



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (HIPEC)
VERSUS QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL PARA EL MANEJO DE
CÁNCER DE OVARIO EN ESTADIO
AVANZADO: REVISIÓN SISTEMÁTICA””**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

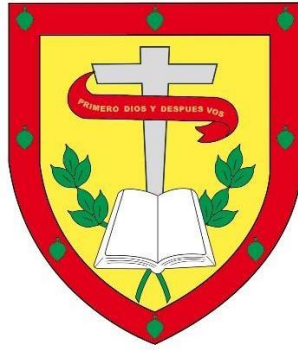
AUTOR: CAMILA MALÚ CUEVA MENDOZA

DIRECTOR: DRA. MARÍA VERONICA MUÑOZ ARTEAGA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (HIPEC)
VERSUS QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL PARA EL MANEJO DE
CÁNCER DE OVARIO EN ESTADIO
AVANZADO: REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: CAMILA MALÚ CUEVA MENDOZA

DIRECTOR: DRA. MARÍA VERÓNICA MUÑOZA ARTEAGA

CUENCA - ECUADOR 2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Camila Malú Cueva Mendoza portadora de la cédula de ciudadanía N° 1104656192. Declaro ser el autor de la obra: "QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (HIPEC) VERSUS QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL PARA EL MANEJO DE CÁNCER DE OVARIO EN ESTADIO AVANZADO: REVISIÓN SISTEMÁTICA", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 29 de febrero de 2024

F:



Camila Malú Cueva Mendoza
C.I. 1104656192

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "“QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (HIPEC) VERSUS QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL PARA EL MANEJO DE CÁNCER DE OVARIO EN ESTADIO AVANZADO: REVISIÓN SISTEMÁTICA” " realizado por **Camila Malú Cueva Mendoza** con documento de identidad **No. 1104656192**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 29 de febrero de 2024

F: 

Dr. Verónica Muñoz
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

“En cada uno de los logros y metas que he cumplido, mi familia ha sido el pilar fundamental para poder llegar al final de cada uno”.

Primeramente, agradezco a Rosa Mendoza mi madre, quien ha sido mi mano derecha en momentos en los que ni yo he sabido si debo seguir luchando, mi ejemplo a seguir y la mujer que con cada uno de sus consejos y palabras de apoyo me ha permitido llegar al final de este arduo camino. A mi papá Paúl Cueva el mismo que a pesar de la incertidumbre, el miedo y la distancia, siempre me ha permitido seguir mis sueños.

A mis hermanos Samuel y Noah Cueva que, con el simple hecho de existir, alegran mis días y me siguen inspirando en seguir adelante para abrirles un camino fructífero, a mi abuela Neli Luzuriaga que con el pasar de los tiempos su apoyo se ha vuelto incondicional en mi vida. A mi ángel en el cielo Rosa Margarita que a pesar de que no se encuentre físicamente sé que donde sea que ella este, me sigue dando impulso en cada cosa que hago, porque tu partida me dolerá siempre, pero me inspira a servir a partir de mi carrera.

A todos ustedes gracias por su amor infinito y sabiduría inagotable, por enseñarme el valor del esfuerzo y la perseverancia. La dedicación a mi educación ha sido el motor que impulsó cada paso de este recorrido.

AGRADECIMIENTO

A Dios por darme la sabiduría e inteligencia, para poder culminar con este arduo camino de mi carrera universitaria.

A mi familia, agradezco inmensamente por su amor inquebrantable, paciencia, amor, constancia y apoyo en esta travesía, en donde los días complicados y oscuros sus palabras de aliento y acciones, nunca me dejaron perecer.

A mis amigos que me enseñaron el significado de la amistad, por cada sonrisa, aventura y momentos vividos que se quedaron gravados en mi corazón por el resto de mis días.

Al Docente Andrés Mercado, que gracias a sus palabras y su ética me enseñó la importancia de ser un buen docente, que me inspiró en arriesgarme a realizar este tipo de estudio y saber que soy capaz de hacer todo si se lo hace con perseverancia y ahínco. Al igual que a mi directora de tesis Verónica Muñoz y mi asesor Fabricio Guerrero por apoyarme en la realización de este trabajo.

Y por último y no menos importante a la “Universidad Católica de Cuenca” por brindarme las distintas herramientas y oportunidades de aprendizaje a lo largo de estos años de mi carrera universitaria.

RESUMEN

Introducción: La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, permite el aumento de la penetración de la quimioterapia en la superficie peritoneal y la sensibilidad del cáncer a la misma, indicado en pacientes con estadio dos y tres. Esta revisión busca evidencia a favor de esta quimioterapia, debido a la falta de resultados sobre su uso en etapas avanzadas.

Metodología: Se elaboró un estudio de tipo revisión sistemática en el que se incluyó 11 artículos. Después de un proceso de filtrado en el que se analizaron artículos de las distintas bases de búsqueda tales como PubMed, Scopus y Web of Science.. Se hizo uso de la herramienta ROB-2 de Cochrane, para evaluar estudios clínicos aleatorizados para el proceso de sesgo.

Resultados: Se encontró que existe variabilidad en los parámetros en la aplicación de HIPEC, como la temperatura (desde 40°C hasta 43°C) y el tiempo de exposición (desde 60 hasta 120 minutos). En términos de Sobrevida Global muestran una media en meses de 45 meses OR 12 (IC 95% 0.02-0.89; p=0.038), 40 meses OR 0.52 (IC 95% 0.35-0.78; p=0.00), 42.3 meses OR 53.9 (IC 95% 46.6-63.7; p=0.02) respectivamente.

Conclusiones: La adición de HIPEC seguida de la cirugía citorreductora, en el cáncer de ovario en estadio avanzando III y VI FIGO, aumento de manera significativa la SG y la SLP, sin embargo, se debe tomar en cuenta que en este estudio no se analizó de manera directa los factores secundarios.

