

DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR,
BIOMEDICINA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA
EDAD SENIL EN LA MORBILIDAD DE
LOS PACIENTES CON
CARCINOMATOSIS PERITONEAL
INTERVENIDOS MEDIANTE
PROCEDIMIENTOS DE
PERITONECTOMÍA Y HIPEC EN UN
HOSPITAL DE REFERENCIA**

D. CARLOS GONZÁLEZ DE PEDRO

Sevilla, diciembre de 2023

DIRECTORES

Dr. Francisco Cristóbal Muñoz Casares

Dr. José Tinoco González

TUTOR

Cat. Prof. Dr. Francisco Javier Padillo Ruiz

PROGRAMA

3004 - Programa de Doctorado en Biología Molecular,
Biomedicina e Investigación Clínica

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

30040005 - Investigación Clínica

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Departamento de Cirugía, Universidad de Sevilla



D. Francisco Cristóbal Muñoz Casares, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de Sevilla, Doctor en Medicina y Cirugía, y especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo.

D. José Tinoco González, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de Sevilla, Doctor en Medicina y Cirugía, y especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo.

D. Francisco Javier Padillo Ruiz, Catedrático de Cirugía por la Universidad de Sevilla, Doctor en Medicina y Cirugía, especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo y Jefe del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

CERTIFICAN que **D. Carlos González de Pedro**, graduado en Medicina por la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna, ha realizado bajo nuestra dirección y tutela el trabajo de investigación titulado ***ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA EDAD SENIL EN LA MORBILIDAD DE LOS PACIENTES CON CARCINOMATOSIS PERITONEAL INTERVENIDOS MEDIANTE PROCEDIMIENTOS DE PERITONECTOMÍA Y HIPEC EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA*** y que reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

En Sevilla, diciembre de 2023

AGRADECIMIENTOS

A mis queridos directores de tesis,

Al Dr. D. Muñoz Casares, por todo lo que me ha enseñado estos años y abrirme la puerta de esta especialidad.

Al Dr. D. Tinoco González, por su apoyo incondicional.

Al Prof. Dr. D. Padillo Ruiz, por su admirable fuerza para fomentar el desarrollo de la cirugía académica en España.

A mi querida tutora, la Prof. Dra. D^a Jiménez Rodríguez, que siempre confió en mí y que es mi ejemplo profesional a seguir.

A la Unidad de Cirugía Oncológica Peritoneal y Retroperitoneal del Hospital Universitario Virgen del Rocío, cobijo de ciencia y de buenas prácticas clínicas.

A todos los pacientes que pusieron su vida y su esperanza en nuestras manos.

A mi familia. A mi padre Carlos, mi madre Conchi, a mis hermanos Patricia y Daniel, y a mi abuela Conchita. Por todo su amor.

Al amor y compañera de mi vida. A Gabrielle.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

El autor declara que no ha obtenido financiación para la realización del estudio.

El autor tuvo acceso a los datos del estudio a través de la base de datos del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, tras obtener el dictamen favorable del Comité de Ética de los Hospitales Universitarios Virgen del Macarena – Virgen del Rocío.

RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La carcinomatosis peritoneal es la diseminación de un tumor maligno a través del peritoneo, normalmente metastásica de otro tumor primario y, menos frecuentemente, debido a la degeneración primaria maligna del peritoneo. El tratamiento con cirugía citorrreductora-HIPEC ha demostrado aportar un beneficio de supervivencia frente a la quimioterapia sistémica paliativa en el tratamiento de la enfermedad metastásica peritoneal para diferentes orígenes y en la actualidad se incluye dentro de las guías clínicas de tratamiento del cáncer de colon, apéndice, gástrico, ovario y otros. El procedimiento quirúrgico implica la necesidad de asociar procedimientos de peritonectomía parciales o completos \pm resecciones multiviscerales y HIPEC, y la literatura científica reporta una tasa de complicaciones graves que oscila de un 12 a un 52% (1).

El objetivo principal de este estudio es determinar si la edad avanzada debería ser considerada un criterio de exclusión en la selección de pacientes para el procedimiento CRS-HIPEC, dada la relación que tiene con el aumento de las complicaciones postoperatorias en otras series publicadas. La extensión y la complejidad del procedimiento en función de la edad y la presencia de otros índices que pudieran ser mejores predictores de morbilidad grave son otros objetivos estudiados en este trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio de cohortes, retrospectivo, analítico y comparativo de los pacientes menores de 70 años y mayores de 70 años intervenidos mediante CRS-HIPEC por carcinomatosis peritoneal de diferentes orígenes en un hospital de tercer nivel entre julio de 2016 y julio de 2022. Para la medición de las complicaciones se empleó la clasificación de Clavien-Dindo. El estudio estadístico se ha realizado con el software SPSS v.24 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics, Version 24.0. Armonk, IBM Corp.).

RESULTADOS. Se intervinieron 296 pacientes de los cuales en 243 (82.1%) se alcanzó una citorreducción CCO-CC1. De estos, 204 (83.9%) tuvieron <70 años y 39 (16.1%) tuvieron \geq 70 años. 20 pacientes (8.2%) tuvieron una puntuación de fragilidad de \geq 2 puntos. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al tratamiento QT previo, extensión de la enfermedad, procedimientos de peritonectomía ni en la tasa de citorreducción alcanzada.

La tasa de complicaciones graves $CD \geq III$ fue del 20.6% (50). No hubo diferencias entre los grupos en función de la edad (20.6% vs 20.5%, $p=0.991$) ni en función de la fragilidad (21.1% vs 15.0%, $p=0.522$). En el análisis multivariante de las complicaciones graves, ni la edad, ni la fragilidad influyeron significativamente, y el modelo de regresión logística que utilizó estas variables no fue un buen modelo discriminatorio de complicaciones $CD \geq III$, con un área bajo la curva ROC de 0.74. La edad avanzada y la fragilidad media no influyeron en la supervivencia de la población.

CONCLUSIÓN. La edad avanzada no fue un buen predictor de complicaciones postoperatorias graves y no debería utilizarse para seleccionar pacientes para una intervención CRS-HIPEC. Aunque la fragilidad no influyó en las complicaciones graves, la tasa de fragilidad de nuestra población fue muy baja, y es posible que pudiera ser un mejor marcador de morbilidad postquirúrgica.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Peritoneal carcinomatosis is the spread of a malignant tumor through the peritoneum, usually metastatic from another primary tumor, and less frequently, due to primary malignant degeneration of the peritoneum. Treatment with cytoreductive surgery - HIPEC has demonstrated a survival benefit compared to palliative systemic chemotherapy in the treatment of metastatic peritoneal disease from various origins. Currently, it is included in clinical treatment guidelines for colon, appendix, gastric, ovarian, and other cancers. The surgical procedure requires partial or complete peritonectomy procedures \pm multivisceral resections and HIPEC, and scientific literature reports a serious complication rate ranging from 12% to 52% (1).

The main objective of this study is to determine whether advanced age should be considered an exclusion criterion in the selection of patients for the CRS-HIPEC procedure, given its relationship with an increased incidence of postoperative complications in other published series. The extent and complexity of the procedure in relation to age and the presence of other indices that may be better predictors of severe morbidity are also objectives investigated in this study.

MATERIALS AND METHODS. A retrospective, analytical, and comparative cohort study of <70 years and \geq 70 years patients undergoing CRS-HIPEC for peritoneal carcinomatosis from different origins at a tertiary-level hospital between July 2016 and July 2022. The Clavien-Dindo classification was used to measure complications. Statistical analysis was performed using SPSS v.24 software (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Mac, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

RESULTS. A total of 296 patients were operated on, of whom 243 (82.1%) achieved a CCO-CC1 cytoreduction. Out of these, 204 (83.9%) were <70 years old and 39 (16.1%) were \geq 70 years old. 20 patients (8.2%) had a frailty score of \geq 2 points. There were no differences between the groups in terms of previous chemotherapy treatment, extent of disease, peritonectomy procedures or cytoreduction rate achieved.

The rate of serious complications CD \geq III was 20.6% (50). There were no differences between the groups based on age (20.6% vs 20.5%, $p=0.991$) or frailty (21.1% vs 15.0%, $p=0.522$). In the multivariate analysis of serious complications, neither age nor frailty significantly influenced the outcome. The logistic regression model that used these variables was not a good discriminatory model for CD \geq III complications, with an area under curve in the ROC curve of 0.74. Advanced age and moderate frailty did not influence the population's survival.

CONCLUSION. Advanced age was not a good predictor of serious postoperative complications and should not be used to select patients for CRS-HIPEC intervention. Although frailty did not influence serious complications, the frailty rate in our population was very low, and it is possible that it could be a better marker for post-surgical morbidity.

ÍNDICE

CAPÍTULO I. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	1
CAPÍTULO II. INTRODUCCIÓN	4
1 CARCINOMATOSIS PERITONEAL	5
1.1 CONCEPTO Y ORIGEN	5
1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	6
1.3 POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO Y CAMBIO DE PARADIGMA.....	8
2 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO SEGÚN EL TUMOR PRIMARIO	10
2.1 METÁSTASIS PERITONEALES POR CÁNCER DE OVARIO.....	10
2.2 METÁSTASIS PERITONEALES POR CÁNCER GÁSTRICO.....	16
2.3 METÁSTASIS PERITONEALES POR CÁNCER COLORRECTAL.....	21
2.4 METÁSTASIS PERITONEALES POR CÁNCER DE APÉNDICE	26
3 MORBILIDAD DEL PROCEDIMIENTO CRS-HIPEC	31
3.1 COMPLICACIONES ASOCIADAS AL PROCEDIMIENTO CRS-HIPEC	31
3.2 LA IMPORTANCIA DE LA CORRECTA SELECCIÓN DE PACIENTES	33
4 INFLUENCIA DEL ENVEJECIMIENTO EN LA MORBILIDAD DEL PROCEDIMIENTO	36
4.1 INFLUENCIA DE LA EDAD AVANZADA EN LA MORBILIDAD POSTOPERATORIA....	36
4.2 DEFINICIÓN DE LA EDAD AVANZADA EN LA LITERATURA CIENTÍFICA.....	38
4.3 INFLUENCIA DE LA FRAGILIDAD EN LA MORBILIDAD POSTOPERATORIA	38
CAPÍTULO III. HIPÓTESIS.....	42
CAPÍTULO IV. OBJETIVOS.....	45
CAPÍTULO V. MATERIALES Y METODOLOGÍA.....	48
1 DISEÑO DEL ESTUDIO	49
2 CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA.....	49
3 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	50
4 VARIABLES DEL ESTUDIO	51
4.1 VARIABLE PRINCIPAL	51
4.2 VARIABLES SECUNDARIAS	51
5 ESTUDIO ESTADÍSTICO	53
6 COMITÉ DE ÉTICA	54
CAPÍTULO VI. RESULTADOS	56
1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	57
2 ANÁLISIS DE LA MORBI-MORTALIDAD.....	62
3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	67
CAPÍTULO VII. DISCUSIÓN	76
1 INTRODUCCIÓN A LA DISCUSIÓN.....	77
2 ANÁLISIS DE LA METODOLOGÍA Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	79
3 CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA.....	80
4 ¿INFLUYE LA EDAD AVANZADA EN LOS RESULTADOS DE MORBI- MORTALIDAD DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL E INTERVENIDOS MEDIANTE CRS- HIPEC?	82
5 ¿INFLUYE LA FRAGILIDAD EN LOS RESULTADOS DE MORBI- MORTALIDAD DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE	

CARCINOMATOSIS PERITONEAL E INTERVENIDOS MEDIANTE CRS-HIPEC?	91
6 ¿INFLUYE LA EDAD AVANZADA EN OTRAS VARIABLES DE INTERÉS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO CRS-HIPEC Y LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS?.....	95
7 ¿CÓMO FUE LA SUPERVIVENCIA DE LA POBLACIÓN Y QUÉ INFLUENCIA TUVIERON LAS VARIABLES ESTUDIADAS?	99
CAPÍTULO VIII. CONCLUSIONES.....	102
IX. ANEXOS	105
1 ANEXO 1.....	106
2 ANEXO 2.....	106
3 ANEXO 3.....	107
4 ANEXO 4.....	112
5 ANEXO 5.....	112
6 ANEXO 6.....	113
7 ANEXO 7.....	113
8 ANEXO 8.....	114
9 ANEXO 9.....	115
X. ABREVIATURAS.....	117
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	122

CAPÍTULO I. **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

La carcinomatosis peritoneal consiste en la diseminación de un tumor maligno a través del peritoneo. Habitualmente es consecuencia de la diseminación peritoneal metastásica de otros tumores - normalmente con un origen primario digestivo o ginecológico-, y en otras ocasiones, con menor frecuencia, debido a una degeneración maligna primaria del peritoneo. Traduce un estado avanzado de la enfermedad, catalogado como un estadio IV/IV en las neoplasias digestivas y ginecológicas, a excepción del ovario - origen ginecológico más frecuente- cuya afectación se incluye desde el estadio IIb de la clasificación de FIGO.

El tratamiento de la enfermedad metastásica de cualquier tumor primario requiere una estrategia combinada y multidisciplinar en la se utilicen diferentes modalidades de tratamiento que permitan controlar la enfermedad sistémica. En la enfermedad oligometastásica, el tratamiento quirúrgico con el objetivo de erradicar toda la enfermedad macroscópica, encajado dentro de una estrategia combinada con quimioterapia sistémica, ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con diferentes tipos de cáncer frente a la quimioterapia sistémica paliativa. Un ejemplo de esto es el cambio de paradigma del tratamiento del cáncer de colon avanzado con metástasis hepáticas o pulmonares.

A partir de la década de 1980 se propuso por primera vez un enfoque agresivo de tratamiento de la enfermedad maligna peritoneal, basado en la eliminación de toda la enfermedad macroscópica mediante un abordaje combinado de cirugía citorreductora (CRS) -que corresponde con los procedimientos quirúrgicos de peritonectomías parciales o totales asociados a resecciones viscerales múltiples- junto con la utilización de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria hipertérmica (HIPEC – *acrónimo en inglés*-). En las décadas posteriores, esta estrategia de tratamiento demostró aportar un beneficio de supervivencia frente a la quimioterapia sistémica paliativa en el tratamiento de la enfermedad metastásica peritoneal para diferentes orígenes. En la actualidad se incluye dentro de las guías clínicas de tratamiento del cáncer de colon, apéndice, gástrico, ovario y otros.

El procedimiento CRS-HIPEC es un tratamiento con una importante complejidad asociada. Requiere un abordaje multidisciplinar que incluya una correcta selección de los pacientes, una adecuada preparación y prehabilitación preoperatoria, la realización de un procedimiento quirúrgico caracterizado por una elevada complejidad técnica y que requiere un soporte anestésico avanzado, así como unos cuidados postoperatorios estrechos. Aunque al inicio de su desarrollo se consideró un procedimiento con alta morbilidad y mortalidad quirúrgica, el desarrollo y la innovación científica posterior, la centralización del procedimiento en hospitales con mayor volumen de casos y un mejor conocimiento de los criterios de selección de los pacientes han permitido que los resultados de morbilidad se igualen a los de otros procedimientos quirúrgicos oncológicos mayores como la duodeno-pancreatectomía cefálica o la esofagectomía.

La edad avanzada, que condiciona una disminución de la reserva homeostática del paciente, se ha relacionado en la literatura científica con un aumento de las complicaciones postoperatorias, y en algunas ocasiones se considera un criterio de exclusión parcial o total para determinados procedimientos invasivos. Algunos autores han estudiado el impacto que tiene la edad avanzada en los resultados de morbilidad de la cirugía citorreductora. Los resultados son dispares y a veces contrapuestos. Además, solo en algunos estudios se ha tenido en cuenta la influencia de la fragilidad, el síndrome geriátrico consecuencia del proceso de envejecimiento, y que probablemente sea más acertado para realizar la selección de los pacientes candidatos al tratamiento de la carcinomatosis peritoneal.

CAPÍTULO II. INTRODUCCIÓN

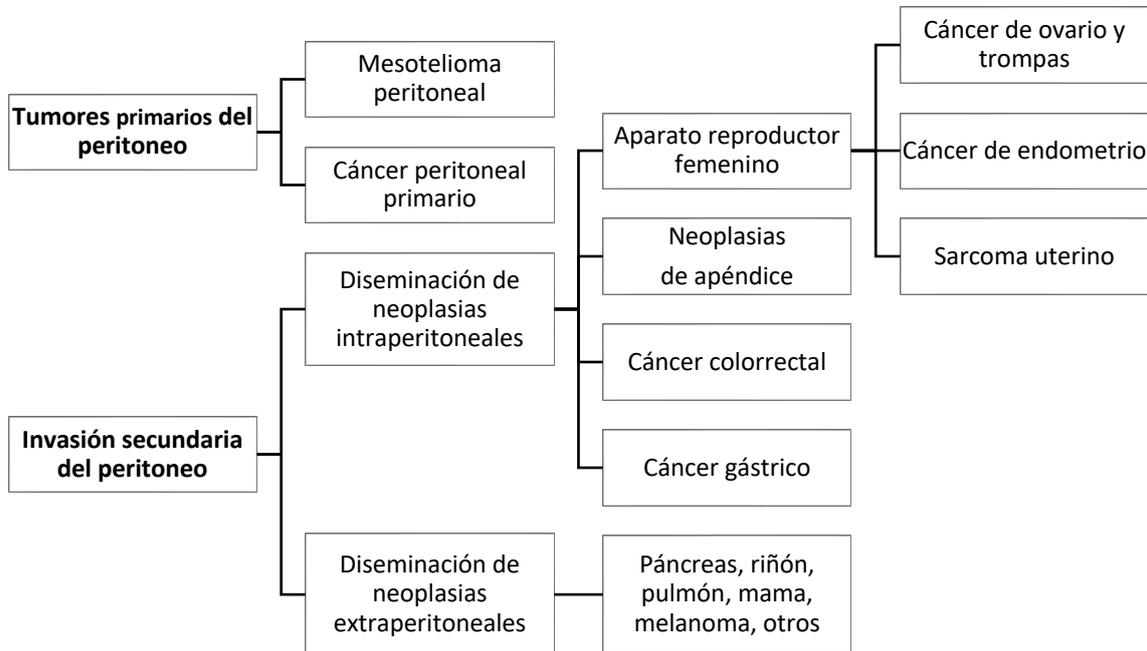
1 CARCINOMATOSIS PERITONEAL

1.1 Concepto y origen

La Carcinomatosis Peritoneal (CP) consiste en la diseminación en la membrana peritoneal, y en las estructuras intra-abdominales adyacentes, de un grupo heterogéneo de neoplasias malignas. Pueden ser primarias o secundarias a un proceso de diseminación metastásico peritoneal de tumores primarios de otro origen. Esta heterogeneidad condiciona diferencias en cuanto a la incidencia, a la sensibilidad al tratamiento y al pronóstico. La presencia de carcinomatosis peritoneal supone un estadio avanzado en la enfermedad neoplásica y es un aspecto determinante que impacta la supervivencia global (SG) de los pacientes con cáncer.

Los tumores primarios peritoneales los constituyen el mesotelioma peritoneal y el cáncer primario peritoneal. La diseminación secundaria de tumores de otros órganos puede tener un origen intraperitoneal (tumores del tracto digestivo y del aparato reproductor femenino) o un origen extraperitoneal (pulmón, mama, páncreas, riñón y otros). El origen de los tumores que pueden producir CP se resume en la tabla 1.

Tabla 1. Origen neoplásico de la carcinomatosis peritoneal. Fuente propia.



Con respecto a los tumores primarios del peritoneo se debe tener en cuenta que, atendiendo a la histología y la derivación embriológica, solo el mesotelioma peritoneal maligno se consideraría el verdadero cáncer primario (2).

Existen diferentes hipótesis sobre la patogénesis del Cáncer Peritoneal Primario (CPP) y de otros carcinomas serosos del peritoneo. El mesotelio y el epitelio germinal que cubre los ovarios y las trompas tienen el mismo origen embriológico. Hasta hace pocos años, la concepción de la patogenia del cáncer de ovario consideraba que los carcinomas de ovario surgían de la metaplasia mülleriana del epitelio superficial del ovario o de las inclusiones epiteliales subcorticales, y que se desarrollaban en función de los estímulos genotóxicos producidos al epitelio durante los años reproductivos (3). En este caso, los cánceres de ovario, de trompa de Falopio y de peritoneo se clasificaban como enfermedades diferentes. Este modelo explicaba algunas formas de cáncer de ovario, pero se han encontrado muy pocos carcinomas serosos superficiales en una etapa en la que su origen ovárico pudiera identificarse con certeza. Sin embargo, los actuales estudios histológicos, moleculares y genéticos demuestran que hasta el 80% de los tumores que antes se clasificaban como carcinomas serosos de alto grado de ovario o peritoneo primario podrían estar originados de las fimbrias del final de las trompas (4–7). En una gran parte de casos no se podrá establecer con certeza el origen de un carcinoma seroso avanzado peritoneal (8), por lo que en la actualidad se consideran a los cánceres de ovario, trompa de Falopio y peritoneo dentro del mismo espectro de la enfermedad. En 2014, de forma paralela, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y la World Health Organization (WHO) realizaron revisiones independientes de los estadios del cáncer de ovario. En ambas clasificaciones -según el estadio tumoral (de acuerdo con la clasificación FIGO) y según el tipo de tumor (según la clasificación WHO)- se incluyeron en el mismo sistema a los cánceres de ovario, de trompa de Falopio y de peritoneo.

1.2 Epidemiología

La incidencia real de la CP es difícil de estimar y esto se debe a varios motivos. En primer lugar, es consecuencia de la dificultad de su diagnóstico, por la variabilidad de la presentación clínica y por la limitada sensibilidad de las pruebas complementarias -especialmente en las etapas más precoces-. En segundo lugar, lógicamente, la incidencia de la CP varía según el tipo de tumor primario que se ha diseminado. Además, hasta hace poco la CP no estaba específicamente documentada en los registros nacionales ya que no existía un código específico para esta (9). Por ejemplo, en el registro GLOBOCAN, que es un registro global de la incidencia de cáncer en 185 países, no se recoge la incidencia de la CP de forma independiente (10). Habitualmente, los datos de los que disponemos provienen de estudios que miden la incidencia de las metástasis peritoneales según un tipo histológico específico, y no en todas las ocasiones se distingue entre metástasis peritoneales sincrónicas o metacrónicas (11–13).

La incidencia de CP por tumores primarios del peritoneo se sitúa muy por debajo de la CP secundaria. El **mesotelioma peritoneal maligno (MPeM)** supone el 5.2% de todos los mesoteliomas malignos (MM) - que tiene en cuenta también los mesoteliomas malignos pleurales (MMP), de pericardio y de la túnica testicular vaginal- (14). Dado que la exposición al asbesto es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de los mesoteliomas malignos (15), la incidencia de éste dependerá de factores relacionados con su exposición, y por tanto de las políticas de salud pública de cada país. Otros factores asociados con el MPeM es la radiación, el talco, la erionita, el thorostrast, la enfermedad de Hodgkin y el virus SV-40 (16). El registro del cáncer en Alemania reveló que, de 1993 a 2018, la incidencia del MPeM se situó en torno a 0.15 a 0.25 casos por cada 100.000 habitantes y año (14). Existen algunas

diferencias en el MPeM respecto al MMPI. Entre ellas se encuentra que la relación con el asbesto es más débil para el MPeM que para el MMPI (33-50% vs. >80%) (17) y que el periodo de latencia entre la exposición y el desarrollo del mesotelioma es más corto (20 años para el MPeM y de 30 a 40 años para el MMPI). Afecta con mayor frecuencia a hombres que a mujeres. Se estima que un 20-40% de los casos ocurre de forma espontánea sin exposición previa de asbesto, especialmente en mujeres. La presentación en mujeres suele ser a una edad menor y con mejor pronóstico (18,19).

