

Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

Eficacia y seguridad en el
tratamiento de la carcinomatosis
peritoneal del cáncer de ovario

Hyperthermic Intraperitoneal
Chemotherapy.

Efficacy and Safety in the Treatment of
Ovarian Cancer Peritoneal Carcinomatosis.
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas del Sistema Nacional de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

Eficacia y seguridad en el
tratamiento de la carcinomatosis
peritoneal del cáncer de ovario

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.

Efficacy and Safety in the Treatment
of Ovarian Cancer Peritoneal
Carcinomatosis. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Ubago Pérez, Ruth

Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Eficacia y seguridad en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal del cáncer de ovario. Ruth Ubago Pérez, Antonio Matas Hoces, Carmen Beltrán Calvo y Antonio Romero Tabares — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

138 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Agentes antineoplásicos / administración y dosis 2. Hipertermia inducida 3. Neoplasias ováricas / cirugía 4. Marcadores biológicos I. Matas Hoces, Antonio II. Baeltrán Calvo, Carmen III. Romero Tabares, Antonio. IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VI. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Ruth Ubago-Pérez, Antonio Matas-Hoces,
Carmen Beltrán-Calvo y Antonio Romero-Tabares.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Progreso y Salud de la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales
JUNTA DE ANDALUCÍA
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-15600-38-1

NIPO: 680-13-111-X

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

Eficacia y seguridad en el
tratamiento de la carcinomatosis
peritoneal del cáncer de ovario

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.

Efficacy and Safety in the Treatment
of Ovarian Cancer Peritoneal
Carcinomatosis. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Contribución de los autores

Ruth Ubago-Pérez. Agencia de evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Planificación del proyecto: búsqueda exploratoria de información y establecimiento de los antecedentes. Desarrollo del proyecto: planteamiento de la pregunta de investigación y metodología, selección de estudios, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos y síntesis de los resultados. Elaboración del informe: redacción de los resultados, discusión, conclusiones, revisión y aprobación del informe final.

Antonio Matas-Hoces. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Desarrollo del proyecto: selección de estudios y revisión de la extracción de datos. Elaboración del informe: revisión y aprobación del informe final.

Carmen Beltrán-Calvo. Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Planificación y coordinación del proyecto: conformación del equipo evaluador. Desarrollo del proyecto: planteamiento de la pregunta de investigación y metodología. Elaboración del informe: coordinación de la revisión externa, revisión y aprobación del informe final.

Antonio Romero-Tabares. Jefe del Servicio de Documentación e Información Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Desarrollo del proyecto: búsqueda bibliográfica y documentación. Elaboración del informe: aprobación del informe final.

Conflicto de Interés

Los autores y revisores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de la Dra. D^a M^a Angeles Martínez Maestre, médico, especialista en Ginecología y Obstetricia del hospital Virgen del Rocío y del Dr. D. Francisco Javier Padillo Ruiz, médico, especialista en Cirugía General y Digestivo y responsable de la UGC de Cirugía del hospital Virgen del Rocío.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo al eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	13
Abreviaturas	15
Resumen ejecutivo.....	17
Executive summary	23
Introducción	27
Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.....	27
Cáncer de ovario	30
Justificación.....	33
Objetivos	35
Material y Métodos	37
Búsqueda bibliográfica	37
Criterios de selección de la revisión sistemática	37
Selección, evaluación de la calidad y síntesis de la literatura	38
Resultados.....	41
Resultados de la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad.....	41
Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad.....	43
Discusión.....	95
Conclusiones.....	103
Referencias.....	105
Anexos.....	113
Anexo I. Estrategias de la búsqueda bibliográfica.....	113
Anexo II. Motivos de exclusión.....	119
Anexo IV. Estudios en desarrollo	131
Anexo V. Clasificación TNM y FIGO del cáncer de ovario	135
Anexo VI. Índice de cáncer peritoneal (ICP)	136
Anexo VII. Clasificación <i>Completeness cytoreductive score</i> (CCS)	136
Anexo VIII. Clasificación <i>Gynecologic Oncology Group</i> (GOG) (Hoskins <i>et al.</i> , 1994)	136
Anexo IX. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE)	137
Anexo X. Clasificación de complicaciones quirúrgicas según Dindo <i>et al.</i>	137
Anexo XII. <i>American Society of Anesthesiologists Physical Status</i>	138

Índice de tablas y figuras

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de revisiones sistemáticas.....	41
Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios primarios.....	42
Tabla 1. Principales características de los pacientes de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Chua <i>et al.</i>	46
Tabla 2. Protocolo y momento de empleo de HIPEC de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Chua <i>et al.</i>	47
Tabla 3. Resultados de supervivencia de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Chua <i>et al.</i>	48
Tabla 4. Resultados de toxicidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Chua <i>et al.</i>	50
Tabla 5. Estudio de Pavlov <i>et al.</i> , 2009.....	53
Tabla 6. Estudio de Di Giorgio <i>et al.</i> , 2008.....	54
Tabla 7. Estudio de Cotte <i>et al.</i> , 2007.....	55
Tabla 8. Estudio de Bae <i>et al.</i> , 2007.....	56
Tabla 9. Estudio de Rufian <i>et al.</i> , 2006.....	57
Tabla 10. Estudio de Reichman <i>et al.</i> , 2005.....	58
Tabla 11. Estudio de Gori <i>et al.</i> , 2005.....	59
Tabla 12. Estudio de Ryu <i>et al.</i> , 2004.....	60
Tabla 13. Estudio de Piso <i>et al.</i> , 2004.....	61
Tabla 14. Estudio de Zanon <i>et al.</i> , 2004.....	62
Tabla 15. Estudio de Deraco <i>et al.</i> , 2012.....	67
Tabla 16. Estudio de Bakrin <i>et al.</i> , 2012.....	68
Tabla 17. Estudio de Tentes <i>et al.</i> , 2012.....	69
Tabla 18. Estudio de Ceelen <i>et al.</i> , 2012.....	70
Tabla 19. Estudio de Ansaloni <i>et al.</i> , 2012.....	71
Tabla 20. Estudio de Fagotti <i>et al.</i> , 2012.....	72
Tabla 21. Estudio de Muñoz Casares <i>et al.</i> , 2011.....	73
Tabla 22. Estudio de Frenel <i>et al.</i> , 2011.....	74
Tabla 23. Estudio de Parson <i>et al.</i> , 2011.....	75
Tabla 24. Estudio de Deraco <i>et al.</i> , 2011.....	76
Tabla 25. Estudio de Cascales Campos <i>et al.</i> , 2011.....	77
Tabla 26. Estudio de Königsrainer <i>et al.</i> , 2011.....	78
Tabla 27. Estudio de Spiliotis <i>et al.</i> , 2011.....	79
Tabla 28. Estudio de Helm <i>et al.</i> , 2010.....	80
Tabla 29. Estudio de Pomel <i>et al.</i> , 2010.....	81

Tabla 30. Estudio de Kim <i>et al.</i> , 2010	82
Tabla 31. Estudio de Roviello <i>et al.</i> , 2010.....	83
Tabla 32. Estudio de Carrabin <i>et al.</i> , 2010	84
Tabla 33. Estudio de Muñoz Casares <i>et al.</i> , 2009	85
Tabla 34. Estudios de tratamiento primario CRS asociado a HIPEC	87
Tabla 35. Estudios de cirugía de intervalo asociada a HIPEC.....	88
Tabla 36. Estudios de tratamiento de consolidación tras respuesta completa.....	89
Tabla 37. Estudios de tratamiento secundario tras CRS primaria incompleta y respuesta parcial o enfermedad estable	90
Tabla 38. Estudios de tratamiento de rescate	92

Abreviaturas

AETSA: Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía

ASA: *American society of anesthesiologists*

Ca: Cáncer

COE: Cáncer de ovario epitelial

CCS: *Completeness of cytoreduction score*

CP: Carcinomatosis peritoneal

CRD: *Center for Reviews and Dissemination*

CRS: Cirugía citorreductora

EA: Evento adverso

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EMBASE: *Excerpta Medica Database*

EP: Enfermedad persistente

EPIC: *Early postoperative intraperitoneal chemotherapy*

GOG: *Gynecologic Oncology Group*

HR: *Hazard Ratio*

HIPEC: *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*

ITT: Intención de tratar

MEDLINE: *Medical literature analysis and retrieval system online*

NCI CTCAE: *National Cancer Institute, common terminology criteria for Adverse Events*

PCI: *Peritoneal cancer index*

PS: *Performance Status*

PSS: *Prior surgery score*

QR: Quimiorresistente

SCI: *Science Citation Index*

SG: Supervivencia global

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SLP: Supervivencia libre de progresión

Resumen ejecutivo

Introducción

En la carcinomatosis peritoneal se ha propuesto un tratamiento de intensificación terapéutico regional basado en una cirugía de carácter radical seguida de la aplicación inmediata de quimioterapia intraperitoneal asociada a hipertermia (HIPEC). El cáncer de ovario tiende a ser quimiosensible y a limitarse a la superficie de la cavidad peritoneal en gran parte de su evolución natural. Estas características lo convierten en un claro objetivo para la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica asociada a cirugía en pacientes con carcinomatosis peritoneal derivada del cáncer de ovario.

Metodología

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad se realizaron búsquedas exhaustivas de la literatura publicada en las principales bases de datos referenciales MEDLINE, EMBASE, CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), SCI (*Science Citation Index*) y *Cochrane Database of Systematic Reviews*, hasta el 4 de febrero de 2013. Los criterios de selección de la revisión sistemática fueron: estudios realizados en pacientes con carcinomatosis peritoneal derivada del cáncer de ovario, en tratamiento con HIPEC asociado a cirugía, en comparación con el tratamiento estándar (cirugía y/o quimioterapia intravenosa y/o quimioterapia intraperitoneal postoperatoria) o en ausencia de comparador, en los que se evaluó la eficacia (supervivencia global -SG- y supervivencia libre de progresión -SLP-), calidad de vida y seguridad derivada del tratamiento (mortalidad asociada al tratamiento y eventos adversos mayores quirúrgicos y sistémicos). Los diseños de los estudios a incluir fueron: informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), estudios de intervención no aleatorizados y estudios observacionales (casos y controles y series de casos). Se realizó una síntesis cualitativa de los resultados.

Resultados

En la revisión sistemática de eficacia y seguridad se incluyeron 20 documentos.

En primer lugar se localizó una revisión sistemática (Chua, *et al.*, 2009) que evaluó la eficacia y seguridad de HIPEC asociada a cirugía en pacientes con carcinomatosis peritoneal de cáncer de ovario. Los 19 estudios

incluidos en la revisión fueron estudios de intervención no aleatorizados y estudios observacionales. Posteriormente, y para su actualización, se localizaron 19 estudios primarios adicionales, publicados desde 2009 hasta 2012. Hubo cuatro estudios de intervención no aleatorizados, cuatro estudios de casos y controles y 11 estudios de series de casos.

En todos los estudios evaluados se empleó HIPEC como parte del tratamiento combinado junto con cirugía de citorreducción (CRS). La mayoría de ellos incluyeron pacientes con características heterogéneas; tratados para distintos momentos de la historia natural del cáncer de ovario, con quimiorresistencia documentada entre 0-62 %, criterio de citorreducción óptimo considerado entre 0 y 1 cm residual y porcentaje de pacientes citorreducidos óptimamente entre el 40 y 100 %.

El protocolo de HIPEC varió según el centro. El quimioterápico más empleado fue el cisplatino solo o en combinación. La temperatura mediana intraabdominal se encontró entre 38 y 48 °C. La mediana de la duración de la infusión osciló entre 30 y 120 minutos. En los estudios, HIPEC se empleó en distintos momentos de evolución del cáncer de ovario (tratamiento primario, cirugía de intervalo, tratamiento de consolidación, tratamiento secundario tras cirugía primaria incompleta y tratamiento de rescate para cáncer recurrente).

Se clasificaron los estudios en función de que se proporcionaron resultados diferenciados para los distintos momentos de la enfermedad en que se empleó HIPEC:

Ocho documentos (n=197) proporcionaron resultados del tratamiento primario con cirugía e HIPEC de pacientes con cáncer de ovario estadio III, principalmente. El nivel de evidencia correspondía a estudios fase II y series de casos. Los porcentajes de citorreducción óptima descritos se encontraron entre R0-1=40 % y CC0-1=90,9 %. La mediana de SG se localizó entre 27-41,7 meses y la mediana de SLP, entre 24,8-30 meses.

En cuatro documentos (n=63) se evaluaron pacientes con cáncer de ovario en estadio III, tratados con cirugía de intervalo e HIPEC tras quimioterapia neoadyuvante, sin resección previa. El nivel de evidencia correspondía a series de casos. Los porcentajes de citorreducción óptima descritos se encontraron entre CC0=64 % y R0=78 %. La mediana de SG, proveniente de un solo estudio, fue 68,6 meses (Helm *et al.*, 2010). La mediana de SLP varió entre 8,4 y 16,8 meses.

Tres estudios (n=60) proporcionaron resultados del tratamiento de consolidación con HIPEC en pacientes con cáncer de ovario estadio III, con respuesta completa tras cirugía y quimioterapia adyuvante. Dos de los estudios eran comparativos (casos y controles; Kim *et al.*, 2010 y Gori *et al.*, 2005) en los que se evaluaron como casos pacientes tras laparotomía

second look negativa a los que se administró HIPEC y, como controles, pacientes sin posterior tratamiento. Únicamente hubo diferencias estadísticamente significativas para SG y SLP entre grupos en el estudio con diseño retrospectivo (Kim *et al.*, 2010) (tasa de SG a los 5 años: 84,2 % vs. 41,7 %, y tasa SLP a los 5 años: 63,2 % vs. 29,2 %, para casos y controles, respectivamente).

Seis documentos (n=198) mostraban los resultados de pacientes con cáncer de ovario estadio III que se sometieron a CRS e HIPEC secundarios tras cirugía primaria incompleta y quimioterapia, con respuesta parcial o enfermedad estable. Dos de los estudios eran comparativos, de casos y controles, ambos con diseño retrospectivo (Bae *et al.*, 2007 y Ruy *et al.*, 2004). El grado de citorreducción óptima (R0-1) conseguida para los pacientes fue, en todos los grupos, superior al 60 %. En ambos estudios se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG y SLP para los grupos tratados con HIPEC con respecto a los grupos control (tasa de SG a los 5 años: 66,1 % vs. 32,8 %, estudio Bae *et al.*, y 53,8 % vs. 33,3 %, estudio Ruy *et al.*, para casos y controles, respectivamente).

Dieciocho documentos (n=671) describieron el tratamiento de rescate con cirugía e HIPEC de pacientes con cáncer de ovario estadio III, para la enfermedad recurrente tras respuesta inicial completa. Tres de los estudios eran comparativos, de casos y controles (Fagotti *et al.*, 2012, Spiliotis *et al.*, 2011 y Muñoz *et al.*, 2009). El grado de citorreducción óptima conseguida para los pacientes fue, en todos los grupos, superior al 65 %. No se documentaron pacientes quimiorresistentes. En los tres estudios se observaron diferencias estadísticamente significativas para SG a favor de los grupos de tratamiento con HIPEC (tasa de SG a los 5 años: 68,4% vs. 42,7 %, estudio Fagotti *et al.*, 57 % vs. 17 %, estudio Muñoz *et al.*, y tasa SG a los 3 años: 50 % vs. 18 %, estudio Spiliotis *et al.*, para casos y controles, respectivamente).

No se localizaron resultados relativos a la calidad de vida de los pacientes tratados.

Para la totalidad de los estudios incluidos, la tasa de mortalidad asociada al tratamiento varió entre 0-11 %. La morbilidad grado III-IV, entre 0-55,6 %. Las complicaciones postoperatorias más comunes incluyeron íleo paralítico, fuga de la anastomosis, fístulas, sangrado, infección de la herida, efusión pleural y neumonía, y la toxicidad sistémica descrita fue anemia, neutropenia, trombocitopenia, hipokalemia y fracaso renal. En los estudios comparativos de casos y controles, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la morbilidad postoperatoria, entre los pacientes tratados con cirugía asociada HIPEC y los pacientes sin HIPEC, en tres de los cuatro estudios en los que se indicaron estos resultados.

Conclusiones

- El nivel de evidencia científica sobre el tratamiento con HIPEC en pacientes con carcinomatosis peritoneal del cáncer de ovario es moderado si bien la producción científica es cuantiosa. Los estudios primarios localizados son series de casos, estudios de intervención no aleatorizados y estudios de casos y controles.
- Se observa heterogeneidad entre los estudios localizados en relación al momento evolutivo de la historia de la enfermedad evaluado: tratamiento primario, tratamiento de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante, tratamiento de consolidación, tratamiento secundario tras cirugía primaria incompleta y tratamiento del cáncer recurrente (para primera o posteriores recurrencias, pacientes con distinta intensidad en su recaída, pacientes con enfermedad quimiorresistente y quimiosensible).
- También hay heterogeneidad en los estudios en relación a la definición de citorreducción óptima considerada, el porcentaje de pacientes en el que se consigue, en la técnica de HIPEC empleada y, por lo tanto, en los resultados de eficacia globales descritos.
- Los resultados obtenidos tras analizar los estudios según el momento de la enfermedad en el que se emplea la técnica, sugieren que hay mayor evidencia sobre el potencial beneficio de HIPEC asociado a CRS en el tratamiento de la enfermedad recurrente (principalmente en pacientes quimiosensibles, con citorreducción óptima previa a HIPEC), en base al mayor número de pacientes evaluadas y a la existencia de estudios comparativos (aunque de bajo nivel de evidencia y calidad moderada) con resultados en la misma dirección, a favor del grupo tratado con cirugía e HIPEC en relación al tratamiento sólo con cirugía.
- La morbilidad de la técnica se relaciona principalmente con complicaciones quirúrgicas (íleo paralítico, fuga de la anastomosis, sangrado, infección de la herida, efusión pleural, neumonía y fístulas). En los estudios en los que se recoge la morbilidad o toxicidad sistémica los eventos mayoritariamente descritos son: anemia, neutropenia, trombocitopenia, fracaso renal e hipokalemia.
- Se han localizado ensayos clínicos aleatorizados en desarrollo que ayudarán a establecer el papel de HIPEC en el tratamiento de pacientes en recaída sensibles a platino (CHIPOR, NCT01767675, HORSE), tras quimioterapia neoadyuvante (OVHIPEC y CHORINE), y pacientes tratadas tras cirugía primaria incompleta (OVHIPEC).

- Hasta la fecha no se han localizado ensayos clínicos aleatorizados finalizados que evalúen el tratamiento de pacientes con carcinomatosis peritoneal derivada del cáncer de ovario, tratadas con cirugía asociada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, con respecto a otras alternativas terapéuticas.
- Actualmente no se pueden extraer conclusiones sólidas sobre la eficacia y seguridad de la cirugía de citorreducción con HIPEC para el tratamiento de CP de origen ovárico.

Executive summary

Introduction

A local intensification therapy based on radical surgery followed by the immediate administration of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has been proposed for the treatment of peritoneal carcinomatosis. Ovarian cancer tends to be chemosensitive and to spread on the peritoneal surfaces of the abdomen during its natural history. Given its characteristics, ovarian cancer is a clear target of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Objectives

Assessing the efficacy and safety of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combination with surgery in patients with ovarian cancer-derived peritoneal carcinomatosis.

Methods

To meet the efficacy and safety criteria established, a thorough search of all relevant studies published was performed on the reference databases MEDLINE, EMBASE, CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), SCI (*Science Citation Index*) and *Cochrane Database of Systematic Reviews* until February 4, 2013. Inclusion criteria were: studies performed on patients with ovarian cancer-derived peritoneal carcinomatosis on HIPEC treatment in combination with surgery, as compared to the standard treatment (surgery and/or IV chemotherapy and/or post-operative intraperitoneal chemotherapy) or in the absence of a comparator. We included studies assessing the efficacy (overall survival (OS) and disease-free survival (DFS)), quality of life and treatment-derived safety (treatment-associated mortality rates and major surgical and systemic adverse events). The study designs included were: health technology assessment reports, meta-analyses, randomized trials, non-randomized intervention studies and observational studies (case-control, and case series studies). A qualitative synthesis of results was performed.

Results

A total of 20 studies were included in the systematic efficacy and safety review.

Initially, we identified a systematic review (Chua *et al.*, 2009) assessing the efficacy and safety of HIPEC in combination with surgery in patients with ovarian-derived peritoneal carcinomatosis. The 19 studies included in the review were non-randomized studies and observational

studies. Next, for updating purposes, 19 additional primary studies published between 2009 and 2012 were identified. Four were non-randomized intervention studies, another four were case-control studies and 11 were case series studies.

In all studies HIPEC was used in combination with cytoreductive surgery. Most studies included patients with heterogeneous characteristics: patients were treated at different stages of ovarian cancer, with documented chemoresistance in 0-62 % of patients, with cut-off values of optimal residual disease of 0-1cm, and with a proportion of patients undergoing cytoreductive surgery between 40 and 100 %.

The HIPEC protocol was not homogeneous. The most commonly used chemotherapeutic agent was cisplatin alone or in combination. The median of intraabdominal temperature ranged from 38 to 48 °C. The median of the duration of infusion ranged from 30 to 120 minutes. In the studies, HIPEC was administered at different stages of the natural history of ovarian cancer (primary treatment, interval surgery, consolidation treatment, secondary treatment following incomplete primary surgery and salvage treatment for recurrent tumor).

The studies were classified according to their providing differentiated outcomes for the different stages of the disease where HIPEC was administered:

Eight studies (n=197) provided the outcomes for primary treatment including surgery + HIPEC mainly in patients with stage III ovarian cancer. The evidence level was phase II studies and case series studies. Optimal cytorreduction results ranged from R0-1=40 % and CC0-1=90.9 %. The median OS ranged between 27 and 41.7 months

Four studies (n=63) included patients with stage III ovarian cancer treated with interval surgery + HIPEC following neoadjuvant chemotherapy with no previous resection. The level of evidence was case series. Optimal cytorreduction results ranged from CC0=64 % and R0=78 %. The median OS, provided only in a study, was 68.6 months (Helm *et al.*, 2010). The median DFS ranged from 8.4 and 16.8 months.

Three studies (n=60) provided the results for consolidation treatment including surgery + HIPEC in patients with stage III ovarian cancer, with complete response after surgery and adjuvant chemotherapy. Two studies were comparative (case-control: Kim *et al.*, 2010 and Gori *et al.*, 2005). The cases were patients receiving HIPEC after negative second look laparotomy, while controls were patients receiving no HIPEC. Statistically significant differences in OS and DFS were only reported in the retrospective study (Kim *et al.*, 2010) (OS at five years: 84.2 % vs. 41.7 %, and DFS at five years: 63.2 % vs. 29.2 %, for case and controls, respectively).

Six studies (n=198) provided outcomes for patients with stage III ovarian cancer receiving cytoreduction surgery and secondary HIPEC after incomplete primary surgery and chemotherapy, with partial response or stable disease. Two were retrospective, comparative, case-control studies (Bae *et al.*, 2007 y Ruy *et al.*, 2004). The level of optimal cytoreduction (R0-1) exceeded 60 % in all groups. Statistically significant differences were observed in OS and DFS between the groups treated with HIPEC, as compared with the control groups (OS rate at five years: 66.1 % vs. 32.8 %, Bae *et al.* study, and 53.8 % vs. 33.3 %, Ruy *et al.* study, for cases and controls, respectively).

Eighteen studies (n=671) provided the outcomes for salvage treatment including surgery + HIPEC in patients with stage III ovarian cancer for recurrent disease after an initial complete response. Three studies were comparative, case-control studies (Fagotti *et al.*, 2012, Spiliotis *et al.*, 2011 and Muñoz *et al.*, 2009). The level of optimal cytoreduction (R0-1) exceeded 65 % in all groups. No chemoresistant patients were reported. Statistically significant differences were observed in OS and DFS in favour of the groups treated with HIPEC (OS rate at five years: 68.4 % vs. 42.7 %, Fagotti *et al.* study, 57 % vs. 17 %, Muñoz *et al.* study, and OS at three years: 50 % vs. 18 % , Spiliotis *et al.* study, for cases and controls, respectively).

The quality of life of the patients treated was not assessed.

Treatment-associated mortality rates ranged from 0-11 % in all studies. Grade III-IV morbidity ranged from 0 to 55.6 %. The most common postoperative complications included paralytic ileus, anastomotic leakage, fistula, bleeding, wound infection, pneumonia, pleural effusion, and the systemic toxicity described was anemia, neutropenia, thrombocytopenia, hypokalemia and renal failure. Case-control comparative studies reported no statistically significant differences in postoperative morbidity between the patients treated with surgery + HIPEC and the patients who received no HIPEC in three of the four studies reporting this outcome.

Conclusions

- The level of scientific evidence on HIPEC in patients with ovarian-derived peritoneal carcinomatosis is moderate despite the abundant literature available. The primary studies identified were case-series studies, non-randomized intervention studies, and case-control studies.
- The studies included patients at various stages of their disease: primary treatment, interval treatment after neoadjuvant chemotherapy, consolidation treatment, secondary treatment after

incomplete primary surgery and treatment of recurrent cancer (for first of subsequent recurrences, patients with relapses of varying intensity, patients with chemoresistant and chemosensitive cancer).

- There was also variability in the definition of the optimal cytoreduction cut-off value, as well as in the proportion of patients achieving it, the HIPEC technique employed and, therefore, in the overall efficacy outcomes obtained.
- The review revealed that there is more evidence on the potential benefit of HIPEC + Cytoreductive surgery in the treatment of recurrent cancer (mainly in chemosensitive patients receiving HIPEC after achieving optimal cytoreduction) as suggested by the higher number of patients assessed and the availability of comparative studies (despite their low level of evidence and moderate quality). Comparative studies assessing surgery + HIPEC vs. surgery alone obtained similar results. Statistically significant differences were observed in OS and DFS in favour of the groups treated with HIPEC.
- HIPEC-morbidity is mainly associated with surgical complications (paralytic ileus, anastomotic leakage, bleeding, wound infection, pleural effusion, pneumonia, and fistulas). The studies that provide outcomes for morbidity and systemic toxicity reported the following complication: anemia, neutropenia, thrombocytopenia, renal failure and hypokalemia.
- We identified ongoing randomized trials that will be useful to determine the role of HIPEC in the treatment of platinum-resistant patients with relapsed ovarian cancer (CHIPOR, NCT01767675, HORSE) after neoadjuvant chemotherapy (ECAs OVHIPEC and CHORINE), and in patients treated after incomplete primary surgery (OVHIPEC).
- To date, there are no completed randomized trials available assessing the efficacy of surgery + hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer-derived peritoneal carcinomatosis, as compared to other therapeutic alternatives.
- Currently, definite conclusions cannot be drawn on the efficacy and safety of cytoreductive surgery + HIPEC for the treatment of ovarian cancer-derived peritoneal carcinomatosis.

Introducción

Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

La diseminación peritoneal constituye uno de los principales patrones de recaída tras cirugía en los tumores de localización abdominal y pélvica. La carcinomatosis peritoneal (CP) ha sido considerada clásicamente como un signo de enfermedad generalizada, tratada de forma paliativa. Desde 1980 han surgido nuevas propuestas para el tratamiento de los pacientes afectados de la diseminación tumoral peritoneal, un grupo de difícil manejo terapéutico, derivado de la perspectiva de fracaso terapéutico con pérdida rápida y progresiva de la calidad de vida. La administración de fármacos antitumorales por vía intraperitoneal, la inmunoterapia intracavitaria, la terapia fotodinámica o la quimioterapia intraperitoneal asociada a hipertermia constituyen una muestra de las líneas de trabajo en esta dirección.