Palabras clave: Carcinoma epitelial de ovario, Cáncer de ovario epitelial, Tratamiento farmacológico, Quimioterapia Hipertérmica, Estadio avanzado

ABSTRACT

Introduction: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) allows for increased penetration of chemotherapy into the peritoneal surface and the cancer's sensitivity to it, as indicated in stage II and III patients. This review searches for evidence supporting this chemotherapy due to the lack of results regarding its use in advanced stages.

Methodology: A systematic review study was conducted in which eleven articles were included. After a filtering process analyzing articles from various search databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science, the Cochrane RoB-2 tool was employed to assess randomized clinical trials for bias.

Results: Variability was found in the HIPEC application parameters, such as temperature (from 40 °C to 43 °C) and exposure time (from 60 to 120 minutes). In terms of overall survival, they show a mean in months of 45 months OR 12 (95% CI 0.02-0.89; p=0.038), 40 months, OR 0.52 (95% CI 0.35-0.78; p=0.00), and 42.3 months, OR 53.9 (95% CI 46.6-63.7; p=0.02) respectively.

Conclusions: The addition of HIPEC followed by cytoreductive surgery in FIGO stage III and VI ovarian cancer significantly increased Overall Survival (OS) and Progression-Free Survival (PFS). However, it should be noted that secondary factors were not directly analyzed in this study.

Keywords: Epithelial ovarian carcinoma, Epithelial ovarian cancer, Pharmacological treatment, Hyperthermic chemotherapy, Advanced stage

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
1. INTRODUCCIÓN	10
2. METODOLOGÍA	12
a. MATERIALES Y MÉTODOS	12
b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
c. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
d. PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	13
e. PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS	14
f. SÍNTESIS DE RESULTADOS	14
g. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	14
3. RESULTADOS.....	16
a. CARACTERÍSTICAS GENERALES	17
b. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD.....	20
i. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) Y SOBREVIVENCIA GLOBAL (SG) DEL GRUPO HIPEC	21
ii. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) Y SOBREVIVENCIA GLOBAL (SG) DEL GRUPO CONTROL.....	22
4. DISCUSIÓN.....	25
5. CONCLUSIONES	28
6. LIMITACIONES	29
7. BIBLIOGRAFÍA	30
8. ANEXOS.....	33

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) presenta la tasa de mortalidad más alta de todos los cánceres ginecológicos a nivel mundial. La tasa de incidencia es de 295.000 con una tasa de letalidad de 185.000 anualmente en todo el mundo [1]. El CO se caracteriza por la presencia de síntomas tales como hinchazón o distensión abdominal, saciedad temprana o pérdida de apetito y dolor pélvico o abdominal. El diagnóstico empieza con la sospecha clínica y el descubrimiento de una masa anexial en el examen pélvico o mediante la ecografía transvaginal y transabdominal [1].

El CO presenta varios subtipos histológicos siendo el epitelial el más frecuente. El cáncer de ovario epitelial (COE) es una de las neoplasias maligna ginecológica con la tasa de mortalidad más elevada en las mujeres, a diferencia del subtipo seroso, que es el tipo relativamente común y presenta clínicamente similitud con el carcinoma primario de trompa de Falopio y el carcinoma peritoneal [2].

La diseminación de esta enfermedad se clasifica según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), misma que se caracteriza de acuerdo al compromiso de la diseminación peritoneal microscópico (IIIA2), implantes peritoneales visibles fuera de la pelvis (IIIB) y metástasis peritoneal mayor (IIIC) con o sin compromisos de los ganglios linfáticos retroperitoneales [3,4].

Hasta ahora la piedra angular en el tratamiento para el COE se basa en la cirugía citorreductora primaria (CRS) macroscópica combinada con quimioterapia sistémica adyuvante a base de platinos y taxanos (carboplatino y paclitaxel) [1,5,6]. Se ha demostrado que CRS en el cáncer de ovario epitelial estadio III tiene gran importancia en la reducción de la carga tumoral con beneficios curativos y de supervivencia libre de progresión (SLP) [5,7,8]. Además, se ha demostrado que la sobrevida global (SG) en pacientes con cáncer de ovario primario avanzado y recurrente que se sometieron tanto a quimioterapia neoadyuvante seguida de CRS de intervalo, presentaron una mejora significativa a cinco años [9].

En la última década, la quimioterapia intraperitoneal administrada posterior al calentamiento

durante intervención quirúrgica ha sido la nueva pauta terapéutica, tomando el nombre de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica con sus siglas en inglés (HIPEC), la misma que permite la penetración de manera directa en la superficie peritoneal [7,9]

HIPEC, se administra en un momento específico posterior a la CRS, con una temperatura entre 41 y 43 °C durante 30 a 120 minutos [9]. Permitiendo la penetración de la quimioterapia, e induciendo a la desnaturalización de las proteínas intracelulares, lo que provoca una afectación transitoria en la reparación del daño del ADN [10].

En 2019 la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aprobó el uso de HIPEC como uso alternativo para la reducción de intervalo. De igual forma, la guía práctica clínica francesa recomienda el uso de HIPEC en la carcinomatosis en casos de cáncer de ovario, trompas y peritoneal en estadio FIGO III [11,12].

No obstante, las recomendaciones por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) en 2019 no logró recomendar el uso terapéutico como estándar de primera línea para el manejo de COE en estadio avanzado [13]. Esto se debe a que no existe una estandarización de los protocolos a causa de las múltiples variables a la hora de intervenir en el manejo de EOC en estadios III y IV.

Si bien es cierto, la quimioterapia intraperitoneal sin hipertermia no ha sido aceptada en el estándar de atención terapéutica, esto se debe por la presencia de diferentes inconvenientes, como lo es la toxicidad en el puerto intraperitoneal. Aquellos pacientes que presentan recurrencia a los 6 meses posteriores al tratamiento estándar se consideran resistentes al platino y, por consiguiente, tienen un mal pronóstico [14]. Pese a esto, cerca del 80% de los casos recaerán después del tratamiento estándar [15]. De manera general, no existe un consenso entre ciertas variables al momento de la intervención, entre las más destacables se puede mencionar el tipo de exposición a los quimioterapéuticos, la edad que juega un papel en la evolución del carcinoma, el diámetro de la masa residual posterior a la CRS, el seguimiento que dependerá del área afectada y las comorbilidades secundarias afianzadas al paciente tratado.