Cuando analizamos las metástasis peritoneales (MP) derivadas de órganos intraperitoneales se distingue entre aquellas derivadas de neoplasias gastrointestinales y las derivadas de neoplasias del aparato reproductor femenino. Las MP derivadas de neoplasias gastrointestinales son, por orden de frecuencia, gástricas, colorrectales y apendiculares. Existen otras mucho menos frecuentes como las de intestino delgado. Para el **origen gástrico**, las series sitúan la prevalencia de las MP entre el 7.5-14.8% con diferencias según el origen étnico (20,21), llegando a estar presentes hasta en el 40% de los tumores gástricos inoperables (22). En el **origen colorrectal** la prevalencia de MP varía entre el 4-9% teniendo en cuenta las metástasis sincrónicas y metacrónicas (23). Segelman et al. analizaron todos los cánceres colorrectales (CCR) registrados en Suecia entre 1995-2007 a través del Stockholm County Council Registry (23). Reportaron una prevalencia de un 8.3% de MP de CCR teniendo en cuenta las MP en cualquier momento de su presentación. La prevalencia de MP sincrónicas fue del 4.3%, y la incidencia acumulada de las MP metacrónicas durante el seguimiento fue de 4.2%. En el caso del **pseudomixoma peritoneal (PMP)**, en la mayor parte de las ocasiones se relaciona con neoplasias mucinosas perforadas de apéndice cecal, y en menor medida con neoplasias mucinosas de uraco, páncreas y ovario. Van den Heuvel et al. reportaron la incidencia de las neoplasias mucinosas apendiculares en la población de Países Bajos entre 1980 y 2010. El adenocarcinoma mucinoso supuso el 48% de todos los adenocarcinomas de apéndice de la población y la tasa de incidencia estandarizada por edad varió entre 0.4 a 1.9 casos por cada 100.000 habitantes por año (24). Otros estudios estiman la incidencia en torno a 0.2 casos por cada 100.00 habitantes (25).

El **cáncer de ovario, trompas de Falopio y peritoneo primario** es el 8º cáncer más frecuente de la mujer en el mundo y el 9º en España. Es el segundo cáncer más frecuente ginecológico después del cáncer de cuerpo uterino. En España supone la 5ª causa más frecuente de muerte por cáncer femenino (26). Además, aunque el cáncer de ovario tenga menor prevalencia en comparación con el cáncer de mama, es tres veces más letal (27). La afectación peritoneal en el cáncer de ovario, trompas y peritoneo se corresponde con el estadio II -para metástasis peritoneales pélvicas- y III - para metástasis peritoneales extrapélvicas- de la clasificación de FIGO. La presentación clínica estadio II-III, y que por lo tanto presenta MP- representa entre el 60-70% de los casos (28,29). Burg et al. publicaron las características epidemiológicas de las neoplasias malignas peritoneales con origen ginecológico de los Países Bajos entre 1989-2015 extraídos del *Netherlands Cancer Registry* (29). Aquí, para los cánceres de ovario-trompas-peritoneo con MP, el subtipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma seroso (51%), seguido del adenocarcinoma no especificado (28%), adenocarcinoma mucinoso (10%), adenocarcinoma endometriode (9%), adenocarcinoma de células claras (5%) y otros. Para los cánceres de endometrio y de cuello uterino el desarrollo de metástasis peritoneales es muy raro, siendo un 2% y un 1% respectivamente (29).

Los **sarcomas** también pueden generar una diseminación peritoneal. Puede tratarse de MP de sarcomas intraperitoneales como el leiomioma uterino o los tumores GIST, o deberse a sarcomas de origen extraperitoneal, como los sarcomas retroperitoneales,

especialmente el liposarcoma retroperitoneal, u otros todavía más raros como el tumor desmoplásico de células pequeñas. La incidencia real es desconocida y tan solo existen series de casos publicadas (30–32).

1.3 Posibilidades de tratamiento y cambio de paradigma

El término de carcinomatosis peritoneal fue utilizado por primera vez por Sampson J.A, en 1931, para describir la diseminación peritoneal del cáncer en una neoplasia avanzada de ovario (33). Tradicionalmente, la carcinomatosis peritoneal se consideró un estadio avanzado y terminal de la enfermedad. En su evolución natural, las metástasis peritoneales progresan hasta producir ascitis refractaria, obstrucción intestinal y muerte. Hasta la década de 1980 la única opción terapéutica de la CP fue el tratamiento paliativo con quimioterapia (QT) sistémica, asociada o no a cirugía paliativa, lo cual no demostró mejorar la supervivencia ni la calidad de vida de los pacientes. El EVOCAPE 1 fue un trabajo francés, prospectivo y multicéntrico, que estudió la evolución y la supervivencia de los pacientes con CP de origen no ginecológico sometidos a tratamiento paliativo, es decir QT sistémica ±cirugía paliativa (34). Este estudio mostró un pronóstico desesperanzador para la enfermedad peritoneal. La mediana de supervivencia para todos los orígenes no ginecológicos fue de 3.1 meses. Cuando se estratificó en función del origen tumoral la mediana de supervivencia fue de 2.1 meses para el origen pancreático, 3.1 meses para el gástrico y 5.2 para el origen colorrectal. Estas observaciones son similares a las de otros estudios publicados (35,36). Por ejemplo, Chu et al. publicaron un estudio prospectivo similar en 1989, con n=100 pacientes, en el que reportaron medianas de supervivencia de 0.7 meses para la CP de origen pancreático, un mes para el origen gástrico, un mes para el colorrectal y de doce meses cuando el origen fue sarcomatoso (35). Franko et al. publicaron en 2012 un estudio en el que combinaron los datos de los ensayos clínicos N9741 y N9841 en los que se estudiaban diferentes modalidades de tratamiento de QT en pacientes con CCR avanzado metastásico. El N9741 estudió diferentes combinaciones (tres brazos) de Oxaliplatino, 5-fluoracilo (5-FU) e irinotecán como primera línea del CCR avanzado, mientras que el N9841 comparaba irinotecán vs 5-fluoracilo-leucovorin-oxaliplatino (FOLFOX) como segunda línea tras 5-FU. En resumen, en ambos trabajos se reportaron los resultados de supervivencia de pacientes con CCR metastásico sometidos a QT (1ª o 2ª línea). En el análisis combinado de ambos ensayos clínicos se compararon los resultados de los pacientes con MP de CCR (MPCCR) frente al resto de manifestaciones metastásicas de CCR (no-MPCCR). La mediana de supervivencia del grupo de MPCCR fue de 12.7 meses frente a 17.6 meses para el grupo no-MPCCR (HR 1.3; 95% CI, 1.2 a 1.5, p<0.01). Es un estudio relevante dado que reporta los resultados de los pacientes con MPCCR cuando son tratados con regímenes modernos de QT (37).

En la década de 1980, Paul H. Sugarbaker propuso por primera vez un enfoque agresivo con intención curativa en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal, basado en la eliminación de toda la enfermedad macroscópica mediante un abordaje combinado de procedimientos quirúrgicos de peritonectomías y resecciones viscerales múltiples (cirugía citorreductora o CRS -acrónimo en inglés-) asociado a la utilización de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria hipertérmica (HIPEC – acrónimo en inglés-). En 1987, Sugarbaker publicó el trabajo titulado *Malignant Pseudomyxoma Peritonei of Colonic Origin, Natural History and Presentation of a Curative Approach to Treatment*, lo que supuso un cambio en el paradigma del abordaje terapéutico de la enfermedad peritoneal (38).

El objetivo del tratamiento de la CRS-HIPEC es conseguir la erradicación total de la enfermedad neoplásica intraabdominal. El procedimiento quirúrgico mediante cirugía citorreductora tiene el objetivo de eliminar toda la enfermedad macroscópica, mientras que la HIPEC está destinada a tratar la enfermedad microscópica residual. Se ha demostrado que la resección quirúrgica total de la enfermedad peritoneal conduce a una mayor supervivencia y a la curación de pacientes seleccionados (39,40), siendo la citorreducción macroscópica completa el factor pronóstico más importante, independientemente del tumor primario y de la extensión de la enfermedad (41,42). La utilización de la HIPEC continúa generando un importante debate científico, y su efectividad depende de la histología tumoral, del fármaco utilizado, del volumen y la concentración, de la temperatura alcanzada y de la duración del tratamiento (43–45).

P.H. Sugarbaker planteó, por primera vez, considerar la extensión peritoneal cancerígena como una progresión loco-regional de la enfermedad, en lugar de como metástasis a distancia. De esta forma, el abordaje quirúrgico radical mediante CRS-HIPEC tendría el objetivo de conseguir el control local de la enfermedad. Muchos autores han aceptado esta hipótesis (13,46–48). Otros continúan rechazando la concepción de enfermedad loco-regional y la sitúan como una enfermedad oligometastásica (12,49). Desde un punto de vista conceptual, la metástasis es el proceso de propagación de un foco cancerígeno a un órgano distinto de aquel en el que se inició, y, en la concepción moderna, el peritoneo se considera un órgano en sí mismo. La extensión loco-regional no conseguiría explicar el escenario de extensión peritoneal de los cánceres extra-abdominales, pero sí lo hace cuando se trata de un tumor primario peritoneal. Por otra parte, la CP no constituye un único fenotipo de enfermedad, sino que comprende un amplio espectro de fenotipos de enfermedad, desde las MP asiladas hasta las MP difusas (12). La analogía con este planteamiento es el espectro entre las metástasis hepáticas de CCR (MHCCR) asiladas y las metástasis hepáticas difusas bilobares. En 1995, Hellman S. y Weichselbaum R. propusieron en su trabajo *Oligometastases* que el espectro de fenotipos de enfermedad refleja la evolución de las células tumorales hacia una mayor capacidad metastásica (50). A lo largo de este espectro clínico existe un estado intermedio de enfermedad que se corresponde con la oligometástasis. Los estudios actuales muestran que el proceso metastásico no es un evento aleatorio, sino que requiere que las células tumorales adquieran alteraciones genéticas muy específicas que finalmente las conducirán a un fenotipo de metástasis eficientes y generalizadas (12,51,52). En ese sentido, el estado clínico de oligometástasis representa una población de células tumorales con un número menor de alteraciones genéticas y una menor virulencia y, por lo tanto, un estado transitorio de biología tumoral más favorable. Igual que este concepto está aceptado en el estándar de tratamiento de las metástasis hepáticas o pulmonares del CCR, la misma hipótesis puede aceptarse para las MP, en las que la terapia agresiva con CRS-HIPEC es potencialmente curativa en un subgrupo de pacientes con moderada-baja carga tumoral (53,54). Conviene considerar que los resultados a largo plazo de la CRS-HIPEC en MP de CCR son casi idénticos a los obtenidos con las metastasectomías hepáticas o pulmonares (55–57). En esta moderna concepción oligometastásica de la carcinomatosis peritoneal, para asegurar el beneficio real del tratamiento radical con CRS-HIPEC, es fundamental llevar a cabo una correcta selección de los pacientes basada en el tipo del tumor primario y en la biología molecular de éste, en el grado de infiltración tumoral, en la presencia de metástasis ganglionares y a distancia, en la forma de presentación sincrónica o metacrónica, en la respuesta a la QT, en la extensión tumoral según el *Peritoneal Cancer Index* (PCI) y en la posibilidad de alcanzar una citorreducción completa (49).

2 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO SEGÚN EL TUMOR PRIMARIO

2.1 Metástasis peritoneales por cáncer de ovario

2.1.1 Estadificación

A continuación, se describe la última actualización del Comité de Oncología Ginecológica de la FIGO para el estadiaje del cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo primario (año 2021) (28):

Tabla 2. Clasificación FIGO del cáncer de ovario. Fuente: adaptada del American Joint Committee on Cancer Staging Manual (58).

Estadio I: tumor confinado a los ovarios o la trompa de Falopio		T1N0M0
IA:	Tumor limitado a 1 ovario (cápsula intacta) o la trompa; ausencia de tumor en la superficie ovárica o tubárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en el lavado peritoneal	T1aN0M0
IB:	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o trompas; ausencia tumor en superficie ovárica o tubárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en el lavado peritoneal	T1bN0M0
IC:	Tumor limitado a 1 o ambos ovarios/trompas, con alguno de los siguientes:	
IC1:	Diseminación quirúrgica	T1c1N0M0
IC2:	Ruptura de la cápsula antes de la cirugía o tumor en la superficie ovárica o tubárica	T1c2N0M0
IC3:	Células malignas en la ascitis o el lavado peritoneal	T1c3N0M0
Estadio II: tumor que afecta a uno o ambos ovarios o trompas con afectación pélvica (debajo del anillo pélvico) o cáncer peritoneal		T2N0M0
IIA:	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas y/o ovarios	T2aN0M0
IIB:	Extensión a otros tejidos intraperitoneales pélvicos	T2bN0M0
Estadio III: tumor que afecta 1 o ambos ovarios o trompas, o cáncer peritoneal, con confirmación citológica o histológica de la diseminación más allá del peritoneo pélvico y/o metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales		T1-3N0-1M0
IIIA1:	Solo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos (confirmados citológicamente o histológicamente)	T1-T2N1M0
IIIA1 (i):	Metástasis de mayor tamaño de <10mm	
IIIA1 (ii):	Metástasis de mayor tamaño >10mm	
IIIA2	Afectación microscópica peritoneal extra-pélvica (por encima del anillo pélvico) ±ganglios linfáticos retroperitoneales positivos	T3a2N0-1M0
IIIB	Metástasis peritoneales más allá de la pelvis, macroscópicas hasta 2 cm, ±ganglios linfáticos retroperitoneales positivos	T3bN0-1M0
IIIC	Metástasis peritoneales más allá de la pelvis, macroscópicas >2 cm, ±ganglios linfáticos retroperitoneales positivos (incluida la extensión a la cápsula hepática o esplénica sin afectación intraparenquimatosa)	T3cN0-1M0
Estadio IV: metástasis a distancia excluyendo las metástasis peritoneales		T0-3N0-1M1
IVA	Derrame pleural con citología positiva	
IVB	Metástasis parenquimatosas o en órganos extra-abdominales (incluyendo ganglios linfáticos inguinales y/o fuera de la cavidad abdominal)	

Como se puede observar, aquella situación en la que exista un cáncer de ovario con metástasis peritoneales limitadas al peritoneo de la pelvis menor (por debajo del anillo pélvico) se corresponde con un estadio II de la clasificación de FIGO. Cuando existan

metástasis peritoneales (microscópicas o macroscópicas) por encima del peritoneo de la pelvis menor se considera un estadio III de la clasificación de FIGO.

La mayoría de los cánceres de ovario tiene un origen epitelial. Se ordenan según la clasificación histológica del cáncer de ovario epitelial definida por la WHO, que está respaldada por la FIGO y la AJCC. Se dividen en los tipos: seroso (alto grado y bajo grado o HGESOC y LGESOC respectivamente - *por sus acrónimos en inglés*), mucinoso, endometriode, de células claras, tumor de Brenner, carcinoma indiferenciado y mixtos (aquellos compuestos por $\geq 10\%$ de ≥ 2 tipos de células de los tumores epiteliales más comunes). Los tumores epiteliales se subclasifican según el grado histológico, lo cual se correlaciona con el pronóstico (este sistema de gradación no se aplica en los tumores no-epiteliales). El grado puede ser bien diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2) y pobremente diferenciado (G3). El HGESOC es el más frecuente de todos los cánceres epiteliales del ovario, suponiendo el 75% de estos. Las pautas de tratamiento para el cáncer epitelial se han basado en gran medida en el HGESOC y la terapia de primera línea se ha establecido especialmente sobre la base de este subgrupo porque es el más frecuente (59) (los ensayos clínicos aleatorizados en la enfermedad temprana han sido difíciles de realizar porque solo una minoría de pacientes se presentan en estadios tempranos). El HGESOC y LGESOC son entidades genética y biológicamente diferentes. El HGESOC se desarrolla de lesiones precursoras de la trompa de Falopio (carcinomas intraepiteliales serosos tubáricos) que progresan a HGESOC con la posterior afectación de la superficie del ovario y la rápida diseminación peritoneal (60). Existe una pérdida de función de TP53 seguida de la pérdida de función de BRCA que conduce a una deficiencia en la reparación por recombinación homóloga de las roturas de ADN de doble cadena (61,62). El LGESOC se considera que surge de tumores precursores (cistoadenomas, adenofibromas y tumores borderline serosos), cuya transición está promovida por mutaciones en KRAS y BRAF (63–65). Al contrario que los HGESOC, los LGESOC suelen presentarse como grandes masas ováricas que infiltran el peritoneo pélvico (66). Los carcinomas endometriode y de células claras surgen en el contexto de la endometriosis y no es raro que se presenten como un carcinoma mixto de ovario (67–69). Los cánceres no epiteliales son mucho menos frecuentes, y corresponden con los tumores de la célula de la granulosa, tumores de células germinales, sarcomas y linfomas.

2.1.2 Consideraciones específicas y evidencia científica del tratamiento CRS-HIPEC

Existen tres cuestiones relevantes en la estrategia de tratamiento del cáncer de ovario avanzado desde el punto de vista onco-quirúrgico. En primer lugar, cuál es el tratamiento quirúrgico de elección. En segundo lugar, cuándo es el momento más adecuado de aplicarlo dentro de una estrategia multidisciplinar. Y, por último, cuál es el beneficio que aporta la HIPEC en la estrategia de tratamiento.

El tratamiento quirúrgico de elección, cuando no existe evidencia de metástasis peritoneales visibles ni palpables, es la cirugía de estadificación. Requiere la exploración minuciosa de todas las superficies peritoneales con toma de biopsias aleatorias (incluyendo hemidiafragma derecho, reflexión vesical, fondo de saco de Douglas, paredes de la pelvis y gotieras parietocólicas), citología del líquido ascítico o peritoneal o, en su defecto, lavado peritoneal con toma de muestra, histerectomía total con salpingo-ooforectomía bilateral, omentectomía infracólica y apendicectomía si son tumores mucinosos (o si el apéndice tiene

una apariencia anormal) (28). En el caso de mujeres jóvenes puede existir deseo genésico. La cirugía conservadora en estas pacientes, que incluye la preservación del útero y del ovario contralateral, se puede plantear dentro de un comité multidisciplinar.

Cuando existan metástasis peritoneales visibles o palpables (estadio IIb-IV) no se realizará una cirugía de estadificación sino una cirugía citorreductora primaria o también denominada cirugía debulking primaria [aunque el concepto *debulking* puede ser impreciso y prefiere utilizarse el término *cirugía citorreductora* (70)]. En la actualización del 2021 del FIGO's Committee for Gynecologic Oncology se considera la cirugía citorreductora del cáncer de ovario epitelial como aquel procedimiento quirúrgico realizado con la intención de reseca todo el tejido tumoral visible, requiriendo la realización de una histerectomía, salpingo-ooforectomía bilateral, omentectomía mayor y la resección parcial o completa de otras estructuras para conseguir una citorreducción completa (lo que incluiría procedimientos de peritonectomía \pm resecciones multiviscerales). Basados en el ensayo clínico randomizado (ECR) LION (*Lymphadenectomy on Ovarian Neoplasm*) la linfadenectomía de los ganglios clínicamente negativos durante la CRS no aumenta la supervivencia libre de enfermedad (SLE) ni la SG y se relaciona con un aumento de las complicaciones postoperatorias (71), por lo que no se recomienda realizarlo actualmente de forma sistemática (28).

Sin embargo, ¿qué ocurre con las zonas macroscópicamente no afectadas pero que sabemos que en un porcentaje de pacientes sí están afectada microscópicamente? Los estudios evidencian que existe una importante disparidad entre el PCI radiológico – quirúrgico – patológico. Un estudio de Bhatt A. y Glehen O. mostró que la puntuación del PCI radiológico y quirúrgico solo coincidió con el PCI patológico en 2/3 de los pacientes (72). Las recomendaciones de la FIGO no hacen referencia a esta situación, salvo a la recomendación de la resección sistemática del omento mayor. Por ejemplo, si debiésemos asociar la peritonectomía de una región completa cuando una parte del peritoneo está afectada o si debemos limitarnos únicamente a la zona afecta. El EOC utiliza una ruta de diseminación peritoneal que combina dos tipos, la transmesotelial y la translinfática (73) y tiene un patrón de distribución de las MP que difiere de otros cánceres que utilizan las mismas rutas. Los EOC de tipo seroso, endometriode y de células claras tienen un patrón de distribución de las MP de tipo proximal aleatorio, aunque se ha observado que primero se afecta el peritoneo parietal y que la enfermedad sigue un patrón de distribución más similar al de redistribución y al de distribución generalizada, lo cual podría estar causado por la formación temprana de ascitis (74,75). Siguiendo la dinámica del patrón de redistribución, ciertos lugares se afectan desde el inicio en el curso de la diseminación peritoneal, y son el peritoneo pélvico, seguido del omento, el peritoneo subfrénico derecho y la gotiera parietocólica derecha. Otro aspecto para considerar es la respuesta a la NACT (quimioterapia con intención neoadyuvante - *acrónimo en inglés*). Habitualmente, la respuesta sigue un patrón específico, de forma que las regiones que primero se ven afectadas por el tumor son las últimas en tener una respuesta completa (76). Además, se ha demostrado que las áreas de aspecto normal después de NACT albergan enfermedad microscópica en alrededor un 20% de los pacientes (77,78). Basados en el patrón de distribución y en el patrón de respuesta a la QT, y en los estudios que demuestran la presencia de enfermedad microscópica en el peritoneo macroscópicamente normal en el EOC (74,79), algunos autores de importante relevancia como Aditi Bhatt y Oliver Glehen recomiendan sistematizar el procedimiento asociando a la cirugía de citorreducción, previamente descrita, los siguientes procedimientos: peritonectomía de toda la región (si una parte de ella está afectada), resección de las regiones diana (ligamento falciforme, ligamento redondo y omentectomía menor) y resección de todas aquellas zonas en las que hubo enfermedad pero que respondió a la QT. Tras la finalización de la cirugía debe informarse de la presencia/ausencia de enfermedad residual. Aunque son muy similares

no deben confundirse los conceptos de Completeness of Cytoreduction Score (CCS) 0-1-2-3 (sin enfermedad, enfermedad residual <0.25cm, 0.25 - 2.5cm, >2.5cm) con el concepto de la FIGO de citorreducción óptima (enfermedad residual donde el diámetro tumoral mayor es <1cm) y de citorreducción subóptima (diámetro tumoral mayor es >1cm).

No existe establecido un límite de PCI para la selección de pacientes en las MP de origen ovárico. Se considerará susceptible de tratamiento quirúrgico citorreductor siempre y cuando se considere que se puede alcanzar una citorreducción completa (CC0). En ninguno de los diferentes ECR que han estudiado la estrategia primaria CRS vs CRS-HIPEC en las MP de origen ovárico [Spiliotis et al., Van Driel et al., Cascales et al. y Lim et al (80–83)] consideraron un límite de PCI como criterio de exclusión y, en su lugar, se basaron en otros criterios, como la presencia de enfermedad extra-abdominal, el alto riesgo anestésico (ASA IV) o la imposibilidad de alcanzar una citorreducción completa. El PCI es una herramienta útil como predictora de la resecabilidad tumoral de cara a conseguir una citorreducción completa. El estudio de Lampe et al. el demostró una correlación estadísticamente significativa entre el PCI y el CCS ($p < 0.01$) (84). Utilizando una regresión simple, fue posible estimar las probabilidades de lograr una CC0, CC1 o CC2 para un PCI determinado. Como, a pesar de los avances, el PCI radiológico no es un predictor fiable del grado de citorreducción (85), el *Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Ovarian Neoplasms* recomienda la realización de una laparoscopia exploradora para valorar la posibilidad de lograr una citorreducción completa (86). Aunque el PCI es buen predictor de resecabilidad, no se ha demostrado que sea un buen predictor de supervivencia en el origen ovárico, como sí ocurre en las MP de origen colorrectal y gástrico (87–90) -en los cuales la indicación quirúrgica de estos pacientes sí se adapta de acuerdo con su puntuación de PCI (91–93)-. Gasimli et al. concluyeron que el PCI no es un factor predictor independiente de SG en las MP de origen ovárico, aunque sí encontraron un impacto significativo en la SLE en el análisis multivariante. De la misma forma, el estudio prospectivo publicado Elzarkaa et al. (n=96) concluyó que el PCI no fue un factor independiente predictor de supervivencia, y sí un buen predictor de resecabilidad (94).

La segunda cuestión que debemos plantearnos es cuándo es el momento más adecuado para aplicar la CRS-HIPEC dentro de la estrategia multidisciplinar de tratamiento.

- Ovarian cancer is, perhaps, the only solid tumor in which surgery following neoadjuvant chemotherapy for locally advanced disease produces inferior survival compared to surgery performed upfront. For other tumors like those of the breast and rectum, survival following neoadjuvant therapy is non-inferior -

Bhatt A. y Glehen O.
Epithelial Serous Ovarian Cancer: Patterns of Peritoneal Dissemination and their Clinical Implications. Pathology of Peritoneal Metastases: Singapore; 2020. p. 89-116.