Para el enfoque terapéutico de la carcinomatosis peritoneal, Sugarbaker propuso un tratamiento de “intensificación terapéutica regional” basado en una cirugía citorreductora (CRS) de carácter radical dirigida a eliminar todo el tumor macroscópico localizado en la cavidad abdominal, seguida de la aplicación inmediata de quimioterapia regional intraperitoneal. Esta vía de administración de la quimioterapia actuaría erradicando la enfermedad mínima o microscópica residual a la cirugía. La quimioterapia intraperitoneal debería aplicarse durante el período inmediato a la cirugía, entre el primer y el quinto día del postoperatorio, antes de la formación de los “santuarios” tumorales. Este tipo de quimioterapia intraperitoneal recibe el nombre de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria inmediata (EPIC, *early postoperative intraperitoneal chemotherapy*). Posteriormente, en un intento de reducir al máximo el atrapamiento y el bloqueo temprano de las células tumorales en las zonas desperitonizadas tras la cirugía, se propuso la aplicación de la quimioterapia intraperitoneal durante la cirugía, tras la extirpación del tumor.

La cirugía radical en la CP es posible gracias a una estrategia quirúrgica descrita por Sugarbaker que denominó procedimientos de peritonectomía, y constituyen un elemento terapéutico fundamental en el tratamiento multidisciplinar de la CP. Los procedimientos de peritonectomía permiten eliminar el tumor macroscópico presente en las serosas peritoneales, además de la exéresis de las vísceras y estructuras vecinas infiltradas en profundidad por el tumor. La administración de quimioterapia intraperitoneal con el abdomen abierto consigue arrastrar la

fibrina y los restos microscópicos celulares de la cavidad abdominal. También se evita la necesidad de implantar dispositivos de acceso peritoneal y de este modo se reducen las complicaciones relacionadas con los catéteres, como infecciones (Sugarbaker, 2007). Se trata de un baño de la cavidad abdominal mediante fármacos activos a nivel local que son distribuidos homogéneamente por el cirujano después del tiempo quirúrgico de exéresis tumoral.

La asociación de la hipertermia a la quimioterapia intraperitoneal potencia el efecto terapéutico regional, induciendo un *shock* tóxico directo sobre las células tumorales. Este tipo de tratamiento regional recibe el nombre de quimiohipertermia peritoneal (HIPEC, *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*), y fue utilizado por primera vez por Spratt para tratar a un paciente afectado de pseudomixoma peritoneal (Spratt *et al.*, 1980).

Desde la década de 1990, este nuevo enfoque terapéutico combinado multidisciplinar de la CP, conocido también como tratamiento locorregional de la CP o procedimiento de Sugarbaker, se ha constituido en el único tratamiento radical y potencialmente curativo de algunos tipos de CP.

Debido a la barrera peritoneo-plasmática, las sustancias de alto peso molecular como mitomicina C, 5-fluorouracilo, cisplatino o doxorubicina, permanecen largo tiempo dentro del abdomen antes de su eliminación a través de la sangre, lo que las hace especialmente indicadas en esta modalidad terapéutica. Así pues, el peso molecular del fármaco, la liposolubilidad y la permeabilidad capilar determinan su paso a la circulación sistémica. Los quimioterápicos que actúan a nivel intraperitoneal pueden ser administrados de forma aislada o en combinación. Otros requisitos a valorar en la elección del quimioterápico intraperitoneal son su rápida eliminación de la circulación sistémica, no ser ciclo-celular específico e incrementar su eficacia con la hipertermia. Las concentraciones tisulares logradas con los quimioterápicos intraperitoneales son del orden de 20 a 400 veces superiores a las logradas mediante la administración intravenosa, y los gradientes peritoneo/plasmáticos, de 20:1 a 1.400:151 (Markman, 2001). La penetración tisular tumoral del fármaco depende de la propia molécula, del tiempo de contacto con los tejidos tumorales y de que sea potenciado por la hipertermia. Se ha establecido en un máximo de 2-3 mm la penetración del fármaco en el tejido tumoral. Esta razón justifica que el tamaño máximo establecido para el residuo tumoral después de una cirugía radical sea igual o inferior a 2,5 mm. Se ha determinado que la citorreducción máxima es uno de los factores pronósticos más determinantes de la supervivencia (Bristow *et al.*, 2002).

La hipertermia ha demostrado su eficacia clínica antitumoral, ya sea como mecanismo directo por la mayor termosensibilidad de las células

tumorales o debido al efecto potenciador que ejerce sobre la quimioterapia. En la práctica clínica, los mayores efectos tumorocidas de la hipertermia se consiguen entre 41 °C y 43 °C.

Hay dos métodos de aplicación de la quimiohipertermia peritoneal en la cavidad peritoneal. La técnica descrita por Sugarbaker, denominada técnica abierta o *coliseum*, es la más extendida. Consiste en la administración de HIPEC con el abdomen abierto, con la manipulación directa de la anatomía abdominal por parte del cirujano, después de haber extirpado el tumor y previamente a la realización de las suturas digestivas. Una variación de la técnica abierta utiliza un expansor de cavidad peritoneal (un cilindro de material acrílico que contiene los catéteres de entrada y salida). Se ha desarrollado para mejorar la distribución del líquido de quimioterapia intraperitoneal; sin embargo, no se ha demostrado que mejore la efectividad del tratamiento. La técnica cerrada, realiza la quimiohipertermia una vez finalizada la cirugía y las suturas digestivas, cerrando el abdomen y utilizando mayores volúmenes de líquidos de solución que provocan una mayor presión intraabdominal con el objetivo de incrementar la penetración del fármaco en los tejidos tumorales. No existe ningún estudio que demuestre un mayor beneficio clínico a largo plazo entre una u otra técnica de administración de la HIPEC (Helm, 2009).

Actualmente, la aplicación de HIPEC se ha adoptado como estándar de tratamiento en algunos centros para el pseudomixoma peritoneal y mesotelioma peritoneal maligno. El papel de HIPEC para CP de tumores de colon, ovario y gástrico continúa siendo estudiado y puede ser considerado una alternativa válida en casos seleccionados. Para la sarcomatosis peritoneal el tratamiento se considera experimental (Sommariva *et al.*, 2012). El cáncer de ovario tiene una gran tendencia a afectar peritoneo. Por este motivo la mayoría de las pacientes tienen una carcinomatosis peritoneal en el momento del diagnóstico. Es susceptible de ser tratado con HIPEC debido a su relativa quimiosensibilidad y a que permanece confinado en la cavidad peritoneal durante la mayor parte del tiempo de su historia natural.

Para el tratamiento de la CP del cáncer de ovario, también se ha descrito la técnica de Quimioterapia intraperitoneal adyuvante (normotérmica) tras la cirugía citorreductora. Esta modalidad de administración de quimioterapia intraperitoneal ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados, de pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de ovario epitelial primario, en cualquier estadio FIGO, después de una cirugía citorreductora primaria. La quimioterapia intravenosa estándar se ha comparado con quimioterapia intravenosa que incluía un componente de administración intraperitoneal. Se evaluaron un total de

ocho ensayos clínicos aleatorizados. Los resultados de un metanálisis (Jaaback *et al.*, 2011) concluyeron que la quimioterapia intraperitoneal aumentaba la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión para el cáncer de ovario avanzado, sin embargo, la posibilidad de complicaciones relacionadas con el catéter (dolor, bloqueo del catéter, diarrea, perforación intestinal, sangrado, infección de la herida) y la toxicidad (gastrointestinal y hematológica) deben considerarse al decidir el tratamiento más adecuado para cada paciente. Estas cuestiones relacionadas con el catéter y la vía de administración de los fármacos han planteado dudas sobre la tolerabilidad de la quimioterapia intraperitoneal. También se observó que la quimioterapia o las dosis empleadas no eran equivalentes en ambos grupos de tratamiento en la mayoría de los ECAs. De este modo, la dosis óptima de quimioterapia, el momento y el mecanismo de administración no pueden abordarse a partir de los resultados de ese metanálisis.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario ocupa el sexto lugar entre los tumores malignos que afectan a la mujer por detrás del cáncer de mama, de colon, de pulmón, de útero y de los linfomas. Supone el 4 % del total de los tumores y es la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer y se considera la primera causa de muerte de tumores ginecológicos en el mundo occidental (Jemal *et al.*, 2009). La tasa de mortalidad del cáncer de ovario es también elevada debido fundamentalmente a que el diagnóstico suele realizarse en los estadios avanzados de la enfermedad.

En España se diagnostican cada año cerca de 3.300 nuevos casos de cáncer de ovario, lo que supone el 5 % del total de los tumores en la mujer y la prevalencia se estima en 1 de cada 2.500 mujeres. En mujeres, el tumor con mayor incidencia es el de mama, seguido del colorrectal y los tumores ginecológicos entre los que se incluyen los tumores de útero, ovario, trompas de Falopio y cáncer de cérvix. La incidencia de cáncer de ovario en mujeres españolas es de 10,8 (tasa estandarizada por edad por 100.000 habitantes-año) (Ferlay *et al.*, 2010, datos de 2008). En España fallecen unas 1.900 mujeres al año por un cáncer de ovario (el 5 % de todas las muertes por cáncer y el 1,1 % del total de muertes entre las mujeres). La mortalidad en nuestro país se puede considerar moderada; es de 5,7 (tasa estandarizada por edad por 100.000 mujeres año) (Ferlay *et al.*, 2010, datos de 2008) y aumenta lentamente desde los años sesenta.

La enfermedad inicial causa pocos síntomas y en la mayoría de los casos se ha extendido antes del diagnóstico; aproximadamente el 50 % de las pacientes diagnosticadas se encuentran en estadio III FIGO y el 13 % en estadio IV. La variedad histológica más frecuente la constituyen

los tumores epiteliales (80-85 %). La tasa de supervivencia a los cinco años para el cáncer de ovario epitelial se encuentra entorno a 46-50 %.

La historia natural del cáncer de ovario puede dividirse según los momentos evolutivos en los que se realiza el tratamiento: tratamiento primario, tratamiento intermedio tras quimioterapia neoadyuvante, terapia de consolidación tras respuesta patológica completa al tratamiento primario (confirmado por laparotomía *second look*) y tratamiento de la recurrencia (incluyendo enfermedad persistente tras el tratamiento primario y terapia de rescate) (Helm *et al.*, 2008 y Helm *et al.*, 2010). La estrategia terapéutica habitual según el estadio de la enfermedad, a rasgos generales es la siguiente (Helm, 2009):

- **Estadios avanzados. Etapas III y IV**

La estrategia terapéutica actualmente recomendada para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado es la cirugía radical o citorreducción máxima (óptima) y poliquimioterapia intravenosa con taxanos y un derivado de platino. Se debe escoger la mejor secuencia terapéutica de acuerdo al estado de la paciente, al volumen tumoral y a las posibilidades de reseabilidad, entre:

- Cirugía - quimioterapia
- Quimioterapia - cirugía complementaria
- Quimioterapia inicial - cirugía de intervalo - quimioterapia ulterior

El tratamiento en primera línea con cisplatino y taxano consigue alta tasa de respuesta, con elevada proporción de respuestas completas. Aproximadamente, 2/3 de las pacientes recaen y finalmente fallecerán de enfermedad quimiorresistente.

- **Cáncer de ovario persistente**

1. Citorreducción secundaria: Debe valorarse en todas las pacientes con enfermedad persistente o recurrente antes de instaurar esquema de quimioterapia de segunda línea.
2. Quimioterapia de segunda línea: Pacientes que no han respondido a la quimioterapia inicial (persistencia) tienen muy mal pronóstico. Estas pacientes se consideran resistentes al platino y los regímenes a utilizar no deben utilizar este fármaco.
3. Inclusión en ensayo clínico.
4. Mejor tratamiento de soporte.

- **Recurrencia del cáncer de ovario**

1. Cirugía: Al igual que en la persistencia la citorreducción secundaria debe valorarse en las pacientes con enfermedad recurrente antes de instaurar esquema de quimioterapia. Tradicionalmente se ha reservado para una minoría de pacientes con recurrencia (con recurrencias aisladas o únicas en lugares fácilmente resecables y habiendo transcurrido un intervalo de tiempo relevante, 12 o mas meses, desde el tratamiento primario hasta la recurrencia).
2. Quimioterapia de segunda línea o de rescate: En el manejo de la recurrencia es importante determinar el intervalo entre la finalización del tratamiento con platino y el desarrollo de la enfermedad recurrente.
 - a. Enfermedad platino sensible: Se considera en pacientes que desarrollaron la recurrencia en un tiempo mayor de 6 meses posterior al término del tratamiento con platino. Estas pacientes pueden volver a recibir tratamiento con regímenes de quimioterapia que contengan platino.
 - b. Enfermedad platino refractaria/resistente: Este grupo de pacientes en su mayoría recaen antes de los 6 meses o incluso no logran respuesta o progresan durante el tratamiento de primera línea. Presentan un mal pronóstico. Se indicará una segunda línea de tratamiento con regimenes de quimioterapia que no contengan platino.
3. Inclusión en ensayos clínicos.
4. Mejor tratamiento de soporte.

El principal factor pronóstico que determina la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario es el estadio quirúrgico de la FIGO al diagnóstico. En pacientes con enfermedad avanzada, el volumen de enfermedad residual tras la cirugía inicial es el factor pronóstico más relevante. Este hecho está avalado por numerosos estudios retrospectivos y metanálisis en los que se observa una relación entre un menor tamaño de enfermedad residual (< 1 cm) y una mayor supervivencia, en estadios III y IV (Allen *et al.*, 1995; Bristow *et al.*, 2002 y Bristow *et al.*, 2009).

Justificación

El tratamiento multidisciplinar de HIPEC es un procedimiento terapéutico complejo, agresivo y costoso. La seguridad del tratamiento también ha sido cuestionada. Se recomienda su utilización en centros de referencia, por equipos especializados que hayan desarrollado una adecuada curva de aprendizaje y en grupos seleccionados de pacientes. El tratamiento obliga al uso completo y adecuado de los tres elementos que lo constituyen: 1) la cirugía radical; 2) la quimioterapia intraperitoneal simultánea a la cirugía, y 3) la potenciación del efecto de la quimioterapia intraperitoneal mediante la hipertermia.

Se pretende analizar el beneficio clínico de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal del cáncer de ovario.

Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica asociada a cirugía en pacientes con carcinomatosis peritoneal del cáncer de ovario.

Material y Métodos

Búsqueda bibliográfica

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad de HIPEC se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos.

Se realizó una primera búsqueda enfocada a la identificación de informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y metanálisis, a través del *CRD*, *SCI*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, páginas webs de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, *MEDLINE* y *EMBASE*. Esta búsqueda incluyó bibliografía publicada hasta el 4 de febrero de 2013.

Posteriormente, para la actualización de la revisión sistemática seleccionada, se realizó una búsqueda exhaustiva de estudios primarios. Las bases de datos consultadas fueron *MEDLINE* y *EMBASE*. Esta búsqueda incluyó bibliografía publicada desde 2003 hasta el 4 de febrero de 2013.

La búsqueda bibliográfica fue realizada por el Servicio de Documentación e Información de la AETSA. En el Anexo I se especifican las estrategias de búsqueda.

Adicionalmente se realizó una búsqueda manual “cruzada”, a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Criterios de selección de la revisión sistemática

Criterios de inclusión

Previo al proceso de selección se establecieron los criterios de inclusión y exclusión siguiendo la estructura de la pregunta PICO(D): Población, Intervención, Comparador, resultados (*Outcomes*, en inglés) y Diseño.

- **Población:** pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de ovario.
- **Intervención:** tratamiento con HIPEC asociado a cirugía de citorreducción.
- **Comparador:** tratamiento estándar (cirugía y/o quimioterapia intravenosa y/o quimioterapia intraperitoneal postoperatoria) o ausencia de comparador.

- **Resultados:** eficacia (SG, SLE), calidad de vida y seguridad (mortalidad asociada al tratamiento y EA mayores quirúrgicos y sistémicos).
- **Diseño:** informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, revisiones sistemáticas, ECAs, estudios de intervención no aleatorizados, estudios analíticos observacionales: estudios de casos controles y estudios descriptivos: series de casos.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios con menos de 10 pacientes.

Sólo se incluyeron artículos publicados a texto completo en inglés o español. Se excluyeron los *abstracts* de congresos.

Selección, evaluación de la calidad y síntesis de la literatura

Para la elaboración de la revisión sistemática, en primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron todos los documentos que no cumplieron los criterios de inclusión.

En una primera etapa se localizaron las revisiones sistemáticas y metanálisis, para posteriormente, actualizar la información obtenida, mediante la selección de los artículos (estudios primarios) publicados con posterioridad a la fecha final de búsqueda de la revisión sistemática seleccionada.

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas se efectuó utilizando la escala específica de evaluación del SIGN (*methodology checklist*). La evaluación de la calidad de los estudios de intervención no aleatorizados se realizó con la escala TREND versión 1.0 (Vallvé *et al.*, 2005). Para los estudios observacionales (estudios de casos y controles y series de casos) se utilizó la plantilla de lectura crítica de Osteba (Anexo III).

Finalmente se realizó la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios de eficacia y seguridad.

Tanto la selección, como la extracción de datos se realizó por dos metodólogos, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y para minimizar los sesgos en la revisión sistemática. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión hasta alcanzar el consenso.

Para cada estudio se registraron los siguientes datos y medidas de resultado: primer autor, año de publicación, tipo de publicación, diseño del estudio, país de realización del estudio, duración del periodo de inclusión de los pacientes, tamaño muestral, principales criterios de inclusión y

exclusión, características basales de los pacientes, estadio de la enfermedad, tipo de intervención (quimioterapia, temperatura y duración de la perfusión), momento evolutivo de la enfermedad en el que se emplea HIPEC, criterio empleado para definir citorreducción óptima, porcentaje de pacientes con citorreducción óptima, tiempo de seguimiento y resultados de las variables de eficacia, calidad de vida y seguridad (supervivencia global, supervivencia libre de progresión/enfermedad, estancia hospitalaria, eventos adversos graves o mayores, complicaciones relacionadas con la técnica y mortalidad postoperatoria). Grupo comparador (si lo hay). Con estos datos se construyeron tablas de evidencia donde se sintetizaron las principales características de los estudios.

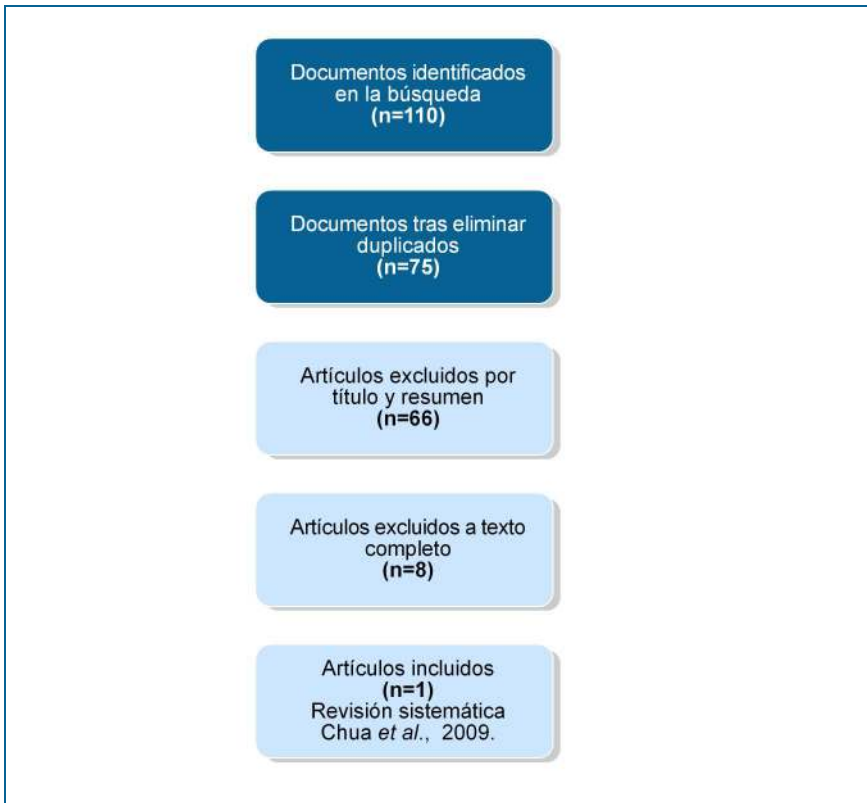
En el caso de estudios no comparables entre sí, se realizó una síntesis cualitativa de los datos. Los resultados procedentes de los estudios fueron evaluados y resumidos, aunque no se integraron estadísticamente debido a la heterogeneidad de las poblaciones y los distintos regímenes de tratamiento para los diversos estudios.

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad

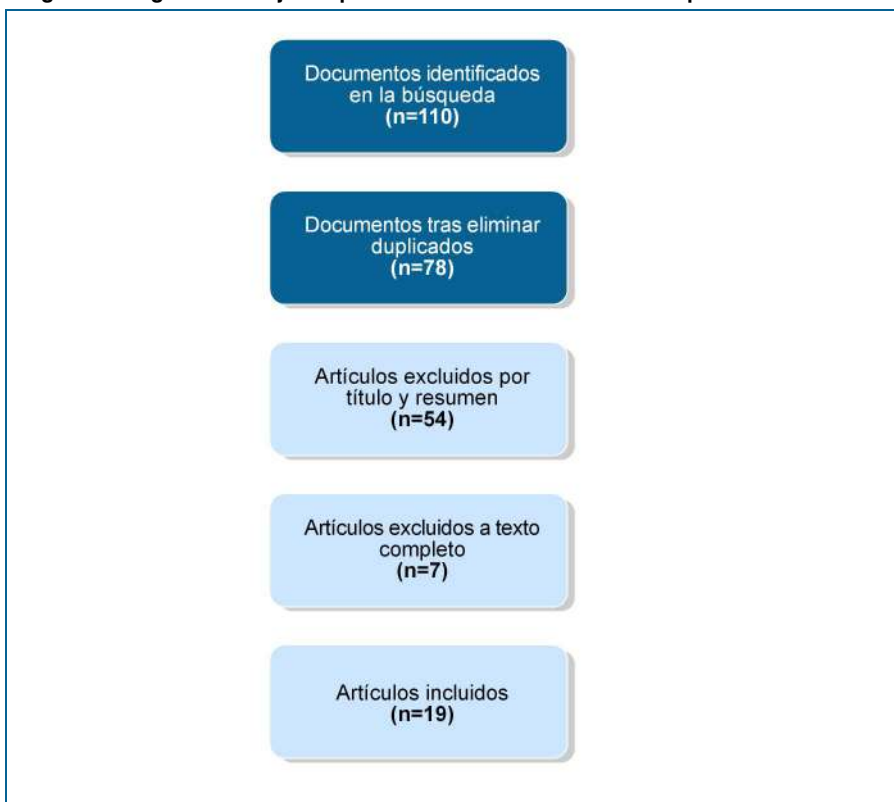
En la búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación se localizaron un total de 110 documentos en las bases de datos (11 en Medline, 21 en Embase, 14 en el *CRD*, 53 en *SCI* y 11 en la *Cochrane Database of Systematic Reviews*). Se obtuvo el texto completo de nueve artículos, de los cuales uno cumplió los criterios de inclusión. En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática. Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo II.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de revisiones sistemáticas



En la búsqueda bibliográfica de estudios primarios, se localizaron un total de 110 artículos en las bases de datos (56 en Medline y 54 en Embase). En la Figura 2 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos. Los artículos previos a 2009 se excluyeron por ser anteriores a la fecha de finalización de la búsqueda de la revisión sistemática de Chua *et al.* Los artículos de 2009 se revisaron ya que la fecha de búsqueda de la revisión de Chua finalizó en mayo de 2009. Se obtuvo el texto completo de 26 artículos, de los cuales 19 cumplieron los criterios de inclusión. Dos artículos fueron localizados manualmente (Bakrin *et al.*, 2012 y Ceelen *et al.*, 2012). Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo II.

Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios primarios.



Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

En la revisión sistemática de eficacia y seguridad se incluyeron un total de 20 documentos.

En primer lugar se localizó una revisión sistemática de estudios observacionales que evaluó la eficacia y seguridad de HIPEC asociado a cirugía en pacientes con CP de cáncer de ovario, avanzado y/o recurrente (Chua *et al.*, 2009). La búsqueda de esta revisión incluyó la literatura publicada hasta mayo de 2009, por lo que se actualizó la revisión desde esa fecha hasta el 4 de febrero de 2013. De este modo, se localizaron 19 estudios primarios adicionales (seis publicados en 2012, siete en 2011, cinco en 2010 y uno, en 2009).

Revisión sistemática. Estudio de Chua *et al.*

El estudio constaba de una revisión sistemática de la literatura y síntesis cualitativa de los resultados. El objetivo principal fue evaluar la evidencia disponible sobre la administración de HIPEC intraoperatoriamente tras cirugía de citorreducción para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de cáncer de ovario.

La calidad del estudio se consideró media tras aplicar la escala del SIGN. La pregunta principal de investigación, la metodología de la búsqueda bibliográfica, y la combinación de los datos fueron adecuadas (Anexo III). Se evaluó el nivel de evidencia de los estudios aunque no se empleó ninguna escala para valorar la calidad. Se ha detectado alguna errata en la extracción de datos de los estudios incluidos.

Se incluyeron los estudios de pacientes con carcinoma de ovario avanzado (estadio III/IV) y recurrente. El nivel de evidencia de los estudios se evaluó según la escala empleada por *US Preventive Services Task Force* (nivel de evidencia I para ECAs, nivel de evidencia II para estudios de intervención no aleatorizados o estudios de cohortes correctamente diseñados, nivel de evidencia III para estudios observacionales). Los datos extraídos incluyeron las variables perioperatorias. Se recogieron las variables de eficacia SG, SLE, morbilidad y mortalidad.

La morbilidad se evaluó y recogió según los criterios *National Cancer Institute common toxicity criteria*. Se definieron las complicaciones postoperatorias de grado I como aquellas diagnosticadas pero que no requerían intervención para su resolución, las complicaciones grado II requerían tratamiento médico para su resolución, las de grado III necesitaron una intervención invasiva, como intervención radiológica, para

su resolución y las de grado IV requerían intervención urgente para su resolución, como reintervención quirúrgica o ingreso en UCI.

Se indicó, para cada estudio, el momento de la historia natural del cáncer de ovario en el que se empleó HIPEC, descrito según el consenso del grupo de oncología de superficie peritoneal: tratamiento primario (donde se consigue óptima citorreducción), tratamiento intermedio (tras quimioterapia neoadyuvante), terapia de consolidación (tras respuesta patológica completa tras terapia inicial, confirmada por laparotomía *second look*), tras primera recurrencia y como terapia de rescate. En los estudios que incluían tratamiento con HIPEC para diversos momentos de la enfermedad, únicamente se extrajeron los resultados globales de eficacia, no recogiendo los correspondientes a los distintos subgrupos de pacientes.

No se realizó metanálisis debido a que se consideró inadecuado por la naturaleza heterogénea de los estudios incluidos y la falta de brazos comparativos en la mayoría de los estudios.