2. METODOLOGÍA

a. MATERIALES Y MÉTODOS

Se elaboró un estudio, de tipo revisión sistemática. Los métodos de esta revisión se especificaron según Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), recomendada por la EQUATOR NETWORK (33-34). Nuestro protocolo se registró en el International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) con el código (ID no. CRD42023421552).

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se usó bases de datos como PubMed, Scopus, Web of science para identificar cualquier artículo que compare el uso de tratamiento de HIPEC con la terapia convencional en paciente con cáncer de ovario epitelial estadio FIGO III y IV. Se empleó el uso de términos Decs/Mesh como “Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy”, “Systemic Chemotherapies”, “Drug Therapy” y “Carcinoma, Ovarian Epithelial”. La investigación se limitó a publicaciones escritas en español e inglés.

Para cada una de las bases de datos se adaptó la siguiente ecuación de búsqueda: ((Efficacy OR Effectiveness OR Survival OR Disease-Free Survival OR Mortality OR ("Treatment Outcome"[Mesh])) AND (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy OR Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy OR Intraperitoneal Heated Chemotherapy OR Hyperthermic Induced OR Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapies OR ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy"[Mesh])) AND (Ovarian Cancer OR Ovarian Epithelial Neoplasms OR ("Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh]) OR Ovarian Neoplasm OR ("Ovarian Neoplasms"[Mesh])) AND (Advance Stage OR Neoplasm Staging OR ("Neoplasm Staging"[Mesh])) AND (Conventional Chemotherapy OR intravenous chemotherapy OR Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols OR Antineoplastic agents OR /Drug Therapy OR ("Drug Therapy"[Mesh]))).

c. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se incluyeron estudios publicados desde 2016 hasta el 2023 que comparen el uso de quimioterapia convencional definida como el uso de CRS combinada con quimioterapia sistémica adyuvante a base de carboplatino y paclitaxel versus CRS seguido de HIPEC en el tratamiento de cáncer de ovario epitelial en estadio III y VI FIGO. Se incluyó estudios que valoren HIPEC con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.

Se consideraron todos los subtipos histológicos como seroso, seroso de alto grado, no seroso, endometriode de alto grado, mucinoso, células claras, mixto y no diferenciado para esta revisión. Además, se consideró aquellos pacientes que no hayan sido expuestos a quimioterapia sistémica como tratamiento previo debido a que esto influye en los resultados sobre el tiempo de SG y SLP. No se tomó en consideración el tipo de cirugía citorreductora.

Todos los estudios observacionales que reportaron resultados de sobrevida global y supervivencia libre de progresión fueron incluidos. No se incluyeron estudios no basados en seres humanos y estudios en los que se haya presentados una resistencia a taxanos y platinos, o una recurrencia de la enfermedad. Los estudios secundarios fueron descartados.

d. PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se usó una herramienta electrónica en línea Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) para realizar el ingreso de los resultados de la búsqueda previa. En la misma, se utilizó la opción de duplicados para eliminar las copias y de esta manera reducir y obtener el número de artículos valederos para el inicio de filtrado. En este proceso, ambos investigadores, realizaron de manera independiente la lectura de título y el respectivo resumen tomando en cuenta los criterios de elegibilidad antes mencionados.

Al finalizar con el proceso de filtrado, el tercer investigador (A.M) activó la opción de cegado y procedió a realizar la resolución de discrepancias.

e. PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS

Los artículos resultantes de este primer filtro, fueron analizados de manera exhaustiva durante la etapa de elaboración de la tabla de recolección, la misma que fue realizada con el Software Microsoft Excel. Para ello se consideró distintas variables como autor, tipo de estudio, año de publicación, total de pacientes, población de estudio, estadio FIGO, tipo histológico, marcador pronóstico, intervención y las características de intervención para cada uno de los grupos control e intervención. De esta manera se permitió recopilar la mayor información posible y descartar artículos que no cumplan con estos criterios.

f. SÍNTESIS DE RESULTADOS

Los resultados se presentaron en tablas detalladas y figuras que resumen las características y hallazgos de los estudios incluidos. Se realizó una tabla que presenta un resumen de las características de los estudios. Se agrupó brazo HIPEC y brazo no HIPEC y los resultados de supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

Después de obtener toda la información y descartar aquellos estudios que no cumplen con criterios, se agrupó la elaboración de las distintas tablas que nos permitieron resumir los datos para su respectivo análisis, debido a ello como variables principales tanto en la tabla en la que su régimen era solamente la terapia convencional y en la que se hizo uso de HIPEC, se incluyeron (autor, población objetivo, total de pacientes, tiempo de seguimiento, periodo de seguimiento tanto de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión). Además, se elaboró una tabla para el grupo HIPEC en la que se detalla (Estadio FIGO, el tipo histológico, la temperatura y el tiempo de exposición).

g. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

En el caso de estudios clínicos aleatorizados (ECA) se hizo uso de la herramienta ROBS-2, está estructurado como un conjunto de dominios fijos que se basan en distintos aspectos del diseño, elaboración y presentación de informes del ensayo. Consta de un conjunto de

distintas preguntas, que buscan conocer características relevantes para el riesgo de sesgo y de esta manera generar un juicio sobre el riesgo de sesgo que puede llegar a ser bajo, alto o puede expresar algunas preocupaciones.

3. RESULTADOS

Siguiendo nuestra estrategia de búsqueda, identificamos en PubMed, Scopus y Web of Science un total de 257 estudios. Después de eliminar duplicados, se obtuvo un registro de 165 artículos, estos fueron sometidos a un cribado de título y resumen, 19 registros cumplieron con nuestros criterios de elegibilidad preliminares y fueron seleccionados para una revisión de texto completo. De estos, 8 estudios fueron excluidos por no comparar grupos de intervención y control, las razones se detallan en el flujograma, resultando en 11 estudios incluidos en la síntesis cualitativa y cuantiaba final **Fig 1**.