La CRS primaria seguida de QT adyuvante es el estándar de tratamiento del EOC avanzado desde la década de 1980 (28). Se han realizado cuatro ECR para determinar el beneficio que puede aportar la NACT seguido de cirugía de intervalo frente a la CRS primaria: **EORTC 55971** (2010), **CHORUS** (2015), **SCORPION** (2020) y **JCOG 0602** (2020) (95–98). En el EORTC 55971 se aleatorizaron 670 pacientes con EOC estadio IIIc o IV y en CHORUS se aleatorizaron 550 pacientes con EOC estadio IIIa-IV. Los resultados de ambos fueron similares, demostrando que la estrategia de NACT-CRS de intervalo es no-

inferior a la CRS_{primaria}-QT_{adyuvante}. El estudio publicado en 2018 por Vergote et al. realizó un análisis combinado de los pacientes de ambos ECR extrayendo varias conclusiones importantes (99). Tanto la NACT-CRS_{de intervalo} como la CRS_{primaria}-QT_{adyuvante} se asociaron con una SG y una SLE similares. Además, en el análisis por subgrupos, la NACT-CRS_{de intervalo} se asoció con una mejor SLE y SG en mujeres con enfermedad en estadio IV, y la CRS_{primaria}-QT_{adyuvante} se asoció con una mejor SLE en las pacientes con enfermedad en estadio IIIc de FIGO con metástasis extrapélvicas de <5 cm. El estudio SCORPION publicado en 2020 por Fagotti et al. aleatorizó 171 pacientes con EOC estadio IIIc-IV para cada estrategia y halló unas conclusiones similares. La SLE y SG fueron similares en ambos grupos (15 vs 14 meses; 41 vs 43 meses), a pesar de que la tasa de resección completa R0 fue diferente en ambos grupos (47.6% en el grupo control vs 77% en el grupo experimental; p=0.001). La tasa de complicaciones postoperatorias fue significativamente menor en el grupo de NACT-CRS_{de intervalo} (25.9% vs 7.6%; p=0.0001). Los resultados del grupo japonés en el ECR JCOG 0602 no permitieron demostrar la no-inferioridad de la estrategia NACT-CRS_{de intervalo} (p=0.24), aunque ha recibido críticas por el relativo pequeño tamaño muestral (n=300). El metaanálisis reciente de Machida et al. combina los resultados de estos cuatro ECR (n=1692) (100). En el análisis combinado se demostró que la SLE y SG fue similar en ambos grupos y que la estrategia NACT-CRS_{de intervalo} se asoció con menores complicaciones postoperatorias. Ante la evidencia científica presentada, la FIGO's Committee for Gynecologic Oncology concluye que, en las pacientes con EOC estadio avanzado, la estrategia CRS_{primaria}-QT_{adyuvante} debe ofrecerse a las pacientes con un buen estado funcional y un pronóstico más favorable, mientras que la NACT-CRS_{de intervalo} estaría indicada en pacientes que no son médicamente aptas para una cirugía inicial o que tienen un alto riesgo de morbilidad quirúrgica, incluidos aquellas con metástasis parenquimatosas (28). Actualmente existen scores que permiten decidirse entre ambas estrategias en pacientes con enfermedad en estadio IIIc-IV, como el de Leuven y el de ESSEN (101).

La última cuestión es determinar la evidencia científica de la HIPEC en la estrategia de tratamiento. Hasta la fecha, se han realizado seis ECR sobre esta cuestión, tres de ellos en el EOC primario – OVHIPEC (2018), CARCINOHIPEC (2022) y el NCT01091636 (2022)- y otros tres en el EOC recurrente -Spiliotis et al (2015), Zivanovic et al (2022) y CHIPOR (2023)- (80–83,102,103). Respecto al EOC primario, el ECR del grupo neerlandés liderado por Van Driel -OVHIPEC (81)- aleatorizó 245 pacientes diagnosticadas de EOC estadio III en las que se administró NACT (tres ciclos de carboplatino – paclitaxel) y se realizó cirugía de intervalo, aleatorizando un grupo control (CRS) y otro experimental (CRS-HIPEC). La técnica HIPEC se administró mediante método abierto, dosis ajustada según ASC, cisplatino (100 mg/m²), 40°C, 120 min. La mediana de SLE fue de 10.7 y 14.2 meses para los grupos control y experimental respectivamente y la SG fue de 33.9 meses frente a 45.7 meses a favor del grupo CRS-HIPEC. El ECR de Cascales et al. -CARCINOHIPEC (82)- aleatorizó 71 pacientes con EOC primario estadio IIIb-c, sometidas previamente a tres ciclos de NACT, en un grupo control intervenido mediante CRS y un grupo experimental mediante CRS-HIPEC (método abierto, dosis ajustada según ASC, cisplatino -75mg/m²-, 3 L de SSF, 42-43°C, 60min). La mediana de SLE fue de 12 frente a 18 meses (grupo control y experimental respectivamente) y la SG de 45 frente a 52 meses, a favor del grupo CRS-HIPEC. El uso de HIPEC se asoció con un menor riesgo de recurrencia (HR 0.12, IC95%, 0.02-0.89; p=0.038). El tercer ECR fue el del grupo coreano liderado por Lim -NCT01091636 (83)-. Se aleatorizaron 184 con EOC primario estadio III-IV en dos grupos control (CRS) y experimental (CRS-HIPEC), intervenidos tanto mediante cirugía primaria como de intervalo. La HIPEC se administró con método cerrado, dosis ajustada según ASC, cisplatino (75mg/m²), 41.5°C, 90 min. La mediana de SLE fue de 18.8 y 19.8 meses (p=0.43) para cada grupo y la SG fue de 61.3 y 69.5 meses (p=0.52), por lo tanto, sin diferencias entre los grupos.

Sin embargo, existe una consideración importante. En el análisis por subgrupos, entre los pacientes que recibieron NACT y cirugía de intervalo, la SLE y la SG fueron mejores para el grupo CRS-HIPEC, siendo de 15.4 frente a 17.4 meses y de 48.2 frente a 61.8 meses en la SLE y SG para los grupos control y experimental. Con respecto al EOC recurrente, en el ECR realizado por el grupo griego liderado por Spiliotis (80) se incluyeron pacientes diagnosticadas de EOC estadio III-IV con recurrencia de la enfermedad tras una cirugía previa y QT sistémica. Se aleatorizaron 120 pacientes en un grupo control de CRS y QT adyuvante y un grupo experimental CRS-HIPEC y QT adyuvante. La HIPEC se administró con método abierto o cerrado, dosis ajustada según ASC, cisplatino 100 mg/m² + paclitaxel 175 mg/m² (en pacientes con enfermedad platino-sensible) o doxorubicina 35 mg/m² + paclitaxel 175mg/m²/mitomicina C 15 mg/m² (en pacientes con enfermedad platino-resistente), 42.5°C, 60 min. La variable principal fue la SG, obteniendo 13.4 y 26.7 meses para los grupos control y experimental respectivamente (p=0.006). Por tanto, con un resultado favorable para el grupo CRS-HIPEC. En su contra, el ECR del Memorial Sloan Kettering Cancer Center publicado por Zivanovic et al. falló para demostrar una mejora de la SLE y SG en el EOC recurrente platino-sensible utilizando un grupo experimental con HIPEC mediante carboplatino a 800mg/m². Finalmente, Classe et al. presentaron en 2023 en el congreso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) los resultados de CHIPOR, un ECR en pacientes con la primera recurrencia de EOC platino-sensible en el que se aleatorizaron en un grupo de NACT y CRS vs NACT y CRS-HIPEC. En este caso, la HIPEC se administró con cisplatino a 75mg/m², que es el esquema ampliamente aceptado en la actualidad tras el último consenso 2022 de PSOGI (104) -frente al carboplatino utilizado en el estudio previo-, y sí mostró -al igual que en el trabajo de Spiliotis- una mejora en la SG (54.3 vs 45.8 meses) y en la SLE peritoneal (13.1 vs 12.2 meses). Por último, otros estudios no randomizados y series retrospectivas muestran un beneficio de la HIPEC en el tratamiento de la carcinomatosis de origen ovárico, como los publicados por Pavlov et al -2018- (105), Mendivil et al -2017- (106), Muñoz Casares et al -2009, 2011 y 2016- (107–109) y Cascales Campos et al -2016- (110).

2.2 Metástasis peritoneales por cáncer gástrico

2.2.1 Estadificación

El Manual de Estadificación del Cáncer de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su última edición (8ª) (111) define la clasificación Tumor-Nodes-Metastasis (TNM) para el cáncer gástrico de la siguiente forma:

Tabla 3. Clasificación TNM del cáncer gástrico. Fuente: adaptada del American Joint Committee on Cancer Staging Manual (111)

T	Criterio T
Tx	No se puede evaluar el tumor
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia, alto grado de displasia)
T1	Tumor que invade la lámina propia, la muscularis mucosae o la submucosa
T1a	Tumor que invade la lámina propia o la muscularis mucosae
T1b	Tumor que invade la submucosa
T2	Tumor que invade la muscularis propia*
T3	Tumor que invade el tejido conectivo subseroso sin invasión del peritoneo visceral o de estructuras adyacentes**
T4	Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras y órganos adyacentes
T4a	Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral)
T4b	Tumor que invade estructuras y órganos adyacentes

N	Criterio N
Nx	Ganglios no evaluables
N0	Sin metástasis en los ganglios regionales
N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en ≥ 7 ganglios linfáticos regionales
N3a	Metástasis en 7-15 ganglios linfáticos regionales
N3b	Metástasis en ≥ 16 ganglios linfáticos regionales

M	Criterio M
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

* Un tumor que penetra en la muscularis propia con extensión a los ligamentos gastrocólicos o gastrohepáticos, o al omento menor/mayor, pero sin perforación del peritoneo visceral que los cubre, se clasificará como T3. Si perfora el peritoneo visceral que los cubre se clasificará como T4.

** La extensión intramural hacia el duodeno o el esófago no se considera invasión de estructuras adyacentes.

*** La citología positiva se considera enfermedad metastásica pM1 (112).

La clasificación TNM de la 8th edición de la AJCC/UICC considera los implantes peritoneales en el cáncer gástrico como metástasis (M1), por lo que cualquier situación que corresponda con MP se considera un estadio IV (111) [mediana de supervivencia de 6.24 meses; basado en los datos de la *National Cancer DataBase* 2004-2008, n=3382, (111)].

Esta clasificación se utiliza para el tipo histológico más frecuente, que es el adenocarcinoma (aproximadamente el 90% de cánceres gástricos). Excluye a los sarcomas (lo cual incluye a los GIST), linfomas y tumores neuroendocrinos (113). Existen diferentes clasificaciones histopatológicas. Entre ellas, las más utilizadas son las clasificaciones de la WHO y la de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico (114,115). La clasificación de la WHO, que es la más utilizada en los países occidentales y la recomendada por la guía de práctica clínica de la ESMO, reconoce cinco subtipos histológicos para el adenocarcinoma:

tubular, papilar, pobremente cohesivo (incluye las células en anillo de sello y otros subtipos), mucinoso y mixto.

Además de la clasificación histológica, la red de investigación del *Cancer Genome Atlas* identifica cuatro subtipos moleculares en el cáncer gástrico: Epstein Barr Virus positivo (EBV), alta inestabilidad de microsátélites (H-MSI), inestabilidad de cromosomas (CIN – *por sus siglas en inglés*) y genómicamente estable (GS – *por sus siglas en inglés*) (116). Cada subtipo puede enriquecerse por anomalías moleculares específicas, con cierta superposición. Los tumores EBV muestran mutaciones en PIK3CA, hipermetilación extrema del DNA y amplificación de JAK2 y CD274 (también conocido como *Programmed Death-Ligand 1* o PD-L1). Los H-MSI se asocian con elevadas tasas de mutaciones somáticas, que incluyen PIK3CA y ERBB3. Los tumores con CIN tienen frecuentemente amplificaciones oncogénicas de receptores tirosin-quinasa como en el *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) y VEGFR2 (117). Finalmente, los GS carecen de aneuploidías, hipermetilaciones o hipermutaciones, pero frecuentemente muestran mutaciones en RHOA recurrentes y CLDN18 (116,117). Basados en los resultados de dos ECR fase III, debe evaluarse el estado HER2 y PD-L1 en los pacientes con cáncer gástrico metastásico (estadio IV) para adaptar el tratamiento de primera línea en combinación con QT. Los pacientes con sobreexpresión de HER2 se benefician de combinar el tratamiento QT estándar (platino-5Fu) con el anticuerpo anti-HER2 Trastuzumab (118). Los pacientes con una puntuación >5 en el Combined Positive Score (CPS) de expresión del PD-L1 se benefician de la combinación de Nivolumab (inhibidor de PD-1) con la primera línea de QT estándar (119).

2.2.2 Consideraciones específicas y evidencia científica del tratamiento CRS-HIPEC

El tratamiento de elección en el cáncer gástrico metastásico es el tratamiento quimioterápico (112,113,120). La quimioterapia mejora la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado no resecable y en los metastásicos (121–123). El tratamiento QT combinado aporta una mediana de supervivencia general de alrededor de 1 año (los pacientes en Asia tienden a tener una supervivencia modestamente más larga) en comparación con 3 a 4 meses cuando se tratan solo con medidas de confort (123–127). Por tanto, se debe ofrecer tratamiento QT a los pacientes con un estado funcional adecuados (112,113,120). Respecto a la estrategia de tratamiento de la enfermedad metastásica se establece, como estándar de tratamiento, una primera línea de QT basada en un doblete de platino [(cisplatino u oxaliplatino, con resultados similares en los ECR (128,129)] y una fluoropirimidina (5-FU o capecitabina). La adición de un taxano al doblete se ha estudiado previamente en la enfermedad metastásica, pero no ha demostrado mejorar la tasa de respuesta, SLE ni SG, por lo que no se recomienda. Sin embargo, en el cáncer gástrico localizado (Ib-III), con intención de realizar posteriormente una cirugía radical, sí está contemplado como GOLD-standard y se recomienda una primera línea de QT perioperatoria (4x ciclos pre- y 4x ciclos post-operatorios) con el régimen triple de fluoropirimidina – platino – taxano (usualmente denominado FLOT: fluorouracilo – leucovorina – oxaliplatino – docetaxel) (130,131). El tratamiento se combinará con Trastuzumab (si es HER2+) o Nivolumab (si es PD-L1+) cuando esté indicado, como se describió previamente.

¿Qué estrategia seguir en un paciente con un cáncer gástrico metastásico-peritoneal con baja carga metastásica y que ha mostrado una respuesta favorable a una primera línea de

QT? ¿tiene algún sentido el tratamiento quirúrgico radical? ¿se debería emplear un régimen más agresivo de QT (tripleto vs doblete) en un paciente con enfermedad oligometastásica potencialmente resecable?

Los pacientes oligometastásicos podrían beneficiarse de una cirugía radical (132). Las guías occidentales de la ESMO y de la NCCN consideran que la resección de las metástasis no se recomienda en general, pero debería considerarse un abordaje individual en pacientes altamente seleccionados con enfermedad oligometastásica y con respuesta a la QT (nivel de evidencia V, grado de recomendación C) (113). La guía asiática de la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) es tajante en la recomendación de no realizar una cirugía citorreductora en el cáncer gástrico metastásico peritoneal por no haber sido demostrado ningún beneficio en los ECR REGATTA y en el JCOG0705/KGCA01 (120). El ECR fase III REGATTA falló para demostrar que la realización de una gastrectomía, en pacientes con cáncer gástrico metastásico, podría mejorar la supervivencia. Sin embargo, la metodología del ECR consideró únicamente la realización de una gastrectomía simple con linfadenectomía D1 y sin resección de la enfermedad metastásica, incluyendo pacientes con metástasis abdominales hepáticas, peritoneales y ganglionares para-aórticas (133). Los mismos resultados obtuvo el ECR asiático JCOG0705/KGCA01 que tuvo una metodología muy similar (134). La recomendación de la JGCA podría subestimar el beneficio de una cirugía CRS-HIPEC en pacientes con oligometástasis peritoneales y respuesta a la NACT, puesto que basan su recomendación en dos ECR en los que el procedimiento quirúrgico no se basó una citorreducción CC0, sino que se limitaron a tratar solo el tumor primario mediante la realización de una gastrectomía con D1. La recomendación de la ESMO se basa en el estudio prospectivo AIO-FLOT3, que sugiere que el tratamiento quirúrgico radical de la enfermedad oligometastásica puede mejorar la supervivencia en el cáncer gástrico, reportando una mediana de supervivencia de 31.3 meses para el grupo de pacientes sometidos a NACT y cirugía radical frente a 10.7 meses para el grupo de pacientes con QT paliativa (132). El estudio incluyó pacientes con oligometástasis ganglionares retroperitoneales, hepáticas, pulmonares, peritoneales (6.7%) y otras. El beneficio del tratamiento quirúrgico radical en el cáncer gástrico oligometastásico se está evaluando actualmente en los estudios aleatorizados de fase III RENAISSANCE (NCT0257836), SURGIGAST (NCT03042169) y PERISCOPE II (NCT03348150). Otros estudios no aleatorizados de pacientes tratados mediante una estrategia de NACT y posterior intervención CRS-HIPEC tienden a apoyar el beneficio de supervivencia que puede aportar el abordaje quirúrgico radical frente al tratamiento habitual con QT paliativa [que, como hemos visto previamente, consigue una mediana de supervivencia en torno a 9-12 meses (125–127)]. Por ejemplo, Boerner et al. publicaron en 2016 un análisis por apareamiento en el que se compararon pacientes con *cáncer gástrico metastásico peritoneal (PCI <10) tratados con CRS-HIPEC vs cáncer gástrico metastásico peritoneal (PCI<10) tratados con QT paliativa vs cáncer gástrico localmente avanzado sin MP tratado mediante QT y cirugía* (54). Reportaron una mediana de SG de 17.2 meses para el grupo CRS-HIPEC, similar a los 21.8 meses del grupo del cáncer gástrico localmente avanzado ($p=0.622$), frente a una mediana de SG de 7.7 meses para el grupo de Qt paliativa. El ECR fase II publicado por Badgwell et al. (2020), reportó los resultados de la estrategia terapéutica de 20 pacientes con adenocarcinoma gástrico y citología peritoneal positiva (30%) o carcinomatosis peritoneal [70%; mediana de PCI 2 (0-13)] que habían completado una estrategia terapéutica agresiva que consistía NIPS [NACT + NLHIPEC (1-2 ciclos)] seguido de CRS-HIPEC (30mg de MMC + 200mg de cisplatino; no reportan volumen; 41-42°C; 60min) (135). La mediana de SG desde el diagnóstico fue de 24.2 meses y desde la intervención quirúrgica fue de 16.1 meses, lo cual es llamativamente superior a las reportadas previamente solo con QT sistémica. Sin embargo, otros estudios como el ECR de Yang et al., que aleatorizaron 68 pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen gástrico a recibir

tratamiento con intención curativa mediante CRS vs CRS-HIPEC, obtuvieron resultados a favor del grupo HIPEC (mediana de SG 6.5 vs 11.0 meses; $p=0,046$), pero ninguno de los dos grupos superó la supervivencia mediana que habían reportado otros grupos solo con tratamiento QT (el ECR no especifica si los pacientes recibieron NACT) (136). Debe tenerse en cuenta que la mediana de PCI del estudio de Yang et al. fue de 15 (2-36) y, por lo tanto, contaba con una mayor carga de enfermedad.

En caso de llevar a cabo una cirugía radical en el cáncer gástrico con metástasis peritoneales se asociarán al tratamiento quirúrgico estándar del tumor primario (gastrectomía radical y linfadenectomía D2) los procedimientos de CRS-HIPEC con el objetivo de conseguir una CC0. En el origen gástrico el PCI sí es un factor que determina la indicación de CRS. En los pacientes en los que se ha conseguido una CCO la extensión de la carcinomatosis (determinada por el PCI) es el único factor pronóstico independiente (137). Se establece un PCI máximo de 12 para indicar el procedimiento, incluso aunque fuera factible conseguir una CC0 con una extensión mayor de enfermedad. Cuando el PCI es >12 , a pesar de una CC0, ningún paciente sobrevive por encima de los tres años. Diversos trabajos respaldan esta indicación. Por ejemplo, Glehen et al. publicaron un estudio multiinstitucional francés con 159 intervenidos de CRS-HIPEC por carcinomatosis gástrica (137). A pesar de conseguir una citorreducción completa, ningún paciente sobrevivió >6 meses con un PCI >19 y ninguno sobrevivió más de 3 años con un PCI >12 . Yonemura et al. recomiendan elegir un PCI <6 en su trabajo con 95 pacientes intervenidos y hallar una diferencia significativa de supervivencia entre el grupo con PCI <6 y PCI >7 (ningún paciente vivo después de 30 meses) (138). Canbay et al. también reportaron un mejor pronóstico para los pacientes con un PCI <6 ($p=0.013$) (91). La revisión sistemática de Coccolini et al., que evaluó los resultados de 748 pacientes de 9 trabajos, concluyó que el límite de PCI en el que se obtiene un beneficio de supervivencia es por debajo de 12 (42).

El tratamiento quirúrgico de la enfermedad peritoneal en el cáncer gástrico, al igual que en el resto de los orígenes, tiene el objetivo de conseguir una CC0 reseccando toda la enfermedad macroscópica y guiando la extensión de la resección según el patrón de distribución. El adenocarcinoma gástrico, tanto el intestinal como el difuso, presenta un patrón de distribución de tipo proximal aleatorio, típico de los cánceres de moderado y alto grado, caracterizado por una implantación temprana de las células tumorales (habitualmente en proximidad al tumor) debido a la presencia de moléculas de adhesión, incluso en presencia de ascitis. Se recomienda, en caso de encontrar metástasis peritoneales, la resección de toda la región afecta, la resección de regiones diana en ausencia de enfermedad visible (ligamento falciforme y ligamento redondo), omentectomía mayor en ausencia de enfermedad visible, omentectomía mayor con resección de la arcada gastroepiploica si existe enfermedad visible, omentectomía menor en ausencia de enfermedad visible y no se recomienda la resección de las regiones del peritoneo parietal si no están afectadas (139).

Por último, queda determinar el beneficio que aporta la HIPEC en la estrategia CRS-HIPEC para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen gástrica. Hasta la fecha solo se han realizado dos ECR diseñados con un brazo control CRS y un brazo experimental CRS-HIPEC: el ECR de Yang et al. (2011) y el ECR GASTRIPEC (cuyos resultados fueron presentados en el congreso de la ESMO 2021, pero que está aún pendiente de publicación). Además, por el momento, continúa en reclutamiento el ECR fase III GASTRICHIP (NCT01882933). Yang et al. aleatorizaron 68 pacientes para recibir CRS vs CRS-HIPEC (método abierto, dosis ajustada según concentración, 0.02mg/ml de cisplatino (120 mg) + 0.005 mg/ml de MMC (30 mg) en 6l de SSF, 43°C, 60-90 min.) (136). La mediana de SG fue de 6.5 meses (IC 95% 4.8-8.2 meses) para el grupo CRS y de 11.0 meses (IC 95% 10.0-11.9

meses) para el grupo CRS-HIPEC ($p=0.046$, log rank test), y la supervivencia a 3 años fue de 0% y 5.9% para los grupos control y experimental respectivamente. En los pacientes en los que se consiguió una CC0-1, la mediana de SG fue de 11.0 meses para el grupo CRS ($n=20$) y de 12.0 meses ($n=20$) para el grupo CRS-HIPEC. También se analizó el impacto del PCI en la supervivencia. Mientras no hubo diferencias en la SG del subgrupo con un $PCI < 20$ (10.2 meses vs 10.5 meses; $p=0.464$), el subgrupo de $PCI > 20$ ($n=23$) sí mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo CRS-HIPEC (3.0 vs 13.5 meses; $p=0.012$). Yang et al. concluyen que el tratamiento CRS-HIPEC puede aumentar la SG en pacientes con MP sincrónicas de cáncer gástrico. Rau B. presentó en el congreso de la ESMO 2021 los resultados del estudio GASTRIPEC-I, en ECR fase III (140), que valoró el efecto de la CRS-HIPEC (dosis ajustada según ASC, $15\text{mg}/\text{m}^2$ de MMC + $75\text{mg}/\text{m}^2$ de cisplatino, 5l de SSF, 42°C , 60min) frente a un grupo control CRS. Todos los pacientes recibieron QT perioperatoria (EOX: Epirrubicina, Oxaliplatino, Capecitabina; ó cisplatino, capecitabina y trastuzumab en caso de positividad HER-2). En total se aleatorizaron 105 pacientes y el estudio se paró por un bajo reclutamiento. La mediana de SG fue similar para ambos grupos (14.9 vs 14.9; $p=0.16$), pero la mediana de SLE fue mejor para el grupo CRS-HIPEC de manera estadísticamente significativa (3.5 vs 7.1; $p=0.04$). Por el momento estamos pendientes de la publicación del estudio completo. Bonnot et al. publicaron en 2019 un análisis propensity score de dos grupos de pacientes con MP de origen gástrico que fueron sometidos a CRS ($n=97$) vs CRS-HIPEC ($n=180$) extraídos de la base de datos de BIG-RENAPE y FREGAT. La metodología de la HIPEC varió ampliamente en el grupo CRS-HIPEC, pues unos grupos utilizaron drogas en monoterapia y otros en combinación, unos MMC y otros cisplatino, doxorubicina o irinotecán. Se utilizó tanto un método abierto como cerrado, un rango de temperatura de $41\text{-}43^\circ\text{C}$ y de duración de 60-120min. A pesar de las diferencias observadas, el grupo CRS-HIPEC obtuvo una mejor SG (18.8 vs 12.1 meses; $p=0.002$), una mayor supervivencia a los 5 años (20 pacientes vs 5) y una mejor SLE (11.6 vs 7.6 meses; $p=0.001$). La guía clínica de la ESMO concluye que, para pacientes con un bajo PCI, se puede considerar el tratamiento CRS-HIPEC, *aunque la evidencia es limitada y los riesgos deben sopesarse cuidadosamente frente a los beneficios inciertos* (113). Por otra parte, las guías de la NCCN concluyen que, *basados en los datos disponibles, el Panel de NCCN recomienda HIPEC o HIPEC laparoscópica como una alternativa terapéutica para pacientes en estadio IV cuidadosamente seleccionados dentro de ensayos clínicos* (112).