Características de los estudios incluidos

La revisión sistemática de Chua *et al.*, 2009 incluyó 19 estudios en los que se empleó la combinación de cirugía de citorreducción e HIPEC en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de cáncer de ovario, con un total de 895 pacientes evaluados. No se localizó ningún ECA. Los estudios tenían nivel de evidencia clase II o III; estudios comparativos no aleatorizados y estudios observacionales retrospectivos y prospectivos.

Los pacientes tratados tenían características heterogéneas. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes con cáncer avanzado y recurrente que habían sido tratados previamente con cirugía y quimioterapia. Una proporción elevada de los pacientes había documentado quimiorresistencia (indicada en nueve de los estudios) y habían sido sometidos previamente a múltiples tratamientos quimioterápicos. No se indicó el porcentaje de pacientes con quimiorresistencia para cada estudio. La definición de citorreducción óptima varió entre los estudios, y ésta quedó definida como enfermedad residual con tamaño entre 0 y menos de 1 cm. No se indicó el porcentaje de pacientes con citorreducción óptima en cada estudio. Las principales características de los estudios se muestran en las Tablas 1 y 2.

Momento de empleo de HIPEC

En los 19 estudios HIPEC se empleó como parte del tratamiento combinado asociado a cirugía citorreductora. El protocolo de HIPEC varió según cada centro o institución. El tratamiento quimioterápico más empleado fue el cisplatino. La temperatura mediana intraabdominal fue de 42 °C (38-48 °C). La mediana de la duración de la infusión fue 90 minutos (30-120 minutos).

Según el momento de empleo de la técnica, HIPEC asociado a cirugía de citorreducción se empleó en 11 estudios como tratamiento primario para los pacientes con cáncer avanzado de ovario. Se empleó como terapia de rescate en 11 estudios para pacientes con carcinomatosis peritoneal de cáncer de ovario persistente o recurrente (indicando que en estos pacientes había fracasado el tratamiento convencional). Se usó como cirugía citorréductora intermedia en cinco estudios. Se empleó como terapia de consolidación en cuatro estudios y se empleó tras primera recurrencia en siete estudios.

Resultados de eficacia y seguridad

Aunque el empleo de CRS e HIPEC se realizó en distintos momentos de la historia natural del cáncer de ovario se han recogido los resultados globales de eficacia y seguridad de los estudios incluidos en la revisión. Los resultados se indican en la Tabla 3.

La mediana de seguimiento de los pacientes se encontró entre 14 y 64 meses. La mediana de SG osciló entre 22 y 64 meses. Para los pacientes con citorreducción óptima, la SG se encontró entre 29 y 66 meses. La tasa de SG a los tres años se situó entre 35 y 63 %, y, a los cinco años, osciló entre 12 y 66 %. La mediana de SLE osciló entre 10 y 57 meses.

La tasa de mortalidad asociada al tratamiento se encontró entre el 0-10 %. La mediana de la duración de la cirugía y de HIPEC se encontró entre 4 y 10 horas. La estancia hospitalaria mediana estuvo entre 8 y 25 días. La morbilidad grado I estuvo entre 6-70 %, la morbilidad grado II, entre 3-50 %, la morbilidad grado III entre 0-40 % y grado IV, entre 0-15 %. Las complicaciones postoperatorias más comunes incluyeron íleo paralítico, fuga de la anastomosis, sangrado, infección de la herida, toxicidad, efusión pleural, fístulas, hepatitis transitoria y trombocitopenia. Los principales resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 1. Principales características de los pacientes de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Chua *et al.*

Año	Nivel de evidencia	Pacientes (n)	Estadio enfermedad (n)	Quimiorresistencia	Cirugía previa	Quimioterapia previa
Bereder 2009	Clase III (abstract)	246	Avanzado (62) y recurrente (184)	si	si	si
Pavlov 2009	Clase III	56	Avanzado (31) y recurrente (25)	ni	si	si
Fagotti 2009	Clase III	25	Recurrente (25)	si	si	si
Guardiola 2009	Clase III	47	Avanzado (47)	ni	si	si
Di Giorgio 2008	Clase II	47	Avanzado (22) y recurrente (25)	ni	si	si
Bae 2007	Clase II	67	Avanzado (44 estadio III)	no	si	si
Cotte 2007	Clase III	81	Avanzado (16) Recurrente (65)	si	si	si
Helm 2007	Clase III	18	Recurrente	si	si	si
Rufian 2006	Clase III	33	Avanzado (19) y recurrente (14)	si	Si (14) No (19)	Si (14) No (19)
Raspagliesi 2006	Clase III	40	Recurrente	si	si	si
Reichman 2005	Clase III	13	Avanzado (4) y Recurrente (9)	ni	no	si
Gori 2005	Clase III	29	Avanzado	ni	si	si
Look 2004	Clase III	28	Avanzado	ni	Si (24) No (4)	Si (18) No (6)
Ryu 2004	Clase II	57	Avanzado (35 estadio III)	no	si	si
Piso 2004	Clase III	19	Avanzado (8) y recurrente (11)	ni	ni	Si (13)
Zanon 2004	Clase II	30	Recurrente	ni	ni	si
Chatzigeorgiou 2003	Clase III	20	Recurrente	si	si	si
De Bree 2003	Clase III	19	Recurrente	si	ni	si
Cavaliere 2000	Clase III	20	Recurrente	si	si	si

Ni=no indicado

Tabla 2. Protocolo y momento de empleo de HIPEC de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Chua *et al.*

Año	Momento HIPEC	Definición citorreducción óptima (cm)	Fármaco y dosis	Temperatura (° C)	Duración (min)
Bereder 2009	2,4,5	0	Cisplatino, cisplatino y doxorubicina, cisplatino y mitomicina C	43	90
Pavlov 2009	1,4,5	0	Doxorubicina 0,1 mg/kg, cisplatino 15 mg/m ²	40	120
Fagotti 2009	4,5	<0,25	Oxaliplatino 460 mg/m ²	42	30
Guardiola 2009	2	<1	Cisplatino 90 mg/m ²	37	120
Di Giorgio 2008	1,4,5	<0,25	Cisplatino 75 mg/m ²	42-43	60
Bae 2007	2,3	<1	Carboplatino 350 mg/m ² o paclitaxel 175 mg/m ²	43-44	90
Cotte 2007	5	≤0,5	Cisplatino 20 mg/m ²	44-46	90
Helm 2007	5	<0,25	Cisplatino 100 mg/m ² o mitomicina C 30-40 mg	41-43	90
Rufian 2006	1,4	≤1	Paclitaxel 60 mg/m ²	41-43	60
Raspaglies 2006	3,5	0	Cisplatino 25 mg/m ² /l y mitomicina C 3,3 mg/m ² /l o cisplatino 43 mg/l y doxorubicina 15,25 mg/l	42,5	ni
Reichman 2005	1,4	<0,25	Cisplatino 50 mg/m ²	40	90
Gori 2005	3	<2	Cisplatino 100 mg/m ²	41-43	60
Look 2004	1,5	<0,25	Cisplatino y doxorubicina o mitomicina C y 5FU	ni	90
Ryu 2004	2,3	<1	Carboplatino 350 mg/m ² y IFN-α 5x10 ⁶ UI/m ²	43-44	90
Piso 2004	1,4,5	<0,25	Cisplatino 75 mg/m ² o mitoxantrona 15 mg/m ²	ni	90
Zanon 2004	2	<0,25	Cisplatino 100-150 mg/m ²	41,5	60
Chatzigeorgiou 2003	5	<1,5	Cisplatino 50-75 mg/m ²	39-40	120
De Bree 2003	4,5	≤0,5	Docetaxel 75 mg/m ²	41	ni
Cavaliere 2000	ni	<0,25	Mitomicina C 3,3 mg/m ² /l y cisplatino 25 mg/m ² /l	41,5-42,5	90

Momento de empleo de HIPEC según el consenso del grupo de oncología de superficie peritoneal: (1) tratamiento primario con citorreducción óptima, (2) cirugía citorreductora intermedia (3) terapia de consolidación tras respuesta patológica completa tras terapia inicial confirmada por laparotomía second look, (4) tras primera recurrencia, (5) terapia de rescate en pacientes con CP persistente o recurrente.

ni: no indicado

Tabla 3. Resultados de supervivencia de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Chua et al.									
Año	Pacientes (n)	Seguimiento mediana (meses)	Supervivencia libre de enfermedad mediana (meses)	Supervivencia global mediana (meses)	Supervivencia global para citorrreducción óptima mediana (meses)	Tasa supervivencia global 3 años (%)	Tasa supervivencia global 5 años (%)		
Bereder 2009	246	ni	13	49	56	60	35		
Pavlov 2009	56	60	26	38	ni	ni	ni		
Fagotti 2009	25	18	10	ni	ni	ni	ni		
Guardiola 2009	47	23	14	ni	ni	63*	ni		
Di Giorgio 2008	47	ni	20	24	26	ni	17		
Bae 2007	67/44 estadio III	ni	56	ni	ni	ni	66		
Cotte 2007	81	47	19	28	55	ni	ni		
Helin 2007	18	16^	10	31	31	ni	ni		
Rufian 2006	33	ni	ni	48^	66	ni	ni		
Raspagliesi 2006	40	26	11	32	ni	ni	15		
Reichman 2005	13	14	15	ni	ni	55	ni		
Gori 2005	29	64^	57^	64	ni	ni	ni		

Tabla 3. Resultados de supervivencia de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Chua et al. (Continuación)									
Año	Pacientes (n)	Seguimiento mediana (meses)	Supervivencia libre de enfermedad mediana (meses)	Supervivencia global mediana (meses)	Supervivencia citorrreducción mediana (meses)	Supervivencia global para óptima (meses)	Tasa supervivencia global 3 años (%)	Tasa supervivencia global 5 años (%)	
Look 2004	28	27	17	46	56	56	ni	ni	
Ryu 2004	57/35 estadio III	47	26	61	41	41	ni	54	
Piso 2004	19	24	18	33 [^]	44 [^]	44 [^]	ni	15	
Zanon 2004	30	19 [^]	17	28	38	38	35	12	
Chatzigeorgiou 2003	20	ni	21	ni	29	29	ni	ni	
De Bree 2003	19	30 [^]	26	54	ni	ni	63	42	
Cavaliere 2000	20	20	ni	25	ni	ni	50*	ni	

* resultados de supervivencia a los dos años, [^] resultados expresados como media, ni=no indicado

Tabla 4. Resultados de toxicidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Chua et al.										
Año	Pacientes (n)	Duración Procedimiento mediana (horas)	Estancia hospitalaria mediana (días)	Mortalidad (%)	Morbilidad (%)				Complicaciones postoperatorias	
					Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4		
Bereder 2009	246	ni	17	0,4	ni	ni	12	ni	Sepsis	
Pavlov 2009	56	5	14	2	5	11	0	2	Íleo paralítico	
Fagotti 2009	25	5	13	0	0	36	8	8	Sangrado	
Guardiola 2009	47	7,2	18	0	ni	ni	ni	13	Infecciones, dolor postoperatorio, sangrado intraabdominal	
Di Giorgio 2008	47	9*	22*	4	ni	21	9	13	Efusión pleural, infección heridas	
Bae 2007	67	ni	ni	0	14	13	0	0	Hepatitis transitoria, trombocitopenia	
Cotte 2007	81	4*	17*	3	6	1	5	2	Pérdida de anastomosis, fístula	
Helim 2007	18	10*	12*	6	11	50	40	13	Infecciones, efusión pleural	
Rufian 2006	33	5	11	0	12	10	10	6	Efusión pleural	
Raspagliesi 2006	40	7*	21*	0	20	ni	ni	ni	Toxicidad	
Reichman 2005	13	ni	8	ni	ni	ni	ni	ni	ni	

Tabla 4. Resultados de toxicidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Chua et al. (Continuación)

Año	Pacientes (n)	Duración Procedimiento mediana (horas)	Estancia hospitalaria mediana (días)	Mortalidad (%)	Morbilidad (%)				Complicaciones postoperatorias
					Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	
Gori 2005	29	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
Look 2004	28	ni	ni	0	ni	ni	7	4	Sangrado
Ryu 2004	57	ni	ni	4	14	5	ni	4	Íleo paralítico
Piso 2004	19	9	25	5	10	10	10	15	Pérdida de anastomosis
Zanon 2004	30	6	12	3	27	3	7	7	Íleo paralítico
Chatzigeorgiou 2003	20	ni	12	10	70	20	0	0	Íleo paralítico
De Bree 2003	19	ni	ni	10	10	20	0	10	Infección de heridas
Cavaliere 2000	20	10*	ni	ni	ni	ni	ni	ni	Fistula

* = resultado expresado como media, ni= no indicado

Análisis de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Chua *et al.*

Se ha realizado el análisis independiente de cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Chua *et al.*, y se han extraído los resultados de aquellos estudios que indicaban valores de eficacia por subgrupos de pacientes, según el momento de la enfermedad en el que se empleaba HIPEC (Tablas 5 a 14).

El tratamiento primario con cirugía de citorreducción asociada a HIPEC del cáncer de ovario en estadio III/IV se evaluó en los estudios de Pavlov *et al.*, 2009; Di Giorgio *et al.*, 2008; Rufian *et al.*, 2006 y Piso *et al.*, 2004.

Se proporcionaron resultados de eficacia del tratamiento con cirugía asociada a HIPEC tras quimioterapia neoadyuvante, sin resección previa excepto biopsia, en el estudio de Reichman *et al.*, 2005.

El tratamiento de consolidación tras respuesta clínica completa al tratamiento primario se evaluó en el estudio de Gori *et al.*, 2005.

El tratamiento secundario con cirugía e HIPEC, en pacientes tras tratamiento primario incompleto y quimioterapia adyuvante se evaluó en los estudios de Cotte *et al.*, 2007; Bae *et al.*, 2007 y Ruy *et al.*, 2004.

El tratamiento de la recurrencia de la enfermedad se evaluó en los estudios de Pavlov *et al.*, 2009; Di Giorgio *et al.*, 2008; Cotte *et al.*, 2007; Rufian *et al.*, 2006; Reichman *et al.*, 2005; Piso *et al.*, 2004 y Zanon *et al.*, 2004.

Posteriormente, en el apartado del informe “Análisis de los resultados según momento de empleo de HIPEC” se evalúan y compilan los resultados de todos los estudios en los que se proporcionaron resultados independientes de subgrupos de pacientes según el momento de la enfermedad en el que se empleó HIPEC.

Tabla 5. Estudio de Pavlov et al., 2009

Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Pavlov et al., 2009 Serbia Retrospectivo Unicéntrico	Pacientes con COE (avanzado y recurrente) Uso de HIPEC como tratamiento primario y en recurrencia Ausencia de metástasis extraabdominales Status renal y cardiorespiratorio satisfactorio	n=56 total n=31 tto primario n=25 tto recurrente PCI= 13,4 CC0-1 = 92,83 % CC2-3= 7,2 % Estadio IIIc-IV= 100 % Quimiorresistentes =ni	Resultados globales Seguimiento (mediana) =60 meses SG total (mediana) =38,1 meses SLP total (mediana) =26,2 meses
Período de estudio: enero 1995 a diciembre 2007	Técnica cerrada Doxorrubicina 0,1 mg/kg, cisplatino 15 mg/m ² Perfusión: 120 minutos (mediana) Temperatura intraabdominal =40º C Empleo de CC score Criterio de citorreducción óptima =0		Resultados por subgrupos SG tto primario =34,1 meses SG tto recurrente =40,1 meses Estancia hospitalaria = 13,8 días Mortalidad relacionada con tratamiento = 1,8 % Morbilidad grado 1 = 5 % (nauseas, vómitos) Morbilidad grado 2 = 11 % (obstrucción intestinal) (trombocitopenia, anemia, acidosis metabólica) Morbilidad grado 4 = 2 % (tuga de la anastomosis)

Tabla 6. Estudio de Di Giorgio et al., 2008

Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
<p>Di Giorgio et al., 2008 Italia</p> <p>Fase II Prospectivo Unicéntrico</p> <p>Periodo de estudio: noviembre 2000 a abril 2007</p>	<p>Pacientes con COE (avanzado y recurrente) Uso de HIPEC como tratamiento primario y en recurrencia Edad \leq 75 años ECOG PS (WHO) \leq 2 Función cardíaca, renal y hepática adecuada</p> <p>No metástasis extraabdominales Técnica cerrada Cisplatino 75 mg/m² Perfusión: 60 minutos Temperatura intraabdominal = 42-43° C Empleo de CC score Criterio de citorreducción óptima < 0,25 cm Toxicidad sistémica escala WHO Morbilidad: g1 (no complicación), g2 (complicaciones menores), g3 (complicaciones mayores), g4 (mortalidad hospitalaria)</p>	<p>n=47 total n=22 tto primario n=25 tto recurrencia</p> <p>PCI= 14,9 Estadio IIIc- IV Quimiorresistentes =ni CC0-1=87,3 % CC2-3= 12,7 %</p> <p>Tto primario CC0-1=90,9 % CC2-3=9,1 %</p> <p>Tto recurrente CC0-1=88,0 % CC2-3= 2,0 %</p>	<p>Resultados globales Seguimiento (mediana) = ni SG total (mediana) = 24 meses y Tasa SG 5 años = 16,7 % SG total CC0 (mediana) = 26 meses SLP total (mediana) = 20 meses</p> <p>Resultados por subgrupos SG tto primario = 27 meses y SLP = 25,5 meses SG tto recurrente = 22,5 meses y SLP = 15,5 meses</p> <p>Estancia hospitalaria = 22,1 días (media) Mortalidad relacionada con tratamiento = 4 % Morbilidad grado 2 = 21,3 % (efusión pleural, infección de herida) Morbilidad grado 3 = 21,3 % (fístula intestinal, fístula urinaria, sangrado endoperitoneal, gástrico, trombosis venosa profunda, infarto de miocardio) Morbilidad sistémica g1-2 = 4,4 % (toxicidad renal)</p>

Tabla 7. Estudio de Cotte et al., 2007

Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Cotte et al., 2007 Francia Prospectivo Unicéntrico	Pacientes con COE (avanzado y recurrente) Uso de HIPEC como tratamiento enfermedad persistente resistente y en recurrencia Edad ≤75 años No metástasis extra abdominales Técnica cerrada Cisplatino 20 mg/m ² Perfusión: 90 minutos Temperatura intraabdominal=44-46º C Criterio de citorreducción óptima ≤0,5 cm (CCR1 ≤0,5 cm, CCR2 >0,5 cm) EA según NCI CTC Mortalidad 30 días postoperatorios	n=81 total n=16 tto enfermedad persistente (25 %) y quimiorresistente (75 %) n=65 tto recurrencia (QR=0 %) Estadio III (87,7 %) Estadio IV (3,7 %) CCR0 =55,6 % CCR1 =24,7 % (CCR0-1 =80,3) CCR2 =19,7 %	Resultados globales Seguimiento (mediana)=47 meses SG total (mediana) =28,4 meses SG total CCR0 (mediana)=54,9 meses SLP total (mediana)=19,2 meses Resultados por subgrupos SG tto enfermedad persistente=24,3 meses SLP=8,0 meses SG tto recurrenente=28,4 meses, SLP=8,5 meses Estancia hospitalaria=17 días (media) Mortalidad relacionada con tratamiento =3 % Morbilidad grado 1 =6 % (ileo paralítico) Morbilidad grado 2 =6 % (fistula colónica, intestinal, efusión pleural) Morbilidad grado 3 =6 % Morbilidad grado 4 =1 % (fistula colónica) Morbilidad sistémica=3,7 % (leucopenia, fallo renal agudo)

Tabla 8. Estudio de Bae et al., 2007

Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
<p>Bae et al., 2007 Corea del sur</p> <p>Estudio casos y controles retrospectivo Unicéntrico</p> <p>Periodo de estudio: noviembre 1995 a febrero 2004</p>	<p>Pacientes con COE (avanzado) Uso de HIPEC como tratamiento secundario</p> <p>PS ≤2</p> <p>Respuesta completa o parcial tras cirugía primaria Masa tumoral < 1cm tras cirugía secundaria</p> <p>Casos tratados con CRS+HIPEC Controles tratados con CRS</p> <p>Carboplatino 350 mg/m² o paclitaxel 175 mg/m² Perfusión: 90 minutos (mediana) Temperatura intraabdominal= 43-44º C Citorreducción óptima < 1 cm</p> <p>EA según NCI CTC v.2</p>	<p>n=67 total n=44 casos n=24 controles</p> <p>Estadio III (100 %)</p> <p>R1 casos=61,4 % R1 controles=62,5 %</p> <p>No se indican características basales para comparar ambos grupos</p>	<p>Seguimiento (media)=58,7 meses SG casos (mediana)=na y Tasa SG 5 años=66,1 % Tasa SG 5 años (R1) = 70,4 %</p> <p>SG controles (mediana)=31 meses y Tasa SG 5 años=32,8 %, diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles Tasa SG 5 años (R1)=31,3 %</p> <p>SLP casos (mediana)=56 meses SLP controles (mediana) = 15 meses diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles</p> <p>Mortalidad relacionada con tratamiento=0 % Morbilidad g1 = 1.4% (hepatitis transitoria) Morbilidad g2 = 1.3% (trombocitopenia) Morbilidad postoperatoria casos (29,9 %) vs. controles (34,5 %)</p> <p>Eventos hematológicos casos (20,9 %) vs. controles (31,0 %), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos</p>

Tabla 9. Estudio de Rufian et al., 2006			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Rufian et al., 2006 España Prospectivo Unicéntrico Periodo de estudio: enero 1997 a diciembre 2005	Pacientes con COE (avanzado y recurrente) Uso de HIPEC como tratamiento primario y en recurrencia PS ≤2 Ausencia de metástasis extra abdominales Técnica abierta Pacitaxel 60 mg/m ² Perfusión: 60 minutos Temperatura intraabdominal = 41-43º C Empleo de GOG score Citorreducción óptima ≤1 cm	n=33 total n= 19 tto primario n= 14 tto recurrencia Estadio III (100 %) R0 tto primario =47 % R0-1 tto primario =78 % R0 tto recorrente =57 % R0-1 tto recorrente =85,7 % QR=ni	Resultado global Seguimiento (mediana) = ni SG total (mediana) =48 meses Resultados por subgrupos SG tto primario =38 meses (media) y Tasa SG 5 años tto primario =37 %, Tasa SG 5 años (R0) =60%, SLP tto primario =25 meses (mediana) SG tto recurrencia =57 meses (media) y Tasa SG 5 años tto recurrencia =51 %, Tasa SG 5 años (R0) =63 %, SLP tto recurrencia =31 meses (mediana) Estancia hospitalaria = 11 días (mediana) Morbilidad g1 =12 % Morbilidad g2 =10 % Morbilidad g3 =10 % Morbilidad g4 =6 % Mortalidad relacionada con tratamiento =0 %

Tabla 10. Estudio de Reichman et al., 2005			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Reichman et al., 2005 EEUU Prospectivo Unicéntrico Periodo de estudio: enero 2001 a marzo 2004	Pacientes con COE (avanzado y recurrente) Uso de HIPEC como tratamiento intermedio y en recurrencia Técnica abierta Cisplatino 50 mg/m ² Perfusión: 90 minutos Temperatura intraabdominal=40° C Escala citorreducción (R1 =0, R2a<0,25 cm, R2b ≥0,25 cm) Criterio de citorreducción óptima <0,25 cm Todos los pacientes recibieron quimioterapia basada en platino antes de HIPEC	n =14 total n =4 tto intermedio n =9 tto recurrencia Estadio III-IV PCI=6 R1 =38,5 % R2a=46,2 % R2b= 15,3 % QR=ni	Resultado global Seguimiento (mediana)= 13,7 meses Tasa SG 3 años=55 % y SLP total (mediana) =15,4 meses Resultados por subgrupos SLP tto intermedio=8,4 meses SLP tto recurrencia=20,3 meses Estancia hospitalaria = 8 días

Tabla 11. Estudio de Gori et al., 2005			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Gori et al., 2005 Sudamérica Estudio de casos y controles Prospectivo Multicéntrico	Pacientes con COE (avanzado) Uso de HIPEC como tratamiento de consolidación tras <i>second look laparotomy</i> negativo Previamente se habían sometido a cirugía de citorreducción y quimioterapia con cisplatino y ciclofosfamida	n=51 total n=32/ 29 casos (administración de HIPEC) n=19 controles (rechazaron el tratamiento con HIPEC) R óptima= 100 %	Seguimiento (mediana) =73 meses SG casos (mediana) =64,4 meses SLP casos (mediana) =57, 1 meses SG controles (mediana) =60,1 meses SLP controles =46,4 meses
Periodo de estudio: enero 1991 diciembre 1997	Técnica abierta Cisplatino 100 mg/m ² Perfusión: 60 minutos Temperatura intraabdominal =41 -43º C Escala citorreducción (R completa=0, R óptima <2 cm) Criterio de citorreducción óptima <2 cm	Estadio IIc-b No hay diferencias significativas en ambos grupos (Estadio III, grado de citorreducción, grado histológico y tipo histológico)	No hay diferencias estadísticamente significativas entre SG y SLP para ambos grupos de tratamiento.

Tabla 12. Estudio de Ryu et al., 2004			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Ryu et al., 2004 Corea del Sur Estudio de casos controles Retrospectivo Unicéntrico Periodo de estudio: enero 1994 a enero 2000	Pacientes con COE (avanzado) Uso de HIPEC como tratamiento secundario (tras respuesta parcial Tratamiento primario: cirugía de citorreducción y quimioterapia basada en platino Casos tratados con cirugía secundaria+HIPEC Controles sin tratamiento secundario Técnica abierta Carboplatino 350 mg/m ² Perfusión: 90 minutos Temperatura intraabdominal=43-44º C Escala citorreducción (residuo < o > de 1 cm) Criterio de citorreducción óptima <1 cm	n total Estadio III =74 n casos =35 n controles=39 Estadio III (100 %) R0-1 casos =74,3 % R0-1 controles=69,2 % Sin diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos	Seguimiento (mediana) =47 meses SG casos (mediana) =60,9 meses y Tasa SG 5 años =53,8 % SLP casos (mediana) =26,4 meses y Tasa SLP 5 años =26,9 % SLP R0-1 (mediana) =40,6 meses y Tasa SG 5 años R0-1 =65,6 % SG controles (mediana) =22,3 meses y Tasa SG 5 años =33,3 % SLP controles (mediana) = 6,1 meses y Tasa SLP 5 años = 10,3 % SLP R0-1 (mediana) = 13,2 meses y Tasa SG 5 años R0-1 = 40,7 % Diferencias estadísticamente significativas para SG y SLP entre ambos grupos de tratamiento Mortalidad relacionada con tratamiento, casos=4 % Morbilidad casos g1 = 14 % Morbilidad casos g2=5 % Morbilidad casos g4=4 % No hubo diferencias estadísticamente significativas para las complicaciones mayores en los casos (28,3 % vs. controles (valor no indicado)

Tabla 13. Estudio de Piso et al., 2004			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Piso et al., 2004 Alemania Retrospectivo Unicéntrico Período de estudio: septiembre 1995 a febrero 1999	Pacientes con COE (avanzado y recurrente) Uso de HIPEC como tratamiento primario y en recurrencia Técnica abierta Cisplatino 75 mg/m ² o mitoxantrona 15 mg/m ² Perfusión: 90 minutos Criterio de citorreducción óptima <0,25 cm	n=19 total n=8 tto primario n=11 tto recurrencia Estadio III-IV CC0-1 =47,4 %	Resultados globales Seguimiento (mediana)=24 meses SG total (media)=33 meses y Tasa SG 5 años = 15 % SG total CC0 (media)=44 meses SLP total (mediana)= 18 meses Resultados por subgrupos SG tto primario (media) =29 meses SG tto recurrencia (media) = 30 meses Morbilidad g1 = 10 % Morbilidad g2 = 10 % Morbilidad g3 = 10 % Morbilidad g4 = 15 % Mortalidad relacionada con tratamiento =5 % Estancia hospitalaria = 25 días (mediana)

Tabla 14. Estudio de Zanon et al., 2004			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características pasales	Resultados eficacia y seguridad
Zanon et al., 2004 Italia	Pacientes con COE (recurrente) Uso de HIPEC como tratamiento de la recurrencia	n = 30 tto recurrencia	Seguimiento (media) = 18,9 meses
Fase II Prospectivo Unicéntrico	Edad < 75 años PS ≤ 2 Función renal y hepática adecuada	Estadio III-IV (100 %) CC0-1 = 77 %	SG (mediana) = 28,1 meses y Tasa SG 5 años = 12 % SG CC0-1 (mediana) = 37,8 meses SG CC2 (mediana) = 11,0 meses
Periodo de estudio: enero 1998 a septiembre 2003	Cisplatino 100-150 mg/m ² Perfusión: 90 minutos Temperatura intraabdominal = 41,5° C Empleo de CC score Criterio de citorreducción óptima < 0,25 cm		SLP (mediana) = 17,1 meses SLP CC0-1 (mediana) = 24,4 meses SLP CC2 (mediana) = 4,1 meses Morbilidad g1 = 27 % Morbilidad g2 = 3 % Morbilidad g3 = 7 % ^o Morbilidad g4 = 7 % Mortalidad relacionada con tratamiento = 3 % Estancia hospitalaria = 12 días

Actualización de la revisión sistemática. Estudios primarios publicados de 2009 a 2013.