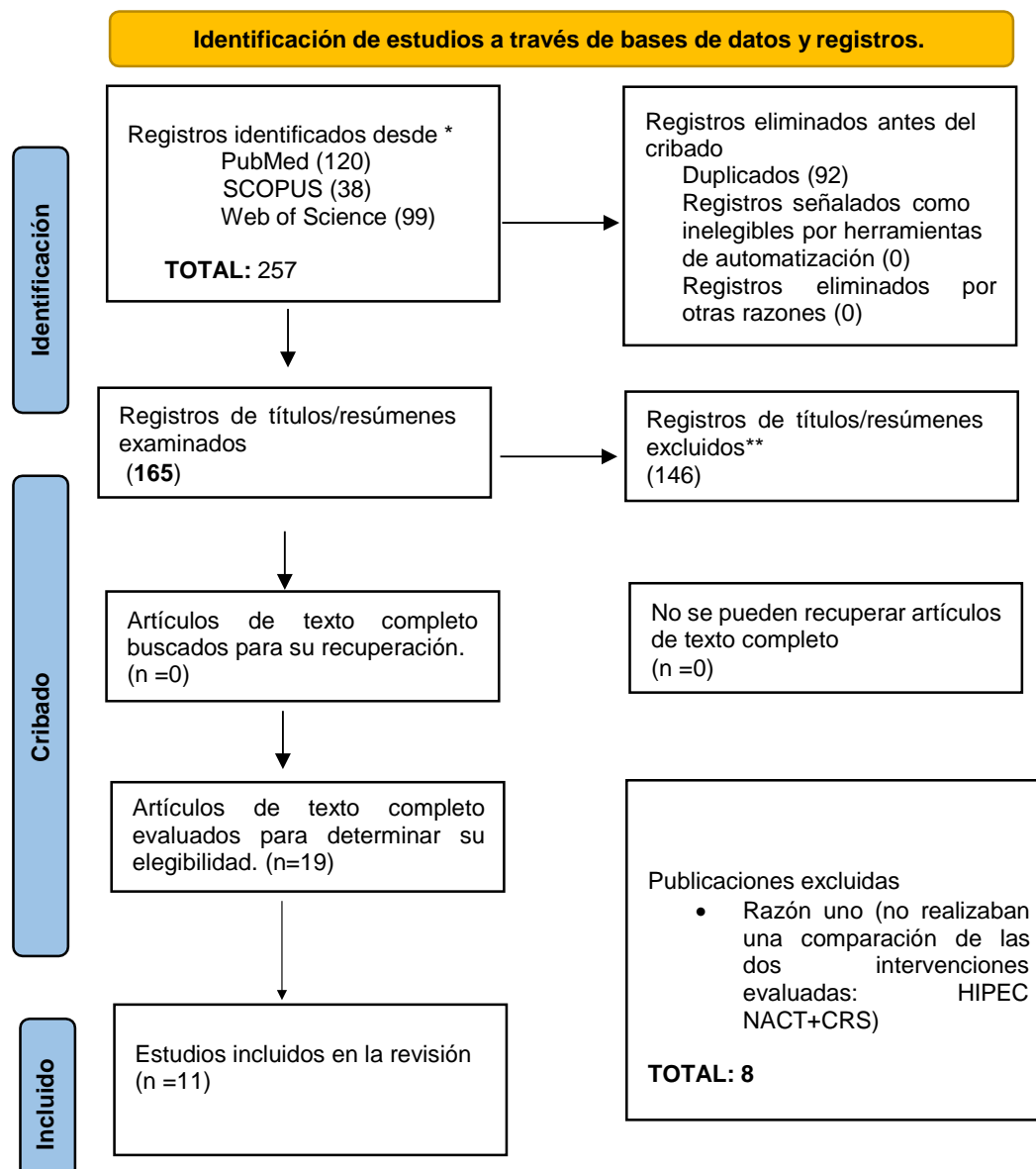


Figura 1. Diagrama de Flujo de estudios incluidos y excluidos

a. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Los informes incluidos se publicaron entre 2016 y 2023, incluimos estudios donde se pudo identificar información de todos los pacientes, se pudo identificar los tipos de intervención donde se incluyó tipo de cirugía, tipo y régimen de quimioterapia, brazos de tratamiento que varían entre los estudios, con combinaciones que incluyen CRS y HIPEC, o CRS comparado directamente con HIPEC. Esta variabilidad es importante para entender el impacto específico de HIPEC en comparación con otros tratamientos. Se abordan varios tipos histológicos, incluyendo seroso, endometroide, células claras, entre otros, siendo el cáncer de ovario seroso el más común. Esta diversidad es relevante para la aplicabilidad de los resultados a diferentes subtipos de cáncer de ovario.

Se encontró que existe variabilidad en los parámetros en la aplicación de HIPEC, como la temperatura (desde 40°C hasta 43°C) y el tiempo de exposición (desde 60 hasta 120 minutos). Estas diferencias podrían influir en la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento. Se incluyeron aquellos estudios que incluyan un grupo control definido por quimioterapia convencional. Se evidenció diferentes tipos de variaciones de cirugía citoreductora, esto incluyó: CRS vs CRS+ HIPEC, NACT+IDS vs NACT+IDS+HIPEC, HIPEC vs NO HIPEC, PSS vs PSS+HIPEC, CRS + Quimioterapia vs CRS + HIPEC, PCRS vs PCRS + HIPEC, PCRS vs PCRS + HIPEC, ICRS vs ICRS + HIPEC.

Los resultados primarios analizados son enfermedad libre de progresión (SSP), es decir, el número de meses entre la terapia y la recurrencia de la enfermedad, y la supervivencia global, definido por el número de meses entre la terapia y la muerte del paciente. En la mayoría de los estudios analizados, el cisplatino fue el principal fármaco utilizado **Tabla 1.**

Características de intervención del grupo HIPEC.