2.3 Metástasis peritoneales por cáncer colorrectal

2.3.1 Estadificación

El Manual de Estadificación del Cáncer de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su última edición (8ª) (141) define la clasificación Tumor-Nodes-Metastasis (TNM) para el cáncer colorrectal de la siguiente forma:

Tabla 4. Clasificación TNM del cáncer colorrectal. Fuente: adaptada de American Joint Committee on Cancer Staging Manual (141).

T	Criterio T	N	Criterio N
Tx	No se puede evaluar el tumor	Nx	Ganglios no evaluables
T0	Sin evidencia de tumor primario	N0	Sin metástasis en los ganglios regionales
Tis	Carcinoma in situ (puede afectar a la lámina propia sin extenderse a la muscularis mucosae)	N1	1-3 ganglios regionales positivos o depósitos tumorales presentes con ganglios negativos
T1	Tumor que invade la submucosa	N1a	1 ganglio regional positivo
T2	Tumor que invade la muscularis propia	N1b	2-3 ganglios regionales positivos
T3	Tumor que invade, a través de la muscular propia, tejidos pericólicas	N1c	Ningún ganglio regional positivo, pero existen depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio o tejidos pericólicas no peritonizados
T4	Tumor que invade el peritoneo visceral o invade/ adhiere a estructuras y órganos adyacentes	N2	≥4 ganglios regionales positivos
T4a	Tumor que invade el peritoneo visceral	N2a	4-6 ganglios regionales positivos
T4b	Tumor que invade o se adhiere a estructuras y órganos adyacentes	N2b	≥7 ganglios regionales positivos

M	Criterio M
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis en uno o más sitios / órganos / peritoneo
M1a	Metástasis en un sitio / órgano sin metástasis peritoneales
M1b	Metástasis en ≥2 sitios órganos sin metástasis peritoneales
M1c	Metástasis en la superficie peritoneal aisladas o con otros órganos

Dedica un apartado específico para definir la presencia de MP: “*La carcinomatosis peritoneal, con o sin metástasis diseminadas por la sangre a órganos viscerales, se designa como M1c, porque estudios recientes sugieren que esto ocurre en 1-4 % de los pacientes (142,143) y que el pronóstico de la enfermedad peritoneal es peor que el de las metástasis viscerales a uno o más órganos sólidos (37,144).*” Por lo tanto, cualquier situación en la que se identifiquen MP de CCR se corresponde con un estadio IVc (cualquier T, cualquier N, M1c) de la clasificación de la AJCC.

Existen diez subtipos histológicos para el CCR: adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma mucinoso, carcinoma con células en anillo de sello, carcinoma de células escamosas (epidermoide), carcinoma adenoescamoso, carcinoma neuroendocrino de alto grado (carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y de células grandes), carcinoma indiferenciado, carcinoma NOS (*Not Otherwise Specified* – o especificado de otra manera).

2.3.2 Evidencia científica del tratamiento CRS-HIPEC

La supervivencia de los pacientes con MP de origen CCR es pobre. El estudio francés EVOCAPE I (año 2000), n=118, que estudió prospectivamente los pacientes con MP de origen no ginecológico sometidos a tratamiento con QT sistémica \pm cirugía paliativa, mostró una mediana de SG de 5.2 meses cuando el origen era CCR (34). El análisis combinado de los ECR N9741 y N9841 (año 2012), n=2.095, en pacientes con CCR metastásico sometidos a diferentes líneas de QT sistémica \pm cirugía paliativa mostró una SLE de 5.8 meses y una SG de 12.7 meses en el subgrupo de pacientes con MP, considerándose muy representativo dado que los pacientes fueron tratados con las líneas modernas actuales de QT (37).

Se han publicado dos ECR que estudiaron los resultados del tratamiento de CRS-QIP en las MP de CCR mediante la aleatorización de un grupo control con QT sistémica paliativa y un grupo experimental con CRS-QIP. El primero fue realizado por el grupo neerlandés liderado por Verwaal (año 2003 y 2008), n=105, que incluyó pacientes con MP sincrónicas y metacrónicas, sin metástasis a distancia (hígado, pulmones) y sin NACT (145,146). El grupo control recibió 5-FU (400 mg/m²) y leucovorina (80 mg/m²) semanalmente o con irinotecán (350 mg/m²) en caso de haber recibido en los 12 meses previos 5-FU. En el grupo experimental se realizó CRS y HIPEC (abierto, 3L de suero isotónico, MMC 17.5mg/m² + 8.8mg/m² cada 30 min., 90 min) y QT adyuvante (mismo esquema que el grupo control). Verwaal et al. reportaron una mediana de SLE para el grupo control y experimental de 7.7 vs 12.6 meses (p=0.02) respectivamente, y una mediana de supervivencia específica de enfermedad de 12.6 meses vs 22.2 meses (p=0.028).

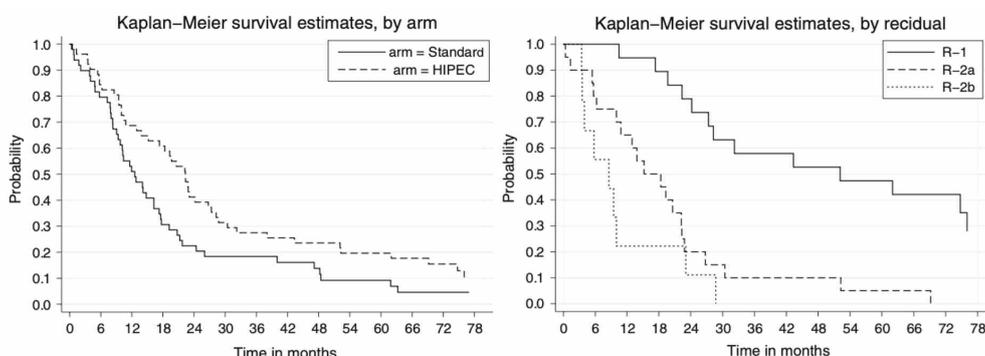


Figura 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier del estudio de Veerwal et al. A la izquierda, supervivencia específica de enfermedad del grupo control (Standard) y del grupo experimental (CRS-HIPEC). A la derecha, supervivencia global de los pacientes del grupo experimental estratificados por el grado de citorreducción (en el estudio de Veerwal R1 correspondió con CC0, R2a con CC1 y R2b con \geq CC2). El factor de mayor impacto en la SG fue el grado de citorreducción. Fuente: Veerwal et al. (145).

El segundo ECR fue realizado por el grupo sueco liderado por Cashin (año 2015), n=48 (124). El grupo control recibió el régimen FOLFOX-6 (12 ciclos) y el grupo experimental recibió CRS + QIP (EPIC, 6 días de infusión, 5-FU 550mg/m²/día en 500ml de SSF 0.9% + leucovorina iv. 30mg/m²/día) + QIP adyuvante (ciclo adicional de 6 días con la misma dosis cada 4-6 semanas durante 6 meses) sin QT sistémica adyuvante. El estudio se detuvo prematuramente después de 7 años (2004-2011) debido al lento reclutamiento, incluyendo 24 pacientes en cada brazo. La SLE fue de 11 meses vs 12 meses (p=0.16) y la mediana de SG fue de 18 vs 25 meses (HR 0.51, IC 95% 0.27-0.96, p=0.04) para los grupos

control y experimental respectivamente. El grupo experimental fue superior al control, incluso con la crítica de que, en realidad, el grupo experimental nunca recibió QT sistémica, lo cual puede ser una importante limitación en la estrategia de CRS-HIPEC, por lo que los resultados podrían haber sido incluso más favorables para el grupo experimental.

Otros trabajos han tratado de demostrar la misma hipótesis, mediante estudios de casos-controles utilizando series retrospectivas de pacientes intervenidos mediante CRS-HIPEC. Elías et al. publicaron en 2009 un estudio de 48 pacientes intervenidos de CRS-HIPEC emparejados con 48 controles sometidos al tratamiento estándar con QT±cirugía paliativa (147). El grupo CRS-HIPEC recibió QT neoadyuvante (no específica), CRS y HIPEC (2 L/m² de dextrosa, oxaliplatino 460mg/m², 43°C, 30 min; + 5-FU iv. 400mg/m² y leucovorina iv. 20mg/m²). La SG a los dos años fue del 65% y 81% para los grupos control y experimental respectivamente. La mediana de supervivencia del grupo control fue de 23.9 meses y de 62.7 meses para el grupo experimental (p<0.05). En segundo lugar, Franko et al. (año 2010), publicaron un estudio en el que emparejaron 69 pacientes intervenidos de MP de CCR mediante CRS-HIPEC con 38 controles (entre los criterios de inclusión se seleccionaron aquellos que se tratasen con QT sistémica agresiva y con resección del tumor primario, pero sin CRS-HIPEC) (148). La mediana de SG fue mayor para el grupo experimental de CRS-HIPEC (34.7 vs 16.8 meses; p<0.001).

Por último, otros trabajos con series retrospectivas de pacientes han reportado supervivencias similares para los pacientes intervenidos de CRS-HIPEC, mucho más largas que las obtenidas con el tratamiento estándar de QT sistémica [como las del análisis combinado de los estudios N9741 y N 9841 (37)]. Por ejemplo, el grupo francés, liderado por Elías, publicó una serie retrospectiva multicéntrica que incluyó 523 pacientes con MP de CCR sometidos a CRS+QIP (con o sin hipertermia) (92). El 86% de los pacientes tuvo un PCI <19 y en el 95% se consiguió CC0-1. Aunque el grupo fue heterogéneo en cuanto a la selección (el 70% recibió NACT; el 17% presentó metástasis hepáticas; el 84% recibió HIPEC) la mediana de SG fue de 30.1 meses, esto es, muy similar a la reportada previamente en los estudios de Verwaal, Cashin y Franko (37,124,145). La SLE y SG a los 5 años fue de 10% y 27% respectivamente. Cuando se estratificaron los resultados según el PCI, la mediana de supervivencia del grupo con PCI >19 fue de 18 meses, lo cual es muy similar a las obtenidas en otros estudios solo con QT sistémica, y sugiere que la enfermedad extensa puede ser una contraindicación relativa para la CRS-HIPEC.

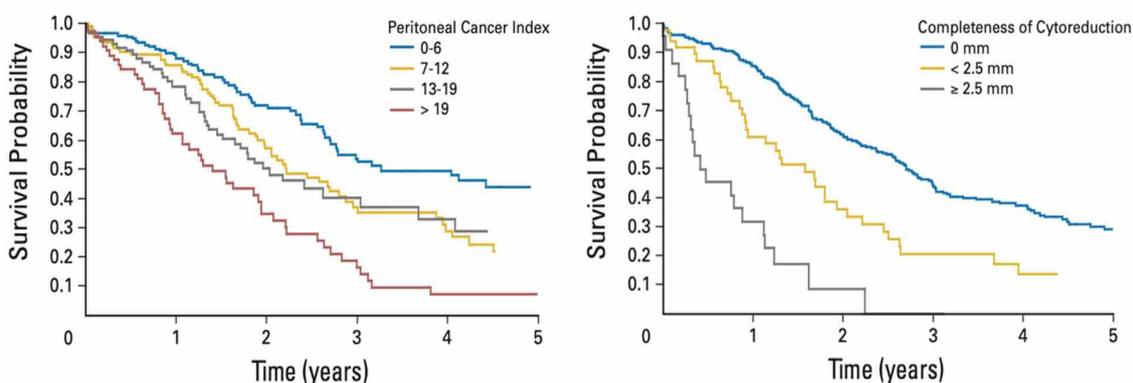


Figura 2. Impacto pronóstico en la SG de la extensión de la enfermedad (PCI) -a la izquierda- y del grado de citorreducción alcanzado (CC) -a la derecha- del estudio de Elías. Ambos fueron factores pronósticos independientes de SG en el análisis multivariante (HR 1.052; IC 1.029-1.076; p<0.001 y HR 1.398; IC 0.970-2.014; p= 0.07 respectivamente). Fuente: extraído de Elías et al. (149).

Desde la publicación de los resultados del registro francés de Elias (n=523) (92), que mostró supervivencias similares entre los pacientes con un PCI ≥ 20 y los pacientes tratados únicamente con QT sistémica, actualmente se considera contraindicado el tratamiento CRS-HIPEC cuando el PCI ≥ 20 para las MP de origen colorrectal. Sin embargo, este límite, aunque arbitrario, podría cambiar en los próximos años, especialmente tras el estudio publicado por el grupo sueco liderado por Birgisson en 2020, que comparó las supervivencias de pacientes intervenidos mediante CRS-HIPEC $_{PCI < 20}$ vs CRS-HIPEC $_{PCI \geq 20}$ vs intervención de abrir-cerrar/debulking (por imposibilidad técnica de lograr una CC0), donde demostraron que los pacientes con un alto PCI (≥ 20) podrían beneficiarse de la CRS-HIPEC al mostrar una mediana de SG de 20 meses vs 9 meses (grupo abrir-cerrar/debulking) ($p < 0.001$) (aunque esto no presupone que el grupo con PCI (≥ 20) en los que sí se realizó CRS-HIPEC tengan una supervivencia mejor que si se hubieran tratado solo con QT) (150).

Los estudios publicados en las últimas dos décadas - especialmente los ECR de Verwaal y de Cashin y los estudios de casos y controles de Elias y Franko, y respaldados por las largas series retrospectivas- ponen de manifiesto el beneficio claro que tiene la estrategia de CRS-HIPEC en los pacientes con MP sincrónicas o metacrónicas de CCR frente a la QT sistémica. Sin embargo, subyace una importante heterogeneidad en los estudios, tanto en la parte quirúrgica como en la administración de QIP. En casi ninguno de los estudio se especificó la política de citorreducción utilizada en cuanto a la resección de las regiones peritoneales de forma extendida o limitada a las zonas afectadas cuando se encontrasen MP en una región, en cuanto a la resección de regiones diana en ausencia de enfermedad visible, al tipo de omentectomía, a la resección sistemática o no del omento menor en ausencia de enfermedad visible o a la resección de regiones sanas del peritoneo. Sí es verdad que todos ellos coincidieron en que el objetivo fue siempre conseguir una CC0-1 de enfermedad macroscópica mediante la asociación de procedimientos de peritonectomía \pm resecciones multiviscerales. El procedimiento de QIP también muestra heterogeneidad. Unos estudios han utilizado HIPEC (146) y otros EPIC (124), unos han utilizado oxaliplatino (147) y otros mitomicina C (148), ha habido diferencias en el ajuste de dosis según la concentración o según la superficie corporal, en el tiempo de administración, en la utilización de hipertermia y en la utilización simultánea de QT iv. durante la administración de la QIP.

Varios grupos han evaluado el papel de la QIP en el procedimiento de CRS-QIP (151). El grupo chino liderado por Huang publicó en 2014 un estudio casos-control en el que emparejaron 33 pacientes sometidos a CRS-HIPEC con 29 controles sometidos solo a CRS. Todos los pacientes recibieron posteriormente QT adyuvante sistémica (FOLFOX o FOLFIRI) + intraperitoneal (docetaxel 75mg/m², día 1, c/3 semanas; y carboplatino AUC 4, día 1, c/3 semanas), y ninguno recibió QT neoadyuvante. El régimen de HIPEC utilizado fue: 120 mg de cisplatino + 30 mg de MMC en 6L de SSF, 43 \pm 0.5°C y 90 min. La mediana de SG fue de 8.5 meses para el grupo control y 13.7 meses para el grupo con HIPEC ($p=0.02$) y la SG a los 5 años fue de 0% y 16% respectivamente. El estudio de Huang mostró diferencias entre ambos grupos, aunque con tasas de supervivencia menores a las publicadas, pero se debe tener en cuenta que incluyeron pacientes con una mediana de PCI 21 (6-39 en el grupo control y 6-35 en el grupo experimental) y que solo se consiguió una CC0-1 en el 31% y 42% de los grupos respectivamente. Deraco et al. publicaron en 2019 un estudio caso-control en los que emparejaron 48 pacientes con MP de CCR intervenidos mediante CRS con 48 pacientes intervenidos mediante CRS-HIPEC. Los grupos fueron homogéneos a excepción de que el grupo experimental (HIPEC) tuvo más estadios pN2 ($p=0.038$), mejor *performance status* ($p=0.03$) y más pacientes tratados con NACT. La mediana de SG no mostró diferencias significativas, siendo de 39.3 meses y 34.8 meses para los grupos control y

experimental respectivamente ($p=0.702$). Por último, en 2021 se publicó en *The Lancet Oncology* el ECR del grupo francés liderado por Quénet, denominado PRODIGE7 (152). Hasta el momento actual, se trata del único ECR que aleatoriza pacientes con MP de origen colorrectal a recibir CRS vs CRS-HIPEC. Se aleatorizaron 265 pacientes. No se incluyeron pacientes con otras metástasis sistémicas y el PCI fue <25 . La terapia HIPEC se administró con método abierto (oxaliplatino $460\text{mg}/\text{m}^2$) o cerrado ($360\text{mg}/\text{m}^2$), 43°C y 30min + QT sistémica intraoperatoria con 5-FU ($400\text{mg}/\text{m}^2$) y ácido folínico ($20\text{mg}/\text{m}^2$). No hubo diferencias significativas entre el grupo control y el experimental para la SG, siendo esta de 41.7 meses y 41.2 meses (HR 1.00; IC 0.63-1.58) respectivamente. Tampoco hubo diferencias en la SLE, que fue de 13.1 y 11.1 meses. Debido a que no se pudo demostrar un beneficio de supervivencia con el uso de la HIPEC y que las complicaciones postoperatorias fueron más frecuentes con esta estrategia, los autores no recomiendan su utilización. Sin embargo, sí recomiendan el uso rutinario de la CRS en el tratamiento de las MP de origen CCR, dado que actualmente es el tratamiento que ofrece mejores oportunidades de supervivencia en pacientes seleccionados. Quénet et al. reportaron una mediana de SG incluso mayor de la esperada previamente en la realización del estudio (mediana de 41.7 y 41.2 meses para cada grupo), lo cual es mucho mayor que las alcanzadas solo QT sistémica (12.7 meses) (37). PRODIGE7 ha tenido numerosas críticas en cuanto a su metodología. Por ejemplo, una de las críticas más importantes es la sobreestimación del efecto de la HIPEC en la SG, estimando que produciría un aumento de 18 meses en la mediana de SG (de 30 a 48 meses), lo que rebaja de forma importante el cálculo muestral. La demostración de un menor beneficio habría requerido una muestra poblacional superior. En segundo lugar, el fármaco utilizado fue el oxaliplatino, sin embargo, en Reino Unido y Estados Unidos (EE.UU.) el fármaco más comúnmente administrado con HIPEC es la MMC (153). Además, los pacientes fueron incluidos con un $\text{PCI} \leq 25$. Además, desde la publicación del registro francés publicada por Elias ($n=523$) (149) se reconoce que los pacientes con $\text{PCI} > 20$ no se benefician del tratamiento con CRS-HIPEC, aunque el reclutamiento del PRODIGE7 comenzó dos años antes de su publicación. Por último, más del 10% de los casos del PRODIGE7 fueron cáncer de recto cuyo comportamiento biológico es muy diferente al del cáncer de colon (154), de tal forma que la HIPEC podría estar cuestionada en este escenario. Tras los resultados del PRODIGE 7, el Grupo Español de Cirugía Oncológica Peritoneal (GECOP) ha iniciado el ECR multicéntrico GECOP-MMC que incluye pacientes con MP de origen CCR con un $\text{PCI} < 20$ y aleatoriza dos grupos, uno control mediante CRS y uno experimental con CRS-HIPEC (solución de diálisis peritoneal fisiológica $2\text{L}/\text{m}^2$, MMC $35\text{mg}/\text{m}^2$ con fraccionamiento de dosis 50%-25%-25% en los min. 0-30 y 60, durante 90 min) (Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT05250648). A pesar de los resultados del PRODIGE7, la indicación de tratamiento en las MP de origen colorrectal se sustenta en base al ECR fase III de Verwaal que demostró un aumento de la SLE y SG en el grupo CRS-HIPEC frente al grupo de QT paliativa. La metodología de HIPEC del PRODIGE7 -que utilizó Oxaliplatino en 30min- difiere de la de Verwaal -que utilizó MMC en 90 min-, por lo que los resultados del PRODIGE7 tan solo nos muestran que la metodología con oxaliplatino no es beneficiosa en esta estrategia de tratamiento. Por el momento, quedamos a la espera de la publicación de los resultados del ECR del GECOP.

En la actualidad, diferentes guías clínicas de las principales sociedades científicas oncológicas recomiendan el tratamiento de CRS-HIPEC en determinados escenarios. La guía de práctica clínica de la ESMO para el tratamiento del CCR metastásico (año 2014) recomienda el uso CRS-HIPEC en centros con experiencia para pacientes con un bajo PCI (155), así como las guías de la ESMO adaptadas para Asia en el tratamiento de pacientes con CCR metastásico (año 2016) (156) y la guía de práctica clínica de la American Society of Colon and Rectal Surgeons para el manejo del cáncer de colon (año 2022) (157).

2.4 Metástasis peritoneales por cáncer de apéndice

2.4.1 Estadificación

El Manual de Estadificación del Cáncer de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su última edición (8ª) (158) define la clasificación Tumor-Nodes-Metastasis (TNM) para el cáncer apendicular de la siguiente forma:

Tabla 5. Clasificación TNM del cáncer apendicular. Fuente: adaptada del American Joint Committee on Cancer Staging Manual (158).

T	Criterio T
Tx	No se puede evaluar el tumor
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (puede afectar a la lámina propia sin extenderse a la muscularis mucosae)
Tis (LAMN)	LAMN confinado a la muscularis propia. Mucina acelular o epitelio mucinoso que invade la musculares propia. T1 y T2 no son aplicables a LAMN. Mucina acelular o epitelio mucinoso que se extiende hacia la subserosa o serosa se clasifican como T3 o T4 respectivamente
T1	Tumor que invade la submucosa
T2	Tumor que invade la muscularis propia
T3	Tumor que invade, a través de la muscular propia, la subserosa o el mesoapéndice
T4	Tumor que invade el peritoneo visceral (incluyendo mucina acelular o el epitelio mucinoso que afecta a la serosa del apéndice o del mesoapéndice) y/o invade estructuras y órganos adyacentes
T4a	Tumor que invade el peritoneo visceral (incluyendo mucina acelular o el epitelio mucinoso que afecta a la serosa del apéndice o del mesoapéndice)
T4b	Tumor que invade o se adhiere a estructuras y órganos adyacentes

N	Criterio N
Nx	Ganglios no evaluables
N0	Sin metástasis en los ganglios regionales
N1	1-3 ganglios regionales positivos o depósitos tumorales con ganglios negativos
N1a	1 ganglio regional positivo
N1b	2-3 ganglios regionales positivos
N1c	Ningún ganglio regional positivo, pero existen depósitos tumorales en la subserosa o en el mesenterio
N2	≥4 ganglios regionales positivos

M	Criterio M
M0	Sin evidencia de metástasis
M1	Metástasis en uno o más sitios / órganos / peritoneo
M1a	Mucina acelular intraperitoneal, sin identificar células tumorales en los depósitos mucinosos peritoneales
M1b	Solo metástasis intraperitoneales, incluyendo depósitos peritoneales de mucina con células tumorales
M1c	Metástasis en otros lugares diferentes al peritoneo

Respecto a la clasificación histopatológica de las neoplasias del apéndice en los últimos años se ha realizado un esfuerzo para unificar la terminología, pues hasta hace poco existían hasta seis clasificaciones diferentes. En algunos casos, una clasificación utilizaba el término adenocarcinoma para la misma lesión que en otras clasificaciones se catalogaría como *neoplasia mucinosa de bajo grado*, *tumor mucinoso apendicular de potencial maligno incierto* o, incluso, *cistadenoma*. Con este objetivo en 2016 se publicó el consenso Delphi modificado del *Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI)* que ha sido globalmente aceptado (159).