Se han seleccionado los estudios que cumplieron los criterios de inclusión establecidos en el informe, posteriores a mayo de 2009, fecha en la que finalizó la búsqueda de la revisión sistemática de Chua *et al.*, 2009.

Las principales características y resultados de eficacia y seguridad de los estudios incluidos se presentan en las Tablas 15 a 33.

Se incluyeron 19 estudios primarios, de pacientes con cáncer de ovario avanzado y/o recurrente tratados con cirugía e HIPEC. Así pues, se seleccionaron seis estudios publicados en 2012 (Deraco *et al.*, Bakrin *et al.*, Ceelen *et al.*, Ansaloni *et al.*, Fagotti *et al.*, Tentes *et al.*), siete estudios publicados en 2011 (Muñoz Casares *et al.*, Frenel *et al.*, Parson *et al.*, Deraco *et al.*, Cascales Campos *et al.*, Königsrainer *et al.* y Spiliotis *et al.*), cinco estudios publicados en 2010 (Helm *et al.*, Pomel *et al.*, Roviello *et al.*, Kim *et al.* y Carrabin *et al.*) y un estudio publicado en 2009 (Muñoz Casares *et al.*).

No se localizó ningún ensayo clínico aleatorizado. Hubo cuatro estudios de intervención no aleatorizados (fase II), 4 estudios de casos y controles y 11 estudios de series de casos.

La calidad de los estudios de intervención no aleatorizados se consideró alta en un estudio (Deraco *et al.*, 2011) en el que se calculó el tamaño muestral y se realizó un análisis por ITT, media alta en otro de los estudios (Ceelen *et al.*, 2012) en el que no se calculó el tamaño muestral y, media en dos estudios (Ansaloni *et al.*, 2012 y Pomel *et al.*, 2010) en los que tampoco se calculó el tamaño muestral, no se detallaron todas las características basales relevantes de los pacientes y no se aportaron resultados numéricos de las variables de la supervivencia (Ansaloni *et al.*, 2012). En el estudio de Pomel *et al.*, 2010 no quedó explicitado el número de pacientes a los que finalmente se les administró HIPEC.

La calidad de los estudios de casos y controles se consideró media. El estudio de Fagotti *et al.*, 2012 fue pareado, retrospectivo, de pacientes consecutivos en el que se observó un sesgo de selección a favor del grupo control (el patrón de primera recurrencia en un solo nódulo era estadísticamente superior para los controles con respecto los casos). El estudio de Muñoz *et al.*, 2009 tenía diseño prospectivo y no se indicó que se realizara apareamiento de los grupos. El estudio de Kim *et al.*, 2010 era retrospectivo y sin apareamiento de los grupos. En el estudio de Spiliotis *et al.*, 2011, con diseño prospectivo, se observó un posible sesgo de selección de los pacientes, a favor del grupo de los casos, ya que hubo diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes en los que se

consiguió citorreducción completa (83 % vs. 66 %) y se conoce que el grado de resección es un factor pronóstico de la supervivencia global. No se indicó en los resultados qué tipo de intervención citorreductora se les realizó específicamente a los casos y controles.

De los 11 estudios de series de casos, todos de calidad media, 4 tenían diseño retrospectivo y 7, diseño prospectivo. En los estudios de Tentes *et al.*, 2012 y Bakrin *et al.*, 2012 no se indicó el periodo de seguimiento de los pacientes. No quedaron completamente detallados los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes en los estudios de Parson *et al.*, 2011; Cascales Campos *et al.*, 2011; Könisgrainer *et al.*, 2011; Helm *et al.*, 2010 y Roviello *et al.*, 2010. No se recogieron todas las características basales relevantes de los pacientes en los estudios de Parson *et al.*, 2011 y Könisgrainer *et al.*, 2011. En el estudio de Muñoz Casares *et al.*, 2011 no quedaron reflejados los resultados de eficacia y seguridad de uno de los pacientes incluidos en el estudio (calidad de los estudios en Anexo III).

Características de los estudios incluidos

El tamaño muestral de los estudios fue variado; se encontró entre 9 y 246 pacientes. Se evaluaron un total de 937 pacientes con cáncer de ovario primario avanzado y recurrente tratados con HIPEC. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes heterogéneos, con cáncer primario y también pacientes tratados para la recurrencia. En total se evaluaron 291 pacientes con cáncer de ovario primario avanzado y 646 pacientes con cáncer persistente y recurrente. Entre los pacientes recurrentes se ha documentado quimiorresistencia entre el 0 y el 62 % de los casos (aunque no se ha indicado el dato en todos los estudios de pacientes tratados para la recurrencia). Los estudios se habían realizado en Europa (Italia, Francia, Grecia, Bélgica, España, Alemania), en EEUU y en Corea.

La definición de citorreducción óptima varió entre los estudios (se emplearon principalmente la escala de CCS y la de GOG), y ésta quedó definida como enfermedad residual con tamaño entre 0 y menos de 1 cm. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes en los que se conseguía citorreducción óptima y posteriormente se les administró HIPEC. Así pues, entre en el 40 y el 100 % de los pacientes se consiguió citorreducción óptima. Solo en cuatro estudios menos del 60 % de la población consiguió citorreducción óptima. De este modo, algunos estudios (Ansaloni *et al.*, 2012; Könisgrainer *et al.*, 2011; Spiliotis *et al.*, 2011; Helm *et al.*, 2010; Roviello *et al.*, 2010) incluyeron pacientes en los que no se consiguió citorreducción óptima (enfermedad residual CC2 y 3 según CC score) y se les administró HIPEC.

Los resultados referentes a morbilidad postoperatoria o quirúrgica se recogieron empleando diversas escalas. Los eventos adversos se clasificaron de acuerdo con los criterios de toxicidad del Instituto nacional del Cancer, *common toxicity criteria*, versiones 2, 3 y 4, en la mayoría de los estudios. En otros estudios se empleó la escala sugerida por Dindo *et al.* En otros estudios se definió morbilidad/complicaciones mayores (Fagotti *et al.*, 2012; Ceelen *et al.*, 2012; Spiliotis *et al.*, 2011) y en otro estudio no se indicó la escala empleada para evaluar la morbilidad (Königsrainer *et al.*, 2011). Por otra parte, en los estudios en los que se recogió la morbilidad o toxicidad sistémica, ésta se definió como toxicidad metabólica o relacionada con el tratamiento.

La mortalidad perioperatoria se definió con distinto criterio; mortalidad tras CRS e HIPEC, mortalidad a los 30 o a los 60 días tras cirugía.

Algunos estudios comprendían, parcialmente, las poblaciones incluidas en los estudios de la revisión sistemática de Chua *et al.*, 2009, pero con tiempos de corte posteriores para el análisis de los resultados. De este modo, el estudio de Deraco *et al.*, 2012 incluía a algunos de los pacientes del estudio incluido en Chua *et al.* (Raspagliesi *et al.*, 2006). Por otra parte, el estudio de Bakrin *et al.*, 2012 era la publicación a texto completo que aparecía publicada como *abstract* en la revisión de Chua *et al.* (Bereder *et al.*, 2009). A su vez, también incluyó a algunos de los pacientes del estudio incluido en Chua *et al.*, (Cotte *et al.*, 2007). En el artículo de Bakrin *et al.*, 2012 (estudio realizado en dos centros), con respecto a la publicación de Cotte *et al.*, 2007 (estudio unicéntrico), el estudio tuvo cuatro años más de duración aunque no se indicó la mediana de seguimiento de los pacientes. Tampoco se indicó cuantos pacientes del grupo persistente/recurrente eran persistentes y, cuantos quimiorresistentes. Solo se proporcionaron resultados de la variable de eficacia SG.

Por otra parte, el estudio de casos controles Fagotti *et al.*, 2012, incluía la población del estudio de Fagotti *et al.*, 2009 de la revisión de Chua *et al.*, pero con un corte de un año posterior. El estudio de Helm *et al.*, 2010 (registro HYPER-O) incluyó la población del estudio de Helm *et al.*, 2007 (población incluida en uno de los centros participantes en el registro). El estudio de Kim *et al.*, 2010 se realizó en la misma institución que los estudios Bae *et al.*, 2007 y Ruy *et al.*, 2004 incluidos en la revisión de Chua *et al.*, aunque la población evaluada fue diferente. El estudio de Muñoz Casares *et al.*, 2009, comprendía la misma población tratada para cáncer recurrente que el estudio de Rufián *et al.*, 2006 de la revisión de Chua, pero con un seguimiento de tres años más.

Momento de empleo de HIPEC

En los 19 estudios seleccionados HIPEC se empleó como parte del tratamiento combinado junto con cirugía de citorreducción. El protocolo de HIPEC varió según cada centro o institución.

El tratamiento quimioterápico más empleado fue el cisplatino solo o en combinación con doxorubicina, mitomicina o paclitaxel, seguido de paclitaxel, oxaliplatino y gemcitabina. La temperatura mediana intraabdominal se encontró entre 40,5 y 46° C. La mediana de la duración de la infusión quimioterápica osciló entre 30 y 120 minutos.

En la mayoría de los estudios HIPEC se empleó en pacientes heterogéneos (en más de un momento de la historia natural del cáncer de ovario). Según el momento de empleo de HIPEC, se utilizó en seis estudios como tratamiento primario para los pacientes con cáncer avanzado de ovario. Se empleó como tratamiento del cáncer persistente y recurrente en 16 estudios. Se usó como cirugía citoreductora intermedia tras quimioterapia neoadyuvante en cinco estudios y se empleó como terapia de consolidación en tres estudios.

Resultados de eficacia y seguridad

A continuación se indican los principales resultados globales de eficacia y seguridad (para el total de los pacientes de cada estudio, independientemente del momento específico de la enfermedad en el que se empleó HIPEC).

La mediana del seguimiento de estos pacientes se localizó entre 14 y 98,4 meses. La SG (mediana) osciló entre 19,4 y 48,9 meses. La tasa de SG a los 5 años, entre 23 y 54 %. La mediana de SLP se encontró entre 10,8 y 16,6 meses, con una tasa de SLP a los cinco años entre 7 y 9 %. Para los pacientes con citorreducción óptima, la SG (mediana) osciló entre 21,7 y 47 meses y la tasa de SG a los cinco años, entre 62,5 % y 71 %.

No se han localizado resultados específicos relativos a calidad de vida.

La tasa de mortalidad asociada al tratamiento se encontró entre el 0 y el 11 %. La estancia hospitalaria mediana estuvo entre 6,9 y 27,6 días. La morbilidad grado III-IV, entre 0 y 55,6 %. Las complicaciones postoperatorias más comunes incluyeron íleo parálítico, fuga de la anastomosis, sangrado, infección de la herida, efusión pleural, neumonía y fístulas. En los estudios en los que se recogió la morbilidad o toxicidad sistémica los eventos descritos fueron: anemia, neutropenia, fracaso renal, hipokalemia y trombocitopenia.

Tabla 15. Estudio de Deraco et al., 2012

Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
<p>Deraco et al., 2012 Italia</p> <p>Retrospectivo Multicéntrico (cuatro centros Italianos)</p> <p>Periodo de estudio: abril 1995 a mayo 2010 Calidad media</p>	<p>Pacientes con COE (Pacientes recurrentes: primera o posteriores recurrencias) Uso de HIPEC en primera o posterior recurrencia</p> <p>Edad ≤ 75 años, ECOG PS ≤ 2 No metástasis distantes</p> <p>CRS + HIPEC técnica cerrada Tiempo intervención (mediana) = 563 minutos Cisplatino (42 mg/L) + doxorubicina (15 mg/L) durante 90 minutos Temperatura intraabdominal = 42,5º C Empleo de CC score: Citorreducción óptima = 0 EA según NCI CTCAE V.3 Mortalidad- muerte hospitalaria tras CRS + HIPEC</p>	<p>n=56</p> <p>Ca ovario epitelial recurrente PCI (mediana)=15,2 CC0=85,4 % CC1=12,8 % CC2=1,8 %</p> <p>FIGO III-IV en diagnóstico inicial = 16 % Quimiorresistentes = 23 %</p>	<p>Resultados globales Seguimiento = 23,1 meses</p> <p>SG (mediana) = 25,7 meses (20,3-31) SLP (mediana) = 10,8 meses (5,4-16,2)</p> <p>Tasa SG 5 años = 23 % Tasa SLP 5 años = 7 %</p>
			<p>No proporciona valor de SG de CC0 (H.R.) Estancia hospitalaria = 27,6 días Morbilidad sistémica y quirúrgica g3-g4 = 21 % Toxicidad sistémica (anemia, leucopenia, neutropenia y fallo renal grado 3) Complicación quirúrgica (fístula gastrointestinal, sangrado, efusión pleural, neumonía, absceso abdominal, infección, y retención urinaria grados 3 y 4) Mortalidad relacionada con tto = 5,3 % Factores pronósticos independientes para SG: ECOG, albúmina sérica, CC score</p>

Tabla 16. Estudio de Bakrin et al., 2012			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Bakrin et al., 2012 Francia	Pacientes con COE (Ca avanzado persistente y resistente recurrente y Ca sensible recurrente) Uso de HIPEC en persistencia, o tras recurrencia	n=246 Ca ovario epitelial sensible recurrente (n=184) y Ca resistente persistente o recurrente (n=62)	Resultados globales Seguimiento=no indicado
Prospectivo Multicéntrico (dos centros franceses)	Edad ≤ 75 años, WHO PS < 2 No metástasis distantes	PCI (media) = 10,6 CC0-1 = 92,2 % CC2-3 = 7,8 %	SG (mediana)=48,9 meses SLE (mediana)=12,8 meses
Periodo de estudio: 1991 a 2008 Calidad media	CRS+HIPEC técnica abierta y cerrada Cisplatino solo o combinado con doxorubicina/mitomicina (durante 90 minutos) Temperatura flujo de entrada= 44-46º C Empleo de CC score Citorreducción óptima < 0,25 cm EA según NCI CTCAE V.4 Mortalidad perioperatoria- muerte en los 30 días posteriores a la cirugía		Tasa SG 5 años=35 % Tasa SLP 5 años=9 %
			Persistentes/quimiorresistentes SG (mediana)=48 meses Recurrentes sensibles SG (mediana)=52 meses
			Morbilidad sistémica y quirúrgica g3-4=11,6 % Toxicidad sistémica (leucopenia g3) Complicación quirúrgica (hemorragia intraabdominal, fuga de anastomosis g3-4) Mortalidad postoperatoria=0,37 % Factores pronósticos para SG: PS (si PCI>10) y CC score (si PCI<10)

Tabla 17. Estudio de Tentes et al., 2012			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Tentes et al., 2012 Grecia	Pacientes con COE (cáncer primario y recurrente) Uso de HIPEC en tratamiento primario o tras recurrencia Karnofsky PS > 50 % No evidencia de otro cáncer	n = 43 (n = 20 cáncer recurrente, n = 23 cáncer primario) PCI (media) = 15,1	Resultados globales Seguimiento = no indicado SG (media) = 37 ± 6 meses
Prospectivo Unicéntrico		CC0 = 69,8 % CC1 = 25,6 % CC2 = 4,7 %	Tasa SG 5 años = 54 % Tasa SG 5 años para CC0 = 62,5 %
Periodo de estudio: abril 2006 a 2010 Calidad media	CRS + HIPEC técnica abierta Cisplatino (50 mg/m ²) + doxorubicina (15 mg/m ²) durante 90 minutos o gemcitabina (1.000 mg/m ²) durante 60 minutos Temperatura intraabdominal = 42,5-43° C Empleo de CC score Citorreducción óptima = 0 EA según WHO (g4 = mortalidad) Pacientes con cirugía CC1-2 y aquellas con enfermedad recurrente o sistémica recibieron quimioterapia sistémica. Mortalidad - muerte hospitalaria tras CRS + HIPEC	Quimiorresistentes = 25 % de las pacientes recurrentes	Morbilidad sistémica y quirúrgica g3 (complicaciones mayores) = 9,3 % y g4 (mortalidad) = 4,7 % Toxicidad sistémica g3-4 (-) Complicación quirúrgica (fistula enterocutánea g3 y fallo de anastomosis con sepsis g4) Mortalidad relacionada con tto = 4,7 % Factores pronósticos independientes para SG: PSS (prior surgery score) y PCI

Tabla 18. Estudio de Ceelen et al., 2012			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características pasales	Resultados eficacia y seguridad
<p>Ceelen et al., 2012 Bélgica</p> <p>Estudio fase II Prospectivo Unicéntrico</p> <p>Período de estudio: octubre 2002 a enero 2009</p> <p>Calidad media alta</p>	<p>Pacientes con COE (cáncer recurrente, altamente pretratadas)</p> <p>Uso de HIPEC como tratamiento de recurrencia</p> <p>Pacientes potencialmente resecables</p> <p>Edad < 75 años</p> <p>ECOG PS ≤ 2</p> <p>No metástasis sistémicas</p> <p>CRS+HIPEC técnica abierta</p> <p>Cisplatino (100-200 mg/m²) durante 90 minutos/ oxaliplatino (460 mg/ m²) durante 30 minutos</p> <p>Tiempo intervención = 8,3 horas</p> <p>Temperatura intraabdominal = 40,5-41° C</p> <p>Citorreducción óptima = 0 (no tumor visible)</p> <p>Morbilidad mayor (complicación postoperatoria que requiere reintervención y/o larga estancia hospitalaria)</p> <p>Los pacientes posteriormente recibieron quimioterapia intravenosa</p> <p>Mortalidad- muerte hospitalaria tras 30 días de CRS+ HIPEC</p>	<p>n = 42</p> <p>CC0 = 50,0 %</p> <p>CC1 (enfermedad residual mínima) = 36,0 %</p> <p>CC2 (enfermedad residual más extensa) = 14 %</p> <p>Quimiorresistentes = 41 %.</p>	<p>Resultados terapia de rescate</p> <p>Seguimiento (media) = 21 meses</p> <p>SG (mediana) = 37 meses (IC95 12,2-61,8)</p> <p>SLP (mediana) = 13 meses (IC95 6,9-19,1)</p> <p>No proporciona valor SG de CC0 (da H.R.)</p> <p>Tasa SG 5 años = 41,3 %</p> <p>Tasa SLP 5 años = 12,5 %</p> <p>Estancia hospitalaria = 16 días (mediana)</p> <p>Morbilidad mayor quirúrgica = 21 %</p> <p>Toxicidad sistémica mayor (-)</p> <p>Complicación quirúrgica mayor (necrosis de uréter, empiema torácico, sangrado de la línea de la grapa)</p> <p>Mortalidad relacionada con tratamiento = 0 %</p> <p>Factores pronósticos independientes para SG: citorreducción completa y grado de diferenciación tumoral.</p>

Tabla 19. Estudio de Ansaloni et al., 2012			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Ansaloni et al., 2012 Italia Estudio fase II Prospectivo Multicéntrico (dos centros italianos)	Pacientes con COE (cáncer avanzado, primario: 23 % o recurrente: 77 %) Uso de HIPEC para tratar recurrencia, o tras quimioterapia neoadyuvante (95 % se han tratado con quimioterapia intravenosa previa) ECOG PS ≤2 No metástasis sistémicas	n=39 (n=9 ca primario y n=30 ca recurrente) PCI (media)=11,1 (1-28) CC0=90 % CC1=7 % CC3=3 % Quimiorresistentes=62 % del total	Seguimiento (media) =19,8 meses No proporciona resultados numéricos, solo gráficos SG y SLP: no se alcanza la mediana. Resultado en figura (según cáncer primario o recurrente, según CC0 y CC1-3). No se aporta media numérica. No es posible obtener resultados numéricos a partir de las gráficas.
Período de estudio: septiembre 2005 a diciembre 2009 Calidad media	CRS+HIPEC técnica abierta Cisplatino (100-200 mg/m ²) y/o paclitaxel (175 mg/m ²) y/o doxorubicina (35 mg/m ²) durante 90 minutos. Tiempo intervención completa=10,9 horas Temperatura intraabdominal=41,5 °C Empleo de escala CC score Citorreducción óptima=0 Toxicidad grave según WHO Postoperatoriamente, el 69 % de los pacientes recibió quimioterapia intravenosa Mortalidad- muerte postoperatoria		Toxicidad sistémica hematológica WHO g3= 13 % Complicación quirúrgica que requirió reintervención (8 %: isquemia colónica, abceso abdominal, hemorragia). Estancia hospitalaria (media)=23,8 (14-39) días Mortalidad relacionada con tratamiento =2,6 %

Tabla 20. Estudio de Fagotti et al., 2012			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Fagotti et al., 2012 Italia Estudio casos controles pareados Calidad media Unicéntrico Retrospectivo Periodo de estudio: mayo 2005 a octubre 2009	Pacientes con COE (quimiosensible con cáncer recurrente) Uso de HIPEC como terapia de rescate No metástasis distantes Edad < 70 años ECOG PS < 2 Los controles se trataron con CRS y quimioterapia sistémica (35 %) o exclusivamente con quimioterapia sistémica (65 %) CRS + HIPEC técnica cerrada Oxaliplatino (460 mg/m ²) durante 30 minutos. Posteriormente se administra quimioterapia sistémica basada en platino Temperatura intraabdominal = 41,5 ° C Empleo de CC score Citorreducción óptima < 0,25 cm (CC0-1) Solo pacientes con citorreducción óptima recibieron HIPEC Mortalidad a los 30 días tras operación	n = 30 casos (CRS + HIPEC) y n = 37 controles CC0-1 casos = (96,7 % + 3,3 %) = 100 % CC0 controles = 100 % Estadio III/IV casos = 86,7 % Estadio III/IV controles = 86,5 % No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en características clínicas excepto en el patrón de primera recurrencia (tasa de recaída de un solo nódulo superior para grupo control: 51,4 % vs. 20 %) Quimiorresistentes = 0 %	Resultados terapia de rescate Seguimiento (mediana) = 45 meses casos y 36 meses controles. SLP (mediana) casos = 26 (5-73) meses SLP control = 15 meses (4-58), diferencias estadísticamente significativas TSG 5 años casos = 68,4 % TSG 5 años controles = 42,7 %, diferencias estadísticamente significativas Mortalidad relacionada con tratamiento casos = 0 % Toxicidad grave casos = 34,8 % No se describen resultados de morbilidad para el grupo control

Tabla 21. Estudio de Muñoz Casares et al., 2011			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Muñoz et al., 2011 España Prospectivo Unicéntrico Periodo de estudio: abril 2004 a diciembre 2009 Calidad media	Pacientes con cáncer avanzado, primario sin tratamiento previo Uso de HIPEC tras quimioterapia neoadyuvante (CRS+HIPEC intermedia) 1º) Quimioterapia neoadyuvante (paclitaxel intraperitoneal asociado (n=5) o no (n=5) a carboplatino intravenoso). 2º) CRS+HIPEC Edad < 70 años No metástasis distantes Performance status ≤2 Paclitaxel (60 mg/m ² /2L) 60 minutos Temperatura intraabdominal=41-43 ° C Grado de citorreducción según GOG EA postoperatorios según CTCAE v.3 Postoperatoriamente, los pacientes recibieron quimioterapia sistémica adyuvante (Carboplatino+paclitaxel)	n= 10 seleccionados n=9 reciben CRS+HIPEC Estadio IIIc FIGO R0= 78 % R1= 11 % R2= 11 %	Resultados tras CRS+ HIPEC Tasa SG 5 años=62 % Morbilidad postoperatoria g3 (no especificada) =11 % Mortalidad relacionada con tratamiento=11 %

Tabla 22. Estudio de Frenel et al., 2011			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Frenel et al., 2011 Francia	Pacientes con cáncer avanzado, primario y recurrente. n= 19 para consolidación de terapia inicial (12 para consolidación propiamente dicha y 5, CRS+HIPEC intermedia tras quimioterapia neoadyuvante) n= 12 para recurrencia (terapia de rescate)	n=31 total n= 19 ca primario n=12 ca recurrente CC0= 100 % PCI global=2,7 Quimiorresistentes=33,3 % Ca recurrente Estadio III=66,7 %	Resultados por subgrupos Mediana de seguimiento = 14 meses SLP para ca primario=13,2 meses Tasa SLP al año ca primario=59,3 % SLP para ca recurrente=14,3 meses Tasa SLP al año para ca recurrente=54,4 %
Retrospectivo Unicéntrico	Selección de pacientes según American Society Anesthesiologist (ASA) Score No metástasis distantes		Estancia hospitalaria (mediana) = 11 días (6-87) Morbilidad quirúrgica postoperatoria g3=29 % (hemoperitoneo, fistula, anorexia, ileo paralítico, parotiditis, hidronefrosis, hematoma esplénico) Morbilidad metabólica g3-4=26 % (hipokalemia, trombocitopenia)
Periodo de estudio: mayo 2005 a septiembre 2008 Calidad media	Técnica abierta oxaliplatino (360 mg/m ²) 30 minutos. (CRS + HIPEC=352 minutos) Temperatura intraabdominal=42 º C Empleo de CC score Citorreducción óptima=0 Morbilidad quirúrgica grado 3: complicaciones mayores Morbilidad quirúrgica grado 4: mortalidad hasta 60 días tras la operación EA metabólicos y hematológicos según CTCAE v3.		Mortalidad relacionada con tratamiento quirúrgico =0 %