Tabla 1. Características de intervención del grupo HIPEC

Autor	Tipo de estudio	Brazos de tratamiento	Número de pacientes con EOC (n)	EOC según estadio FIGO	Tipo histológico	Temperatura	Tiempo de exposición
Cascales A, et al [16]	Ensayo clínico de fase 3	CRS vs CRS+ HIPEC	71	III B-IIIIC	Epitelial	42 °C	60 min
Ceresoli M, et al. [17]	Retrospectivo: caso control	CRS vs CRS + HIPEC	77	IIIC-IV	Seroso, Endometrioide, Células claras	41.5°C	90 min
Fahim, et al. [18]	Cohorte	CRS vs CRS + HIPEC	48	II- III	Seroso y no seroso	40°-42°	60 min
He Xiaoli, et al. [19]	Cohorte	NACT+IDS vs NACT+IDS+ HIPEC	197	III	Seroso de alto grado	42°C-43°C	60 min
Jou J, et al. [20]	Cohorte	NACT+IDS- NACT+IDS+ HIPEC	383	IIIC - IVA-IVB	Seroso, Mucinoso. Endometrioide, Células claras, Mixto y no diferenciado	NR	515 minutos
Ko Jieun, et al. [21]	Cohorte	HIPEC vs NO HIPEC	49	IIIA- IIIB-IIIC	Seroso de alto grado, Seroso de bajo grado Mucinoso, Endometrioide, Células Claras	41,5-42,0 °C	60-90 minutos
Lei Z, et al. [22]	Cohorte	PCS vs PCS+HIPEC	789	III	Seroso-Mucinoso- Endometrioide- Células claras	0,1 °C y 43 °C	60 minutos

Lim M, et al. [23]	Ensayo clínico aleatorizado	CRS + Quimioterapia vs CRS + HIPEC	274	III -IV	Seroso, endometroide y células claras	41.5 °C	90
Lim M, et al. [23]	Ensayo clínico aleatorizado	CRS vs CRS + HIPEC	274	III -IV	Seroso, endometroide y células claras	41.5 °C	90
Lim M, et al. [23]	Ensayo clínico aleatorizado	ICRS vs ICRS + HIPEC	274	III -IV	Seroso, endometroide y células claras	41.5 °C	90
Lyu M, et al. [24]	Cohorte	NACT+IDS-NACT+IDS+ HIPEC	62	IIIC/IV	Alto grado seroso	NR	NR
Driel Y, et al. [25]	Ensayo de fase 3 multicéntrico	CRS y NACT+IDS vs CRS+HIPEC NACT+IDS +HIPEC	276 38 3	III - IIIC - IVA- IVB	Seroso dealto grado y Endometroide, Células claras, Mucinoso y otros	40 °C NR	120 515 minutos
Ji, et al. [26]	Ensayo clínico aleatorizado	CRS vs CRS + HIPEC	184	III-IV	NI y no diferenciado	41.5 °C	90 min
Ko Jieun, et al. [21]	Cohorte	HIPEC vs NO HIPEC	49	IIIA- IIIB-IIIC	Seroso dealto grado, Seroso debajo grado Mucinoso, Endometroide, Células Claras	41,5-42,0 °C	60-90 minutos
Lei Z, et al. [22]	Cohorte	PCS vs PCS+HIPEC	78 9	III	Seroso-Mucinoso-Endometroide-Células claras	0,1 °C y 43 °C	60 minutos
Lim M, et al. [23]	Ensayo clínico aleatorizado	CRS + Quimioterapia vs CRS + HIPEC	27 4	III -IV	Seroso, endometroide y células claras	41.5 °C	90

Lim M, et al. [23]	Ensayo clínico aleatorizado	CRS vs CRS + HIPEC	27 4	III -IV	Seroso, endometroide y células claras	41.5 °C	90
Lim M, et al. [23]	Ensayo clínico aleatorizado	ICRS vs ICRS + HIPEC	27 4	III -IV	Seroso, endometroide y células claras	41.5 °C	90
Lyu M, et al. [24]	Cohorte	NACT+IDS-NACT+IDS +HIPEC	62	IIIC/IV	Alto grado seroso	NR	NR

*CRS: Citoreducción

*HIPEC: Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

*NACT: Quimioterapia neoadyuvante

*IDS: Cirugía de reducción de volumen a intervalos

*PCS: Cirugía citorreductora primaria

*ICRS: Citoreducción a intervalos

*NR: No reportado

b. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

Se utilizó la herramienta ROBS-2 de Cochrane para evaluar la calidad de los estudios, y los resultados indicaron una puntuación generalmente positiva para los estudios de intervención. Se encontró un elevado riesgo de sesgo en los dominios 4 de dos ensayos clínicos. (**Fig. 2**).

Study	Risk of bias domains				
	D1	D2	D3	D4	D5
Cascales A, et al (2022)	+	+	+	+	X
Driel WJ (2018)	+	X	+	X	-
Ji, et al (2022)	+	+	X	+	+
Lim M, et al (2022)	+	+	+	X	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

i. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) Y SOBREVIDA GLOBAL (SG) DEL GRUPO HIPEC

En el grupo HIPEC, identificamos una variación notable en los resultados en cuanto a la SLP entre los estudios. Algunos estudios muestran una mejora significativa en la SLP con el uso de HIPEC, mientras que otros no encuentran diferencias estadísticamente significativas. Cascales et al [16]. sugiere una reducción significativa en el riesgo de progresión o muerte a los 12 meses OR 0.12 (IC 95% 0.02-0.89; p=0.038) y 45 meses OR 0.12 (IC 95% 0.02-0.89; p=0.038).

De manera similar, la SG también varía notablemente, Algunos estudios indican una mejora significativa en la SG con HIPEC, mientras que otros no muestran una diferencia clara o significativa. Lei Z, et al. [22], indica una disminución significativa en el riesgo de muerte con una media en meses de 42,3, OR 0.64 (IC 95% 0.5-0.82; p<0.00), la media en meses de la SG es similar a lo reportado por Ceresoli M, et al. [17] que, a dosis de Cisplatino 100 mg/m² y plaquitaxel 175mg/m² tuvo una mejoría en la SG de 32,53 meses p=0.048.