El proceso Delphi es un método de consenso aplicable cuando existe discordancia de opiniones porque la evidencia científica es inexistente o contradictoria (160).

Tabla 6. Clasificación de las neoplasias primarias de apéndice cecal. Fuente: Carr NJ et al. (161).

Neoplasias epiteliales mucinosas	
- Pólipos serrados	Confinados a la mucosa, <i>muscularis mucosae</i> intacta.
- LAMN Low Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms	Lesiones displásicas con características citológicas de bajo grado y algunas de las siguientes: pérdida de la lámina propia y <i>muscularis mucosae</i> , fibrosis de la submucosa, sin invasión infiltrativa, crecimiento expansivo sobre la pared, disección de la pared con mucina acelular, o mucina y/o células neoplásicas fuera de la pared.
- HAMN High Grade Appendiceal Mucinous Neoplasm	Neoplasias mucinosas con características arquitectónicas de LAMN, sin invasión infiltrativa, pero con alto grado de atipia celular.
- Adenocarcinoma mucinoso Con/ sin células en anillo de sello (>50%)	Reservado para tumores mucinosos con invasión infiltrativa: tumor budding, glándulas anguladas pequeñas y/o desmoplasia. Pueden ser clasificados como bien/moderado/pobrementemente diferenciados.
Neoplasias epiteliales no-mucinosas	
- Adenoma	Similares a los adenomas tipo colorrectales. Confinados a la mucosa, <i>muscularis mucosae</i> intacta.
- Adenocarcinoma	Similares a los adenocarcinomas tipo colorrectales.
Neoplasias epiteliales con características neuroendocrinas	
- Tumor neuroendocrino	
- Carcinoma de células caliciformes	Es un tipo de adenocarcinoma que combina una diferenciación neuroendocrina y mucinosa.
Neoplasias mesenquimales	

Con respecto a las neoplasias apendiculares epiteliales mucinosas, el sistema de clasificación de la WHO 2019 introduce un esquema de clasificación de tres niveles (grado 1-3). Esto es debido a que el grado tumoral es un factor pronóstico independiente para este tipo de tumores (162).

- **Grado 1:** tumores que muestran una citología de bajo grado sin invasión infiltrativa. Los LAMNs se incluyen en este grupo.
- **Grado 2:** tumores con una citología de alto grado y crecimiento infiltrativo. Incluye HAMNs y adenocarcinomas mucinosos.
- **Grado 3:** tumores con una citología de alto grado, crecimiento infiltrativo y presencia de células en anillo de sello.

Existen dos conceptos a menudo utilizados de forma confusa y que deben definirse correctamente.

Mucocele: se refiere a la situación en la que el apéndice cecal está distendido y lleno de moco. Este término es ambiguo porque un mucocele puede estar causado por una gran variedad de procesos, tanto neoplásicos como no

neoplásicos. El término mucocoele describe una entidad clínica (radiológica o quirúrgica) pero no una entidad patológica (163). El término anatomopatológico de *mucocoele simple/ mucocoele obstructivo/ mucocoele inflamatorio / o quiste de retención* es una entidad benigna que se caracteriza por cambios degenerativos epiteliales debido a una obstrucción (por ejemplo, por un fecalito) y distensión, sin evidencia de hiperplasia mucosa ni neoplasia. Cuando el examen microscópico de todo el apéndice no revela la presencia de ninguna neoplasia puede considerarse la posibilidad de un mucocoele simple. Sin embargo, son infrecuentes, y cuando son mayores de 2 cm de diámetro es más probable que se trate de una LAMN, especialmente si no existe una causa obstructiva luminal (164).

Pseudomixoma peritoneal: se refiere al síndrome clínico caracterizado por la acumulación intraperitoneal de moco producido por una neoplasia mucinosa, que sigue un patrón de distribución tipo *redistribución completa*. Esto incluye ascitis mucinosa, implantes peritoneales y omental cake. En la mayor parte de las ocasiones deriva de una neoplasia mucinosa apendicular perforada, pero también puede ser consecuencia de neoplasias mucinosas de ovario, colon, uraco y páncreas. Típicamente muestra un crecimiento intraperitoneal lento, expansivo e indolente, sin metástasis a distancia (159). El grado histológico del PMP se clasifica generalmente de acuerdo con la histología de la enfermedad peritoneal en lugar de clasificarla en función de la del tumor primario. Esto es algo inusual en oncología y fue discutido en el consenso Delphi del PSOGI. Con un grado de acuerdo del 98% (47/48) se decidió que, en caso de discordancia entre el grado del tumor primario y las metástasis peritoneales, el grado tumoral debe clasificarse de acuerdo con el de la enfermedad peritoneal. Se resume en la siguiente *tabla*. El estadiaje de una neoplasia que origine un PMP se realiza con la clasificación TNM, y siempre se considera enfermedad metastásica, por lo tanto, estadio IV. En el consenso Delphi del PSOGI se acordó que debe considerarse metástasis tanto la diseminación peritoneal de mucina aislada (M1a) como la de células tumorales (M1b).

Tabla 7. Clasificación PSOGI del Pseudomixoma Peritoneal. Fuente: Carr NJ et al. (159).

Pseudomixoma peritoneal		Corresponde con
Mucina sin células epiteliales	Mucina acelular, en vecindad al tumor o a distancia	M1a (8 th ed AJCC)
PMP con características histológicas de bajo grado	Características cito-histológicas de bajo grado: núcleos hipercromáticos, estratificación nuclear leve, mantenimiento de la polaridad celular, actividad mitótica mínima, nucleolos mínimamente prominentes, <u>baja celularidad (< 20 %)</u> , sin invasión infiltrativa, sin células de sello, sin invasión angiolinfática, sin invasión perinuclear.	M1b, G1, bien diferenciado (8 th ed AJCC)
PMP con características histológicas de alto grado	Una o más características cito-histológicas de alto grado	M1b, G2 o G2, mod/ pobrementemente diferenciado (8 th ed AJCC)
PMP con células en anillo de sello	Presencia de células en anillo de sello	M1b, G3, pobrementemente diferenciado (8 th ed AJCC)

2.4.2 Consideraciones específicas y evidencia científica del tratamiento CRS-HIPEC

En el diagnóstico del PMP se recomienda la determinación basal de los niveles de CEA y Ca 19.9 (recomendación fuerte-positiva) así como de Ca 125 (recomendación débil-positiva) (165). La TC toraco-abdomino-pélvica con contraste es la prueba de elección en el diagnóstico, estadiaje y seguimiento. La resonancia magnética también es una alternativa, al menos equivalente a la TC, para el diagnóstico y seguimiento (166,167). El PET-TC presenta limitaciones en la evaluación de los tumores mucinosos, particularmente en las lesiones hipocelulares con abundante mucina, con un elevado porcentaje de falsos negativos (168). Se recomienda la realización de una colonoscopia total para excluir neoplasias primarias de colon (recomendación fuerte-positiva) dado el incremento en la incidencia de las neoplasias apendiculares en pacientes con CCR (169,170) y viceversa (171–173). Dado que la asociación sincrónica de PMP de origen apendicular y cáncer gástrico es particularmente rara, la gastroscopia no es esencial en el diagnóstico, siempre y cuando sea evidente en las pruebas de imagen que el origen sea el apéndice (174). La indicación de laparoscopia diagnóstica debe discutirse caso a caso y puede plantearse para evaluar la afectación del intestino delgado y mesenterio, la determinación del PCI y de la resecabilidad quirúrgica, toma de biopsia y restadiaje tras el tratamiento neoadyuvante (165,174).

¿Es necesaria la confirmación histológica del apéndice? Los pacientes con una imagen radiológica sugerente de enfermedad peritoneal diseminada no requieren una apendicectomía diagnóstica. El diagnóstico puede realizarse basado en la presentación clínica, los hallazgos de laboratorio y las imágenes radiológicas. Si el apéndice se ve claramente en las pruebas de imagen, no existen criterios radiológicos de irresecabilidad y los marcadores tumorales son normales, la guía clínica PSOGI/EURACAN 2021 recomienda directamente realizar una cirugía CRS-HIPEC. En caso de que el apéndice no se vea claramente, existan signos de irresecabilidad o los marcadores tumorales estén elevados se recomienda realizar una exploración de la cavidad abdominal (laparotomía/laparoscopia) con toma de biopsia y evaluación de la resecabilidad (165). Otra posibilidad es realizar una biopsia de aguja gruesa (BAG) radio-guiada de un implante intraabdominal. (174).

En los pacientes diagnosticados de un pseudomixoma peritoneal está indicado el tratamiento con CRS-HIPEC (165,174). El objetivo es conseguir una citorreducción CC0-1. En el pasado, el tratamiento implicaba el drenaje repetido de la ascitis mucinosa y/o el debulking mediante la extirpación del tumor primario y de la masa omental. Gough et al. (1994) publicó una serie retrospectiva de pacientes con PMP tratados mediante debulking, RT y QT, reportando una tasa de resecabilidad del 34% y una SG a los 5 y 10 años de 53% y 32% respectivamente. Idealmente requeriríamos un EC fase III para poder establecer la indicación de tratamiento CRS-HIPEC. En el caso del PMP nos encontramos con la situación de ser una enfermedad rara en la que, además, habría que comparar una opción de tratamiento paliativo con una opción potencialmente curativa, por lo que sería muy difícil realizar un estudio de este tipo. Probablemente los pacientes se muestren reacios a ser aleatorizados. Además, dada la velocidad en la progresión de la enfermedad, se necesitaría un seguimiento de unos 20 años para evaluar el mejor plan de tratamiento. El único ensayo que acumularía suficientes pacientes para la evaluación durante un tiempo razonable sería un EC multinacional con la mayoría de las instituciones participantes de EE. UU. y Europa. La indicación de CRS-HIPEC en el PMP frente a la cirugía paliativa debulking se basa en los resultados favorables de la estrategia CRS-HIPEC en la enfermedad peritoneal metastásica para otros orígenes (145,146) y en los resultados claramente favorables de series retrospectivas de pacientes con PMP intervenidos. Por ejemplo, Chua et al. publicaron en

2012 un estudio retrospectivo del registro multi-institucional del PSOGI con 2298 pacientes con PMP de origen apendicular intervenidos en 16 centros especializados mediante CRS-HIPEC. Reportaron una mediana de SG de 196 meses (16.3 años) y de SLE de 98 meses (8.2 años), con una SG a los 5 y 10 años del 74% y 63% respectivamente (175). Ansari et al., en un estudio similar al anterior, reportaron los resultados de su serie de 1000 pacientes diagnosticados de PMP de origen apendicular sometidos a tratamiento CRS-HIPEC, reportando una tasa de CC0 del 73.8% y una mediana de SG de 89.6 meses (subgrupo CC0), con una SG a los 5 y 10 años del 87.4% y 70.3% respectivamente (subgrupo CC0). Actualmente, diversas guías clínicas como la PSOGI/EURACAN, el Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies y la French Intergroup Clinical Practice Guidelines consideran el tratamiento CRS-HIPEC como el standard de tratamiento (165,174,176).

Por último, queda determinar cuál es el beneficio que aporta la HIPEC en la estrategia CRS-HIPEC. No disponemos de ECR fase III que permitan tomar una recomendación clara, dado que se enfrenta a la misma problemática de la comparativa entre *debulking* vs CRS-HIPEC (enfermedad rara, velocidad de progresión lenta). Kusamura et al. publicaron en 2021 un estudio *propensity score* de una cohorte del registro del PSOGI con 1924 pacientes diagnosticados de PMP de origen apendicular tratados mediante CRS con o sin HIPEC (177). Los grupos se balancearon acorde con el grado de citorreducción alcanzado y con el grado histológico. La HIPEC no se asoció con un aumento de la morbilidad, excepto cuando se utilizó mitomicina C, con un aumento de la probabilidad de morbilidad de 1.99 (IC 95% 1.25-3.19; $p=0.004$). La HIPEC se asoció significativamente con una mejor SG en todos los subconjuntos estudiados (tanto para alto como para bajo grado histológico, CC0/1 o CC2/3) (HR 0.60-0.68; IC 95%; en ninguno cruzó la barrera de 1.00) y la SG a 5 años fue del 57.8% para el grupo CRS-HIPEC y 46.2% para el grupo CRS (HR 0.65; IC 95%, 0.50-0.83, $p<0.001$). Esta ventaja de supervivencia se encontró en los regímenes de HIPEC con oxaliplatino + 5Fu (HR 0.42; IC 95% 0.19-0.93, $p=0.03$) y cisplatino + mitomicina (HR 0.57; IC 95% 0.42-0.78, $p=0.001$). No se observó una ventaja de supervivencia para los regímenes basados solamente en mitomicina ni en otras combinaciones de oxaliplatino. El tipo de QT utilizada en la HIPEC no está clara y la elección del fármaco ha sido tradicionalmente una inferencia del tratamiento QT sistémico. La guía PSOGI/EURACAN recomienda, con un grado de recomendación débilmente positivo y una evidencia moderada, utilizar oxaliplatino en lugar de mitomicina C (178). El consenso de Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies propone 4 regímenes diferentes: mitomicina en monoterapia (dos regímenes con diferente posología), mitomicina C + doxorrubicina y oxaliplatino en monoterapia (176). Sin embargo, aunque son estudios actuales, son anteriores al trabajo publicado por Kusamura (marzo de 2022) y probablemente habría que considerar las dos combinaciones que fueron realmente ventajosas en su estudio: oxaliplatino + fluorouracilo-leucovorina y cisplatino + mitomicina.

3 MORBILIDAD DEL PROCEDIMIENTO CRS-HIPEC

3.1 *Complicaciones asociadas al procedimiento CRS-HIPEC*

La CRS-HIPEC es un procedimiento quirúrgico de elevada complejidad. Habitualmente requiere el abordaje de todas o varias regiones del abdomen y combina procedimientos parciales y/o totales de peritonectomía con resecciones multiviscerales. La HIPEC confiere un aumento del tiempo quirúrgico, un aumento de la temperatura corporal durante su administración y un aumento de la toxicidad relacionada con el fármaco administrado. El tiempo operatorio de la CRS-HIPEC es habitualmente largo produciéndose una elevada pérdida de fluidos. Todo esto confiere al procedimiento una potencial elevada morbilidad postoperatoria.

Chua et al. publicaron en 2009 una revisión sistemática sobre la morbilidad y mortalidad del procedimiento CRS-HIPEC (1). Incluyeron 23 trabajos publicados entre 2003 y 2008, todos ellos con una $n > 15$ y con diferentes orígenes de tumor primario. No se incluyó ningún ECR y la mayor parte de los estudios fueron observacionales o estudios casos-control no randomizados. La mortalidad varió de un 0 a un 17%, pero cuando se seleccionaron solo los estudios de hospitales terciarios con alto volumen la mortalidad varió de un 0.9% a 5.8%. La causas más frecuentes de muerte fueron la sepsis y el fallo multiorgánico como resultado de complicaciones postquirúrgicas. La tasa de complicaciones mayores CD III-IV varió de 0 a 52%, pasando a 12-52% en los hospitales terciarios de alto volumen. Las complicaciones postoperatorias más frecuentes - incluyendo las relacionadas con el procedimiento quirúrgico y con la HIPEC- fueron el íleo paralítico (0-86%), absceso (0-37%), toxicidad hematológica (0-28%), fístula (0-23%), sepsis (0-14%), perforación (0-10%), fuga anastomótica (0-9%), tromboembolismo pulmonar (0-9%) e insuficiencia renal (0-7%). Los autores de este estudio subrayaron la importancia de diferenciar los resultados de morbi-mortalidad de los hospitales terciarios de alto volumen frente a los hospitales más pequeños, pues existió una relación inversa entre el volumen del hospital y la mortalidad quirúrgica, lo cual está bien documentada en otros estudios de población a gran escala (179,180). Otros estudios también han relacionado la centralización del procedimiento en hospitales terciarios con un alto volumen de casos y presencia de equipos multidisciplinares con una menor morbilidad postoperatoria (1,181–183). Finalmente, equipararon los resultados de morbi-mortalidad con los de otros procedimientos quirúrgicos gastrointestinales mayores como el procedimiento de Whipple (mortalidad del 3.8% - 6.5% según las series) o la esofagectomía (mortalidad del 4% al 7.8% según las series) (180).

Otros trabajos posteriores han analizado también la morbi-mortalidad del procedimiento CRS-HIPEC. Levine et al. publicaron en 2014 un estudio retrospectivo que incluyó 1000 pacientes intervenidos de CRS-HIPEC (184). Reportaron una mediana de hospitalización de 8 días, una morbilidad del 42% y una mortalidad postoperatoria (definida como 30 días tras el procedimiento) del 3.8%. Las complicaciones más frecuentes fueron: infección de herida quirúrgica, toxicidad hematológica, sepsis, fallo respiratorio, fuga anastomótica, neumonía y fístula enterocutánea. Los pacientes que presentaron alguna complicación tuvieron peor supervivencia que los que no las tuvieron ($p < 0.001$). Simkens et al. publicaron en 2015 un estudio retrospectivo de la morbilidad asociada a la CRS-HIPEC en pacientes con MP de CCR ($n = 133$) (185). Reportaron los resultados según la clasificación Serious Adverse Events (SAEs), en la que un $SAE \geq 3$ indica una complicación que requiere

alguna intervención, ya sea radiológica o quirúrgica. Con una media de PCI de 8.6 ± 5 y una tasa de CC1 del 96%, reportaron un 24.8% de eventos adversos serios (SAE ≥ 3), una tasa de reintervención del 14.3% y una mortalidad postoperatoria (30 días o durante su hospitalización) del 0.8%. Similar al trabajo de Levine, hubo más pacientes con complicaciones postoperatorias que requirieron algún tipo de intervención (SAE ≥ 3) en el grupo con recurrencia temprana (37% vs 18%; $p=0.02$).

Conviene considerar también la tasa de morbi-mortalidad reportada por los ECR que han estudiado la estrategia CRS-HIPEC. En este contexto, los ECR difieren de las series retrospectivas en que los datos se recogen de forma prospectiva y en que se tiene que informar de cada evento adverso del tratamiento al investigador conforme acontece. Así, aunque la morbi-mortalidad de los ECR en CRS-HIPEC no ha sido el objetivo principal de los estudios (habitualmente ha sido la SLE o la SG) sí cuentan con una recogida de datos más fidedigna. En contra, los ECR habitualmente tienen unos criterios de selección más estrictos, lo que disminuye la validez externa cuando queremos equiparar los resultados a los de la población general. Entre los ECR más importantes en el ovario, OVHIPEC reportó una tasa de efectos adversos grado III-IV en un 25-27% de la población, donde los más frecuentes fueron el dolor abdominal, la infección y el íleo paralítico (81). El ECR de Lim et al. publicó una tasa de eventos adversos graves grado III-IV en el 87.0 - 93.5% de la población, siendo los más frecuentes los trastornos electrolíticos, la neutropenia, la infección y la anemia (83). No reportaron eventos adversos durante la administración de la HIPEC. En el origen CCR, las complicaciones graves más importantes asociadas al tratamiento CRS-HIPEC en el ECR de Verwaal et al. fueron la fuga intestinal y la sepsis de origen abdominal (146). El ECR PRODIGE7 mostró una tasa de eventos graves III-IV en el 42% de los pacientes sometidos a CRS-HIPEC (152). Las complicaciones intraabdominales más frecuentes fueron la fístula intestinal (11%) y el absceso (5%). No hubo diferencias de complicaciones entre los grupos CRS y CRS-HIPEC en los primeros 30 días, aunque sí hubo un aumento de las complicaciones en el periodo de 31-60 días para el grupo CRS-HIPEC. En el origen gástrico, el ECR de Yang et al. reportó una tasa de eventos adversos graves en el 14.7% de los pacientes sometidos a CRS-HIPEC (136). Los eventos adversos graves más frecuentes fueron la infección de herida y la sepsis, el fallo respiratorio, la hemorragia digestiva, la mielosupresión y la obstrucción intestinal.

A nivel nacional, el GECOP publicó en 2023 los resultados del registro español de pacientes intervenidos mediante CRS-HIPEC entre 2001 y 2021. En total, se analizaron 3980 pacientes provenientes de 36 centros hospitalarios del país. La tasa de complicaciones graves CD III-IV fue del 17.7% de los procedimientos quirúrgicos, y la tasa de mortalidad del 2.1%. La estancia mediana del procedimiento fue de 11 días.

Por otra última, Foster et al. compararon la morbi-mortalidad de la CRS-HIPEC con otros procedimientos quirúrgicos abdominales mayores en el estudio con mayor *n* publicado hasta ahora (186). Incluyeron 34.114 pacientes de la base de datos de la *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Project* (NSQIP) intervenidos de CRS/HIPEC ($n=1.882$), hepatectomía derecha ($n=5.099$), hepatectomía trisegmentaria ($n=2.445$), pancreato-duodenectomía ($n=16.773$) y esofagectomía ($n=7.934$), entre 2005 y 2015. Se analizaron seis variables: IHQ superficial, IHQ profunda, infección de órgano-espacio, estancia media, tasa de reingreso y mortalidad a los 30 días. Los resultados se resumen en la siguiente *tabla*. El procedimiento CRS-HIPEC no presentó mayor morbi-mortalidad que los otros, presentando la segunda menor tasa de infección superficial y profunda de herida quirúrgica (5.4% y 1.7% respectivamente), la menor tasa de infección de órgano-espacio (7.2%) y la menor tasa de mortalidad (1.1%). Concluyeron que la CRS-HIPEC es un

procedimiento seguro con un riesgo de morbilidad similar a otros procedimientos quirúrgicos oncológicos abdominales mayores.

Tabla 8. Tasa de complicaciones de la CRS-HIPEC frente a otros procedimientos. Adaptación de la tabla 2 del trabajo de Foster et al. (186).

Procedimiento	Reingreso	IHQ superficial	IHQ profunda	Infección de órgano espacio	Mortalidad	Estancia media
CRS-HIPEC	6.8% (5.6-8.0)	5.4% (4.4-6.4)	1.7% (1.1-2.3)	7.2% (6.0-8.4)	1.1% (0.6-1.6)	8 (5-11)
Hepatectomía derecha	5.4% (4.8-5.2)	4.6% (4.0 – 5.2)	1.5% (1.2-1.8)	9.0% (8.2-9.8)	2.9% (2.4-3.4)	7 (5-9)
Hepatectomía trisegmentaria	6.8 (5.8-7.8)	6.6% (5.6-7.6)	1.9% (1.4-2.4)	12.4 % (11.1-13.7)	3.9% (3.1-4.7)	7 (6-11)
Whipple	6.8 (6.4-7.2)	9.7% (9.3-10.1)	2.7% (2.5-2.9)	12.9% (12.4-13.4)	2.5% (2.3-2.7)	10 (7-15)
Esofaguetomía	14.4 (13.6-15.2)	7.2% (6.6-7.8)	2.3% (2.0-2.6)	7.6% (7.0-8.2)	3.0% (2.6-3.4)	10 (8-16)

% (95% IC, %)

3.2 La importancia de la correcta selección de pacientes

Como hemos visto, el procedimiento CRS-HIPEC es un procedimiento quirúrgico abdominal mayor con una morbi-mortalidad importante. Aunque los trabajos previos demuestran que la morbi-mortalidad es similar a la de otros procedimientos onco-quirúrgicos abdominales mayores (184) es esencial minimizar el riesgo mediante una adecuada selección de los pacientes y mediante la derivación a unidades especializadas en el tratamiento de esta enfermedad. Desde el inicio, P.H. Sugarbaker consideró la selección de pacientes como uno de los tres pilares básicos para el adecuado manejo de la carcinomatosis peritoneal, junto a la cirugía radical con procedimientos de peritonectomía -para conseguir una citorreducción completa- y a la administración quimioterapia intraperitoneal (187). La selección de los pacientes es fundamental para poder ofrecer una estrategia de tratamiento agresiva a aquellos que realmente se vayan a beneficiar de ella.