Tabla 23. Estudio de Parson <i>et al.</i> , 2011			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Parson <i>et al.</i> , 2011 EEUU	Pacientes con cáncer avanzado, primario HIPEC como tratamiento primario	n=51	Tiempo de seguimiento (mediana)=8,2 años (98,4 meses)
Prospectivo Unicéntrico	No descritos otros criterios de inclusión	R0-1=40 % R2a=35 % R2b/2c=20 %	Resultados tratamiento primario SG (mediana) =28,5 meses
Periodo de estudio: 1996 a 2009 Calidad media	Carboplatino (1.000 mg mediana) o mitomicina (30 mg mediana) durante 120 minutos Tiempo de la intervención=480 minutos (mediana) Temperatura intraabdominal=41-42 ° C Definición de citorreducción óptima (R0 y R1) =eliminación completa del tumor visible, con márgenes microscópicos negativos y positivos, respectivamente. R2a<0,5 cm, R2b 0,5-2 cm, R2c>2cm Mortalidad postquirúrgica tras 30 días de la intervención		SG para R0-1 (mediana) =47 meses vs. R2a=9 meses, diferencia estadísticamente significativa Tasa SG 3 años=48 % Tasa SG 5 años=28 % Mortalidad relacionada con tratamiento=0 % Factores pronósticos independientes para SG: estado de resección

Tabla 24. Estudio de Deraco *et al.*, 2011

Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Deraco <i>et al.</i> , 2011 Italia	Pacientes con COE avanzado Uso de HIPEC como tratamiento primario	n=26 Ca ovario avanzado	Resultados tratamiento primario Seguimiento=25 meses
Estudio fase II Prospectivo Multicéntrico (cuatro centros italianos)	No quimioterapia ni cirugía previa Edad ≤75 años ECOG PS ≤2 No metástasis extra abdominales	Estadio IIIb/c=96 % PCI (mediana) = 15,5	SG (mediana)=no alcanzada SLP (mediana) =30 meses
Periodo de estudio: noviembre 2004 a junio 2010 Calidad alta	CRS +HIPEC técnica cerrada Cisplatino (40 mg/L) + doxorubicina (15 mg/L) durante 90 minutos Tiempo intervención= 620 minutos Temperatura intraabdominal=42,5° C Empleo de CC score Citorreducción óptima=0	CC0 =57,7 % CC1 =42,3 %	Tasa SG 5 años =60,7 % Tasa SLP 5 años =15,2 %
	EA según NCI CTCAE V.3 Posteriormente reciben quimioterapia sistémica con carboplatino y paclitaxel Mortalidad- muerte hospitalaria tras CRS + HIPEC		Estancia hospitalaria=21 días (13-67) Morbilidad sistémica y quirúrgica g3-g4=11 % Toxicidad sistémica (toxicidad hematológica grado 3) Complicación quirúrgica g3-4 (pneumotorax, sangrado de anastomosis colorrectal, efusión pleural, neumonía, absceso abdominal, infección, fistula en vejiga) Mortalidad relacionada con tratamiento =4 %

Tabla 25. Estudio de Cascales Campos et al., 2011			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Cascales et al., 2011 España Unicéntrico Prospectivo Periodo de estudio: septiembre 2008 a mayo 2010 Calidad media	Pacientes con COE (cáncer avanzado o recurrente) Uso de HIPEC como tratamiento intermedio, primario y tras recurrencia Empleo de <i>Fast track surgery</i> /protocolo de rehabilitación. Selección de pacientes con citorreducción óptima y no mas de una anastomosis digestiva CRS+ HIPEC técnica abierta Pacitaxel (60 mg/m ³)/cisplatino (75 mg/m ³) 60 minutos Tiempo intervención (mediana)=380 minutos Temperatura intraabdominal=42-43º C Empleo de CC score Citorreducción óptima <2,5mm EA según NCI CTCAEV 3	n=46 Ca ovario avanzado estadio IIIc (n=35) y recurrente (n=11) PCI (media) =12,35 CC0=83 % CC1=17 %	Resultados globales No se indican resultados de eficacia ni tiempo de seguimiento Estancia hospitalaria (media)=6,94 días Morbilidad quirúrgica g3-g4=15,3 % Toxicidad sistémica g3-4 (-) Complicación quirúrgica (infección de herida, colección intraabdominal, efusión pleural g3 y 4) Mortalidad relacionada con tratamiento=0 %

Tabla 26. Estudio de Königsrainer et al., 2011			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Königsrainer et al., 2011 Alemania	Pacientes con COE (cáncer recurrente) Uso de HIPEC como Terapia de rescate	n = 31 Estadio IIIb/c (97 %) PCI (mediana) = 18	Resultados terapia de rescate Seguimiento (mediana) = 26,6 meses SLP (mediana) = 13,3 meses Tasa SLP a los cinco años = 0 %
Unicéntrico Retrospectivo	PCI < 35, No descritos otros criterios de inclusión	CC0 = 65 % CC1 = 25 % CC2 = 10 %	Reintervención debida a complicaciones = 19 % Mortalidad relacionada con tto = 0 %
Periodo de estudio: febrero 2007 a febrero 2010 Calidad media	Técnica abierta Cisplatino (50 mg/m ²) durante 90 min Temperatura intraabdominal = 42º C Empleo de CC score Citorreducción completa < 0,25 cm Mortalidad a los 30 y 90 días postintervención No se indica escala para evaluar morbilidad, no se indica gradación de morbilidad		

Tabla 27. Estudio de Spiliotis et al., 2011			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Spiliotis et al., 2011 Grecia	Pacientes con Cáncer de ovario recurrente (primera recurrencia) Uso de HIPEC como terapia de rescate Edad <80 años ASA status P1-P2 PCI <20 en laparotomía previa Sin metástasis fuera de la superficie peritoneal	n=24 casos (CRS+HIPEC) y 24 controles (CRS) CC0-1 casos=83 %* CC2 casos=17 % CC0-1 controles=66 %* CC2 controles=34 %	Resultados terapia rescate Seguimiento (mediana)=24 meses (12-60)
Estudio casos controles Unicéntrico Prospectivo		Estadio IIIc/IV PCI (mediana) casos=21,2 PCI (mediana) controles=19,8 No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en PCI *Si hay diferencias significativas en CC0-1 conseguido	SG (mediana) casos=19,4 meses SG (mediana) control=11,2 meses, diferencia estadísticamente significativa casos vs. controles SG CC0-1 (mediana) casos=21,7 meses vs. SG CC2=8,2 meses SG CC0-1 (mediana) control=13,1 meses vs. SG CC2=7,3 meses
Periodo de estudio: enero 2003 a abril 2009 Calidad media	Los controles se tratarán con CRS CRS+HIPEC técnica abierta Cisplatino (50 mg/m ²) y doxorubicina (15 mg/m ²) durante 90 minutos. Posteriormente se administra quimioterapia sistémica a todos los pacientes Temperatura intraabdominal=42,5 °C Empleo de CC score Citorreducción completa <0,25 cm (CC0-1) Morbilidad menor (grado II), Morbilidad mayor (grado III) y Mortalidad hospitalaria (grado IV)		TSG 3 años casos=50 % TSG 3 años controles=18 %, diferencia estadísticamente significativa casos vs. controles
			Morbilidad grado II y III quirúrgica y médica=40 % casos vs. 20 % controles, diferencia estadísticamente significativa (complicaciones quirúrgicas más frecuentes en casos: íleo paralítico, infección de herida, efusión pleural) (complicaciones médicas más frecuentes en casos: toxicidad hematológica, arritmias, rash cutáneo) Mortalidad hospitalaria=0 %

Tabla 28. Estudio de Heim et al., 2010			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Heim et al., 2010 EEUU	Pacientes con COE (avanzado y recurrente) Uso de HIPEC como tratamiento primario, intermedio, consolidación y recurrencia No descritos otros criterios de inclusión	n = 141 total n = 26 tto primario n = 19 tto intermedio n = 12 tto consolidación n = 83 tto recurrencia	Seguimiento (mediana) = 18 meses SG total (mediana) = 30,3 meses y Tasa SG 5 años = 25,4 % SG total COO (mediana) = 37,0 meses SLP total (mediana) = 16,6 meses
Estudio a partir de un registro en red (HYPER-O) Retrospectivo Multicéntrico	Técnica cerrada en 87,9 % Técnica abierta en 12,1 % Carboplatino solo o con mitomicina/mitomicina sola cisplatino solo o asociado a doxorubicina, oxaliplatino Perfusión: 100 minutos (mediana) Temperatura intraabdominal = 41,9º C Empleo de CC score No se indica criterio de citorreducción óptima Mortalidad 30 días postoperatorios	Estadio III (82,5), Estadio IV (10,2 %) Quimiorresistentes = 38,7 % CCO = 58,3 % CC1 = 45,1 % CC2 = 21,6 % CC3 = 5 %	SG tto primario = 41,7 y Tasa SG 5 años tto primario = 33,3 % SG tto intermedio = 68,6 y Tasa SG 5 años tto intermedio = 50,2 % SG tto consolidación = 53,7 y Tasa SG 5 años tto consolidación = 42,4 % SG tto recurrencia = 23,5 y Tasa SG 5 años tto recurrencia = 18,0 % SLP tto primario = 24,8 meses SLP tto intermedio = 16,8 meses SLP tto consolidación = 29,6 meses SLP tto recurrencia = 13,7 meses
Periodo de estudio: agosto 2005 a julio 2008 Calidad media			Mortalidad relacionada con tratamiento = 0,5 % Factores pronósticos independientes para SG: sensibilidad al platino, grado de citorreducción, carboplatino solo o en combinación, duración de estancia hospitalaria

Tabla 29. Estudio de Pomel <i>et al.</i> , 2010			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
<p>Pomel <i>et al.</i>, 2010 Francia</p> <p>Estudio fase II Prospectivo Multicéntrico (8 instituciones)</p> <p>Período de estudio: septiembre 2004 a enero 2007</p> <p>Calidad media</p>	<p>Pacientes con COE Tratamiento de "consolidación" en pacientes que no fueron óptimamente reducidos en la primera laparotomía o pacientes con <i>laparotomy second look</i> positivo tras quimioterapia iv (6 ciclos basado en platino)</p> <p>Uso de HIPEC como tratamiento secundario Edad ≤65 años</p> <p>Se permitió CRS secundaria junto con HIPEC (se administró HIPEC si citorrducción conseguía residuo < 1mm)</p> <p>Tiempo (mediana) intervención 210 minutos Oxaliplatino (460 mg/m²) durante 30 minutos Temperatura intraabdominal=42-44º C Morbilidad según clasificación Dindo <i>et al.</i></p>	<p>n=31</p> <p>Estadio IIIc (22 Pacientes ca avanzado persistente/9 pacientes sin enfermedad residual) Tumor <1 mm = 19 % (6 pacientes)</p>	<p>Resultados tratamiento secundario SLP (mediana) = 14,1 meses</p> <p>Estancia hospitalaria (mediana)=18 días Morbilidad grado 3=29 % (sangrado intraabdominal, coma neurológico, infección pulmonar)</p> <p>Mortalidad = 0 % Se cerró el estudio por sangrado intraabdominal activo (se realizaron 13 procedimientos de emergencia, reintervención por hemorragia peritoneal, en 9 pacientes) No recomiendan oxaliplatino para este fin</p>

Tabla 30. Estudio de Kim et al., 2010			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Kim et al., 2010 Corea del sur Estudio casos control Retrospectivo Unicéntrico	Pacientes con COE con respuesta patológica completa tras CRS y quimioterapia adyuvante para tratamiento primario Uso de HIPEC como tratamiento de "consolidación" en pacientes con <i>second look laparotomy</i> negativo Edad ≤ 75 años	n Ca avanzado=43 n casos = 19 n control=24 Estadio IIIC casos=63,2 % Estadio IIIC controles=79,2 %	Resultados tratamiento consolidación Seguimiento (media)=80,2 \pm 29 meses SG casos (mediana)=no alcanzada SG controles=51 meses Tasa SG 5 y 8 años casos=84,21 % Tasa SG 5 y 8 años controles=41,67 % y 25 %, diferencias estadísticamente significativas
Periodo de estudio: noviembre 1999 a enero 2004 Calidad media	Perforce Status ≤ 2 A los pacientes se les hace una laparotomía <i>second look</i> . A los casos, al final de la laparotomía se les administra HIPEC, técnica abierta Paclitaxel (175 mg/m ²) durante 90 minutos Temperatura intraabdominal=43-44º C EA según NCI CTCAE V.2	No diferencias significativas en características clínico patológicas entre ambos grupos	SLP casos (mediana)=no alcanzada SLP controles= 18,5 meses Tasa SLP 5 y 8 años casos=63,16 % Tasa SLP 5 y 8 años controles=29,17 %, diferencias estadísticamente significativas
			Factores pronósticos independientes para SG: administración de HIPEC con paclitaxel Morbilidad descrita para grupo "casos" Mortalidad relacionada con el tratamiento=0 % Hepatitis transitoria g3-4=11 % Toxicidad hematológica (-)

Tabla 31. Estudio de Rovello et al., 2010			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Rovello et al., 2010 Italia Prospectivo Unicéntrico Periodo de estudio: enero 2000 a abril 2009 Calidad media	Pacientes con COE primario (45) o recurrente (8) Uso de HIPEC como tratamiento intermedio tras quimioterapia neoadyuvante (A=31), tras citorreducción primaria (B=14), tras enfermedad recurrente (C=8) ECOG PS ≤ 2, no metástasis extraabdominales Edad ≤ 73 años Técnica cerrada Cisplatino (100 mg/m ³) y mitomicina (25 mg/m ²) durante 60 minutos Duración intervención = 7 horas Temperatura intraabdominal = 41-43º C Empleo de CC score Mortalidad = 30 días postoperatorios EA según NCI CTC/AE V.3 Quimioterapia neoadyuvante = platino + taxano	n=53 Estadio IIIc :90 % ca primario n intervalo=31 n primario=14 n recurrente=8 Todos los pacientes recibieron posteriormente terapia con platino +taxano	Seguimiento (mediana) = 27 meses Grupo A CC0=64 %, CC1=13 %, CC2-3=23 % Grupo B CC0=79 %, CC1=7 %, CC2-3=14 % Grupo C CC0=75 %, CC1=25 %, CC2-3=0 % Resultados globales Tasa SG 5 años global=55 % Tasa SG 5 años global CC0=71 % Resultados subgrupos Tasa SG 5 años grupo A=58 % Tasa SG 5 años grupo B=55 % Tasa SG 5 años grupo C=44 % Estancia hospitalaria (mediana) = 10 días Complicaciones quirúrgicas g3-4=17 % (efusión pleural, fistula interna, sangrado intraabdominal, absceso abdominal, úlcera gástrica sangrante) Complicaciones médicas y toxicidad g3-4=6 % (arritmia cardíaca, fallo cardíaco) Mortalidad postoperatoria=0 %

Tabla 32. Estudio de Carrabin <i>et al.</i> , 2010			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Carrabin <i>et al.</i> , 2010 Francia Prospectivo Unicéntrico Período de estudio: septiembre 2003 a septiembre 2007	Pacientes con cáncer persistente o recurrente. Uso de HIPEC para completar tratamiento inicial tras cirugía subóptima primaria y quimioterapia, en Ca persistente (n a=10); cirugía secundaria, y uso en Ca recurrente como terapia de rescate (n b=8) WHO PS≤2 Edad≤70años Posibilidad de citorreducción completa Técnica abierta Oxaliplatino (460 mg/m ²) durante 30 minutos Duración intervención (mediana):395 min Temperatura intraabdominal=41-43º C Empleo de CC score Citorreducción óptima<0,25 cm EA toxicidad y complicaciones postoperatorias según NCI CTCAE V.3 No reciben posterior terapia adyuvante sistémica	n=18 Estadio IIIc PCI (mediana)=6 CC0a=80 % CC1a=20 % CC0 b=100 % quimiorresistente = 12,5 %	Resultados globales Seguimiento (mediana)=38 meses SG (mediana)=no alcanzada Tasa SG 3 años global=83 % (IC 95 % 54-95) SLE mediana global=11,3 meses (IC 95 % 9,3-17,6) Resultados subgrupos SLE mediana grupo a = 16,9 meses (IC95:10,2-23,2) SLE mediana grupo b = 10 meses (IC 95% 4,5-11,3) Complicaciones quirúrgicas y metabólicas g3-4=55,6 % (descenso hemoglobina, fuga anastomosis, fistula pancreática, hematoma en hígado y hematoma retroperitoneal, sepsis, hiponatremia, efusión pleural, neumonitis, flebitis) Mortalidad postoperatoria tras 30 días=0 % Estancia hospitalaria=21 días

Tabla 33. Estudio de Muñoz Casares et al., 2009			
Autores, tipo de estudio, fecha de publicación	Objetivos, Metodología	Resultados. Características basales	Resultados eficacia y seguridad
Muñoz et al., 2009 España	Pacientes con COE con cáncer recurrente Uso de HIPEC como terapia de rescate n casos tratados con CRS+HIPEC=14 n controles tratados sin HIPEC=12	n=26 Estadio IIIb-c=100	Resultados terapia de rescate Tasa SG 5 años casos=57 % Tasa SG 5 años controles=17 %, diferencia estadísticamente significativa
Estudio casos controles Prospectivo Unicéntrico	Exclusión metástasis extraabdominales Performance status ≤2 Citorreducción óptima: R0-R1 ≤1cm	R0 A=64 % R1 A=36 % (R0-1 = 100 %)	Tasa SG 5 años casos R0=67 % Tasa SG 5 años controles R0=29 %, diferencia no significativa estadísticamente
Periodo de estudio: enero 1997 a diciembre 2004 Calidad media	Técnica abierta Pacitaxel (60 mg/m ³) durante 60 minutos Tiempo medio intervención: 5.2 horas casos vs. 4 horas controles Temperatura intraabdominal=41-43º C Empleo de clasificación de citorreducción de GOG. Morbilidad según clasificación Dindo et al/ Los dos grupos recibieron quimioterapia sistémica adyuvante (cisplatino/carboplatino + pacitaxel)	R0 B=58 % R1 B=42 % (R0-1 = 100 %) PCI (medio)=13 ambos grupos Características basales similares en ambos grupos	SLP casos (media) =48 ±42 meses SLP controles (media) =24 ±18 meses, diferencia estadística no indicada Morbilidad postoperatoria grado 2 (no hay descritas de grado superior) Casos=14 % vs. controles=25 %, sin diferencia estadísticamente significativa Mortalidad postoperatoria =0 % Factores pronósticos independientes para SG: grado de citorreducción y administración de HIPEC

Análisis de los resultados según momento de empleo de HIPEC.

Tras el análisis individual de cada uno de los estudios incluidos en el informe (tanto los estudios contenidos en la revisión sistemática de Chua *et al.*, 2009, como en la posterior actualización de estudios primarios), se han compilado los resultados de eficacia de aquellos estudios en los que, aisladamente, se proporcionaron resultados para los distintos momentos de la enfermedad en los que se empleó HIPEC. También se han recogido, en los estudios de casos y controles que fue posible, los resultados comparativos de seguridad de ambos grupos de tratamiento.

Debido a la heterogeneidad de los estudios, y a la carencia de grupo control en la mayoría de los estudios, no procedió realizar una síntesis cuantitativa de los resultados de los distintos subgrupos de pacientes.

Tratamiento primario CRS+HIPEC

Ocho documentos (Parson *et al.*, 2011, Deraco *et al.*, 2011, Roviello *et al.*, 2010, Helm *et al.*, 2010, Pavlov *et al.*, 2009, Di giorgio *et al.*, 2008, Rufian *et al.*, 2006 y Piso *et al.*, 2004) recogieron independientemente los resultados de eficacia de subgrupos de pacientes en los que se aplicó CRS+HIPEC como tratamiento primario, para pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario estadio III/IV, con porcentajes de citorreducción óptima comprendidos entre R0-1=40 % y CC0-1=90,9 % (n total=197 pacientes). (Estudios individuales descritos en Tablas 5, 6, 9, 13, 23-24, 28 y 31). Resultados en Tabla 34.

El nivel de evidencia correspondía a estudios fase II y series de casos. No se localizaron estudios comparativos.

La mediana de supervivencia global se encontró entre 27,0-41,7 meses. La tasa de supervivencia global a los 5 años, entre 28,0 %-60,7 % para el total de los pacientes.

La mediana de SLP se situó entre 24,8-30 meses y la tasa de SLP a los cinco años, entre 15,2 %-19,7 %.

Para pacientes con citorreducción óptima (R0-1: eliminación completa del tumor visible) el valor de SG (mediana) descrito fue 47 meses vs. 9 meses para pacientes con citorreducción R2a, diferencia estadísticamente significativa (Parson *et al.*, 2011). En otro estudio (Rufian *et al.*, 2006) se indicó la tasa de SG a los 5 años: 60,0 % para pacientes con citorreducción completa.

Tabla 34. Estudios de tratamiento primario CRS asociado a HIPEC

Autor, fecha de publicación, nivel de evidencia	Tratamiento	n, Estadio, cit.opt. (%)	Resultados eficacia
Parson 2011 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=51 Estadio III-IV=100 R0-1=40	SG (mediana)=28,5 meses Tasa SG 5 años=28 % SG (R0-1, mediana)=47 meses SG (R2a, mediana)=9 meses
Deraco 2011 Fase II	CRS+HIPEC	n=26 Estadio IIIb/c=96 CC0=58	SG (mediana)=na Tasa SG 5 años=60,7 % SLP (mediana)=30 meses Tasa SLP 5 años=15,2 %
Roviello 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=14 Estadio IIIc=90 CC0=79	SG (mediana)=na Tasa SG 5 años=55 %
Helm 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	N=26 Estadio III-IV=100 C0-1*	SG (mediana)= 41,7 meses Tasa SG 5 años=33,3 % SLP (mediana)=24,8 meses Tasa SLP 5 años=19,7 %
Pavlov 2009 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=31 Estadio IIIc-IV=100 C0-1*	SG (mediana)=34,1 meses
Di Giorgio 2008 Fase II	CRS+HIPEC	n=22 Estadio IIIc-IV=100 C0-1=90,9	SG (mediana)=27 meses SLP (mediana)=25,5 meses
Rufian 2006 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=19 Estadio III=100 R0-1=78 R0=47	SG (media)=38 meses Tasa SG 5 años=37 % Tasa SG 5 años (R0)=60 % SLP (mediana)=25 meses
Piso 2004 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=8 Estadio III-IV=100 C0-1*	SG (media)=29 meses

Cit. Opt.=Citorreducción óptima, na=no alcanzada
*citorreducción óptima indicada para el global de la población evaluada, no para el subgrupo de pacientes con tratamiento primario

Tratamiento cirugía de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante

Un total de cuatro documentos (Muñoz *et al.*, 2011; Helm *et al.*, 2010; Roviello *et al.*, 2010 y Reichman *et al.*, 2005) indicaron independientemente resultados de eficacia de subgrupos de pacientes en los que se aplicó CRS+HIPEC tras quimioterapia neoadyuvante sin resección previa excepto biopsias, para pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario estadio III, con porcentajes de citorreducción óptima comprendidos entre CC0=64 % y R0=78 % (n total= 63 pacientes). (Estudios individuales descritos en Tablas 10, 21, 28 y 31). Resultados en Tabla 35.

Tabla 35. Estudios de cirugía de intervalo asociada a HIPEC

Autor, fecha de publicación, nivel de evidencia	tratamiento	n, Estadio, cit.opt. (%)	Resultados eficacia
Muñoz 2011 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=9 Estadio IIIc=100 R0=78	Tasa SG 5 años=62 %
Helm 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=19 Estadio III-IV=100 C0-1*	SG (mediana)=68,6 meses Tasa SG 5 años=50,2 % SLP (mediana)=16,8 meses Tasa SLP 5 años=9,6 %
Roviello 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=31 Estadio IIIc=90 CC0=64	Tasa SG 5 años=58 %
Reichman 2005 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=4 Estadio III-IV=100 R1-2a*	SLP (mediana)=8,4 meses

Cit. Opt.= Citorreducción óptima

*citorreducción óptima indicada para el global de la población evaluada, no para el subgrupo de pacientes con tratamiento intermedio

El nivel de evidencia correspondía a estudios de series de casos No se localizaron estudios comparativos.

La mediana de SG fue 68,6 meses (único dato disponible, Helm *et al.*, 2010). La tasa de SG a los cinco años se situó entre 50,2-62 %. La mediana de SLP osciló entre 8,4 y 16,8 meses.

Tratamiento de consolidación tras respuesta clínica completa al tratamiento primario

Tres estudios (Kim *et al.*, 2010; Helm *et al.* 2010 y Gori *et al.*, 2005) recogieron los resultados del tratamiento de consolidación en subgrupos de pacientes con respuesta clínicamente completa tras CRS completa y quimioterapia adyuvante para pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario estadio III, con porcentaje de citorreducción óptima (tumor residual menor de 2 cm) del 100 %, en el caso que fue explicitado (n total=60 pacientes). (Estudios individuales descritos en Tablas 11, 28 y 30). Resultados en Tabla 36.

Tabla 36. Estudios de tratamiento de consolidación tras respuesta completa			
Autor, fecha de publicación, nivel de evidencia	Tratamiento	n, Estadio, cit.opt. (%)	Resultados eficacia
Kim 2010	Casos Second look laparatomy negativo CRS+HIPEC	n=19 Estadio IIIc=63,2	SG (mediana)=na Tasa SG 5 y 8 años=84,21 % SLP (mediana)=na Tasa SLP 5 y 8 años=63,16 %
Kim 2010 Estudio de casos y controles	Controles Sin tratamiento	n=24 Estadio IIIc=79,2	SG (mediana)=51 meses Tasa SG 5=41,67 % SLP (mediana)=18,5 meses Tasa SLP 5 y 8 años=29,17 % * diferencias estadísticamente significativas para SG y SLP
Helm 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=12 Estadio III-IV=100 C0-1*	SG (mediana)=53,7 meses Tasa SG 5 años=42,4 % SLP (mediana)=29,6 meses Tasa SLP 5 años=24,2 %
Gori 2005	Casos Second look laparatomy negativo CRS+HIPEC	n=29 Estadio IIIc-b=100 R _{<2cm} =100	SG (mediana)=64,4 meses SLP (mediana)=57,1 meses
Gori 2005 Estudio de casos y controles	Controles Sin tratamiento	n=19 Estadio IIIc-b=100 R _{<2cm} =100	SG (mediana)=60,1 meses SLP (mediana)=46,4 meses *sin diferencias estadísticamente significativas

Cit. Opt.= Citorreducción óptima, na= no alcanzada
*citorreducción óptima indicada para el global de la población evaluada, no para el subgrupo de pacientes con tratamiento de consolidación

El nivel de evidencia correspondía a un estudio de series de casos y dos estudios de casos y controles.

Los valores de SG (mediana) estuvieron entre 53,7 y 64,4 meses. La tasa de SG a los cinco años osciló entre 42,4 y 84,21 %. La mediana de SLP descrita se encontró entre 29,6 y 57,1 meses y la tasa de SLP a los cinco años se encontró entre 24,2 y 63,16 %.

Dos de los estudios eran comparativos (estudios de casos controles, uno de ellos con diseño prospectivo, Gori *et al.*, 2005 y otro con diseño retrospectivo, Kim *et al.*, 2010). Ambos grupos de tratamiento eran pacientes con *second look laparatomy* negativo. La diferencia entre ambos grupos (casos y controles) no fue estadísticamente significativa en el primer estudio para la SG (SG: 64,4 meses vs. 60,1 meses) ni para la SLP (SLP: 57,1 vs. 46,4 meses) y fue estadísticamente significativa en el segundo estudio, a favor del grupo tratado con HIPEC (Tasa SG 5 años: 84,21 % vs. 41,67 %), en el que también se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP (Tasa SLP 5 años: 63,16 % vs. 29,17 %).

