de Seguro y con el art. 8 del Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, (B. O. E de 7 de Febrero de 2004), por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos y de acuerdo con las limitaciones expresamente pactadas en Póliza con el Tomador del Seguro. No obstante, la Póliza cumple con los requerimientos legales establecidos en la legislación española al día de su emisión.

Además de la Responsabilidad Civil Legal del promotor del ensayo clínico, queda amparada la Responsabilidad Civil Legal del Investigador y sus colaboradores, la del hospital o centro donde el ensayo se realice, así como la del titular del mismo.

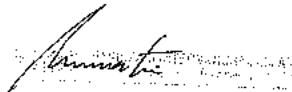
Título del ensayo:	PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA CON PACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RADICAL DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN OVÁRICO: HIPERTERMIA VERSUS NORMOTERMIA.
Código de protocolo:	
Centro:	Hospital Reina Sofía
Investigador Principal:	Dr. Sebastián Rufián Peña
Duración prevista del ensayo:	01.10.2011 -31.12.2013

Se amparan los siniestros ocurridos dentro del periodo de duración del ensayo o de los 36 meses siguientes a la finalización del mismo.

Límite máximo asegurado por año seguro	€ 3.000.000-
Sublímite por sujeto sometido a ensayo (aplicable sobre el sublímite anual):	€ 250.000-
Sublímite por daños materiales:	€ 30.000-

En caso de no ser aprobado el ensayo por los organismos competentes para ello, el presente Certificado carecerá de todo tipo de validez.

Y para que así conste, se emite el presente Certificado en Madrid, a 6 de Septiembre de 2011.

HDI HANNOVER INTERNACIONAL (ESPAÑA)
SEGUROS Y REASEGUROS, S.A.
Luchana, 23
28019 MADRID

Tel. 91 444 20 03
Fax 91 444 20 19
E-mail: hie@hdi.es

Banco Popular Español
Cta. Cie.: 0216 1083 01 060041206
IBAN: ES34 0216 1083 0106 0004 1206
SWIFT CODE: POHIESMM