Para realizar una adecuada selección de los pacientes es esencial conocer cuáles son los factores de riesgo asociados a las complicaciones del procedimiento. Baratti et al. publicaron en 2012 un estudio de la morbilidad de los pacientes intervenidos de CRS-HIPEC en un hospital terciario (188). Incluyeron 426 pacientes con enfermedad maligna peritoneal con diferentes orígenes primarios, con una edad de menos de 75 años, estado basal ≤ 2 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (*se adjunta la clasificación ECOG en el anexo 1*) y sin comorbilidades significativas. La tasa de mortalidad (CD V) fue del 2.6% (11/426), siendo la causa de muerte más frecuente la sepsis y el fallo multiorgánico (n=9) -debido a complicaciones intestinales y a abscesos intraabdominales-, seguido de infarto de miocardio (n=1) y fallo respiratorio (n=1). La tasa de morbilidad grave (CD III-V) fue del 28.2% (120/426). Las complicaciones graves más frecuentes fueron intestinales (dehiscencia anastomótica y perforación intestinal; 10.3%), toxicidad hematológica (5.9%), toxicidad renal

(5.4%), complicaciones respiratorias (3.5%) y hemorragia (3.3%). Estudiaron los factores de riesgos asociados a la morbilidad grave CD III-V e identificaron cuatro predictores independientes de morbilidad en el análisis multivariante: ECOG >0 (p=0.017), PCI (p=0.044), número de resecciones intestinales (p=0.004) y dosis de cisplatino >240mg (p=0.0019). Respecto a los predictores de morbilidad relacionados con el paciente, llama la atención la influencia del ECOG>0 pero no de la edad avanzada. Respecto a los predictores relacionados con la técnica quirúrgica llama la atención que se relacionó el número de resecciones intestinales, pero no con la extensión (mayor o menor) de los procedimientos de peritonectomía. La combinación de un ECOG>0, PCI>30 y >5 resecciones viscerales fue el que mejor se correlacionó con el riesgo de morbilidad. Los pacientes con >2 factores de riesgo tuvieron una morbi-mortalidad del 65.7% y 16.6% respectivamente, y los que tuvieron los 3 factores de riesgo una morbi-mortalidad del 100% y del 22.2%.

Glehen et al. publicaron un estudio multiinstitucional que incluyó 1290 pacientes intervenidos de CRS-HIPEC. Reportaron una tasa de complicaciones graves CD III-IV en el 33.6% de los pacientes. El análisis de regresión logística múltiple de los factores que aumentaron significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad postoperatoria reveló tres factores importantes: un mayor riesgo de muerte o complicaciones postoperatorias con el aumento de la edad (p=0,02), la extensión de la carcinomatosis evaluada mediante el PCI (p<0,0001) y la institución donde se realizó el tratamiento (p <0,001) (189).

Houlzé-Laroye et al. publicaron en 2021 un análisis de la mortalidad de la CRS-HIPEC a partir del registro multicéntrico BIG-RENAPE (2009-2018) mediante un estudio retrospectivo caso-raíz (190). De los 5562 pacientes intervenidos se analizaron las 101 (1.8%) muertes postoperatorias. El 53% (54) se clasificaron por el panel de expertos como prevenibles (definida como aquella situación en la que se identificó una causa raíz que contribuyó a aumentar el riesgo de muerte). En el análisis del subgrupo de muerte prevenible se categorizó como selección inadecuada a 9 pacientes con una edad de 75±4.2 años. Otras causas de selección inadecuada se consideraron cuando presentaron ASA≥III (n=13), ECOG≥2 (n=3), comorbilidad (enfermedad cardiovascular, cirrosis, enfermedad pulmonar, embolismo pulmonar) y antecedentes quirúrgicos con varias CRS previas (n=3).

Jiang et al. publicaron en 2020 un nomograma predictivo de complicaciones postoperatorias tras CRS por cáncer de ovario epitelial (191). Realizaron un estudio multicéntrico a partir de una cohorte de 585 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario IIIc-IV sometidas a cirugía de intervalo mediante CRS sin HIPEC. Los resultados de la serie fueron similares a los de otros estudios previamente publicados, con un 6.10% de mortalidad (90 días) y 28.87% (123) de morbilidad total, presentando un 6.10% morbilidad severa (definida según la clasificación modificada Accordion). Los factores más fuertemente asociados con la morbilidad grave fueron el Índice Modificado de Fragilidad (mFI) (OR 2.18), el estadio FIGO (OR 3.22) y el Surgical Complexity Score (SCS) (OR 1.23).

Por último, Carboni et al. publicaron en 2022 un estudio multicéntrico de morbi-mortalidad del procedimiento CRS-HIPEC (192). Se realizó un análisis retrospectivo de 2576 pacientes intervenidos en 9 centros italianos por enfermedad peritoneal maligna con diferentes orígenes primarios. Se reportó una morbilidad global del 34% (876) y una mortalidad a los 90 días del 1.51% (39). La causa más frecuente de mortalidad fue el fallo respiratorio y el sangrado. De los 876 pacientes con morbilidad postoperatoria, el 29.7% (260) fueron CD III, 30.9% (271) CD IV y 4.8% (42) CD V. Las variables que se asociaron de forma independiente con complicaciones postoperatorias en el análisis multivariante fueron el tipo de perfusión de HIPEC (semiabierta vs abierta; OR 0.673; 0.532-0.851;

$p=0.001$), el número de resecciones intestinales, el IMC, la apendicectomía (OR 1.422; 1.126-1.796; $P=0.003$) y la resección colorrectal (OR 1.526; 1.224-1.902; $p<0.001$). Las variables que se asociaron con la mortalidad postoperatoria (CD V) de forma independiente en el análisis multivariante fueron el número de resecciones 1.210 (1.091-1.361; $p<0.0001$) y la edad 1.089 (1.047-1.132, $p<0.0001$) (se incluyeron pacientes con una mediana de edad 58 años y un rango de 26-78 años).

Como vemos, los análisis multivariantes de los estudios de morbi-mortalidad y los nomogramas de predicción de complicaciones aportan una importante información sobre las características de deben tener los pacientes que se someten a un procedimiento CRS-HIPEC. De forma esquemática, la decisión para ofrecer esta estrategia de tratamiento se basa en elementos que dependen de la propia enfermedad y de elementos que depende de las características basales de los pacientes.

Los elementos que depende de la enfermedad incluyen la extensión -determinada por el PCI-, la posibilidad de conseguir una citorreducción CC0-1, la extensión de la resección y el control de la enfermedad sistémica. El PCI se asoció con un aumento de la morbi-mortalidad en diferentes estudios, como los de Baratti y Glehen (188,189). Como se describió previamente, el PCI es un elemento fundamental en la selección de pacientes con MP de origen digestivo, estando establecido un límite de 20/39 para el origen CCR (92) y de 12/39 para el origen gástrico (42,137), pero, sin embargo, no se considera un criterio de exclusión en el origen ovárico ni en el PMP de diferentes orígenes. Para estos últimos, al igual que para el CCR y el gástrico, otro de los criterios de selección importantes es la estimación de conseguir alcanzar una citorreducción CC0-CC1. Por último, la extensión de la resección se asocia con un aumento de la morbi-mortalidad, por lo que la estimación de la necesidad de una resección multivisceral debe valorarse previo al procedimiento. Por ejemplo, el número de resecciones intestinales se relacionó con una mayor morbi-mortalidad en los estudios de Baratti y de Carboni (188,192).

Entre los elementos que dependen del paciente se incluye el estado general determinado por el ECOG, las comorbilidades, la edad y la fragilidad. El ECOG se utiliza habitualmente en la selección de los pacientes candidatos a una cirugía mayor. Por norma general, se considera contraindicado el procedimiento CRS-HIPEC cuando la puntuación ECOG es mayor de 2 (189,193). El ECOG >0 se asoció con un aumento de las complicaciones postoperatorias en el estudio de Baratti (188). La presencia de comorbilidades, definida por padecer dos o más enfermedades concomitantes, debe individualizarse en cada caso, pues el riesgo asociado puede ser inasumible. En general, se considera un criterio de exclusión la presencia de comorbilidades mayores como insuficiencia renal, cardíaca, hepática, respiratoria grave y diabetes no controlada (189,193). La edad es un criterio de selección de los pacientes que es controvertido y que es el objeto de estudio de este trabajo. En diferentes trabajos la edad se relacionó con un aumento de las complicaciones postoperatorias, como en los de Glehen, Houzél-Laroye y Carboni (189,190,192), y, sin embargo, en otros no, como en los de Baratti y Jiang (192,194). Clásicamente se propuso un límite arbitrario de 70 años como contraindicación para el procedimiento CRS-HIPEC (193). Incluso, para el origen gástrico Glehen et al. proponen la selección pacientes con un PCI de menos de 12, adecuado estado general y una edad de menos de 60 años (137). En la actualidad se han publicado diferentes estudios que muestran que la edad podría no ser considerado un criterio de exclusión en la selección de pacientes para cirugías mayores oncológicas y otros, más específicamente, para la cirugía de la carcinomatosis peritoneal. La influencia de la edad avanzada y el envejecimiento en la morbilidad del procedimiento CRS-HIPEC se describe en el siguiente capítulo.

4 INFLUENCIA DEL ENVEJECIMIENTO EN LA MORBILIDAD DEL PROCEDIMIENTO

4.1 Influencia de la edad avanzada en la morbilidad postoperatoria

El proceso de envejecimiento tiene consecuencias en personas sanas y en pacientes enfermos, y se ha relacionado en la literatura con un aumento de las complicaciones postoperatorias (192,195). En personas sanas, el fenómeno del envejecimiento asociado a la edad se caracteriza por una disminución de la reserva fisiológica del organismo. Esto puede tener un impacto significativo en la tolerancia de los regímenes terapéuticos antineoplásicos, así como de los procedimientos quirúrgicos a los que se someten. En el proceso de envejecimiento normal suceden múltiples cambios en el organismo. A nivel renal, se produce una disminución en el flujo sanguíneo con la consecuente reducción de la tasa de filtración glomerular, lo que influye en la eliminación de agentes citotóxicos -como el cisplatino-, pero también en la eliminación de fármacos anestésicos utilizados durante la intervención quirúrgica y de antibióticos utilizados, en ocasiones, en el postoperatorio (196,197). El envejecimiento normal se asocia con una reducción de los glomérulos funcionales de casi el 50%, como se evidenció en un estudio que comparó los riñones de donantes de 18 a 29 años con aquellos de 70 a 75 años (198). El aclaramiento de creatinina disminuye con la edad, aunque existe una amplia variabilidad en la disminución observada en estudios longitudinales de adultos mayores sanos (199). Paralelamente, el envejecimiento conlleva una depleción en la secreción de enzimas gástricas y una disminución en el flujo sanguíneo esplácnico, lo cual pueden influir en la absorción gastrointestinal de agentes farmacológicos de administración oral. A nivel hepático se produce una disminución de entre un 20-40% de la masa del órgano, sumado a que la perfusión hepática y el flujo sanguíneo disminuyen en hasta un 50 % (200). Los hígados de mayor edad tienen más macrohepatocitos y mayor poliploidía (201). Es verdad que, aunque muchas funciones hepáticas disminuyen (disminución de la desmetilación de eritromicina, eliminación de galactosa o disminución de la eliminación de fármacos), las pruebas de función hepática estándar -transaminasas, fosfatasa alcalina- se ven mínimamente afectadas por la edad (202,203). Por ejemplo, aunque el hígado de mayor edad es menos tolerante a la isquemia, utilizando los criterios adecuados para la selección en los donantes de órganos, los hígados de personas mayores de 80 años pueden tener excelentes resultados después del trasplante (204). Un hecho que se ha demostrado es la disminución de la cantidad del citocromo p450. Un estudio determinó una disminución del 32% de la cantidad de p450 en individuos mayores de 70 años frente a un grupo de 20 a 29 años (205). Esto puede explicar el hallazgo de que el aclaramiento metabólico de muchos fármacos desciende de un 20 a un 40 % en las personas mayores (206). A nivel cardiovascular se producen multitud de cambios, como la disminución de la frecuencia cardíaca máxima en respuesta a factores estresantes (207), la calcificación del anillo mitral o la pérdida sustancial de células en el nódulo sinoauricular (207,208). El resto de los órganos y sistemas también experimentan cambios relacionados con una disminución de sus funciones como consecuencia del envejecimiento, como en el sistema respiratorio (209,210), genitourinario (211,212), hematopoyético (213), inmunológico (214) y sistema nervioso central (215,216).

En pacientes enfermos, la edad avanzada se asocia con un aumento del riesgo de cáncer y con un peor pronóstico en la enfermedad. La mayoría de los diagnósticos y de las muertes relacionadas con el cáncer ocurren en personas ancianas. Por ejemplo, se estima que en el año 2030 el 70% de todos los diagnósticos de cáncer se produzcan en personas mayores de 65 años (217). Se han planteado varias explicaciones sobre cómo está relacionado

biológicamente el cáncer con el envejecimiento. Estas incluyen la exposición prolongada a sustancias carcinogénicas, una mayor inestabilidad en el ADN que aumenta el riesgo de mutaciones, el acortamiento de los telómeros, la desregulación del sistema inmunológico y una mayor vulnerabilidad al estrés oxidativo. Aunque estas explicaciones parecen lógicas, no proporcionan una razón definitiva de por qué algunas personas mayores son más propensas a desarrollar cáncer que otras (218). Además, la edad cronológica avanzada se ha relacionado en la literatura con un peor pronóstico en los pacientes con cáncer (219–221). Las causas no están completamente claras. Podría estar relacionado con los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, aunque también podría actuar como un factor de confusión, dado que la edad avanzada se relaciona también con la presencia de otras enfermedades (222), se relaciona también con un estado más avanzado en el momento del diagnóstico - por enmascaramiento de los síntomas o por pasar desapercibidos (223)- o, incluso, podría estar relacionada con una menor oferta de tratamientos por considerarse demasiado agresivos. Algunos estudios demuestran que, por sí misma, es un factor de peor pronóstico. Por ejemplo, el estudio de Pectasides et al. fue un estudio de cohortes retrospectivo que utilizó la base del *Hellenic Cooperative Oncology Group* (n=1748 pacientes) y estudió el impacto de la edad en la supervivencia de las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario tratadas con cirugía primaria y QT adyuvante (220). En el análisis multivariante, la edad avanzada fue un factor independiente de peor supervivencia, casi tres veces peor que en el grupo de pacientes jóvenes (HR 2.87, IC 1.49-5.52, p=0.002).

Como hemos visto previamente, en el estudio multicéntrico de morbi-mortalidad realizado por Carboni et al. (2022) la edad se asoció de forma independiente con la mortalidad postoperatoria (CD V) (192). Otros trabajos han tratado de determinar la influencia de la edad avanzada en los resultados de morbilidad y de supervivencia de los pacientes con enfermedad maligna peritoneal tratados mediante CRS±HIPEC. Por ejemplo, Tabrizian et al. publicaron en 2013 un estudio retrospectivo con los resultados de 170 pacientes intervenidos de CRS-HIPEC por carcinomatosis peritoneal con diferentes orígenes primarios (224). Se dividió la muestra en dos grupos: menores de 65 años y mayores de 65 años. El grupo de >65 años presentó un número mayor de comorbilidades como HTA (p<0.001), EPOC (p<0.014) y enfermedad cardiovascular (p<0.001), pero no difirió en el ASA (p=0.06) ni en el ECOG (p=0.108). Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos para las variables intraoperatorias como el PCI, CC0-1, número de órganos resecados, número de anastomosis ni tipo de quimioterápico utilizado. La estancia media fue de 11.7 y 12.6 días respectivamente. Los resultados de morbi-mortalidad no difirieron entre los grupos. La tasa de CD=0 fue del 48% y 32.2% (p=0.115) respectivamente y la tasa CD III-IV fue del 22.8% y 19.4%. Cuando se estratificó el tipo de complicaciones III-IV no hubo diferencias en la tasa de infección superficial de HQ, infección de órgano-espacio, fístula, TEP, fallo respiratorio ni sangrado. La mortalidad fue el 5.9% y 11.4% para los grupos de <65 y >65 años, sin diferencias estadísticamente significativas (p=0.272). Los autores concluyeron que la CRS-HIPEC es un procedimiento con resultados similares en la población anciana cuando se realiza una adecuada selección de los pacientes.

Macri et al. analizaron la morbilidad de los pacientes de más de 65 años intervenidos de CRS-HIPEC (225). Los criterios de selección fueron heterogéneos (incluyeron MP de cualquier origen, pero también cánceres gástricos T3-T4 con citología positiva) y no se detalló la selección de pacientes en cuanto a las comorbilidades. Todos los pacientes tuvieron un ECOG <2. Los pacientes de >65 años (rango 66-77) tuvieron, en comparación con el grupo <65 años, mayor tasa de morbilidad (27.3% vs 21.1%; p=0.698) y de mortalidad (18.2% vs 5.3%; p=0.256), aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Otros estudios han tratado de responder a estas preguntas. A menudo, con diferencias en el punto de corte para establecer la definición de anciano, a veces centrados en MP de un único tipo de tumor primario y otras centradas en las MP de cualquier origen tumoral, con resultados contradictorios en algunas de las series (182,226,227).

4.2 Definición de la edad avanzada en la literatura científica

Para la definición del término de edad avanzada no existe un criterio específico en la actualidad. Como se puede esperar, el concepto de edad avanzada puede variar acorde a la esperanza de vida de una población en un lugar y en un momento determinado. Por ejemplo, la esperanza de vida al nacer en España en 2021 fue de 85.8 años para las mujeres y de 80.2 años para los hombres. Sin embargo, la esperanza de vida al nacer en 1961 en el mismo país fue de 69,85 años (228,229). De la misma forma, en 2023, la esperanza de vida al nacer en Bolivia ha sido de 68.78 años (230). Parece evidente que cada población definirá lo que significa para ellos la edad avanzada de una forma diferente. En la literatura científica el límite no está claro y también ha evolucionado a lo largo del tiempo. Para situar un límite arbitrario en la definición cronológica del anciano nos hemos basado en la literatura existente. El estudio de Angelis et al. fue un metaanálisis publicado en 2020 que estudió las posibilidades terapéuticas, tanto quirúrgicas como regionales, en el manejo del CCR metastásico en los pacientes ancianos (231). De los 29 trabajos incluidos en el estudio la mayor parte (55%) consideraron los 70 años como el punto de corte (232–243), seis estudios los definieron como mayores de 75 años (244–252) y otros consideraron más de 65 años o, incluso, diferentes categorías de edades avanzadas. Por otra parte, el trabajo de Fu et al. -que utilizó BIG DATA proveniente de la base del *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* (n=76.858 pacientes)- tuvo el objetivo de definir un punto de corte a partir del cual se pudiera considerar que el diagnóstico de CCR se había hecho en un paciente anciano. Fu determinó que el límite de los 70 años se asocia con una peor supervivencia cáncer-específica en comparación con el grupo de jóvenes (HR 1.51, IC 1.45-1.57, p<0.001) (253). Basándonos en los estudios de Angelis et al. y de Fu et al. se definió al paciente anciano como aquel mayor de 70 años, por ser el punto de corte más predominante en la literatura de nuestro campo. Con el propósito de lograr una mayor claridad, se ha unificado la terminología utilizando los términos pacientes ancianos y pacientes no-ancianos. Sin embargo, en otras ocasiones nos hemos referido al grupo de pacientes ancianos como pacientes mayores, pacientes seniles o pacientes de edad avanzada. También se ha hecho referencia en este trabajo al grupo de pacientes no-ancianos como pacientes jóvenes para simplificar la lectura.

4.3 Influencia de la fragilidad en la morbilidad postoperatoria

Existe una tendencia actual a considerar la fragilidad como un mejor predictor de los resultados postoperatorios en los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos complejos. La fragilidad es una situación clínica caracterizada por la disminución en el funcionamiento de múltiples sistemas fisiológicos, que conduce a una mayor vulnerabilidad a los factores estresantes, tanto endógenos como exógenos (254–257). El concepto de fragilidad es moderno y en la actualidad se encuentra en transformación, pero existen tres

características básicas que se han mantenido constantes en el concepto de fragilidad en las últimas décadas. En primer lugar, la fragilidad es multidimensional, dado que influyen factores físicos y psicosociales en su desarrollo. En segundo lugar, la edad avanzada no es sinónimo de fragilidad. Aunque la prevalencia de la fragilidad aumenta con la edad, la fragilidad es la consecuencia extrema del proceso de envejecimiento normal. Así, un paciente anciano puede no ser frágil, y de la misma forma, un paciente puede ser frágil sin ser anciano, aunque habitualmente se presenta en la edad avanzada. Por último, la fragilidad es una situación dinámica, de manera que un individuo puede fluctuar entre diferentes fenotipos: sin fragilidad, pre-frágil, frágil. Sin embargo, no existe actualmente un consenso exacto sobre su definición ni sobre sus criterios y no se encuentra designado en el CIE-10.

La fragilidad se asocia con la edad avanzada y con las comorbilidades. Diferentes estudios longitudinales reportan que los niveles de fragilidad se incrementan con el envejecimiento ((255,258–260). Por ejemplo, el estudio longitudinal de Silva et al. estimaron que, en su población de estudio de mayores de 65 años, por cada año adicional de vida se incrementaba una media de 0.8% la puntuación de fragilidad (261). La relación con la comorbilidad también está demostrada. A pesar de ser dos conceptos diferentes, pueden fomentarse el uno al otro. La comorbilidad es un factor de riesgo para la fragilidad porque potencialmente contribuye a descompensar los mecanismos de regulación fisiológicos que subyacen en la fragilidad. El metaanálisis de Vetrano et al. sobre fragilidad y comorbilidades, con una *n* total de 78.122 participantes, mostró que la prevalencia de comorbilidades en la población frágil fue del 72% y que la prevalencia de fragilidad entre los participantes con comorbilidades fue del 16%. Además, la comorbilidad se asoció estadísticamente en el análisis combinado con la fragilidad con una OR de 2.27 (IC 1.97-2.62) (262).

En la práctica clínica diaria nos enfrentamos al tratamiento de pacientes ancianos y también de pacientes frágiles. Como hemos visto en la literatura, habitualmente coexisten. Estos pacientes constituyen una población heterogénea que suele estar infrarrepresentada en los ensayos clínicos. La evaluación de la fragilidad puede ayudar a estratificar el riesgo de los pacientes y determinar quién se podrá beneficiar más de un tratamiento o quién, por el contrario, tendrá más probabilidades de sufrir un daño por una intervención demasiado agresiva. Existen multitud de escalas de medida de la fragilidad. Unas, clasifican el grado de fragilidad según el fenotipo físico (frágil, pre-frágil y sin fragilidad), que se obtiene por el sumatorio de determinados criterios (256). Otras, determinan un índice de fragilidad basado en la acumulación de déficits relacionados con la edad (263,264). Con el objetivo acercar la investigación a la práctica clínica, también se han creado escalas más sencillas que permiten ayudar en la toma de decisiones sobre determinadas indicaciones de tratamientos. Una de las más utilizadas es el modified Frailty Index (mFI). Este índice evalúa el estado basal del paciente otorgando una puntuación de un punto a cada una de las 11 variables -entre las que no se encuentra la edad avanzada-: estatus funcional, diabetes, EPOC, insuficiencia cardíaca, infarto miocárdico previo, revascularización coronaria previa, HTA que requiere medicación, enfermedad vascular periférica, deterioro sensorial, ITU previa y enfermedad cerebrovascular con déficit.

La fragilidad se ha asociado con un aumento de las complicaciones postoperatorias. Por ejemplo, en la revisión sistemática y metaanálisis de Sandini et al. (2017) se analizaron 35 trabajos que estudiaron si la fragilidad afectaba a los resultados de morbi-mortalidad tras una cirugía mayor abdominal electiva (265). En el metaanálisis, la fragilidad se asoció un incremento significativo de la morbilidad mayor con una OR de 2.56 (IC 2.08-3.16). Además, curiosamente, tras ajustar la población según la edad, esta no fue un factor determinante de morbilidad postoperatoria ni de mortalidad. En la misma línea, Robinson et al. realizaron un

estudio de fragilidad en una población de pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía colorrectal. La fragilidad se asoció con un aumento de las complicaciones postoperatorias (21% vs 58%, $p=0.016$), con una mayor estancia hospitalaria y con una mayor tasa de reingresos (266). La tasa de pacientes frágiles dentro de la población anciana del estudio fue del 33.3% de la muestra. En un estudio más actual, Shahrestani et al. analizaron la relación de la fragilidad y las complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía de resección por metástasis hepáticas de diferentes orígenes. (267). En este caso utilizaron la escala de fragilidad *Johns Hopkins Adjusted Clinical frailty-defining diagnosis indicator*. La fragilidad se asoció con una mayor tasa de complicaciones postoperatorias (infección del tracto urinario, trombosis venosa profunda y dehiscencia de la herida, entre otras) y mayores tasas de reingreso, estancia hospitalaria y mortalidad ($p<0.005$).