Tratamiento secundario CRS+HIPEC tras CRS primaria incompleta y quimioterapia adyuvante, en pacientes con respuesta parcial o enfermedad estable

Tabla 37. Estudios de tratamiento secundario tras CRS primaria incompleta y respuesta parcial o enfermedad estable			
Autor, fecha de publicación, nivel de evidencia	Tratamiento	n, Estadio, cit.opt.(%), QR (%)	Resultados eficacia
Bakrin 2012 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=62 C0-1* EP+QR	SG (mediana)=48 meses
Carrabin 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=10 Estadio IIIc=100 CC0-1=100 EP	SLP (mediana)=16,9 meses
Pomel 2010 Fase II	CRS+HIPEC	n=31 Estadio IIIc=100 EP	SLP (mediana)=14,1 meses
Cotte 2007 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=16 Estadio III-IV=100 CCR0-1* EP=25 % QR=75 %	SG (mediana)=24,3 meses SLP (mediana)=8 meses
Bae 2007	Casos CRS+HIPEC	n=44 Estadio III=100 R1=61,4	Tasa SG 5 años=66,1 % Tasa SG 5 años(R1)=70,4 % SLP (mediana)=56 meses
Bae 2007 Estudio de casos y controles	Controles CRS	n=24 Estadio III=100 R1=62,5	Tasa SG 5 años=32,8 % Tasa SG 5 años(R1)=31,3 % SLP (mediana)=15 meses * diferencias estadísticamente significativas para SLP y SG
Ryu 2004	Casos CRS+HIPEC	n=35 Estadio III=100 R0-1=74	SG (mediana)=60,9 meses Tasa SG 5 años=53,8 % Tasa SG 5 años R0-1=65,6 % SLP (mediana)=26,4 meses Tasa SLP 5 años=26,9 % SLP R0-1 (mediana)=40,6 meses
Ryu 2004 Estudio de casos y controles	Controles Sin tratamiento secundario	n=39 Estadio III=100 R0-1=69	SG (mediana)=22,3 meses Tasa SG 5 años=33,3 % Tasa SG 5 años R0-1=40,7 % SLP (mediana)=6,1 meses Tasa SLP 5 años=10,3 % SLP R0-1 (mediana)=13,2 meses * diferencias estadísticamente significativas para SLP y SG

Cit. Opt.=Citorreducción óptima, QR=Quimiorresistente, EP=enfermedad persistente,
*citorreducción óptima indicada para el global de la población evaluada, no para el subgrupo de pacientes con tratamiento secundario

Seis documentos (Bakrin *et al.*, 2012; Carrabin *et al.*, 2010; Pomel *et al.*, 2010; Cotte *et al.*, 2007; Bae *et al.*, 2007 y Ryu *et al.*, 2004) recogieron los resultados de pacientes que se sometieron a CRS e HIPEC secundario tras CRS primaria incompleta y quimioterapia, con respuesta parcial o enfermedad estable, diagnosticadas de cáncer de ovario estadio III, con porcentajes de citorreducción óptima entre R1=61,4 % y CC0-1=100 %, (n total=198 pacientes). (Estudios individuales descritos en Tablas 7, 8, 12, 16, 22 y 29). Resultados en Tabla 37.

El nivel de evidencia correspondía a estudios de series de casos y dos estudios de casos y controles.

La mediana de SG se encontró entre 24,3 y 60,9 meses. La tasa de SG a los 5 años estuvo entre 53,8 y 66,1 %. La mediana de SLP, entre 8 y 56 meses y la tasa de SLP a los cinco años fue 26,9 %.

Dos de los estudios eran comparativos (Ryu *et al.*, 2004 y Bae *et al.*, 2007) (estudios de casos controles, ambos con diseño retrospectivo). El grado de citorreducción óptima conseguida para los pacientes fue, en todos los grupos, superior al 60 %. En ambos estudios, la SG (Tasa SG 5 años: 53,8 % vs. 33,3 % y 66,1% vs. 32,8 %) y SLP (mediana: 26,4 vs. 6,1 y 56 vs. 15 meses) eran estadísticamente superiores en los grupos de tratamiento con HIPEC con respecto a los valores en ambos grupos control.

En relación a la morbilidad, en el estudio de Ryu *et al.*, 2004, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones mayores de ambos grupos de tratamiento (28,5 % de los pacientes tratados con CRS asociado a HIPEC. El valor correspondiente al grupo control no se indicó). En el estudio de Bae *et al.*, 2007, se describió morbilidad postoperatoria en el 29,9 % de los pacientes tratados con CRS asociada a HIPEC vs. 34,5 % de los pacientes del grupo control. También se describieron eventos hematológicos en el 20,9 % de los pacientes del grupo tratado con HIPEC vs. 31,0 % de los pacientes del grupo control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Tratamiento de la recurrencia: Terapia de rescate para cáncer recurrente tras respuesta inicial completa a CRS y quimioterapia

Dieciocho documentos describieron el resultado de subgrupos de pacientes tratados con CRS+HIPEC para la enfermedad recurrente, tras respuesta inicial completa, diagnosticados de cáncer de ovario estadio III, con porcentajes de citorreducción óptima entre CC0-1=77 % y 100 % y quimiorresistencia documentada entre 0 % y 41 % (n total=671). (Estudios individuales descritos en Tablas 5-7, 9,10,13-16, 18, 20, 22, 26-28, 31-33). Resultados en Tabla 38.

Tabla 38. Estudios de tratamiento de rescate

Autor, fecha de publicación, nivel de evidencia	tratamiento	n, Estadio, cit.opt.(%), QR (%)	Resultados eficacia
Deraco 2012 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=56 CC0=85,4 QR=23	SG (mediana)=25,7 meses Tasa SG 5 años=23,0 % SLP (mediana)=10,8 meses Tasa SLP 5 años=7,0 %
Bakrin 2012 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=184 C0-1* QR=0	SG (mediana)=52 meses
Ceelen 2012 Fase II	CRS+HIPEC	n=42 C0=50 QR=41	SG (mediana)=37 meses Tasa SG 5 años=41,3 % SLP (mediana)=13,0 meses Tasa SLP 5 años=12,5 %
Fagotti 2012	Casos CRS+HIPEC	n=30 Estadio III/IV=86,7 CC0-1=100 QR=0	Tasa SG 5 años=68,4 % SLP (mediana)=26,0 meses
Fagotti 2012 Estudio de casos y controles	Controles CRS	n=37 Estadio III/IV=86,5 CC0=100 QR=0	Tasa SG 5 años=42,7 % SLP (mediana)=15,0 meses * diferencias estadísticamente significativas para SG y SLP
Frenel 2011 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=12 Estadio III=66,7 CC0=100 QR=33,3	SLP (mediana)=14,3 meses
Könisgrainer 2011 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=31 Estadio IIIb-c=97 CC0-1=90 QR=ni	SLP (mediana)=13,3 meses Tasa SLP 5 años= 0 %
Spiliotis 2011	Casos CRS+HIPEC	n=24 Estadio IIIc-IV=100 CC0-1=83	SG (mediana)=19,4 meses SG CC0-1 (mediana)=21,7 meses Tasa SG 3 años=50 %
Spiliotis 2011 Estudio de casos y controles	Controles CRS	n=24 IIIc-IV=100 CC0-1=66	SG (mediana)=11,2 meses SG CC0-1 (mediana)=13,1 meses Tasa SG 3 años=18 % * diferencias significativa para SG
Helm 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=83 Estadio III-IV=100 C0-1* QR=38,7 total pacientes	SG (mediana)= 23,5 meses Tasa SG 5 años=18,0 % SLP (mediana)=13,7 meses Tasa SLP 5 años=9,6 %
Roviello 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=8 Estadio III/IV=100 CC0=75 QR=ni	Tasa SG 5 años=44 %
Carrabin 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=8 Estadio IIIc=100 CC0=100 QR=12,5	SLP (mediana)=10 meses

Tabla 38. Estudios de tratamiento de rescate. (Continuación)

Autor, fecha de publicación, nivel de evidencia	tratamiento	n, Estadio, cit.opt.(%), QR (%)	Resultados eficacia
Muñoz 2009	Casos CRS+HIPEC	n=14 Estadio IIIb-c=100 R0-1=100 QR=ni	Tasa SG 5 años=57 % Tasa SG 5 años (R0)=67 % SLP (media)=48 meses
Muñoz 2009 Estudio de casos y controles	Controles CRS	n=12 Estadio IIIb-c=100 R0-1=100	Tasa SG 5 años=17 % Tasa SG 5 años (R0)=29 % SLP (media)=24 meses * diferencia estadísticamente significativa para SG, diferencia no indicada para SLP
Pavlov 2009 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=25 Estadio IIIc-IV=100 C0-1* QR=ni	SG (mediana)=40,1 meses
Dì Giorgio 2008 Fase II	CRS+HIPEC	n=25 Estadio IIIc-IV=100 C0-1=88,0 QR=ni	SG (mediana)=22,5 meses SLP (mediana)=15,5 meses
Cotte 2007 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=65 Estadio III-IV=100 CCR0-1* QR=0	SG (mediana)=28,4 meses SLP (mediana)=8,5 meses
Rufian 2006 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=14 Estadio III=100 R0-1=85,7 R0=57 QR=ni	SG (media)=57 meses Tasa SG 5 años=51% Tasa SG 5 años (R0)=63 % SLP (mediana)=31 meses
Reichman 2005 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=9 Estadio III/IV=100 QR=ni	SLP (mediana)=20,3 meses
Piso 2004 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=11 Estadio III/IV=100 QR=ni CCR0-1*	SG (media)=30 meses
Zanon 2004 Fase II	CRS+HIPEC	n=30 Estadio III/IV=100 CC0-1=77 QR=ni	SG (mediana)=28,1 meses Tasa SG 5 años=12 % SLP (mediana)=17,1 meses SG (mediana) CC0-1=37,8 meses SLP (mediana) CC0-1=24,4 meses SG (mediana) CC2=11,0 meses SLP (mediana) CC2=4,1 meses

Cit. Opt. = Citorreducción óptima, ni=no indicado

*citorreducción óptima indicada para el global de la población evaluada, no para el subgrupo de pacientes con tratamiento de la recurrencia

El nivel de evidencia correspondía a estudios de series de casos, fase II y tres estudios de casos y controles.

La mediana de SG se situó entre 19,4 y 52 meses y 57 meses (valor medio). La tasa de SG a los cinco años osciló entre 12 y 68,4 % para el total de los pacientes.

La mediana y la tasa de SLP se encontraron entre 8,5-26 meses (mediana) y valor medio de 48 meses, y 0-12,5 %, respectivamente.

Para pacientes con citorreducción óptima (CC0-1) el valor de SG (mediana) descrito fue 37,8 meses vs. 11,0 meses para pacientes con citorreducción CC2 (Zanon *et al.*, 2004).

Tres de los estudios eran comparativos (Fagotti *et al.*, 2012 con diseño retrospectivo, Spiliotis *et al.*, 2011 y Muñoz *et al.*, 2009 con diseño prospectivo). En los estudios de Fagotti *et al.* y Muñoz *et al.*, el grado de citorreducción óptima conseguida para todos los pacientes fue del 100 %. En el estudio de Spiliotis *et al.*, fue 83 % para los casos y 66 % los controles. No se documentó quimiorresistencia para los pacientes. En los tres estudios se observaron diferencias estadísticamente significativas para SG a favor de los grupos de tratamiento con HIPEC (TSG 5 años: 68,4 % vs. 42,7 % para Fagotti *et al.* y 57 % vs. 17 % para Muñoz *et al.*, y TSG 3 años: 50 % vs. 18 % para Spiliotis *et al.*)

En relación a la morbilidad, en el estudio de Spiliotis *et al.*, 2011, el 40 % de los pacientes del grupo tratado con CRS asociada a HIPEC experimentó eventos adversos de grado II y III (complicaciones quirúrgicas y médicas) con respecto al 20 % de los pacientes del grupo control (diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos). En el estudio de Muñoz *et al.*, 2009, el 14 % de los pacientes tratados con CRS asociado a HIPEC experimentó morbilidad postoperatoria grado 2 con respecto al 25 % de los pacientes del grupo control (sin diferencias estadísticamente significativas).

Discusión

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de determinar la efectividad terapéutica y la seguridad de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal derivada del cáncer de ovario.

Muchos de los casos de cáncer de ovario se diagnostican cuando la enfermedad está en estadios intermedios-avanzados para los que no es posible aplicar tratamientos curativos. De ahí la relevancia que adquieren cada día más los tratamientos locorregionales.

La revisión sistemática realizada ha permitido constatar la publicación de numerosas revisiones narrativas y algunos *abstracts* presentados en congresos médicos de diferentes especialidades relacionadas con esta tecnología, lo que lleva a reconocer que HIPEC es una tecnología empleada con relativa frecuencia y que sigue despertando interés como procedimiento terapéutico para pacientes con carcinomatosis peritoneal de cáncer de ovario.

Sin embargo, actualmente no hay ningún estudio original concluido sobre HIPEC en carcinomatosis peritoneal de cáncer de ovario realizado siguiendo la metodología rigurosa de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs). De hecho, los artículos primarios localizados han sido mayoritariamente estudios no comparativos y no randomizados. Tan sólo se han encontrado algunos estudios comparativos no randomizados. Por lo tanto, el nivel de evidencia de los estudios es moderado. Se ha de indicar que las comparaciones indirectas de los resultados de las distintas series con datos “históricos” obtenidos antes de la intervención no serían metodológicamente adecuadas debido a que no permiten descartar que otros factores (sesgos) puedan explicar, al menos en parte, las diferencias encontradas.

Como ya se ha comentado, lo deseable sería disponer de ECAs comparativos (algunos de los cuales están en desarrollo) (Anexo IV, Estudios en desarrollo), aunque, la variabilidad en las manifestaciones clínicas del tumor, la técnica de la cirugía aplicada, el tratamiento quimioterápico complementario y el efecto de la propia biología del tumor, hacen considerar múltiples grupos y subgrupos de pacientes para el desarrollo de ECAs fase III. Por otra parte también se ha de tener en cuenta que la realización de ECAs de buena calidad para evaluar procedimientos quirúrgicos plantea mayores desafíos que para otros tipos de intervenciones médicas. También se ha de considerar que hay una curva de aprendizaje asociada con todo nuevo procedimiento, lo que puede

generar que la cirugía se someta a comparación en un ECA cuando se haya adquirido un nivel adecuado de habilidad en la técnica, y no a partir del primer paciente. Igualmente se ha de valorar que, en los casos de condiciones que amenazan la vida, puede que los pacientes rechacen la participación en estudios y directamente busquen la intervención que perciban como superior en un entorno fuera del ensayo clínico.

Por otra parte, los estudios localizados presentan dificultad en la interpretación de los resultados y en la síntesis de los mismos debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos. De este modo, se valoran pacientes tratadas en distinto momento de la enfermedad. Se incluyen pacientes para el tratamiento del cáncer primario (como tratamiento primario, tratamiento tras quimioterapia neoadyuvante, tratamiento de consolidación o mantenimiento, tratamiento secundario tras tratamiento primario incompleto) y pacientes tratadas para enfermedad recurrente (para primera o posteriores recurrencias, pacientes con distinta intensidad en su recaída, pacientes con enfermedad quimiorresistente y quimiosensible). También se observa heterogeneidad en cuanto a los factores pronósticos, ya que, en los distintos estudios se observan distintos porcentajes de pacientes en las que se consigue citorreducción óptima previa a HIPEC. Entre las pacientes recurrentes, el grado de quimiorresistencia documentado es variado.

La técnica de la cirugía aplicada en los distintos trabajos tampoco es homogénea. Además, existen distintos criterios empleados en la definición de citorreducción óptima (escala *CCS*, clasificación *GOG*). Así pues, el criterio de citorreducción óptima, como objetivo de la cirugía, ha oscilado entre enfermedad residual macroscópica no visible y enfermedad residual menor o igual a 1 cm.

La selección de los fármacos quimioterápicos intraperitoneales también ha sido variable, aunque predomina el uso de cisplatino solo, en dosis diversas, o en combinación con doxorubicina o mitomicina, seguido de paclitaxel y oxaliplatino. Los parámetros tiempo y temperatura de perfusión también han sido cambiantes. De todos modos, la heterogeneidad en la aplicación de la técnica de HIPEC, aunque es importante, no es una cuestión fundamental.

En la literatura revisada también se ha observado cierta variabilidad en la elección de los criterios utilizados para valorar la morbilidad. La mayoría de los autores emplean la escala *NCI CTCAE* en sus distintas versiones. También se ha observado el uso de la clasificación quirúrgica basada en las intervenciones necesarias para resolver el evento adverso (Dindo *et al.*, 2004).

En la revisión sistemática de eficacia y seguridad realizada en este informe de evaluación, se han incluido un total de 20 documentos. En primer lugar se parte de la revisión sistemática de Chua *et al.*, 2009, la cual incluye los estudios localizados hasta mayo de 2009. Posteriormente, se ha actualizado esta revisión con la selección de estudios primarios localizados hasta la primera semana de febrero de 2013.

La revisión sistemática de Chua *et al.* proporciona resultados globales de eficacia y seguridad de pacientes con carcinomatosis peritoneal derivada del cáncer de ovario avanzado y recurrente. Este trabajo recopila los estudios publicados hasta 2009 y, aunque indica en qué momento/momentos de la historia de la enfermedad se emplea HIPEC en cada publicación, no va más allá y no proporciona los resultados individuales de los distintos subgrupos de pacientes, sino que únicamente recoge los resultados globales de eficacia y seguridad para cada uno de los estudios. Tampoco se recoge el porcentaje de pacientes con citorreducción óptima, ni quimiorresistentes, para cada uno de los estudios incluidos. Como ya se ha comentado, el moderado nivel de evidencia y la heterogeneidad de los estudios impiden obtener conclusiones definitivas sobre la eficacia y seguridad de la técnica. Para solventar este escollo, en este informe de evaluación, a continuación se ha realizado un análisis individual de cada uno de los estudios incluidos en la revisión de Chua *et al.*, y se han extraído los resultados de aquellos que proporcionaron resultados independientes para los distintos subgrupos de pacientes según el momento de la enfermedad en que se emplea HIPEC.

En cuanto a los resultados globales de eficacia y seguridad, los estudios posteriores a la revisión de Chua *et al.* incluidos (de 2009 a 2013) proporcionan valores similares a los descritos en la revisión sistemática de Chua *et al.*, tanto en lo que se refiere a supervivencia global, supervivencia libre de progresión, mortalidad, morbilidad grado III, IV, días de estancia hospitalaria tras la intervención y complicaciones postoperatorias más comunes.

Se observa que los mayores resultados de SG y SLP se consiguen en los pacientes en los que se obtiene citorreducción óptima previa a la administración de HIPEC. Los altos porcentajes de citorreducción óptima conseguidos tras la cirugía previa a HIPEC, observada en la mayoría de los estudios, hacen sugerir que los pacientes han sido previamente seleccionados (criterios de inclusión: edad de los pacientes, buen estado general, no metástasis extra abdominales, no enfermedad irreseccable). Por lo tanto, puede ser complicado valorar si los aparentes beneficios en la supervivencia descritos en los estudios están afectados por el posible sesgo de selección de los pacientes. Además, en algunos estudios únicamente se incluyen los pacientes que han conseguido citorreducción óptima. Los

resultados, de forma general, sugieren que el procedimiento de HIPEC no estaría indicado en pacientes que no hayan conseguido citorreducción óptima en la cirugía.

Se observa que el procedimiento de HIPEC asociado a cirugía está asociado con morbilidad grave hasta del 40-50 % y la mortalidad oscila entre el 0 y 10 %. Se conoce que morbilidad y mortalidad están aumentadas durante la curva de aprendizaje y que se reducen con la experiencia acumulada. También dependen del régimen quimioterápico empleado así como del grado de extensión del procedimiento quirúrgico. Toda cirugía está asociada con morbilidad y mortalidad y es difícil determinar qué porcentaje de morbilidad tras CRS e HIPEC se relaciona con el acto de la cirugía y cual, con HIPEC. En otra revisión sistemática del mismo autor (Chua *et al.*, 2009 b) sobre la morbilidad y mortalidad del procedimiento de HIPEC asociado a cirugía en pacientes con carcinomatosis peritoneal derivadas de distintos tumores primarios (pseudomixoma peritoneal, cáncer colorrectal, cáncer gástrico y cáncer de ovario) se observan valores de morbilidad mayor grado III-IV entre 0-52 % y mortalidad entre 0-17 %. Los valores se reducen cuando el procedimiento se lleva a cabo en instituciones con extensa experiencia (tasa de morbilidad observada entre 0,9-5,8 %).

Para el procedimiento de cirugía asociado a HIPEC se han de distinguir entre las complicaciones postoperatorias y la toxicidad sistémica debida a HIPEC. No en todos los estudios evaluados se hace esta distinción. Por otra parte, las complicaciones quirúrgicas asociadas a la peritonectomía y grandes resecciones, habría que compararlas con los resultados obtenidos para otras técnicas similares.

Uno de los estudios seleccionados en este informe, Pomel *et al.*, 2010, se cerró prematuramente debido al elevado porcentaje de pacientes que experimentaron eventos adversos/morbilidad mayor, donde el 29 % de los pacientes (9 pacientes) requirió reintervención debido al sangrado intraabdominal. Aunque no queda explicitado a cuantos pacientes se les administró finalmente HIPEC (podría asumirse que se administró a nueve pacientes que no tenían enfermedad residual junto a seis pacientes en los que se redujo el tamaño a menos de 1mm tras la citorreducción secundaria). En este estudio se emplea oxaliplatino en monoterapia. El sangrado podría deberse a la toxicidad hematológica del fármaco. Se desconoce si la carcinomatosis peritoneal puede alterar el proceso de coagulación o si pudo tener alguna influencia la administración previa de seis ciclos de paclitaxel y platino intravenoso. En otro estudio de pacientes con cáncer de ovario recurrente, Faggotti *et al.*, 2011, se emplea HIPEC con la misma dosis de oxaliplatino. Tras citorreducción completa, las

pacientes se sometieron a HIPEC. Se trataron 41 pacientes y se observaron hemorragias postoperatorias en siete pacientes. En el estudio de Ceelen *et al.*, 2012 y Carrabin *et al.*, 2010 también se emplea oxaliplatino en el procedimiento de HIPEC, a igual dosis y tiempo de perfusión que en el estudio de Pomel *et al.*, 2010. En el estudio de Ceelen, donde se emplea oxaliplatino en el 40 % de los pacientes (pacientes quimiorresistentes), una paciente requirió reintervención por sangrado de la línea de la cicatriz. En el estudio de Carrabin se emplea oxaliplatino en todos los pacientes. Se observan complicaciones hemorrágicas en dos pacientes (hematoma en hígado y retroperitoneo). Por lo tanto, no pueden obtenerse conclusiones definitivas sobre el empleo de oxaliplatino como terapia HIPEC.

Con el propósito de obtener resultados agrupados con mayor grado de homogeneidad, se han construido tablas de resultados para aquellos subgrupos de pacientes en los que se proporcionan resultados independientes según el momento de la historia natural de la enfermedad en que se emplea HIPEC.

En el grupo de pacientes en el que se emplea HIPEC y CRS como tratamiento primario, para pacientes recién diagnosticadas de cáncer de ovario (aproximadamente 200 pacientes) no se ha localizado ningún estudio comparativo entre CRS e HIPEC vs. CRS, por lo que no es posible obtener conclusiones sólidas sobre la eficacia y seguridad del tratamiento.

Para pacientes en las que se emplea CRS e HIPEC tras quimioterapia neoadyuvante, que no han sido sometidas a resección previa excepto biopsias (60 pacientes, aproximadamente), tampoco se localizan estudios comparativos directos. Hay dos ECAs fase III en desarrollo en los que se evaluarán resultados en esta población: OVHIPEC y CHORINE, ambos con grupo de tratamiento: cirugía citorreductora asociada a HIPEC, y con comparador activo: cirugía citorreductora.

Para pacientes con respuesta clínica completa tras cirugía y quimioterapia adyuvante, en las que se aplica CRS e HIPEC como tratamiento de consolidación (60 pacientes) se han localizado dos estudios de casos controles, uno con diseño prospectivo y otro, retrospectivo, en los que se evalúan como casos, pacientes tras laparotomía *second look* negativa a los que se les administra HIPEC y como grupo control, pacientes sin tratamiento. En uno de ellos (Kim *et al.*, 2010, estudio retrospectivo) se observan diferencias estadísticamente significativas para la SG y SLP y en el otro, no (Gori *et al.*, 2005, estudio prospectivo), por lo que tampoco se pueden obtener conclusiones concluyentes. Además, el nivel de evidencia de ambos estudios es moderado.

En pacientes que, tras CRS primaria incompleta o subóptima y quimioterapia, con respuesta parcial o enfermedad estable, reciben CRS

secundaria e HIPEC (aproximadamente 200 pacientes), se han localizado dos estudios comparativos con diseño retrospectivo. En ambos, los resultados de SG y SLP son estadísticamente superiores para los grupos tratados con CRS e HIPEC, *vs.* CRS. Igualmente, el nivel de evidencia de estos estudios es moderado. En los estudios no comparativos de Bakrin *et al.*, 2012; Carrabin *et al.*, 2010; Pomel *et al.*; 2010 y Cotte *et al.*, 2007 se indica que estos pacientes tienen cáncer avanzado persistente. Por otra parte, se está desarrollando un ECA fase III, parte del cual evalúa a población en esta situación: OVHIPEC.

Para pacientes con cáncer de ovario recurrente, tras respuesta completa inicial a CRS y quimioterapia, se ha evaluado CRS e HIPEC como terapia de rescate en, aproximadamente 670 pacientes. Se han localizado tres estudios de casos controles (Spiliotis *et al.*, 2011 y Muñoz *et al.*, 2009, ambos con diseño prospectivo y Fagotti *et al.*, 2012 con diseño retrospectivo), en los que se observan diferencias estadísticamente significativas en la SG a favor de los grupos tratados con CRS e HIPEC *vs.* CRS. En los estudios de Fagotti *et al.*, 2012 y Muñoz *et al.*, 2009 en todos los pacientes se consiguió citorreducción óptima previa a HIPEC. En el estudio de Spiliotis *et al.*, 2011, el 83 % de los pacientes casos y el 66 % de los controles consiguieron citorreducción óptima, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En el estudio de Fagotti *et al.*, 2012 se indicaba que todos los pacientes eran quimiosensibles. No se indicó el porcentaje de quimiorresistencia en los otros dos estudios.

Según los resultados obtenidos, parece que hay mayor evidencia sobre el beneficio potencial de HIPEC asociado a CRS en el caso del tratamiento de pacientes en recurrencia, si nos basamos en el mayor número de pacientes evaluadas y en la existencia de estudios comparativos (aunque de bajo nivel de evidencia y calidad moderada) con resultados en la misma dirección, a favor del grupo tratado con HIPEC. Aunque con los datos disponibles, no se pueden obtener conclusiones en relación a las distintas poblaciones según sensibilidad al platino.

Se están desarrollando ECAs de pacientes en recaída de la enfermedad (CHIPOR, NCT01767675, HORSE) en los que el grupo experimental se trata con CRS máxima asociada a HIPEC, *vs.* grupo comparador activo tratado con cirugía de citorreducción sin HIPEC.