Tabla 2. HIPEC SG-SLP

Autor	Régimen de Terapia	Media SG (meses)	Media SLP (meses)
Cascales P, et al.[16]	Cisplatino 75 mg/m ²	45 OR (0.12) IC (0.02-0.89) p=0.038	12 OR (0.12) IC (0.02-0.89) p=0.038
Ceresoli M, et al. [17]	Cisplatino 100 mg/m ² y plaquitaxel 175mg/m ²	32,53 p=0.048	13,23 p=0.454
Fahim, et al. [18]	Cisplatin 200 mg/m ²	42 p=0.559	19.5 p=0.319

He Xiaoli, et al. [19]	Paclitaxel 175mg/m ² y carboplatino	40 p=0.001	19 OR (0,46) IC (0,33-0,65) p=0
Jou J, et al. [20]	Carboplatino/paclitaxel	30.5 OR (1.182) IC (0.42-3.35) p=0.33	12.1 OR (1.51) IC (0.76-3.03) p=0.15
Ko Jieun, et al. [21]	Paclitaxel 175mg/m ²	81,30% p=0.85	24,2 IC (14.1-43.2) p=0.6688

ii. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) Y SOBREVIDA GLOBAL (SG) DEL GRUPO CONTROL

Entre los regímenes de terapia, CRS es comúnmente utilizado, y varios estudios han reportado medias de SG que varían sustancialmente, desde 32.53 meses hasta 45 meses. Algunos estudios han reportado valores de p que sugieren resultados estadísticamente significativos. Cascales P, et al. [16], He Xiaoli, et al. [19] y Lei Z, et al. [22] en términos de SG muestran una media en meses de 45 meses OR 12 (IC 95% 0.02-0.89; p=0.038), 40 meses OR 0,52 (IC 95% 0.35-0.78; p=0.001), 42.3 meses OR 53.9 (IC 95% 46.6-63.7; p=0.02) respectivamente. Lo que implica que, el régimen terapéutico puede estar asociado con una mejora estadísticamente significativa en la SG. No obstante, algunas medias en la SG y SLP son variadas, con valores p mayores a 0.05. En términos de la SLP, los resultados son igualmente variados, con medias que van desde los 12 meses hasta los 24,2 meses [21]. Algunos estudios no reportan un HR o un valor asociado, lo que dificulta determinar la significancia estadística de sus resultados. Para aquellos estudios que sí lo hacen, los OR varían y algunos cruzan el valor neutro de 1, mientras que otros se sitúan por debajo, sugiriendo Algunos regímenes parecen ofrecer mejoras significativas en la supervivencia, otros no muestran diferencias estadísticamente significativas. La variabilidad en los resultados y en la precisión de las estimaciones del HR subraya la necesidad de interpretar estos datos en el contexto más amplio de la evidencia disponible.

Tabla 3. No HIPEC SG-SLP

Autor	Régimen de terapia	Media SG (meses)	Media SLP (meses)
Cascales P, et al. [16]	CRS	45 OR (12) IC (0.02-0.89) p=0.038	12
Ceresoli M, et al. [17]	CRS	32.53 p=0.454	13,23
Fahim, et al. [8]	CRS	42 OR (32.53) IC (21.87-43.19) p=0.559	19.5
He Xiaoli, et al. [19]	NACT+IDS	40 OR (0.52) IC (0.35-0.78) p=0.001	19 OR (0.46) IC (0.33-0.65) p=0
Jou J, et al. [20]	Carboplatino/paclitaxel	30.5 p=0.146	12.1 OR (1.51) IC (0.76-3.03) p=0.15
Ko Jieun, et al. [21]	CRS	81.30% p=0.850	24,2 IC (12-36.3) p=0.688
Lei Z, et al. [22]	PCS	42.3 OR (53.9) IC (46.6-63.7) p=0.02	NR
Lim M, et al. [23]	NR	62.3 NR 48.2	18.8 29.7 15.4
Lyu M, et al. [24]	NACT+IDS	NR	12.97
Driel WJ, et al. [25]	Carboplatino o Paclitaxel	10.7	33,9

Kim J, et al. [26]	Cisplatino	69.5	18.8
--------------------------	------------	------	------

***CRS: Citoreducción**

***HIPEC: Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica**

***NACT: Quimioterapia neoadyuvante**

***IDS: Cirugía de reducción de volumen a intervalos**

***PCS: Cirugía citorreductora primaria**

***ICRS: Citorreducción a intervalo**

4. DISCUSIÓN

El COE es una de las neoplasias maligna con mayor prevalencia y letalidad, en la actualidad su tratamiento se basa principalmente en cirugía, para minimizar el tamaño de tumores y el uso adyuvante de agentes quimiotóxicos a base de platinos y taxanos [11]. Gracias a los últimos avances se ha sumado el uso de IP, proporcionando de esta manera una mejora en las tasas de supervivencia y sobrevida. Sin embargo, se debe de tomar en cuenta que la (IP) sigue sin ser aceptada en el estándar de atención primaria, esto se debe por la presencia de diferentes inconvenientes como es la toxicidad y resistencias a los fármacos. Pese a esto cerca del 80% de los casos recaerán después del tratamiento estándar [15].

Nuestros análisis, demuestran que en varios estudios hay una mejora significativa en la SLP con el uso de HIPEC, mientras que otros no encuentran diferencias estadísticamente significativas. Cascales P, et al [16] sugiere una reducción significativa en el riesgo de progresión o muerte a los 12 meses OR 0, 12 (IC 95% 0.02-0.89; $p=0.038$) y 45 meses OR 0.12 (IC 95% 0.02-0.89; $p=0.038$). De manera similar, la SG también varía notablemente.

Algunos estudios indican una mejora significativa en la SG con HIPEC, mientras que otros no muestran una diferencia clara o significativa. Lei Z, et al. [22] indica una disminución significativa, el riesgo de muerte con una media en meses de 42,3 OR 0.64 (IC 95% 0.5- 0.82; $p<0.00$), la media en meses de la SG es similar a lo reportado por Ceresoli M, et al. [17] que a dosis de Cisplatino 100 mg/m² y paquitaxel 175mg/m², tuvo una mejoría en la SG de 32,53 meses $p=0.048$. En términos de la SLP, los resultados son igualmente variados, con medias que van desde los 12 meses hasta los 24,2 meses. Algunos estudios no reportan un OR o un valor p asociado, lo que dificulta determinar la significancia estadística de sus resultados.