Por último, algunos estudios más actuales han tratado de valorar la influencia de la fragilidad específicamente en los resultados postoperatorios tras una intervención CRS-HIPEC. Al igual que para otras indicaciones, estudios retrospectivos como los de Konstantinidis et al. (2017), Di Donato et al. (2020) y Jiang et al. (2020) estimaron que la fragilidad se asocia también con un aumento de las complicaciones postoperatorias para esta intervención (194,268,269).

CAPÍTULO III. HIPÓTESIS

Se formulan las siguientes **HIPÓTESIS DE TRABAJO**:

- *H0*: la edad avanzada confiere, por sí misma, un aumento de las complicaciones graves postoperatorias en los pacientes intervenidos de cirugía citorreductora y HIPEC por carcinomatosis peritoneal, y debería considerarse un criterio de exclusión al ofrecer un tratamiento quirúrgico en la enfermedad peritoneal de los pacientes ancianos.
- *H1*: la edad avanzada NO confiere, por sí misma, un aumento de la complicaciones graves postoperatorias en los pacientes intervenidos de cirugía citorreductora y HIPEC por carcinomatosis peritoneal, y NO debería considerarse un criterio de exclusión al ofrecer un tratamiento quirúrgico en la enfermedad peritoneal de los pacientes ancianos.

CAPÍTULO IV. **OBJETIVOS**

Para contrastar las hipótesis formuladas hemos analizado los resultados de los 296 pacientes con enfermedad maligna peritoneal intervenidos de forma consecutiva entre julio de 2016 y julio de 2022 mediante CRS-HIPEC en nuestro centro hospitalario (hospital terciario y centro de referencia para esta enfermedad en el Servicio Andaluz de Salud), marcándonos los siguientes **OBJETIVOS**:

Principal

- Analizar la influencia de la edad avanzada (≥ 70 años) en las complicaciones graves postoperatorias asociadas al procedimiento quirúrgico de CRS-HIPEC en pacientes con carcinomatosis peritoneal.

Secundarios

- Analizar la influencia de la fragilidad en las complicaciones graves postoperatorias asociadas al procedimiento quirúrgico de CRS-HIPEC en pacientes con carcinomatosis peritoneal.
- Analizar la influencia de la edad en otras variables secundarias perioperatorias de interés, como la tasa de irreseccabilidad intraoperatoria, la tasa de citorreducción completa conseguida y el grado de complejidad del procedimiento.
- Analizar las complicaciones graves asociadas al procedimiento quirúrgico de CRS-HIPEC en función del origen del tumor primario en ambos grupos de estudio.
- Analizar la influencia de la edad, de la fragilidad y de las complicaciones graves en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global de la población.

CAPÍTULO V. MATERIALES Y METODOLOGÍA

1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio de cohortes consecutivo, retrospectivo, analítico y comparativo de los pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal e intervenidos mediante cirugía citorrreductora y HIPEC en la Unidad de Cirugía Oncológica Peritoneal y Retroperitoneal del Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) (Sevilla, España). La Unidad está reconocida como *Unidad de Procedimiento de Referencia de Andalucía (URPA)* dentro del Servicio Andaluz de Salud. El HUVR está catalogado como hospital regional o de tercer nivel dentro del Sistema Sanitario Público de Andalucía y su área de influencia es Andalucía Occidental

El periodo del estudio comenzó el 01 de julio de 2016 y finalizó el 31 de julio de 2022. El periodo de seguimiento del estudio fue cerrado para su análisis estadístico el 31 de diciembre de 2022, con un seguimiento mínimo del último paciente de seis meses.

2 CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal programados para cirugía citorrreductora y HIPEC que cumplieran con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión utilizados en la práctica clínica diaria y recogidos en el protocolo de tratamiento de la unidad de trabajo.

Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de carcinomatosis peritoneal de cualquier origen primario.
- Control de la enfermedad metastásica peritoneal definido como la estabilidad/ respuesta parcial/ respuesta completa radiológica tras el tratamiento quimioterápico previo.
- Adecuada situación basal: ECOG ≤ 2 (*se adjunta la clasificación ECOG en el anexo 1*) y ASA ≤ 3 (*se adjunta la clasificación ASA en el anexo 2*).
- Firma del Consentimiento Informado para la intervención quirúrgica de CRS-HIPEC (*se adjunta el consentimiento informado en el anexo 3*).
- Grado de citorreducción tumoral alcanzado tipo CC0-CC1 (*se adjunta clasificación de citorreducción en el anexo 5*).

Criterios de exclusión

- Enfermedad extraperitoneal no controlada.
*Las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal no se consideraron un criterio de exclusión siempre y cuando no estuvieran en una situación progresión clínico-radiológica y fuera técnicamente posible resecarlas.
- Deterioro significativo de la función cardíaca, pulmonar, hepática o renal.
- Mujeres gestantes.

Todos los pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal que cumplieran con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión fueron programados para intervención quirúrgica y se sometieron a una laparotomía exploradora. Se consideraron para el estudio aquellos pacientes en los que se consiguió realizar una cirugía citorreductora con un grado de citorreducción tipo CC0-CC1.

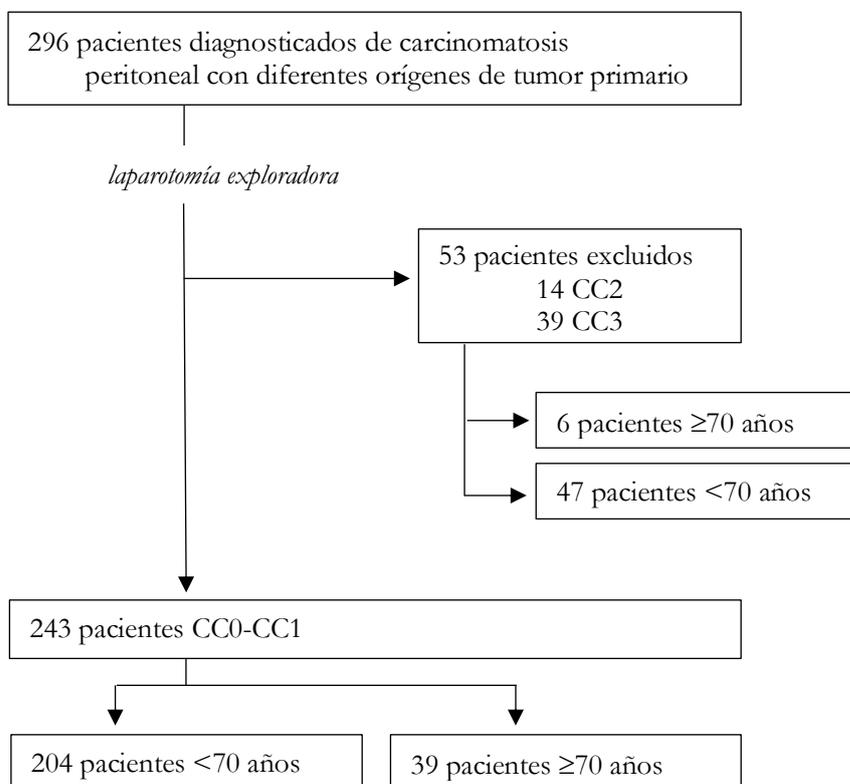


Figura 3. Población de estudio

3 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Todos los pacientes diagnosticados de carcinomatosis peritoneal propuestos para intervención quirúrgica se presentaron en el Comité multidisciplinar de Tumores de la Unidad de Cirugía Oncológica Peritoneal y Retroperitoneal. Aquellos con una propuesta aceptada por el comité y que cumplieran con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se programaron para CRS-HIPEC y se sometieron a una laparotomía exploradora supra-infraumbilical.

La extensión de la enfermedad peritoneal se determinó según Peritoneal Cancer Index o PCI (*se adjunta clasificación del PCI en el anexo 4*). En los pacientes en los que se estimó la posibilidad técnica de conseguir una citorreducción CC0-CC1 se continuó el procedimiento quirúrgico (*se adjunta clasificación de citorreducción en el anexo 5*).

Se realizó una cirugía citorreductora con el objetivo de erradicar toda la enfermedad visible. Esto incluyó procedimientos de peritonectomía parciales o totales y resecciones uni- o multi- viscerales en caso de afectación tumoral. La política de resección peritoneal se basó en la realización de una peritonectomía completa de cada área afectada por los implantes peritoneales (en la mayor parte de las ocasiones) o de una peritonectomía parcial de un área determinada en caso de que se tratase de una afectación muy localizada. Entre los procedimientos de peritonectomía, la omentectomía mayor se realizó en todos los casos y se hizo con preservación de la arcada gastroepiploica mayor. La omentectomía menor solo se asoció en caso de afectación macroscópica tumoral. Se asociaron peritonectomías de las áreas que mostraron respuesta a la quimioterapia sistémica. Los ligamentos redondo y falciforme se resecaron de forma rutinaria. La resección visceral incluyó la resección del tumor primario acorde a los principios onco-quirúrgicos establecidos (en caso de que no se hubiera resecado previamente) y se asoció la resección de otras vísceras en caso de que se constatará infiltración tumoral por los implantes peritoneales.

La administración de QIP se realizó mediante terapia HIPEC siempre que el volumen tumoral tras la citorreducción se considerase CC0-1. Se calculó la dosis del fármaco quimioterápico basado en la superficie del área corporal. Cuando el origen primario fue digestivo se utilizó Mitomicina C 15mg/m² por cada 2l. Cuando el origen primario fue ovárico se utilizó Paclitaxel 60 mg/m² por cada 2l. Cuando el origen fue un sarcoma se utilizó doxorubicina 15mg/m² por cada 2l + cisplatino/ m² por cada 2l. Se administró la totalidad de la dosis al inicio de la terapia. Se utilizó un volumen constante de 3 litros de suero salino fisiológico y 1 litro de suero glucosado al 5% como solución transportadora. Se administró durante un tiempo de 60min. a una temperatura objetivo en el campo quirúrgico de 42°C. Se utilizó un método de administración abierto y la bomba de hipertermia de Belmont Medical Technologies®.

4 VARIABLES DEL ESTUDIO

4.1 Variable principal

- Complicaciones quirúrgicas mayores, considerándose los grados III-V de la clasificación Clavien-Dindo (270) (*se adjunta clasificación CD en el anexo 6*).

4.2 Variables secundarias

4.2.1 Variables de exposición

- *Relacionadas con la edad:* se definieron dos grupos de: <70 años y ≥70 años.
- *Relacionadas con la caracterización de la muestra:* se incluyó el peso (kg), talla (cm), IMC (kg/ [estatura en m]²), sexo (hombre/mujer), puntuación ASA (I-III).

- *Relacionadas con la fragilidad:* recogidas a través de la escala *modified Frailty Index-11* (se adjunta clasificación *mFI-11* en el anexo 7). Se definió el paciente frágil como aquel con una puntuación de dos puntos o más en la escala *mFI*.
- *Relacionadas con el diagnóstico:*
 - Origen del tumor primario: cáncer colorrectal/ apéndice/ gástrico/ ovario-peritoneal primario/ mesotelioma/ sarcomas/ otros.
 - Presentación de la enfermedad: sincrónica/ sincrónica, pero con persistencia (pacientes con una presentación sincrónica de las MP respecto al tumor primario pero que se han reintervenido por la persistencia de la enfermedad tras una cirugía primaria) / metacrónica.
- *Relacionadas con el tratamiento CRS-HIPEC:* extensión de la enfermedad (PCI 0-39), irresecabilidad (SI/NO), grado de citorreducción (CC0-3), peritonectomía extensa con más de cuatro procedimientos de peritonectomía (SI/NO), resección intestinal (SI/NO), número de anastomosis (n), ostomía (SI/NO) (incluye las ostomías realizadas durante el procedimiento quirúrgico principal), fármaco QT utilizado en caso de recibir HIPEC, tipo de herida (limpia/ limpia-contaminada/ contaminada/ sucia), fecha de ingreso (dd-mm-aaaa), fecha de la intervención quirúrgica (dd-mm-aaaa).

4.2.2 Variables de resultado

- *Relacionadas con los eventos postoperatorios*
 - Infección de herida quirúrgica (SI/NO)
 - Colección intraabdominal (SI/NO)
 - Colección intraabdominal que requiere drenaje (SI/NO)
 - Evisceración (SI/NO)
 - Fuga intestinal: definido como la salida de líquido intestinal (vertido intraabdominal/ exteriorización a través de un drenaje quirúrgico/ fístula enterocutánea o enteroatmosférica) con o sin necesidad de reintervención quirúrgica (SI/NO)
 - Fallo de anastomosis que requiere tratamiento quirúrgico: incluye sangrado de la anastomosis o fuga intestinal con necesidad de reintervención quirúrgica (SI/NO)
 - Fuga pancreática tipo B o C: según la definición del International Study Group of Pancreatic Fistula (SI/NO) (se adjunta clasificación en el anexo 8)
 - Hemorragia digestiva baja (SI/NO)
 - Hematoma o hemoperitoneo con necesidad de reintervención quirúrgica (SI/NO)
 - Sepsis por catéter (SI/NO)
 - Infección respiratoria (SI/NO)
 - Complicación cardíaca (SI/NO)
 - Reintervención (SI/NO)
 - Reingreso en UCI (SI/NO)
 - Fecha del alta (dd-mm-aaaa)
 - Reingreso no programado tras el alta (SI/NO)

- *Relacionadas con la supervivencia:* recidiva (SI/NO), fecha de la recidiva (dd-mm-aaaa), estado (vivo sin enfermedad/ vivo con enfermedad/ muerto con enfermedad/ muerto por otra causa), fallecimiento (SI/NO), fecha del fallecimiento (dd-mm-aaaa), tiempo libre de enfermedad (meses), supervivencia global (meses).

5 ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo univariante de todas las variables. Las variables cuantitativas se describieron según su media y su desviación estándar (DE). Las variables que no siguieron una distribución normal se expresaron con mediana y con rango intercuartílico (RiQ). Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Se estudió la normalidad de las variables mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov o de Shapiro-Wilk.

Para el análisis bivariante se utilizó una regresión logística binaria como test de contraste de hipótesis. La fuerza de la asociación de las diferentes variables analizadas fue medida mediante el cálculo de las Odds Ratio (OR) junto a su intervalo de confianza (IC) al 95% obtenido mediante una regresión logística univariada binaria.

Las variables del análisis bivariante del paso anterior que obtuvieron un valor de $p < 0.25$ o que se consideraron significativas desde el punto de vista clínico se seleccionaron para la construcción de un modelo de regresión logística binaria y un análisis multivariante. Se estableció la bondad del ajuste y para ello se calculó la prueba de R cuadrado de Nagelkerke.

El análisis de supervivencias se realizó mediante el método de estimación de Kaplan-Meier, con un análisis de las curvas de supervivencia mediante la prueba de Log-Rank o con el test de Breslow cuando no se cumplió la hipótesis de riesgos proporcionales. Se estimó la función de supervivencia $S(t)$ cada vez que ocurrió un evento. Se consideró el evento de recidiva cuando fue confirmada clínicamente, utilizando como fecha de recidiva la de la realización de la prueba o el procedimiento diagnóstico (TAC, RM, biopsia, etc.). Para el cálculo de supervivencia se consideró la última visita como el último contacto asistencial del paciente. Para estimar la influencia de las diferentes variables independientes en el tiempo de supervivencia se utilizó una regresión de Cox.

Los porcentajes y rangos intercuartílicos se expresaron con un decimal. Los valores de significación estadística p , Odds Ratio y Hazard Ratio se expresaron con tres decimales.

Se consideró el nivel de significación estadística en un 5% ($p < 0.05$).

Los datos se analizaron con el software SPSS v.24 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Mac, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

6 COMITÉ DE ÉTICA

Este estudio ha sido evaluado por el Comité de Ética de Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Emitió un DICTAMEN FAVORABLE el 18 de marzo de 2022, concluyendo que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Se adjunta el certificado del Comité de Ética de Investigación en el anexo 9.

CAPÍTULO VI. RESULTADOS

1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se intervinieron 296 pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal con diferentes orígenes de tumor primario. 251 (84,8%) fueron pacientes menores de 70 años y 45 (15,2%) fueron mayores de 70 años. De los 296 pacientes intervenidos, en 243 (82,1%) pacientes se consiguió realizar una cirugía citorrreductora CC0-CC1. En 53 pacientes (17,9%) se alcanzó una citorreducción CC2 o CC3 y fueron excluidos del análisis.

Las características demográficas y los antecedentes personales (entre los que se incluyen las variables relacionadas con la fragilidad) se resumen en la siguiente tabla. De estos 243 pacientes, 204 (84,0%) fueron < 70 años y 39 (16,0%) fueron ≥70 años.

Tabla 9. Variables demográficas y antecedentes de la población de estudio según la edad

	Total (n=243)	<70 años (n=204)	≥70 años (n=39)	Valor de p	OR (IC 95%)
Datos demográficos					
Edad	58,0 (51,0-67,0)	55,6 (48,0-62,7)	73,0 (71,0-78,0)	-	-
Sexo				0,570	0,788 (0,346-1,794)
Mujer	195 (80,2)	165 (80,9)	30 (76,9)		
Hombre	48 (19,8)	39 (19,1)	9 (23,1)		
Antecedentes personales					
IMC (kg/m²)	26,2 (23,1-29,0)	25,6 (11,0-26,0)	27,9 (25,8-29,5)	0,015	1,114 (1,022-1,215)
Obesidad IMC≥30 kg/m²	37 (15,2)	29 (14,2)	8 (20,5)	0,319	0,642 (0,269-1,534)
ASA (I-V)				0,050	0,469 (0,220-0,998)
I-II	185 (76,1)	160 (78,4)	25 (64,1)		
III-IV	52 (21,4)	39 (19,1)	13 (33,3)		
Antecedentes personales relacionados con la fragilidad (mFI)					
Estatus funcional dependiente	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (2,6)	0,999	-
Diabetes mellitus	15 (6,2)	9 (4,4)	6 (15,4)	0,014	0,254 (0,085-0,760)
Problemas respiratorios ¹	4 (1,6)	4 (2,0)	0 (0,0)	>0,999	-
Infarto de miocardio previo	5 (2,1)	4 (2,0)	1 (2,6)	0,808	1,316 (0,143-12,098)
HTA	71 (29,2)	50 (24,5)	21 (53,8)	<0,001	0,278 (0,137-0,564)
ICC	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Enfermedad vascular periférica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Deterioro sensitivo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Enfermedad cerebrovascular ²	3 (1,2)	1 (0,5)	2 (5,1)	0,053	0,091 (0,008-1,031)
Enfermedad cerebrovascular con déficit	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (2,6)	>0,999	-

Otros problemas cardiacos ³	9 (3,7)	5 (2,5)	4 (10,3)	0,029	0,220 (0,056-0,859)
Fragilidad (mFI≥3 puntos)					
Fragilidad (2 o más puntos)	20 (8,2)	11 (4,5)	9 (23,0)	0,001	0,190 (0,073-0,497)
Fragilidad alta (3 o más puntos)	4 (1,6)	3 (1,5)	1 (2,6)	0,627	0,567 (0,57-5,598)

Datos expresados en frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%) o en mediana y rango intercuartílico.

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza. RI: Rango Intercuartílico. IMC: Índice de Masa Corporal. ASA: American Society of Anesthesiologists Classification. HTA: Hipertensión Arterial. ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva. mFI: modified Frailty Index.

1. Incluye EPOC o neumonía reciente. 2. Incluye accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular previo. 3. Incluye angina, cateterismo o cirugía cardíaca previa.

No existieron diferencias de sexo entre los grupos mayores y menores de 70 años. Aunque sí existieron diferencias en el IMC ($p=0,015$) no hubo diferencias en la tasa de pacientes obesos tipo I-II-III ($IMC >30 \text{ kg/m}^2$) ($p=0,319$). El grupo de pacientes ancianos tuvo una mayor puntuación ASA III-IV ($p=0,05$), mayor tasa de DM ($p=0,014$), de HTA ($p<0,001$) y de problemas cardiacos tipo angina, cateterismo y/o cirugía cardíaca previa ($p=0,029$). El grupo de ancianos tuvo una mayor tasa de pacientes con una puntuación mFI>2 (fragilidad media) (23,0% vs 11,0%; $p<0,001$), pero no existieron diferencias entre los grupos para los pacientes con fragilidad alta (mFI>3 puntos) ($p=0,627$).

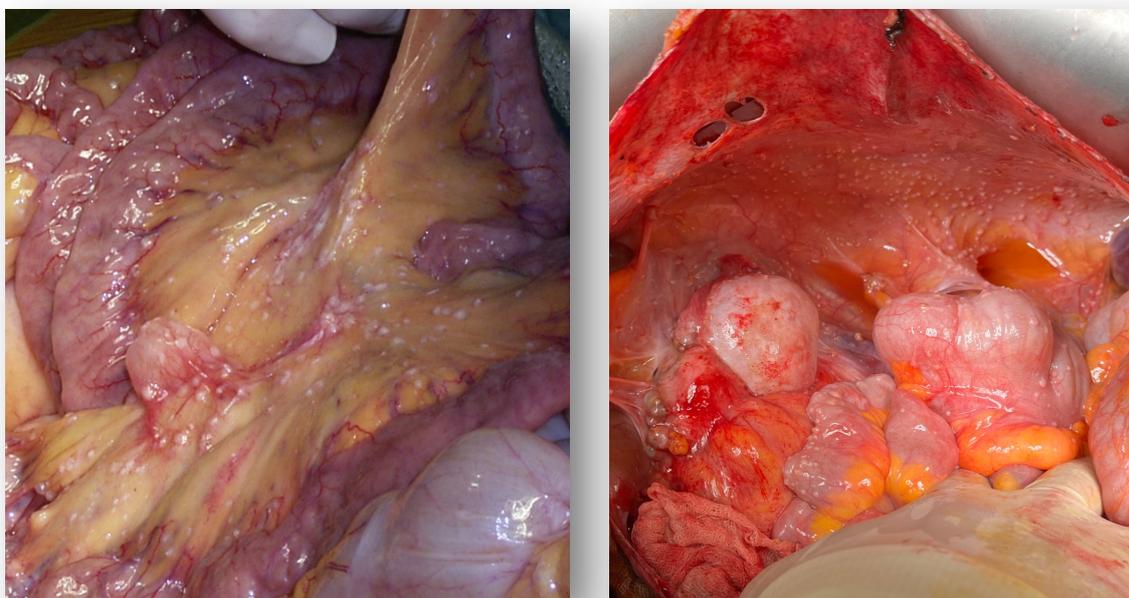


Figura 4. Implantes peritoneales. En la imagen de la izquierda se observan implantes en el mesenterio del intestino delgado y en la serosa intestinal. En la imagen de la derecha se evidencian los implantes en el peritoneo parietocólico. Las fotos fueron tomadas durante la intervención quirúrgica de los pacientes incluidos en el estudio, previa firma del Consentimiento Informado. Fuente: propia.

Cuando se estratificó a la población de estudio según la fragilidad media ($mFI > 2$), los pacientes frágiles -que constituyeron el 8,2% de la población- tuvieron mayor edad ($p < 0,001$), mayor cantidad de hombres ($p = 0,005$) y mayor puntuación ASA III-IV ($p = 0,002$).

Tabla 10. Variables demográficas y antecedentes personales de la población de estudio según la fragilidad

	Total (n=243)	mFI<2 (223)	mFI≥2 (20)	Valor de p	OR (IC 95%)
Datos demográficos					
Edad	58,0 (51,0-67,0)	57,0 (49,0-65,0)	68,0 (64,2-76,7)	<0,001	1,084-1,242)
<70 años		193 (86,5)	11 (55,0)	<0,001	0,190 (0,073-0,497)
≥70 años		30 (13,5)	9 (45,0)		
Sexo				0,005	0,259 (0,101-0,667)
Mujer	195 (80,2)	184 (82,5)	11 (55,0)		
Hombre	48 (19,8)	39 (17,5)	9 (45,0)		
Antecedentes personales					
IMC (kg/m ²)	26,2 (23,1-29,0)	25,9 (23,0-28,9)	28,6 (26,3-29,7)	0,065	1,112 (0,993-1,245)
Obesidad ¹	37 (15,2)	33 (14,8)	4 (20,0)	0,537	0,695 (0,219-2,208)
ASA (I-V)				0,002	3,591 (1,599-8,064)
I-II	185 (76,1)	175 (78,5)	10 (50)		
III-IV	52 (97,5)	43 (18,8)	10 (50)		

Datos expresados en frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%) o en mediana y rango intercuartílico.