Se propuso un ECA fase III para evaluar CRS asociada a HIPEC en pacientes persistentes/recurrentes resistentes al platino (SITILo -*Italian society of integrated locoregional therapy*-). El reclutamiento de los pacientes fue muy bajo y además presentaron altas tasas de morbilidad por lo que el ECA se cerró prematuramente (Deraco *et al.*, 2003).

Por otra parte, en los estudios comparativos de casos y controles los resultados relativos a morbilidad comparada sugieren que no hay diferencias significativas entre ambos grupos en relación a las complicaciones postoperatorias. No se han extraído resultados de morbilidad para los pacientes de los grupos control en dos de los estudios. Además, únicamente en uno de los cuatro estudios que se aportan resultados de morbilidad para ambos grupos, se hace distinción entre eventos postoperatorios y hematológicos, para los cuales no se observan diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Otros autores también han realizado aproximaciones similares para comparar estudios según subgrupos de pacientes (Mulier *et al.*, 2012; Deraco *et al.*; 2011, Helm, 2012).

Los pacientes de un mismo estudio pueden ser clasificados en distintos grupos de tratamiento según la historia natural de la enfermedad, por los distintos autores, ya que, por ejemplo, algunos de ellos incluyen en el mismo grupo pacientes con cirugía de intervalo ya sea tras quimioterapia neoadyuvante o tras cirugía primaria subóptima y a pacientes para consolidación del tratamiento (independientemente de si hubo o no respuesta completa al tratamiento primario). Este hecho también puede suceder debido a la heterogeneidad de los pacientes que se incluyen en un mismo estudio.

Por otra parte, en los estudios de revisión sobre HIPEC en cáncer de ovario Chan *et al.*, 2012 y Dovern *et al.*, 2010, los subgrupos de pacientes se clasifican y evalúan según tratamiento para cáncer primario o recurrente. En la revisión de Dovern *et al.*, 2010 no se observa evidencia relevante que indique que HIPEC es más eficiente para uno de los dos grupos pero se observa una tendencia que sugiere que HIPEC podría ser más eficaz en el tratamiento del cáncer recurrente.

En Mulier *et al.*, 2012, se indica que la evidencia clínica actual sugiere que los momentos de la historia natural de la enfermedad del cáncer de ovario en los que sería más interesante evaluar con ECAs el tratamiento con HIPEC, serían el tratamiento del cáncer recurrente y el tratamiento secundario tras respuesta incompleta al tratamiento primario.

En el panel de expertos de cáncer de ovario, realizado en el marco del quinto encuentro internacional de expertos sobre el tratamiento de la enfermedad peritoneal en Milan 2006, se indica que el procedimiento podría ser empleado y considerado relevante en todos los momentos de la evolución de la enfermedad, de mayor a menor relevancia (tratamiento intermedio y cáncer recurrente sensible a platino: 79 %, tratamiento de consolidación: 63 %, fracaso a primera línea: 58 %, tratamiento primario: 53 % y para cáncer recurrente resistente a platino: 42 %).

Actualmente no hay una definición universal de citorreducción óptima. Una encuesta entre los miembros de la sociedad de oncólogos expertos en ginecología indicó que la mayoría pensaba que el objetivo de la cirugía de citorreducción había de ser un residuo de tamaño igual o inferior a 1 cm. El 90 % de los miembros del panel de expertos indicó que el objetivo debe ser una lesión residual de menos de 0,25 cm previo a la aplicación de HIPEC (Helm *et al.*, 2008). No se ha alcanzado consenso sobre la indicación de HIPEC en caso de citorreducción subóptima (Verwaal *et al.*, 2008).

Además del momento de empleo de la técnica, y de la selección idónea de los pacientes, otros puntos controvertidos sobre el empleo de HIPEC y CRS que actualmente han de ser resueltos son la elección óptima de fármacos a emplear, la temperatura de la perfusión, el tiempo que ha de transcurrir desde la cirugía e HIPEC hasta que se administra la posterior quimioterapia adyuvante y la necesidad de un nuevo sistema de estadiaje de las pacientes de cáncer de ovario (Deraco *et al.*, 2011).

Conclusiones

El nivel de evidencia científica sobre el tratamiento con HIPEC en pacientes con carcinomatosis peritoneal del cáncer de ovario es moderado si bien la producción científica es cuantiosa. Los estudios primarios localizados son series de casos, estudios de intervención no aleatorizados y estudios de casos y controles.

Se observa heterogeneidad entre los estudios localizados en relación al momento evolutivo de la historia de la enfermedad evaluado: tratamiento primario, tratamiento de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante, tratamiento de consolidación, tratamiento secundario tras cirugía primaria incompleta y tratamiento del cáncer recurrente (para primera o posteriores recurrencias, pacientes con distinta intensidad en su recaída, pacientes con enfermedad quimiorresistente y quimiosensible).

También hay heterogeneidad en los estudios en relación a la definición de citorreducción óptima considerada, el porcentaje de pacientes en el que se consigue, en la técnica de HIPEC empleada y, por lo tanto, en los resultados de eficacia globales descritos.

Los resultados obtenidos tras analizar los estudios según el momento de la enfermedad en el que se emplea la técnica, sugieren que hay mayor evidencia sobre el potencial beneficio de HIPEC asociado a CRS en el tratamiento de la enfermedad recurrente (principalmente en pacientes quimiosensibles, con citorreducción óptima previa a HIPEC), en base al mayor número de pacientes evaluadas y a la existencia de estudios comparativos (aunque de bajo nivel de evidencia y calidad moderada) con resultados en la misma dirección, a favor del grupo tratado con cirugía e HIPEC en relación al tratamiento sólo con cirugía.

La morbilidad de la técnica se relaciona principalmente con complicaciones quirúrgicas (íleo paralítico, fuga de la anastomosis, sangrado, infección de la herida, efusión pleural, neumonía y fístulas). En los estudios en los que se recoge la morbilidad o toxicidad sistémica los eventos mayoritariamente descritos son: anemia, neutropenia, trombocitopenia, fracaso renal e hipokalemia.

Se han localizado ensayos clínicos aleatorizados en desarrollo que ayudarán a establecer el papel de HIPEC en el tratamiento de pacientes en recaída sensibles a platino (CHIPOR, NCT01767675, HORSE), tras quimioterapia neoadyuvante (OVHIPEC y CHORINE), y pacientes tratadas tras cirugía primaria incompleta (OVHIPEC).

Hasta la fecha no se han localizado ensayos clínicos aleatorizados finalizados que evalúen el tratamiento de pacientes con carcinomatosis peritoneal derivada del cáncer de ovario, tratadas con cirugía asociada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, con respecto a otras alternativas terapéuticas.

Por lo tanto actualmente no se pueden extraer conclusiones sólidas sobre la eficacia y seguridad de la cirugía de citorreducción con HIPEC para el tratamiento de CP de origen ovárico.

Referencias

Allen DG, Heintz AP, Touw FW. A metaanalysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1995;16:349-56.

Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, Catena F, Cavaliere D, Coccolini F, 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.

Asero S, Caruso M, Vallone N, Luciani AG, Lombardo V, Terranova G, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of peritoneal surface malignancies: Report of a phase II clinical study. *In vivo.* 2009;23(4):645-7.

Bae J, Lee J, Ryu K, Lee Y, Park Y, Hur S, et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel- or carboplatin- based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):193-200.

Bakrin N, Cotte E, Golfier F, Gilly F, Freyer G, Helm W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(13):4052-58.

Barrios P, Roqué M, Lozano JM, Ramos I, Bianchi A, Bonfill X. Revisión sistemática del tratamiento combinado multidisciplinar en las enfermedades malignas del peritoneo. Citorreducción quirúrgica radical + quimioterapia intraperitoneal +/- hipertermia (técnica de Sugarbaker). Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya. 2009.- 176 p; 24 cm.-- (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Ciencia e Innovación / Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; AATRM 2007/19).

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.

Bristow R, Tomacruz R, Armstrong D, Trimble E, Montz F. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20:1248-59.

Bristow R, Puri Isha, Chi D. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.*2009;112:265-74.

Carrabin N, Mithieux F, Meeus P, Trédan O, Guastalla JP, Bachelot T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and without adjuvant chemotherapy in stage IIIC ovarian cancer. *Bull Cancer.* 2010; 97(4): E23- 32.

Cascales Campos PA, Gil Martínez J, Galindo Fernández PJ, Gil Gómez E, Martínez Frutos IM, Parrilla Paricio P. Perioperative fast track program in intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37(6): 543-8.

Cascales PA, Gil J, Alarcon CM, Galindo P, Gomez G, Parrilla P. Urinary tract surgery in patients with ovarian peritoneal carcinomatosis treated with cytoreduction and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cir esp.* 2012;90(3):162-8.

Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S, Denys H, Pattyn P. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(7):2352-9.

Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, GolWer 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.

Chan D, Morris D, Rao A, Chua T. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manag Res.* 2012;4:413-22.

Chua T, Robertson G, Liauw W, Farrel R, Yan T, Morris D. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135:1637-45.

Chua T(b), Yan T, Saxena A, Morris D. 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.

Deraco M, Raspagliesi F, Kusamura S. Management of peritoneal surface component of ovarian cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12(3):561-83.

Deraco M, Baratti D, Laterza B, Balestra MR, Mingrone E, Macri A, et al. Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. *EJSO*. 2011; 37(1):4-9.

Deraco M, Kusamura S, Virzì S, Puccio F, Macrì A, Famulari C, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011; 122(2):215-20.

Deraco M, Virzi S, Iusco D, Puccio F, Macrì A, Famulari C, et al. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: A multi-institutional study. *BJOG*. 2012; 119(7):800-9.

Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, 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.

Dindo D, De martines N, Clavien P. Classification of surgical complications: new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240 (2) :205-13.

Dovern E, de Hingh I, Verwaal V, van Driel W, Nienhuijs S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy added to the treatment of ovarian cancer. A review of achieved results and complications. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010; 31(3):256-61.

Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, Perelli F, Ercoli A, Gallota V, et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: morbidity related treatment and long term analysis of clinical outcomes. *Gynecologic Oncol*. 2011; 122(2):221-5.

Fagotti A, Costantini B, Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Margariti P, 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. *Gynecologic oncology*. 2012;127(3):502-5.

Ferlay J, Parkin D, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46(4):765-81.

Frenel J, Leux C, Pouplin L, Ferron G, Berton Rigaud D, Bourbouloux E, 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.

Gori J, Castano R, Toziano M, Habich D, Staringer J, De Quiros D, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15(2):233-9.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MF. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59:225-49.

Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane database syst rev*. 2011;11:CD005340.

López de Argumedo M, Rico R, Andrio E, Reviriego E, Hurtado de Saracho I, Asua J. OstFL-Crítica. Fichas de lectura crítica de la literatura científica. Vitoria-Gasteiz: Osteba - Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco; 2006. Disponible en:http://www.osanet.euskadi.net/r85-osteba/es/contenidos/informacion/osteba_formacion/es_osteba/osteba_fic_has_critica.html

Helm W, Bristow R, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with and without cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2008; 98(4):283-90.

Helm CW. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *The Oncologist*. 2009; 14(7):683-94.

Helm CW, Richard SD, Pan J, Bartlett D, Goodman MD, Hoefler R et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(1): 61-9.

Helm W. 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.

Hoskins W, McGuire W, Brady M, Homesley H, Creasman W, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170:974-80.

Kim J, Lee J, Ryu K, Lee Y, Park Y, Hur S, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2010; 101(2):149-55 .

Königsrainer I, Beckert S, Becker S, Zieker D, Fehm T, Grischke E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in peritoneal recurrent ovarian cancer: experience and lessons learned. *Langenbecks Arch Surg*. 2011; 396(7):1077-81.

Lim M, Kang S, Choi J, Song Y, Park S, Seo S, 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.

Lygidakis N, Seretis K. Laparoscopic HIPEC in the treatment of advanced ovarian cancer. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59(115):667-70.

Macri A, Maugeri I, Trimarchi G, Caminiti R, Saffioti M, Incardona S, et al. Evaluation of quality of life of patients submitted to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinosis of gastrointestinal and ovarian origin and identification of factors influencing outcome. *In vivo*. 2009; 23(1):147-50.

Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the Management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2001;1:142-8.

Melis A, Abboud K, Bourmaud A, Pacaut C, Bageacu S, Jacquin J, et al. Reappraisal of the role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the management of ovarian cancer: A single institutional experience. *Bull Cancer*. 2011;98(6):633-43.

Mulier S, Claes J, Dierieck V, Amiel J, Pahaut J, Marcelis L, et al. Survival benefit of adding Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the different time-points of treatment of ovarian cancer: review of evidence. *Curr Pharm Des*. 2012; 18(25):3793-803.

Muñoz-Casares FC, Rufián S, Rubio MJ, Díaz CJ, Díaz R, Casado A, 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.

Muñoz-Casares FC, Rufián S, Arjona-Sánchez A, Rubio MJ, Díaz R, Casado A, et al. Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel for the radical surgical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer: a prospective pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; 68(1): 267-74.

Murphy M, Cunningham J. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer patients: a review of the clinical and cost-effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Health technology inquiry service. Agosto 2009. Disponible en http://www.cadth.ca/media/pdf/L0118_Ovarian_Cancer_final.pdf. [citado 17 Mar 2013. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6FD0znM6t>).

Parson E, Lentz S, Russell G, Shen P, Levine E, Stewart J. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms. *Am J Surg*. 2011; 202(4): 481-6.

Pavlov M, Kovacevic P, Ceranic M, Stamenkovic A, Ivanovic A, Kecmanovic D. 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.

Piso P, Dahlke M, Loss M, Schlitt H. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol*. 2004; 2:21.

Pomel C, Ferron G, Lorimier G, Rey A, Lhomme C, Classe J, et al. Hyperthermic intraperitoneal 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.

Reichman T, Cracchiolo B, Sama J, Bryan M, Harrison J, Pliner L, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol*. 2005; 90(2):51-6.

Rufian S, Muñoz-Casares FC, Briceno J, Diaz CJ, Rubio MJ, Ortega R, 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.

Roviello F, Pinto E, Corso G, Pedrazzani C, Caruso S, Filippeschi M, 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.

Ryu K, Kim J, Ko H, Kim J, Ahn W, Park Y, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004; 94(2):325-32.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Methodology checklist 1: Systematic reviews and meta-analyses [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2004. Disponible en <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50annexc.pdf> [citado 6 Jul 2010]. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6ByIkFFqm>).

Spratt J, Adcock R, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res*. 1980;40:256-60.

Sommariva A, Pilati P, Rossi CR. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: current treatment and results. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(4):258-68.

Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg.* 1999; 384(6):576-87.

Sugarbaker PH. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy. *Int J Hyperthermia.* 2007; 23(5):431-42.

Tentes A, Kakolyris S, Kyziridis D, Karamveri, C. Cytoreductive Surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of cytoreductive advanced epithelial ovarian cancer. *J Oncol.* 2012 doi:10.1155/2012/358341.

Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados. *Med Clin.* 2005; 125(1):38-42.

Verwaal V, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. The eligibility for local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol.* 2008; 98(4):220-3.

Votanopoulos K, Ihemelandu Ch, Shen P, Stewart J, Russell G, Levine E. Outcomes of repeat cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal surface malignancy. *J Am Coll Surg.* 2012; 215(3):412-7.

Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg.* 2004; 28:1040-5.

Anexos

Anexo I. Estrategias de la búsqueda bibliográfica

Búsquedas realizadas para informes de evaluación y revisiones sistemáticas. Bases de datos consultadas: Medline, Embase, *SCI*, *CRD*, *COCHRANE*, *INHATA*

Búsqueda de revisiones sistemáticas y metanálisis

MEDLINE

1. exp *Ovarian Neoplasms
2. ((ovary or ovarian or gyn?ecological) and (cancer or neoplasm? or malign* or tumour?)).m_titl.
3. 1 or 2
4. exp *Antineoplastic Agents/ad, ae, ct, ec, po, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Contraindications, Economics, Poisoning, Therapeutic Use, Toxicity]
5. Hyperthermia, Induced
6. Intraoperative Care
7. Injections, Intraperitoneal
8. Combined Modality Therapy
9. (HIPEC or (hypertherm* and (intraperitoneal or intra peritoneal) and (chemotherapy or antineoplastic))).m_titl.
10. 4 and 5
11. 6 or 7 or 8
12. 3 and 10 and 11
13. 3 and 9
14. 12 or 13
15. meta-analysis
16. (metaanal* or meta anal*).ti.

17. meta analysis.pt.
18. "review".pt.
19. technical report.pt.
20. "review"
21. (systematic adj1 (review* or overview*)).ti.
22. ((review adj3 literature) not (report and (case* or patient*))).ti.
23. "letter".pt.
24. case reports.pt.
25. historical article.pt.
26. or/15-22
27. or/23-24
28. 26 not 27
29. animals/ not humans
30. 28 not 29
31. 14 and 30

EMBASE

1. *ovary tumor/ or *ovary cancer
2. ((ovary or ovarian or gyn?ecological) and (cancer or neoplasm? or malign* or tumour?)).m_titl.
3. 1 or 2
4. exp *antineoplastic agent/ or *cancer chemotherapy
5. hyperthermia/ or hyperthermic therapy
6. hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.mp.
7. cancer adjuvant therapy/ or cancer combination chemotherapy
8. intraperitoneal drug administration
9. 4 and (5 or 6)
10. 4 and 6

11. 7 or 8
12. 3 and 9 and 11
13. 3 and 10
14. 12 or 13
15. (HIPEC or (hypertherm* and (intraperitoneal or intra peritoneal) and (chemotherapy or antineoplastic))).m_titl.
16. 3 and 15
17. 14 or 16
18. limit 17 to (embase and yr="2003 -Current")
19. limit 18 to "reviews (maximizes sensitivity)"

SCI

- #1. TI=((ovary or ovarian or gynecological or gynaecological) and (cancer or neoplasm* or malign* or tumour*)) Databases=SCI-EXPANDED Timespan=2003-01-01 - 2013-02-03
- #2. TI= (HIPEC or (hypertherm* and (intraperitoneal or intra peritoneal) and (chemotherapy or antineoplastic))) Databases=SCI-EXPANDED Timespan=2003-01-01 - 2013-02-03
- #3. #2 AND #1

COCHRANE

1. hyperthermia.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
2. (treatment or therap*).mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
3. intraperitoneal.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
4. chemotherap*.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
5. 1 and 2
6. 3 and 4
7. 5 and 6
8. ovari*.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]

9. HIPEC.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
10. 10 7 or 9
11. 11 8 and 10

CRD

1. (CHEMOTHERAP*)
2. (intraperitoneal)
3. (hyperthermia) AND ((therap* or treatment))
4. #1 AND #2
5. #3 AND #4

Búsqueda de estudios primarios

MEDLINE

1. exp *Ovarian Neoplasms
2. ((ovary or ovarian or gyn?ecological) and (cancer or neoplasm? or malign* or tumour?)).m_titl.
3. 1 or 2
4. exp *Antineoplastic Agents/ad, ae, ct, ec, po, tu, to [Administration & Dosage, Adverse Effects, Contraindications, Economics, Poisoning, Therapeutic Use, Toxicity]
5. Hyperthermia, Induced
6. Intraoperative Care
7. Injections, Intraperitoneal
8. Combined Modality Therapy
9. (HIPEC or (hypertherm* and (intraperitoneal or intra peritoneal) and (chemotherapy or antineoplastic))).m_titl.
10. 4 and 5
11. 6 or 7 or 8
12. 3 and 10 and 11

13. 3 and 9
14. 12 or 13
15. meta-analysis
16. (metaanal* or meta anal*).ti.
17. meta analysis.pt.
18. "review".pt.
19. technical report.pt.
20. "review"
21. (systematic adj1 (review* or overview*)).ti.
22. ((review adj3 literature) not (report and (case* or patient*))).ti.
23. "letter".pt.
24. case reports.pt.
25. historical article.pt.
26. or/15-22
27. or/23-24
28. 26 not 27
29. animals/ not humans
30. 28 not 29
31. 14 and 30
32. 14 not 31

EMBASE

1. *ovary tumor/ or *ovary cancer
2. ((ovary or ovarian or gyn?ecological) and (cancer or neoplasm? or malign* or tumour?)).m_titl.
3. 1 or 2
4. exp *antineoplastic agent/ or *cancer chemotherapy
5. hyperthermia/ or hyperthermic therapy
6. hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.mp.

7. cancer adjuvant therapy/ or cancer combination chemotherapy
8. intraperitoneal drug administration
9. 4 and (5 or 6)
10. 4 and 6
11. 7 or 8
12. 3 and 9 and 11
13. 3 and 10
14. 12 or 13
15. (HIPEC or (hypertherm* and (intraperitoneal or intra peritoneal) and (chemotherapy or antineoplastic))).m_titl.
16. 3 and 15
17. 14 or 16
18. limit 17 to (embase and yr="2003 -Current")
19. limit 18 to "reviews (maximizes sensitivity)"
20. 18 not 19

Anexo II. Motivos de exclusión.

Revisiones sistemáticas

Artículos excluidos por título y resumen	
Motivo principal de exclusión	Número de artículos
Otros pacientes/tumor primario (cáncer de colon, cáncer gástrico)	6
Otra intervención (quimioterapia peritoneal normotérmica)	2
Otro diseño (revisión narrativa, estudio individual, carta, editorial)	46
Otro objetivo	10
Otros motivos (<i>abstract</i>)	2

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo	
Estudio (autor y año)	Motivo de exclusión
Mulier <i>et al.</i> , 2012	Revisión sistemática de calidad media. La búsqueda bibliográfica es posterior a la de la revisión de Chua <i>et al.</i> , 2009 pero se ha realizado en una sola base de datos, no se explicita el número total de artículos localizados ni el diagrama de flujo hasta obtener los estudios incluidos, no se evalúa la calidad de los estudios. No se han incluido todos los estudios publicados. No se recogen resultados de morbilidad.
Deraco <i>et al.</i> , 2011	Es una revisión narrativa. Incluye los estudios más relevantes.
Dovern <i>et al.</i> , 2010	Búsqueda bibliográfica realizada hasta octubre de 2008, anterior a la búsqueda de la revisión de Chua <i>et al.</i> , 2009.
Barrios <i>et al.</i> , 2009	Informe de evaluación de tecnologías sanitarias. Evalúa el tratamiento de la CP derivada de distintos tumores primarios, incluidos el carcinoma de ovario. Incluye la revisión sistemática de Bijelic <i>et al.</i> , 2007, búsqueda bibliográfica anterior a Chua <i>et al.</i> , 2009.
Helm <i>et al.</i> , 2009	Revisión narrativa aunque incluye algunos de los estudios primarios.
Murphy <i>et al.</i> , 2009	Informe de evaluación de CADTH. La intervención evaluada es la quimioterapia intraperitoneal normotérmica, no HIPEC.
Chua <i>et al.</i> , 2009 (b)	Revisión sistemática, con búsqueda hasta 2008, de morbilidad y mortalidad de HIPEC para cualquier tipo de CP independiente del origen del tumor primario.
Bijelic <i>et al.</i> , 2007	Revisión sistemática publicada en 2007, anterior a Chua <i>et al.</i> , 2009.

Estudios Primarios

Artículos excluidos por título y resumen	
Motivo principal de exclusión	Número de artículos
Otros pacientes/tumor primario (cáncer gástrico)	1
Otra intervención (Se realiza hipertermia en todo el cuerpo. Se administra quimioterapia intravenosa)	1
Otro diseño (revisión narrativa, carta, editorial)	10
Otro objetivo	7
Otros motivos (<i>abstract</i>)	11
Otros motivos (pacientes incluidos en trabajos posteriores)	1
Otros motivos (publicación múltiple)	1
Otros motivos (estudios de 2009 incluidos en revisión sistemática de Chua <i>et al.</i> , 2009)	2
Otros motivos (estudios anteriores a 2009)	20

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo	
Estudio (autor y año)	Motivo de exclusión
Lygidakis <i>et al.</i> , 2012.	Estudio que evalúa la administración de HIPEC neoadyuvante mediante laparoscopia en un grupo, y a otro grupo de tratamiento se le realiza cirugía y un primer ciclo de HIPEC mediante laparoscopia y la administración del segundo y tercer ciclo se realiza 20 días tras la cirugía. Por lo tanto no es exactamente la intervención evaluada en el informe.
Cascales <i>et al.</i> , 2012	Estudio de 81 pacientes intervenidas con cirugía e HIPEC (no se aportan los resultados de eficacia). Se indica que siete pacientes sufrieron reintervención con cirugía en uréter o vejiga.
Votanopoulos <i>et al.</i> , 2012	Resultados del tratamiento de pacientes con CP, con orígenes diversos: apéndice, mesotelioma, ovario y colorrectal. Se indican resultados de la supervivencia de las 8 pacientes con carcinoma de ovario.
Melis <i>et al.</i> , 2011	<i>Abstract</i> del estudio disponible en inglés. El artículo a texto completo está en francés.
Asero <i>et al.</i> , 2009	Pacientes (n=23) con CP de diverso origen primario. Los resultados de toxicidad se proporcionan para el global de los pacientes.
Macri <i>et al.</i> , 2009	Población evaluada: cinco pacientes con cáncer de ovario. Los resultados están agregados independientemente del tumor primario que originó la CP.
Lim <i>et al.</i> , 2009	Análisis intermedio de un estudio fase II. Evalúa la toxicidad de 30 pacientes con cáncer primario, de CRS+HIPEC como tratamiento primario y como tratamiento intermedio tras quimioterapia neoadyuvante. No se aportan resultados de supervivencia.

Anexo III. Calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Calidad de la revisión sistemática de Chua et al.	
Sección 1. VALIDEZ INTERNA En una revisión sistemática adecuadamente realizada.	
Los criterios se cumplen: <ul style="list-style-type: none"> • Adecuadamente. • Parcialmente. • No se cumple adecuadamente. • No indicado. • No aplicable. 	El objetivo del estudio fue valorar la eficacia de la cirugía de citorreducción e HIPEC en carcinomatosis peritoneales derivadas del cáncer de ovario. Pacientes- Pacientes con cáncer de ovario avanzado (estadio III/IV) y recurrente. Intervención- Cirugía de citorreducción asociada a Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). Comparador- No se indica (ausencia de comparador). Resultados- SG, SLE, morbilidad y mortalidad. Diseño- Se incluyeron ECAs, estudios de intervención no aleatorizados y estudios de cohortes, estudios observacionales. Se cumple adecuadamente.
1. ¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.	Bases de datos donde han realizado las búsquedas bibliográficas: Medline, Pubmed y Embase, hasta mayo de 2009. Criterios de inclusión: Apartado anterior. Se incluyeron artículos escritos en inglés. Los estudios tenían que incluir mas de 10 pacientes. Criterios de exclusión. Se consideraron los estudios que incluían series mixtas de distintas patologías con carcinomatosis peritoneal si los resultados para cáncer de ovario se indicaban separadamente. Para estudios con la misma población se incluyó la publicación más reciente y con mayor número de pacientes. Método de evaluación de la calidad. Explícitamente no se evalúa la calidad de los estudios. Se indican los niveles de evidencia según <i>US preventive services task force</i> . La extracción de datos se realizó de modo independiente. Se recogieron las características generales de cada estudio: diseño, año de publicación, número de pacientes, criterio para definir citorreducción óptima, protocolo de HIPEC, variables perioperatorias, resultados de morbilidad y mortalidad, número de pacientes, estadio FIGO, momento de la enfermedad en el que se aplica HIPEC, porcentaje de pacientes según grado de citorreducción, tiempo de seguimiento del estudio. Se extrajeron las variables SG, SLE, y mortalidad. Se detectaron algunas erratas en la extracción de datos de los estudios. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión hasta llegar al consenso. Se cumple parcialmente.
2. ¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	Bases de datos donde han realizado las búsquedas bibliográficas: Medline, Pubmed y Embase, hasta mayo de 2009. Criterios de inclusión: Apartado anterior. Se incluyeron artículos escritos en inglés. Los estudios tenían que incluir mas de 10 pacientes. Criterios de exclusión. Se consideraron los estudios que incluían series mixtas de distintas patologías con carcinomatosis peritoneal si los resultados para cáncer de ovario se indicaban separadamente. Para estudios con la misma población se incluyó la publicación más reciente y con mayor número de pacientes. Método de evaluación de la calidad. Explícitamente no se evalúa la calidad de los estudios. Se indican los niveles de evidencia según <i>US preventive services task force</i> . La extracción de datos se realizó de modo independiente. Se recogieron las características generales de cada estudio: diseño, año de publicación, número de pacientes, criterio para definir citorreducción óptima, protocolo de HIPEC, variables perioperatorias, resultados de morbilidad y mortalidad, número de pacientes, estadio FIGO, momento de la enfermedad en el que se aplica HIPEC, porcentaje de pacientes según grado de citorreducción, tiempo de seguimiento del estudio. Se extrajeron las variables SG, SLE, y mortalidad. Se detectaron algunas erratas en la extracción de datos de los estudios. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión hasta llegar al consenso. Se cumple parcialmente.