Esto se afianza con los resultados aportados por varias publicaciones en donde se resalta el aumento tanto en la SG y la SLP de pacientes que fueron sometidas de manera aleatoria a un régimen de terapia basado en quimioterapia adyuvante frente a HIPEC, como reporta Filis P, et al. [9] donde nos muestra que la supervivencia global (SG) en pacientes que se sometieron tanto a quimioterapia neoadyuvante seguida de CRS de intervalo y de HIPEC, presentó una mejora significativamente a 5 años en pacientes con cáncer de ovario primario recurrente (OR = 0,77; IC del 95 %: 0,67-0,90; p = 0,001). Además, resalta que los beneficios se volvieron estadísticamente significativos a partir del segundo año con una reducción del 36% en el riesgo de muerte, disminuyendo gradualmente durante el tiempo de seguimiento al 23% en el quinto año (6).

El metaanálisis realizado por Lluca M, et al. [27] donde se analizó pacientes con carcinoma epitelial de ovario en estadios FIGO III-IVa, intervenidas con Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía citorreductora + HIPEC ± Quimioterapia adyuvante presentó una mejora en la SG (OR = 0,56 IC 95% 0,33-0,95; p = 0,03) y la SLP (OR = 0,61 IC 95% 0,43-0,86; p <0,01) en comparación con el tratamiento tradicional Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía citorreductora ± Quimioterapia adyuvante [27]. Además, cabe recalcar que OVHIPEC-2, un ensayo clínico aleatorizado de fase III demostró que la adición de HIPEC a la cirugía citorreductora de intervalo es segura y mejora la SG y la SLP en cáncer de ovario en estadio III, que no son elegibles para la cirugía citorreductora primaria debido a la extensión de la enfermedad [10].

Sin embargo, debemos de tener en cuenta que recientemente las recomendaciones por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y la Sociedad Europea de Oncología (ESGO) no lograron recomendar el uso terapéutico como estándar de primera línea para el manejo de cáncer de ovario epitelial en estadio avanzado [1].

Esto debido a que, aunque HIPEC se asocia con mejoras en supervivencia en el COE avanzado, la mayoría de los efectos tóxicos, incluidas la anemia, neuropatía, efectos tóxicos renales agudos, desequilibrio electrolítico, dolor abdominal y estilo de vida

inadecuado, siguen siendo variables que impiden que este tipo de tratamiento se convierta en el Gold estándar, además que, al ser una terapéutica nueva, sigue sin tener una mayor avalía que el tratamiento tradicional. Sumado a esto el estado funcional, las comorbilidades y las habilidades del cirujano, provocan inconstancias relevantes en los estudios publicados hasta la actualidad.

Contrario a esto nuestros hallazgos sugieren que la eficacia en la SG y SLP los resultados son igualmente variados, tomando en cuenta que sigue existiendo una brecha amplia en el tratamiento convencional sobre HIPEC, sin embargo, en el análisis de cada uno de los estudios los índices son favorables tanto con una media de 5 años sin recaídas y un aumento en la sobrevida. Se debe tomar en cuenta que varios estudios en fase III siguen sin presentar los resultados pertinentes debido a ello nos encontramos a la espera de los mismos, permitiéndonos de esta manera tener una base mucho más sólida sobre los resultados estadísticamente favorables. Es importante recalcar que las afectaciones post operatorias fueron variables y en algunos casos inconstantes, debido a ello es de suma importancias una evaluación exhaustiva de los distintos factores adversos que pueden llegar a tener una variación bastante amplia al momento de comparan los beneficios de las dos terapias analizadas en cuestión.

5. CONCLUSIONES

La adición de HIPEC seguida de la cirugía citorreductora, en el cáncer de ovario en estadio avanzado III y VI FIGO, aumento de manera significativa la SG y laSLP, sin embargo, se debe tomar en cuenta que en este estudio no se analizó de manera directa los factores secundarios post operatorios debido a ello es necesario que se investigue más a fondo en ensayos futuros como esto puede llegar a influir de manera positiva o negativa en este grupo de pacientes.

En adición se encontró que existe variabilidad en los parámetros en la aplicación de HIPEC, como la temperatura (desde 40°C hasta 43°C) y el tiempo de exposición (desde 60 hasta 120 minutos), estas diferencias podrían influir en la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento, esto debido a que sigue sin existir un consenso sobre los parámetros al momento de realizar la intervención. Esto nos comprueba que se debe seguir investigando en este tipo de intervención con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las pacientes. Una fortaleza de este estudio es que los resultados brindan indicaciones preliminares de los posibles beneficios de HIPEC como tratamiento inicial para enfermedades avanzadas, especialmente el cáncer epitelial de ovario.