Calidad de la revisión sistemática de Chua <i>et al.</i> (Continuación)	
Sección 1. VALIDEZ INTERNA (Continuación)	
3. ¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	Se especificaron los términos empleados en la búsqueda. Se especificó la realización de una búsqueda manual cruzada de artículos a partir de estudios relevantes. No se indicó que se hubiera efectuado una búsqueda en registros de ECAs. Se indica el número total de referencias localizadas y el número final de estudios seleccionados. Se cumple parcialmente.
4. ¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor	Se evalúa el nivel de la evidencia de los estudios. No se emplea una escala para la evaluación de la calidad de los estudios. Se indicó que no se localizaron ECAs. Se indicaron que todos eran estudios de un solo brazo. Se cumple parcialmente.
5. ¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)	No se realizaron metanálisis de estudios observacionales. Se indica que no es adecuada su realización debido a la heterogeneidad entre estudios y al ser estudios de un solo brazo (no hay brazo comparador). Se realiza una síntesis cualitativa de los resultados. Se cumple parcialmente.
Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	
1. Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: + +, +, ó -	Sesgo de Publicación: + +. Para dos publicaciones con el mismo grupo de pacientes, se incluyó únicamente la más reciente y de mayor número de pacientes. Se especificaron las limitaciones del estudio: sesgos de los estudios observacionales, heterogeneidad entre ellos y ausencia de ECAs.
2. En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	
1. ¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	Estudios fase II y estudios observacionales. Estudios de un solo brazo.
2. ¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación	A pesar de la heterogeneidad de los estudios revisados, la evidencia actual sugiere que HIPEC asociado a CRS puede ser una opción factible con beneficios potenciales, similares al tratamiento estándar de la enfermedad. Se necesitan ECAs para establecer el papel de HIPEC en el cáncer de ovario.

La escala SIGN para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas/metanálisis incluye 5 ítems relacionados con la validez interna y uno de valoración general de la calidad del estudio (en base a su capacidad para minimizar los sesgos). Según esto, la calidad de un estudio puede clasificarse en:

- **++:** Se cumplen la mayoría o todos los criterios de evaluación de la validez interna. Es muy improbable que los criterios que no se cumplen puedan modificar las conclusiones del estudio.
- **+:** Se cumplen algunos de los criterios de evaluación de la validez interna. Es improbable que los criterios que no se cumplen o no se describen de forma adecuada puedan afectar a las conclusiones del estudio.
- **-:** Se cumplen muy pocos o ninguno de los criterios de evaluación de la validez interna. Es probable o muy probable que las conclusiones del estudio se vean afectadas

La lista de comprobación TREND incluye un cuestionario de verificación de 22 puntos que han de cumplir los estudios de intervención no aleatorizados. Se resumen las normas que aseguran la fiabilidad de los datos obtenidos y la calidad de las conclusiones que se pueden derivar de ellos y aportan transparencia a la evaluación de intervenciones. Éstas abarcan título, resumen, introducción y las secciones de métodos, análisis, resultados y discusión de los estudios.

Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados	
	n
Título y resumen	1
Introducción	
Antecedentes	2
Métodos	3
Participantes	
Intervenciones	4
Objetivos	5
Variables	6
Tamaño muestral	7

Descripción

Información sobre el procedimiento de asignación de las intervenciones. Resumen estructurado. Información de la población objetivo y de la estudiada. Antecedentes científicos y justificación del método empleado.

Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento.

Criterios de selección de participantes, incluidos criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (ejemplo: ciudades, clínicas, sujetos).

Métodos de reclutamiento (ejemplo: derivación, selección propia), incluido el método de muestreo si se utilizó un plan sistemático de muestreo.

Lugares e instalaciones en que se efectuó el registro de datos.

Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se las administró, incluyendo específicamente: elemento/sustancia; ¿qué fue lo que se administró?

Método de administración: ¿cómo se administró el elemento o la sustancia?

Unidad de administración: ¿cómo agrupó a los sujetos durante el proceso de administración?

¿Quién administró la intervención?

Instalaciones en las que se administró la intervención.

Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propuso? ¿Cuánto tiempo se propuso que duraran?

Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad?

Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (ejemplo: incentivos).

Objetivos específicos e hipótesis

Variables principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas.

Métodos utilizados para registrar los datos y todos los métodos utilizados para mejorar la calidad de las determinaciones. Información sobre el empleo de instrumentos validados, tales como pruebas psicométricas o biométricas.

Forma de determinar el tamaño muestral y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio

Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados (Continuación)	
n	Descripción
Método de asignación	8 Unidad de asignación (si la unidad que se asigna a cada alternativa en comparación es un individuo, grupo o comunidad), Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la información sobre cualquier criterio de exclusión (ejemplo: formación de bloques, estratificación, minimización). Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria (ejemplo: apareamiento)
Enmascaramiento	9 Especificación de si los participantes, los que administraron la intervención y los que valoraron los resultados desconocían o no la asignación de los participantes a las alternativas estudiadas. En caso afirmativo, información acerca de cómo se cumplió el anonimato y las medidas utilizadas para verificarlo.
Unidad de análisis	10 Descripción de la unidad más pequeña analizada para valorar los efectos de la intervención (ejemplo: individuo, grupo o comunidad). Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para controlar esta diferencia (ejemplo: ajustando las estimaciones del error estándar mediante el efecto de diseño o utilizando análisis multivariante).
Métodos estadísticos	11 Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales, incluidas las técnicas más sofisticadas de análisis de datos. Métodos estadísticos utilizados para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados. Métodos para gestionar los valores faltantes y, si se incluyen, determinar sus valores. Programas estadísticos utilizados.
Resultados	Flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama).
Flujo de Participantes	Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio. Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio.
	Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas. Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento).
Reclutamiento	13 Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada. Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos. Fechas correspondientes a los períodos de reclutamiento y de seguimiento.

Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados (Continuación)	
	n
	Descripción
Datos basales	14
Datos basales, equivalencia	15
Análisis cuantitativo	16
Resultados y tendencias	17
Análisis secundarios	18
Acontecimientos adversos	19
Discusión	20
Interpretación	21
Extrapolación	22
Evidencias en conjunto	22

Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio. Comparación de los datos basales de las pérdidas de seguimiento y de los participantes que completaron el estudio, en conjunto y según las alternativas estudiadas. Comparaciones entre los datos basales de la población estudiada y de la población diana.

Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales.

Número de participantes (denominador) incluidos en el análisis de cada alternativa del estudio especialmente cuando los denominadores cambian en diferentes resultados; exposición de los resultados en cifras absolutas cuando sea posible. Indicación de si la estrategia del análisis se basa en la «intención de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo.

Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto y un intervalo de confianza para indicar la precisión de su estimación.

Inclusión de los resultados no modificados o negativos. Inclusión de los resultados obtenidos en la comprobación de los mecanismos causales que se supone que explican el efecto de la intervención, en caso de que existan.

Resumen de otros análisis efectuados, incluidos análisis de subgrupos o análisis restringidos indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio.

Resumen de todos los acontecimientos adversos importantes o de los efectos no esperados en cada alternativa del estudio (medidas adoptadas, estimación del tamaño del efecto e intervalos de confianza).

Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, imprecisión de las determinaciones, análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio.

Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos.

Discusión de la investigación: programática, o implicaciones prácticas.

Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando: población estudiada, características de la intervención, duración del seguimiento, incentivos, proporción de cumplimiento, lugares e instalaciones específicas que han participado en el estudio, y otros aspectos relacionados con este contexto.

Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general.

Ficha lectura crítica Osteba- Series de casos	
Referencia	Título del artículo, Cita bibliográfica
Estudio	Diseño, Objetivos, Período de realización, Procedencia de la población, Entidades participantes
Revisor	Nombre, Fecha
Pregunta de investigación	<p>¿Se define adecuadamente la población objetivo de estudio? ¿Se define adecuadamente la enfermedad/intervención objeto de estudio?</p> <p>¿Se definen adecuadamente los efectos que se quieren estudiar?</p> <p>(si/no/no sé)</p> <p>El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida (muy bien/bien/regular/mal)</p> <p>Participantes- ¿Se describe el método de selección de los participantes? ¿Se especifican los criterios de inclusión? ¿Se especifican los criterios de exclusión? ¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos? ¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados? ¿Se indican las causas por las que no se incluyeron estos pacientes? ¿Se indican las características de los pacientes no incluidos? ¿Se indica el número de participantes/grupo? ¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra? ¿Están bien descritas las características de los participantes? ¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés? En resumen, los participantes seleccionados ¿Son adecuados?</p>
Método	<p>Intervención- ¿Está bien descrita la intervención a estudio? ¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables? ¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida? En resumen, ¿La intervención se aplica de forma rigurosa?</p> <p>Seguimiento- ¿Se indica el periodo de seguimiento? ¿Se produjeron pérdidas? ¿Se indican las características de las pérdidas? ¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos? ¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información? ¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos? En resumen, ¿El seguimiento es adecuado?</p> <p>(si/no/no sé)</p> <p>La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio (muy bien/bien/regular/mal)</p>
Resultados	<p>¿Hay una descripción detallada de los resultados? ¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales? ¿Se realiza un análisis estadístico adecuado?</p> <p>(si/no/no sé)</p> <p>Los resultados del estudio están claramente descritos (muy bien/bien/regular/mal)</p>

Ficha lectura crítica Osteba- Series de casos (Continuación)	
Conclusiones	¿Dan respuesta a los objetivos del estudio? Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tiene en cuenta las posibles limitaciones del estudio (muy bien/bien/regular/mal)
Conflicto de interés	¿Se menciona la fuente de financiación? ¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés? Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple? (muy bien/bien/regular/mal)
Validez externa	Los estudios son generalizables a la población y contexto que interesa (muy bien/bien/regular/mal)
Calidad de la evidencia	Según se haya respondido a la pregunta resumen de cada apartado: pregunta, método, resultados, conclusiones, conflicto de interés y validez externa (bien, regular, mal, ns/no aplicable) Se valora la calidad de la evidencia, como calidad alta, media o baja.

Ficha lectura crítica Osteoba- Casos y controles	
Referencia	Cita bibliográfica
Estudio	Diseño, Objetivos, Período de realización, Procedencia de la población, Entidades participantes
Revisor	Nombre, fecha
Pregunta de investigación	<p>¿Se define adecuadamente la población objetivo de estudio? ¿Se define adecuadamente el efecto objeto de estudio? ¿Se define adecuadamente la exposición o factor de riesgo que se quiere estudiar?</p> <p>El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida (si/no/no sé) (muy bien/bien/regular/mal)</p> <p>VALIDEZ INTERNA</p> <p>Sujetos seleccionados- ¿Se indica el número de participantes/grupo? ¿Se indica la tasa de participación de cada grupo? ¿Se hizo una estimación del tamaño de la muestra? En resumen ¿La muestra elegida es adecuada?</p> <p>Selección de casos y controles- ¿Están descritos los criterios diagnósticos empleados para la definición de casos? ¿Están descritos los instrumentos de medición empleados? ¿Se indica si las técnicas de medición están validadas? ¿Consideras que se ha podido producir algún sesgo de selección? ¿Están bien descritas las características de los casos? ¿Están descritos los criterios empleados para la definición de controles? ¿Los criterios son suficientemente estrictos para evitar que haya algún caso entre los controles? ¿Están bien descritas las características de los controles? ¿Están descritas las fuentes de donde proceden los casos y los controles? ¿Se realizó apareamiento? ¿Consideras que se ha podido producir algún sesgo de selección? En resumen ¿Están claramente definidos los casos y los controles?</p> <p>Comparabilidad- ¿se demuestra que el grupo de casos y controles son comparables? ¿Los casos y controles fueron seleccionados de poblaciones comparables? En resumen ¿Los casos y los controles son comparables?</p> <p>Exposición- ¿Está descrita la exposición o el factor de riesgo que se investiga? ¿Se utilizaron instrumentos de medición fiables? ¿Se indican las fuentes de información? ¿Consideras que se ha podido producir algún sesgo de información? En resumen ¿Hay una buena descripción de la exposición o del factor de riesgo estudiado?</p> <p>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</p> <p>¿Estaba determinado desde el principio de estudio? ¿Se especifican las pruebas estadísticas empleadas? ¿Se identifican los posibles factores de confusión? ¿Se controlan los factores de confusión, con qué métodos? ¿Se incluyen en el análisis todos los factores de confusión? En resumen ¿El análisis estadístico es adecuado?</p> <p>(si/no/no sé)</p> <p>La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio (muy bien/bien/regular/mal)</p>
Método	

Ficha lectura crítica Osteba. Casos y controles (Continuación)	
Resultados	<p>¿Los resultados del estudio responden a los objetivos planteados? ¿Se presentan de forma clara? ¿Se expresan con intervalos de confianza? ¿Se especifican los valores de p? ¿Se indica cual es la magnitud del efecto?</p> <p>(sí/no/no sé)</p> <p>Los resultados del estudio están claramente descritos, son útiles y precisos</p> <p>(muy bien/bien/regular/mal)</p>
Conclusiones	<p>¿Dan respuesta a los objetivos del estudio?</p> <p>(sí/no/no sé)</p> <p>Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tiene en cuenta las posibles limitaciones del estudio</p> <p>(muy bien/bien/regular/mal)</p>
Conflicto de interés	<p>¿Se menciona la fuente de financiación? ¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?</p> <p>Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple?</p> <p>(muy bien/bien/regular/mal)</p>
Validez externa	<p>Los estudios son generalizables a la población y contexto que interesa</p> <p>(muy bien/bien/regular/mal)</p>
Calidad de la evidencia	<p>Según se haya respondido a la pregunta resumen de cada apartado: pregunta de investigación, método, resultados, conclusiones, conflicto de interés y validez externa</p> <p>(bien, regular, mal, ns/no aplicable)</p> <p>Se valora la calidad de la evidencia, como calidad alta, media o baja.</p>

Anexo IV. Estudios en desarrollo

Se han localizado, en *clinicaltrial.gov*, los siguientes 10 estudios (fase III y fase II) de pacientes con cáncer de ovario tratados con HIPEC.

- Título oficial: Estudio fase III aleatorizado de pacientes en estadio III de carcinoma de ovario, tratados con cirugía citorrreductora secundaria con o sin HIPEC. La variable principal es la supervivencia libre de recurrencia. Brazo experimental: cirugía citorrreductora secundaria con HIPEC. Comparador activo: cirugía citorrreductora secundaria. Pacientes elegibles para cirugía citorrreductora intermedia en dos situaciones diferenciadas (tras quimioterapia neoadyuvante ya que no pudo realizarse cirugía citorrreductora primaria, o pacientes en los que la cirugía primaria no fue completa con enfermedad residual mayor de 1 cm). Actualmente se están reclutando pacientes. Estimación de la fecha de finalización de recogida de datos para la medida de variables principales: marzo 2013. Estimación de fecha de finalización del estudio: diciembre 2013. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00426257. Estudio OVHIPEC.
- Título oficial: Estudio fase III aleatorizado prospectivo que compara cirugía de citorreducción asociada a HIPEC (cisplatino+paclitaxel) mas tres ciclos de carboplatino+paclitaxel vs. cirugía de citorreducción mas tres ciclos de carboplatino+paclitaxel. La variable principal es la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los dos años. Pacientes elegibles con cáncer de ovario no resecable con respuesta parcial o completa tras tres ciclos de quimioterapia sistémica (carboplatino y paclitaxel). Brazo experimental: cirugía citorrreductora con HIPEC. Comparador activo: cirugía citorrreductora sola. Pacientes elegibles que han tenido respuesta clínica completa o parcial tras tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante (carboplatino mas paclitaxel) (son pacientes que se someten a cirugía citorrreductora intermedia). Actualmente se están reclutando pacientes. Estimación de la fecha de finalización de recogida de datos para la medida de variables principales: junio 2014. Estimación de fecha de finalización del estudio: julio 2016. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01628380. Estudio CHORINE.

- Título oficial: Estudio fase III aleatorizado que evalúa HIPEC en el tratamiento del cáncer de ovario en recaída. La variable principal es la supervivencia global. Pacientes elegibles con cáncer de ovario recurrente (recaída peritoneal). Los pacientes recibirán previo a la cirugía una segunda línea de quimioterapia (carboplatino-paclitaxel o carboplatino-doxorrubicina pegilada. Tras seis ciclos de quimioterapia, si se prevé cirugía de citorreducción completa: Brazo experimental cirugía de citorreducción máxima con HIPEC. (cisplatino). Comparador activo: cirugía de citorreducción máxima sin HIPEC. Actualmente se están reclutando pacientes. Estimación de la fecha de finalización de recogida de datos para la medida de variables principales: abril 2018. Estimación de fecha de finalización del estudio: diciembre 2018. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01376752. Estudio CHIPOR.
- Título oficial: Estudio en fase II aleatorizado: Variables obtenidas tras citorreducción quirúrgica secundaria, con o sin HIPEC con carboplatino seguido de quimioterapia sistémica para cáncer de ovario recurrente sensible a platino, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario. La variable principal es la tasa de pacientes libres de progresión de la enfermedad. Pacientes elegibles con cáncer de ovario recurrente, que ha transcurrido mas de seis meses desde la quimioterapia basada en platino, los cuales son programados para cirugía secundaria y citorreducción. Los pacientes se aleatorizarán intraoperatoriamente para recibir cirugía de citorreducción con HIPEC (brazo A) o solo cirugía de citorreducción (brazo B). Ambos brazos recibirán postoperatoriamente quimioterapia sistémica basada en platino (brazo A cinco ciclos y brazo B seis ciclos). Actualmente se están reclutando pacientes. Estimación de la fecha de finalización de recogida de datos para la medida de variables principales: enero 2018. ClinicalTrials.gov identifier NCT01767675.
- Título oficial: Estudio fase II de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica como terapia de consolidación para carcinoma de ovario epitelial avanzado. Pacientes elegibles con carcinoma epitelial de ovario con cirugía previa y seis ciclos de quimioterapia basada en platino. Se desconoce el estado actual del estudio ya que la información no se ha actualizado recientemente. ClinicalTrials.gov identifier NCT 00349505. Estudio CHIPOVAC1.

- Título oficial: Cirugía asociada a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) vs. cirugía en pacientes sensibles a platino en primera recurrencia del cáncer de ovario: estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado. Variable principal es la supervivencia libre de progresión. Pacientes elegibles con evidencia de primera recurrencia tras seis meses del tratamiento primario. Los pacientes se aleatorizarán, bien al comparador activo: citorreducción quirúrgica secundaria, o bien al brazo experimental: cirugía seguida de HIPEC mediante la técnica cerrada. Actualmente se están reclutando pacientes. Estimación de la fecha de finalización de recogida de datos para la medida de variables principales: septiembre 2015. ClinicalTrials.gov identifier NCT 01539785. Estudio HORSE
- Título oficial: Estudio fase II de protocolo combinado de cirugía de citorreducción con HIPEC seguido de quimioterapia intraperitoneal para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente, cáncer peritoneal primario y cáncer de trompas de Falopio. Variable principal: eventos adversos. Pacientes elegibles con evidencia de recurrencia de enfermedad abdominal. Los pacientes recibirán cisplatino hipertérmico intraperitoneal intraoperatorio (HIPEC) seguido de quimioterapia intraperitoneal (cisplatino y doxorrubicina). Actualmente se están reclutando pacientes. Estimación de la fecha de finalización de recogida de datos para la medida de variables principales: diciembre 2016. ClinicalTrials.gov identifier NCT 01659554.
- Título oficial: Estudio fase II de quimioterapia intraoperatorio hipertérmica intraperitoneal seguida de quimioterapia intravenosa en pacientes con cáncer de ovario. Variable principal: supervivencia libre de progresión. Pacientes elegibles con cáncer de ovario primario y recurrente. Tras la cirugía de citorreducción seguida de HIPEC, se añadirá quimioterapia adyuvante. Actualmente se están reclutando pacientes, únicamente mediante invitación. Estimación de la fecha de finalización de recogida de datos para la medida de variables principales: septiembre 2013. ClinicalTrials.gov identifier NCT 01091636.
- Título oficial: Cirugía y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible a platino. Variable principal: supervivencia libre de progresión, supervivencia global y complicaciones. Pacientes elegibles tras primera recurrencia de cáncer de ovario. Los pacientes recibirán cirugía asociada a HIPEC aplicada mediante

la técnica cerrada (oxaliplatino). Posteriormente recibirán quimioterapia sistémica con docetaxel y oxaliplatino. Actualmente el estudio está concluido. ClinicalTrials.gov identifier NCT 01588964.

- Título oficial: Estudio de viabilidad de HIPEC para pacientes en estadio III o estadio IV pleural de carcinoma de ovario para tratamiento en primera línea. Variable principal: tasa de mortalidad. Pacientes elegibles con carcinoma de ovario estadio III o estadio IV solo con afectación pleural. Los pacientes recibirán quimioterapia intravenosa neoadyuvante (carboplatino y paclitaxel), posteriormente se someterán a cirugía de citorreducción asociada a HIPEC (cisplatino) y después, quimioterapia postoperatoria intravenosa (carboplatino y paclitaxel). Actualmente se están reclutando pacientes. Estimación de la fecha de finalización de recogida de datos para la medida de variables principales: mayo 2013. ClinicalTrials.gov identifier NCT01709487. Estudio HIPEC.

Anexo V. Clasificación TNM y FIGO del cáncer de ovario

TNM	FIGO	
TX		El tumor primario no puede evaluarse
T0		Ninguna evidencia de tumor primario
T1	I	Tumor limitado al ovario (uno o los dos)
T1a	IA	Tumor limitado a un ovario; la cápsula intacta, ningún tumor en la superficie ovárica. Ninguna célula maligna en el líquido ascítico o en el lavado peritoneal
T1b	IB	Tumor limitado a ambos ovarios; las cápsulas intactas, ningún tumor en la superficie ovárica. Ninguna célula maligna en el líquido ascítico o el lavado peritoneal
T1c	IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios con cualquiera de lo siguiente: Ruptura capsular, tumor en la superficie ovárica, células malignas en el líquido ascítico, o en el lavado peritoneal
T2	II	El tumor involucra uno o ambos ovarios con extensión pélvica
T2a	IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas(s). Ninguna célula maligna en el líquido ascítico, o en el lavado peritoneal
T2b	IIB	Extensión a otros tejidos pelvianos. Ninguna célula maligna en el líquido ascítico, o en el lavado peritoneal
T2c	IIC	La extensión pelviana (2a o 2b) con las células malignas en el líquido ascítico, o en el lavado peritoneal
T3	III	El tumor involucra uno o ambos ovarios con metástasis peritoneal microscópicamente confirmada fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios linfáticos regionales
T3a	IIIA	Metástasis peritoneal microscópica más allá de la pelvis
T3b	IIIB	Metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis 2 centímetros o menos en la mayor dimensión
T3c	IIIC	Metástasis peritoneal más allá de la pelvis de más de 2 centímetros en su mayor dimensión y/o metástasis en ganglios linfáticos regionales
	IV	Metástasis distante (excluye la metástasis peritoneal)

Anexo VI. Índice de cáncer peritoneal (ICP)

Índice empleado para valorar el grado de extensión de la afectación peritoneal durante la exploración quirúrgica. El índice se basa en el tamaño de la lesión y en la afectación de 13 regiones abdominales con puntuación del 0 (no enfermedad) a 39 (13x3). Cada región se gradúa del 0 al 3, según el tamaño tumoral, 0: no hay tumor, 1: tumor de hasta 0,5 cm, 2: tumor de hasta 5 cm, 3: tumor de más de 5 cm. La sumatoria de la puntuación del tamaño de cada región es ICP. (Sugarbaker, 1999).

Anexo VII. Clasificación *Completeness cytoreductive score (CCS)*

Escala	Nódulo residual (tamaño)
CC0 (óptima)	-
CC1 (óptima)	<2,5 mm
CC2 (subóptima)	2,5 mm-2,5 cm
CC3 (subóptima)	>2,5 cm

Anexo VIII. Clasificación *Gynecologic Oncology Group (GOG) (Hoskins et al., 1994)*

Enfermedad residual	Grado citorreducción
Microscópico	Óptima R0
Macroscópico \leq 1cm	Óptima R1
Macroscópico >1cm	Subóptima
Macroscópico >2cm	Subóptima

Anexo IX. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Grado	Definición
Grado I	Eventos adversos suaves, asintomáticos o ligeros síntomas, no está indicada la intervención, únicamente la observación clínica o diagnóstica.
Grado II	Intervención indicada moderada, mínima, local o no invasiva
Grado III	Eventos adversos graves o medicamento significativos pero no inmediatamente amenazantes para la vida. Requieren hospitalización o prolongación de la hospitalización.
Grado IV	Consecuencias amenazantes para la vida. Se requiere intervención urgente.
Grado V	Muerte relacionada con eventos adversos

Anexo X. Clasificación de complicaciones quirúrgicas según Dindo *et al.*

Grado	Definición
Grado I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal, sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico ni radiológico. Se permite el empleo de regímenes terapéuticos antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Se incluye la infecciones de heridas abiertas
Grado II	Se requiere tratamiento farmacológico distinto del indicado en el Grado I. También se incluyen transfusiones sanguíneas y nutrición parenteral total.
Grado III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
Grado III a	Intervención que no requiere anestesia general.
Grado III b	Intervención que requiere anestesia general.
Grado IV	Complicaciones que amenazan la vida (incluido el SNC) y que requieren ingreso en UCI
Grado IV a	Disfunción de un único órgano
Grado IV b	Disfunción multiorgánica
Grado V	Muerte del paciente

Anexo XII. American Society of Anesthesiologists Physical Status

Puntuación estado físico	
P1	Paciente normal
P2	Pacientes con enfermedad sistémica leve
P3	Paciente con enfermedad sistémica grave
P4	Paciente con enfermedad sistémica grave amenazante para la vida
P5	Paciente moribundo que no sobrevivirá sin intervención
P6	Paciente con muerte cerebral cuyos órganos van a ser extraídos para donación