6. LIMITACIONES

A pesar de la falta de diferencia estadística y la falta de estudios, se debe tener precaución al evaluar los resultados del tratamiento actual debido a las posibles diferencias entre los dos grupos en términos de estadio y tipo de tratamiento inicial, esto indica que existe heterogeneidad en los estudios incluidos en esta revisión. Se evidenció una variabilidad significativa al considerar terapias intervencionistas, especialmente HIPEC, en cuanto a los efectos secundarios.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Acs M, Herold Z, Szasz AM, Mayr M, Häusler S, Piso P. Prolonged Exposition with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) May Provide Survival Benefit after Cytoreductive Surgery (CRS) in Advanced Primary Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/cancers14143301>.
- [2] El Hajj H, Vanseymortier M, Hudry D, Bogart E, Abdeddaim C, Leblanc E, et al. Rationale and study design of the CHIPPI-1808 trial: a phase III randomized clinical trial evaluating hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for stage III ovarian cancer patients treated with primary or interval cytoreductive surgery. *ESMO Open* 2021;6. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100098>.
- [3] Dellinger TH, Han ES, Raouf M, Lee B, Wu X, Cho H, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy-Induced Molecular Changes in Humans Validate Preclinical Data in Ovarian Cancer. *JCO Precis Oncol* 2022;6:2100239. <https://doi.org/10.1200/PO.21>.
- [4] Marrelli D, Ansaloni L, Federici O, Asero S, Carbone L, Marano L, et al. Cytoreductive Surgery (CRS) and HIPEC for Advanced Ovarian Cancer with Peritoneal Metastases: Italian PSM Oncoteam Evidence and Study Purposes. *Cancers (Basel)* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/cancers14236010>.
- [5] Kim SI, Kim JW. Role of surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *ESMO Open* 2021;6. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100149>.
- [6] Acs M, Gerken M, Schmitt V, Piso P, Königsrainer A, Baransi S, et al. Role of HIPEC after Complete Cytoreductive Surgery (CRS) in Peritoneal Recurrence of Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer (OC): The Aim for Standardization at Two Reference Centers for CRS. *Cancers (Basel)* 2023;15. <https://doi.org/10.3390/cancers15020405>.
- [7] Qi Y, Zhang Y, Shi Y, Yao S, Dai M, Cai H. Cytoreductive Surgery (CRS) Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Platinum-Sensitive Recurrence Epithelial Ovarian Cancer With HRR Mutation: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Technol Cancer Res Treat* 2022;21. <https://doi.org/10.1177/15330338221104565>.
- [8] Fahim MI, Nassar OA, Mansour OM, Ali AM, Mahmoud AM, Allam RM, et al. Combined cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as a treatment for recurrent epithelial ovarian cancer-National Cancer Institute experience. *J Egypt Natl Canc Inst* 2018;30:139–41. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2018.10.003>.

- [9] Filis P, Mauri D, Markozannes G, Tolia M, Filis N, Tsilidis K. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open* 2022;7. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100586>.
- [10] Koole S, Van Stein R, Sikorska K, Barton D, Perrin L, Brennan D, et al. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *International Journal of Gynecological Cancer* 2020;30:888–92. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001231>.
- [11] Mishra M, Singh N, Ghatage P. Past, Present, and Future of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer. *Cureus* 2021. <https://doi.org/10.7759/cureus.15563>.
- [12] van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;378:230–40. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1708618>.
- [13] Acs M, Herold Z, Szasz AM, Mayr M, Häusler S, Piso P. Prolonged Exposition with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) May Provide Survival Benefit after Cytoreductive Surgery (CRS) in Advanced Primary Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/cancers14143301>.
- [14] Vermorken JB, Van Dam P, Brand A. HIPEC in advanced epithelial ovarian cancer: Why is there controversy? *Curr Opin Oncol* 2020;32:451–8. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000659>.
- [15] Praiss AM, Zhou Q, Iasonos A, Moukarzel L, Dessources K, Soldan K, et al. Morbidity after secondary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: An analysis of a randomized phase II trial. *Gynecol Oncol* 2023;171:23–30. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.02.003>.
- [16] Antonio CCP, Alida GG, Elena GG, Rocío GS, Jerónimo MG, Luis ARJ, Aníbal ND, Francisco BV, Jesús GRÁ, Pablo RR, José GM. Cytoreductive Surgery With or Without HIPEC After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer: A Phase 3 Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2022 Apr;29(4):2617-2625. doi: 10.1245/s10434-021-11087-7. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34812982.
- [17] Ceresoli M, Verrengia A, Montori G, Busci L, Coccolini F, Ansaloni L, et al. Effect of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on relapse pattern in primary epithelial ovarian cancer: A propensity score based case-control study. *J Gynecol Oncol* 2018;29. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e53>.

- [18] Fahim MI, Nassar OA, Mansour OM, Ali AM, Mahmoud AM, Hafez NH, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy as a Treatment for Epithelial Ovarian Cancer. *Indian J Surg Oncol* 2019;10:417–21. <https://doi.org/10.1007/s13193-018-0867-y>.
- [19] He X, Wei L, Li R, Jing S, Jia L, Ji D, et al. Dense hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin in patients with stage III serous epithelial ovarian cancer: a retrospective study. *BMC Cancer* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08507-y>.
- [20] Jou J, Zimmer Z, Charo L, Yau C, Saenz C, Eskander R, et al. HIPEC after neoadjuvant chemotherapy and interval debulking is associated with development of platinum-refractory or -resistant disease. *Gynecol Oncol* 2021;161:25–33. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.11.035>.
- [21] Ko J, Ha HI, Choi MC, Jung SG, Park H, Joo WD, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as consolidation treatment of advanced stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol Sci* 2021;64:437–43. <https://doi.org/10.5468/ogs.21093>.
- [22] Lei Z, Wang Y, Wang J, Wang K, Tian J, Zhao Y, et al. Evaluation of Cytoreductive Surgery with or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Stage III Epithelial Ovarian Cancer. *JAMA Netw Open* 2020;3:E2013940. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13940>.
- [23] Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2022;157:374–83. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.0143>.
- [24] Lyu M, Lu J, Shen Y, Chen Q, Deng F, Wang J. No obvious advantage of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after interval debulking surgery in the treatment of advanced ovarian cancer: A retrospective study. *Front Surg* 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.997344>.
- [25] van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;378:230–40. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1708618>.
- [26] Kim JH, Lee DE, Lee Y, Ha HI, Chang YJ, Chang SJ, et al. Quality of life outcomes from the randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery for primary ovarian cancer (KOV-HIPEC-01). *J Gynecol Oncol* 2022;33. <https://doi.org/10.3802/jgo.2022.33.e54>.
- [27] Lluca M, Ibañez MV, Climent MT, Serra A, Lluca A. Effectiveness of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Associated with Cytoreductive Surgery in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med* 2023;13. <https://doi.org/10.3390/jpm13020258>.



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Camila Malú Cueva Mendoza portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1104656192. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (HIPEC) VERSUS QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL PARA EL MANEJO DE CÁNCER DE OVARIO EN ESTADIO AVANZADO: REVISIÓN SISTEMÁTICA" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 06 de Marzo de 2024


P:
Camila Malú Cueva Mendoza
C.I.1104656192