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza. RI: Rango Intercuartílico. IMC: Índice de Masa Corporal. ASA: American Society of Anesthesiologists Classification. HTA: Hipertensión Arterial. IMC: ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva. mFI: modified Frailty Index. 1. $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$



Figura 5. Citorreducción quirúrgica. A la izquierda se muestra una imagen de la pelvis tras una citorreducción CCO en la que se realizó un procedimiento de peritonectomía parietocólica y pélvica centrípeta que incluyó histerectomía y doble anexectomía. A la derecha se muestra la pieza de resección quirúrgica en bloque. Las fotos fueron tomadas durante la intervención quirúrgica de los pacientes incluidos en el estudio, previa firma del Consentimiento Informado. Fuente: propia.

Tabla 11. Variables relacionadas con el diagnóstico de la población de estudio según la edad avanzada

	Total (n=243)	<70 años (n=204)	≥70 años (n=39)	Valor de p	OR (IC 95%)
Origen del tumor primario				0,160	-
Ovario - peritoneal primario	114 (46,9)	94 (46,1)	30 (51,3)		
Colon	72 (29,6)	59 (28,9)	13 (33,3)		
Apendicular	26 (10,7)	23 (11,3)	3 (7,7)		
Sarcoma	22 (9,1)	22 (10,8)	0 (0)		
Mesotelioma	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)		
No convencionales	8 (3,3)	5 (2,5)	3 (7,7)		
Escenario				0,099	-
Sincrónico	123 (50,6)	105 (51,5)	19 (48,7)		
Sincrónico - persistencia	63 (25,9)	50 (24,5)	5 (12,8)		
Metacrónico	57 (23,5)	49 (24,0)	15 (38,5)		

Datos expresados en frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%) o en mediana y rango intercuartílico.

El tumor primario más frecuente que originó la diseminación peritoneal fue el ovárico/peritoneal primario, tanto de forma global como por grupos de edad. Los tumores no convencionales supusieron el 3,3% (8) de todos los pacientes e incluyeron metástasis peritoneales por cáncer de endometrio (5; 2,1%), de mama (1; 0,4%) y por tumor neuroendocrino (1; 0,4%). No hubo diferencias significativas entre los grupos mayores y menores de 70 años para el tipo de tumor primario ($p=0,160$) y tampoco hubo diferencias para los grupos en la forma de presentación ($p=0,099$), donde la presentación sincrónica de las metástasis peritoneales fue la forma más frecuente (50.6% de la muestra). Cuando se estratificó la población en función de la fragilidad media tampoco hubo diferencias entre los tipos de tumores primarios ($p=0,644$) ni entre las formas de presentación ($p=0,553$).

Con respecto a las variables relacionadas con el tratamiento recibido, el grupo de pacientes ancianos no mostró diferencias en cuanto a la extensión de la enfermedad (mediana de PCI 20,0 vs 22,0, $p=0,891$) ni en cuanto al grado de citorreducción alcanzado ($p=0,680$). Otras variables relacionadas con la complejidad de la intervención quirúrgica como la extensión de la peritonectomía (≥ 4 procedimientos) o la necesidad de asociar metastasectomía hepática no mostraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes no-ancianos y ancianos. Aunque no hubo diferencias en la tasa de resecciones intestinales, en el grupo de pacientes ancianos se realizaron menos anastomosis intestinales (38,5% vs 57,8%; $p=0,028$) y se realizó una mayor cantidad de ostomías (23,0% vs 6,8%; $p=0,003$).

Tabla 12. Variables relacionadas con el tratamiento de la población de estudio según la edad avanzada

	Total (n=243)	<70 años (n=204)	≥70 años (n=39)	Valor de p	OR (IC 95%)
Neoadyuvancia	204 (84,0)	171 (83,8)	33 (84,6)	0,902	0,942 (0,366--2,427)
Peritoneal Cancer Index	21,0 (11,0-26,0)	20,0 (11,0-26,0)	22,0 (9,0-27,0)	0,891	0,997 (0,962-1,035)
PCI<10	53 (21,8)	43 (21,1)	10 (25,6)		
PCI 11-20	67 (27,6)	60 (29,4)	7 (17,9)		
PCI 21-39	122 (50,2)	100 (49,0)	22 (56,4)		
Grado de citorreducción alcanzado				0,680	1,219 (0,476-3,119)
CC0	200 (82,3)	167 (81,9)	33 (84,6)		
CC1	43 (17,7)	37 (18,1)	6 (15,4)		
Peritonectomía extensa ¹	142 (58,4)	124 (60,8)	18 (46,2)	0,092	1,808 (0,908-3,603)
Metastasectomía hepática	5 (2,1)	3 (1,5)	2 (5,1)	0,167	0,276 (0,045-1,710)
Resección intestinal	147 (60,5)	125 (61,3)	22 (56,4)	0,570	1,223 (0,612-2,444)
Anastomosis	133 (54,7)	118 (57,8)	15 (38,5)	0,028	2,195 (1,088-4,432)
Número de anastomosis	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,068	0,606 (0,354-1,038)
Ostomía	23 (9,4)	14 (6,8)	9 (23,0)	0,003	0,246 (0,098-0,617)
Tipo de herida				0,769	-
Limpia	35 (14,4)	30 (14,7)	5 (12,8)		
Limpia-contaminada	203 (83,5)	170 (83,3)	33 (84,6)		
Contaminada	3 (1,2)	2 (1,0)	1 (2,6)		
Sucia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Fármaco utilizado para la HIPEC				0,267	-
Paclitaxel	119 (49,0)	97 (47,5)	22 (56,4)		
Mitomicina C	95 (39,1)	78 (38,2)	17 (43,6)		
Doxorrubicina-cisplatino	16 (6,6)	16 (7,8)	0 (0,0)		
Otros	13 (5,3)	13 (6,3)	0 (0,0)		

Datos expresados en frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%) o en mediana y rango intercuartílico.

OR: Odds Ratio. CC: Completeness of Cytoreduction.

1. Incluye más de cuatro procedimientos peritonectomía.

Cuando se estratificó a la población en función de la fragilidad media, tampoco existieron diferencias entre los grupos no-frágiles y frágiles en cuanto a la extensión de la enfermedad (PCI 21,0 vs 17,5; $p=0,459$), al grado de citorreducción ($p=0,356$), ni a la realización de ≥ 4 procedimientos de peritonectomía (59,6% vs 45,0; $p=0,208$). La tasa de resección intestinal (60,5% vs 60,0%; $p=0,962$), de anastomosis intestinales (55,2% vs 50,0%; $p=0,658$) y ostomías derivativas (8,5% vs 20,0%; $p=0,105$) tampoco mostraron diferencias entre los grupos.

2 ANÁLISIS DE LA MORBI-MORTALIDAD

La mediana de estancia hospitalaria fue de 14 días (12,0-21,0). No existieron diferencias entre los grupos de estudio no-ancianos y ancianos para la tasa de complicaciones grave CD III-V (20,6% vs 20,5%, $p=0,991$). En el análisis de la morbilidad según el tipo de complicación, aunque el grupo de pacientes ancianos tuvo una tendencia a tener mayores complicaciones como infección de herida quirúrgica, colección intraabdominal, fuga intestinal o fallo de la anastomosis, ninguna fue estadísticamente significativa. La mortalidad de la población fue del 0% para todos los grupos de estudio.

Tabla 13. Resultados de morbi-mortalidad de la población de estudio según la edad

	Total (n=243)	<70 años (n=204)	≥70 años (n=39)	Valor de p	OR (IC 95%)
Estancia hospitalaria (días)	14,0 (12,0-21,0)	14,0 (11,0-21,0)	15,0 (13,0-21,0)	0,381	1,009 (0,989-1,030)
Análisis de la morbilidad según la clasificación Clavien-Dindo					
Morbilidad grave ¹ Clavien-Dindo III-IV	50 (20,6)	42 (20,6)	8 (20,5)	0,991	1,005 (0,430-2,346)
IIIa	15 (6,2)	13 (6,4)	2 (5,1)	0,750	--
IIIb	18 (7,4)	16 (7,8)	2 (5,1)		
IVa	8 (3,3)	7 (3,4)	1 (2,6)		
IVb	9 (3,7)	6 (2,9)	3 (7,7)		
Mortalidad (CD-V)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Análisis de la morbilidad según el tipo de complicación					
Infección de herida quirúrgica	16 (6,6)	13 (6,4)	3 (7,7)	0,761	0,817 (0,222-3,012)
Colección intraabdominal	32 (13,2)	24 (11,8)	8 (20,0)	0,144	0,517 (0,213-1,253)
Colección intraabdominal que requiere drenaje	10 (4,1)	10 (4,9)	0 (0,0)	>0,999	-
Fuga intestinal ²	26 (10,7)	21 (10,3)	5 (12,8)	0,641	0,780 (0,275-2,212)
Fallo de anastomosis ³	15 (6,2)	12 (5,9)	3 (7,7)	0,668	0,750 (0,202-2,792)
Hematoma /hemoperitoneo ⁴	7 (2,9)	7 (3,4)	1 (2,6)	>0,999	-
Fuga pancreática B-C	4 (1,6)	2 (1,0)	2 (5,1)	0,095	0,183 (0,025-1,341)
Derrame pleural ⁵	8 (3,3)	7 (3,4)	1 (2,6)	0,782	1,350 (0,161-11,293)
Evisceración	4 (1,6)	3 (1,5)	1 (2,6)	0,627	0,567 (0,571-5,598)
Sepsis por catéter	7 (2,9)	5 (2,5)	2 (5,1)	0,371	0,465 (0,087-2,486)
Infección respiratoria	13 (5,3)	10 (4,9)	3 (7,7)	0,482	0,619 (0,162-2,358)
Complicación cardiaca	5 (2,1)	3 (1,5)	2 (5,1)	0,167	0,276 (0,045-1,710)
Reintervención	28 (11,5)	23 (11,3)	5 (12,8)	0,782	0,864 (0,307-2,430)

Datos expresados en frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%) o en mediana y rango intercuartílico.

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza. RI: Rango Intercuartílico. CD: Clasificación Clavien-Dindo.

1. Corresponde con una puntuación CD III-V. 2. Definida como salida de líquido intestinal (vertido intraabdominal/ exteriorización a través de un drenaje quirúrgico/ fistula enterocutánea o enteroatmosférica) con o sin necesidad de reintervención quirúrgica. 3. Incluye el sangrado de la anastomosis o la fuga intestinal con necesidad de reintervención quirúrgica. 4. Hematoma/hemoperitoneo que requiere tratamiento quirúrgico. 5. Derrame pleural que requiere drenaje endotorácico o toracocentesis.

No existieron diferencias significativas en la estancia hospitalaria ni en la tasa de morbi-mortalidad para los grupos no-ancianos y ancianos cuando se estratificó la población en función del tumor primario que produjo la carcinomatosis peritoneal. La estancia hospitalaria de los pacientes intervenidos por carcinomatosis peritoneal de origen apendicular tuvo una tendencia a una mayor duración en el grupo de los ancianos (28,0 vs 13,0 días), pero no alcanzó la significación estadística ($p=0,066$).

Tabla 14. Resultados de morbi-mortalidad de la población de estudio según la edad avanzada para cada tipo de tumor primario

	Total (n=243)	<70 años (n=204)	≥70 años (n=39)	Valor de p	OR (IC 95%)
OVARIO-PERITONEAL PRIMARIO					
Estancia hospitalaria (días)	15,5 (12,0-20,25)	14,5 (12,0-20,25)	14,5 (13,0-20,5)	0,731	0,993 (0,956-1,032)
<i>Análisis de la morbilidad según la clasificación Clavien-Dindo</i>					
Morbilidad grave ¹	23 (20,2)	20 (21,3)	3 (15)	0,528	1,532 (0,408-5,751)
Clavien-Dindo III-IV				0,980	-
IIIa	5 (4,4)	4 (4,3)	1 (5)		
IIIb	9 (7,9)	8 (8,5)	1 (5)		
IVa	6 (5,3)	5 (5,3)	1 (5)		
IVb	3 (2,6)	3 (3,2)	0 (0,0)		
Mortalidad (CD-V)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
COLORECTAL					
Estancia hospitalaria (días)	14,0 (11,0-22,7)	13,0 (11,0-23,0)	16,0 (13,0-20,0)	0,346	1,018 (0,981-1,055)
<i>Análisis de la morbilidad según la clasificación Clavien-Dindo</i>					
Morbilidad grave ¹	16 (22,2)	13 (22)	3 (23,1)	0,935	0,942 (0,226-3,935)
Clavien-Dindo III-IV				0,295	-
IIIa	6 (8,3)	5 (8,5)	1 (7,7)		
IIIb	6 (8,3)	6 (10,2)	0 (0,0)		
IVa	1 (1,4)	1 (1,7)	0 (0,0)		
IVb	3 (4,2)	1 (1,7)	2 (15,4)		
Mortalidad (CD-V)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
APÉNDICE					
Estancia hospitalaria (días)	14,0 (11,0-26,5)	13,0 (11,0-21,0)	28,0 (23,0-)	0,066	1,060 (0,996-1,128)
<i>Análisis de la morbilidad según la clasificación Clavien-Dindo</i>					
Morbilidad grave ¹	7 (26,9)	5 (21,7)	2 (66,7)	0,136	0,139 (0,010-1,864)
Clavien-Dindo III-IV				0,462	-
IIIa	1 (3,8)	1 (4,3)	0 (0)		
IIIb	3 (11,5)	2 (8,7)	1 (33,3)		
IVa	1 (3,8)	1 (4,3)	0 (0)		
IVb	2 (7,7)	1 (4,3)	1 (33,3)		
Mortalidad (CD-V)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

Datos expresados en frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%) o en mediana y rango intercuartílico.

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza. RI: Rango Intercuartílico. CD: Clasificación Clavien-Dindo.

1. Corresponde con una puntuación CD III-V.

Cuando se estudió la morbi-mortalidad de la población en función de la fragilidad media (mFI \geq 2) no se evidenciaron diferencias significativas en la tasa de complicaciones grave (CD III-V). Tampoco existieron diferencias entre los grupos para cada una de las complicaciones estudiadas por separado, como la infección de la herida quirúrgica, colección intraabdominal, fuga intestinal o fallo de la anastomosis. Hubo una tendencia a una mayor tasa de infecciones respiratorias en el grupo de pacientes frágiles, pero no alcanzó la significación estadística (15,0% vs 4,5%; $p=0,060$).

Tabla 15. Resultados de morbi-mortalidad de la población de estudio según la fragilidad

	Total (n=243)	mFI<2 (223)	mFI \geq 2 (20)	Valor de p	OR (IC 95%)
Estancia hospitalaria (días)	14,0 (12,0-21,0)	14,0 (12,0-21,0)	14,5 (11,2-25,7)	0,730	1,005 (0,977-1,033)
Análisis de la morbilidad según la clasificación Clavien-Dindo					
Morbilidad grave ¹	50 (20,6)	47 (21,1)	3 (15,0)	0,522	1,513 (0,425-5,382)
Morbilidad muy grave ²	17 (6,9)	14 (6,2)	3 (15,0)	0,157	
Clavien-Dindo III-IV				0,395	--
IIIa	15 (6,2)	15 (6,7)	0 (0,0)		
IIIb	18 (7,4)	18 (8,1)	0 (0,0)		
IVa	8 (3,3)	6 (2,7)	2 (10)		
IVb	9 (3,7)	8 (3,6)	1 (5)		
Mortalidad (CD-V)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Análisis de la morbilidad según el tipo de complicación					
Infección de herida quirúrgica	16 (6,6)	14 (6,3)	2 (10,0)	0,524	0,603 (0,127-2,863)
Colección intraabdominal	32 (13,2)	28 (12,6)	2 (20,0)	0,341	0,574 (0,179-1,841)
Colección intraabdominal que requiere drenaje	10 (4,1)	10 (4,5)	0 (0,0)	>0,999	-
Fuga intestinal ³	26 (10,7)	24 (10,8)	2 (10)	0,916	1,085 (0,237-4,968)
Fallo de anastomosis ⁴	15 (6,2)	13 (5,8)	2 (10)	0,464	0,557 (0,117-2,664)
Hematoma /hemoperitoneo ⁵	7 (2,9)	7 (3,1)	1 (5,0)	>0,999	-
Fuga pancreática B-C	4 (1,6)	4 (1,8)	0 (0,0)	>0,999	-
Derrame pleural ⁶	8 (3,3)	8 (3,6)	0 (0,0)	>0,999	-
Evisceración	4 (1,6)	3 (1,3)	1 (5,0)	0,252	0,259 (0,026-2,613)
Sepsis por catéter	7 (2,9)	6 (2,7)	1 (5,0)	0,561	0,525 (0,060-4,593)
Infección respiratoria	13 (5,3)	10 (4,5)	3 (15,0)	0,060	0,266 (0,067-1,059)
Complicación cardíaca	5 (2,1)	5 (2,2)	0 (0,0)	>0,999	-
Reintervención	28 (11,5)	26 (11,7)	2 (10,0)	0,824	1,188 (0,261-5,415)

Datos expresados en frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%) o en mediana y rango intercuartílico.

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza. RI: Rango Intercuartílico. CD: Clasificación Clavien-Dindo.

1. Corresponde con una puntuación CD III-V. 2. Corresponde con CD IV-V. 3. Definida como salida de líquido intestinal (vertido intraabdominal/ exteriorización a través de un drenaje quirúrgico/fístula enterocutánea o enteroatmosférica) con o sin necesidad de reintervención quirúrgica. 4. Incluye el sangrado de la anastomosis o fuga intestinal con necesidad de reintervención quirúrgica. 5. Hematoma/hemoperitoneo que requiere tratamiento quirúrgico. 6. Derrame pleural que requiere drenaje endotorácico o toracocentesis.

Cuando se estudió a la población en función de la presencia de complicaciones, el análisis univariante mostró que los pacientes con complicaciones graves (CD \geq III) tuvieron un mayor PCI (23,5 vs 18,0; $p=0,006$), requirieron procedimientos de peritonectomía más extensos (76,0% vs 53,8%; $p=0,006$) y se les realizó un mayor número de anastomosis ($p=0,002$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de pacientes ancianos (16,0 vs 16,0; $p=0,991$) ni en la tasa de pacientes frágiles (6,0% vs 8,8%; $p=0,522$).

Tabla 16. Análisis univariante y multivariante de la morbi-mortalidad. Se representan aquellas con $p<0,250$ o consideradas de relevancia clínica.

	Tasa de complicaciones			Univariante			Multivariante		
	Total (n=243)	CD<III (193)	CD \geq III (50)	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p
Ancianos ¹	39 (16,0)	31 (16,0)	8 (16,0)	1,005	0,430- 2,346	0,991	0,770	0,316- 1,877	0,565
Fragilidad media ²	20 (8,2)	17 (8,8)	3 (6,0)	1,513	0,425- 5,382	0,522	-	-	-
Obesidad ³	37 (15,2)	34 (17,6)	3 (6,0)	3,350	0,985- 11,398	0,053	-	-	-
PCI	21,0 (11,0- 26,0)	18,0 (10,0- 26,0)	23,5 (16,7- 29,2)	1,050	1,014- 1,088	0,006	-	-	-
Grado de citorreduc- ción CCO	200 (82,3)	163 (85,4)	37 (74,0)	1,909	0,909- 4,010	0,088	-	-	-
Peritonec- tomía extensa ⁴	142 (58,4)	104 (53,8)	38 (76,0)	2,710	1,335- 5,494	0,006	2,402	1,160- 4,973	0,018
Número de anastomo- sis	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,937	1,287- 2,194	0,002	1,805	1,197- 2,722	0,005

Datos expresados en frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%) o en mediana y rango intercuartílico.

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de Confianza. RI: Rango Intercuartílico. CD: Clasificación Clavien-Dindo. PCI: Peritoneal Cancer Index. CCO: Completeness of Cytoreduction-0.

1. Pacientes ≥ 70 años. 2. Puntuación mFi ≥ 2 . 3. IMC ≥ 30 kg/m². 4. Incluye ≥ 4 procedimientos de peritonectomía.

Las variables más relevantes del análisis univariante se representaron en un Forest Plot. Posteriormente, se realizó un análisis multivariante en el que se incluyeron todas las variables con una $p<0,250$ (obesidad, PCI, grado de citorreducción CCO, peritonectomía extensa y número anastomosis) y aquellas consideradas de relevancia clínica (ancianos y pacientes con fragilidad media).

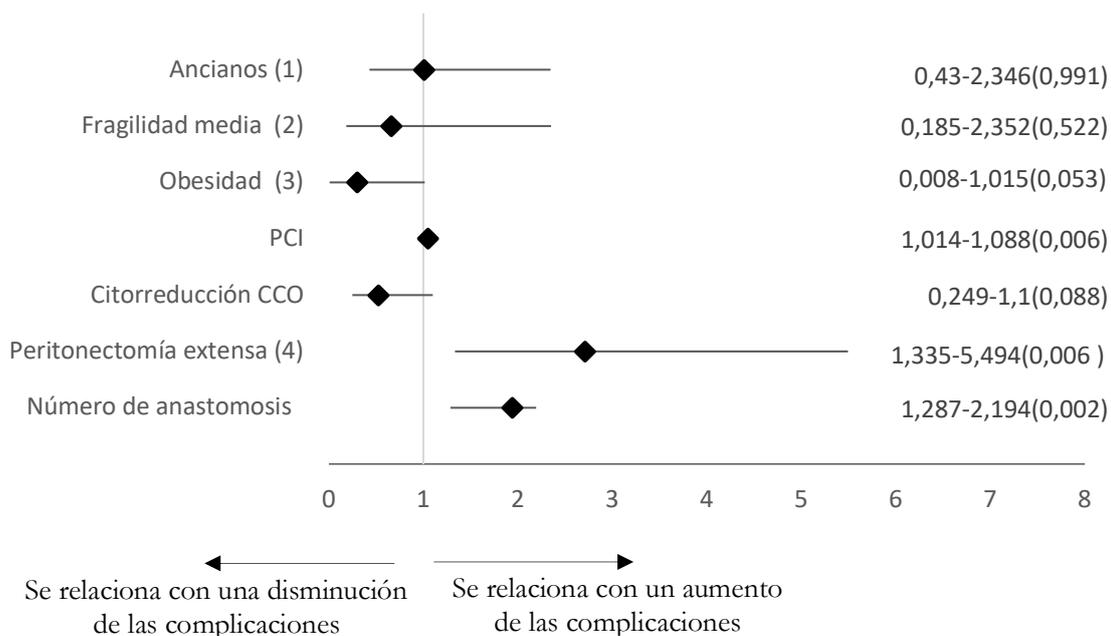


Figura 6. Representación mediante forest plot de las OR asociadas a las complicaciones graves ($CD \geq III$). 1. ≥ 70 años. 2. $mFI \geq 2$. 3. $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$. 4. ≥ 4 procedimientos de peritonectomía.

Se realizó un análisis multivariante para la variable dependiente COMPLICACIONES GRAVES ($CD \geq III$) utilizando las variables previamente citadas como variables independientes. Los valores de ajuste del modelo de regresión logística fueron los siguientes:

- R cuadrado de Nagelkerke: 0,103
- R cuadrado de Cox y Snell: 0,066

Se realizó una curva ROC para la discriminación del modelo de regresión logística binaria previamente descrito. El área bajo la curva para el modelo es de 0,674 (0,591-0,756)

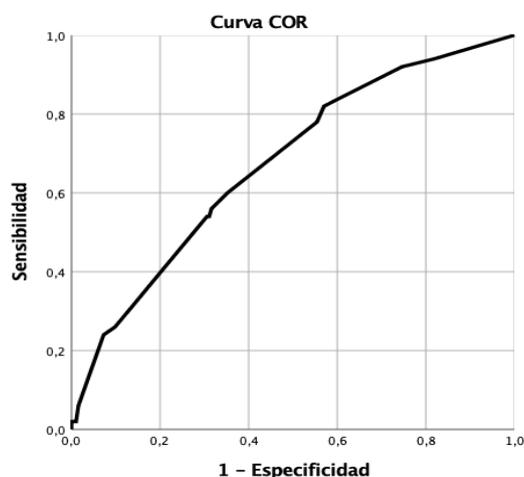
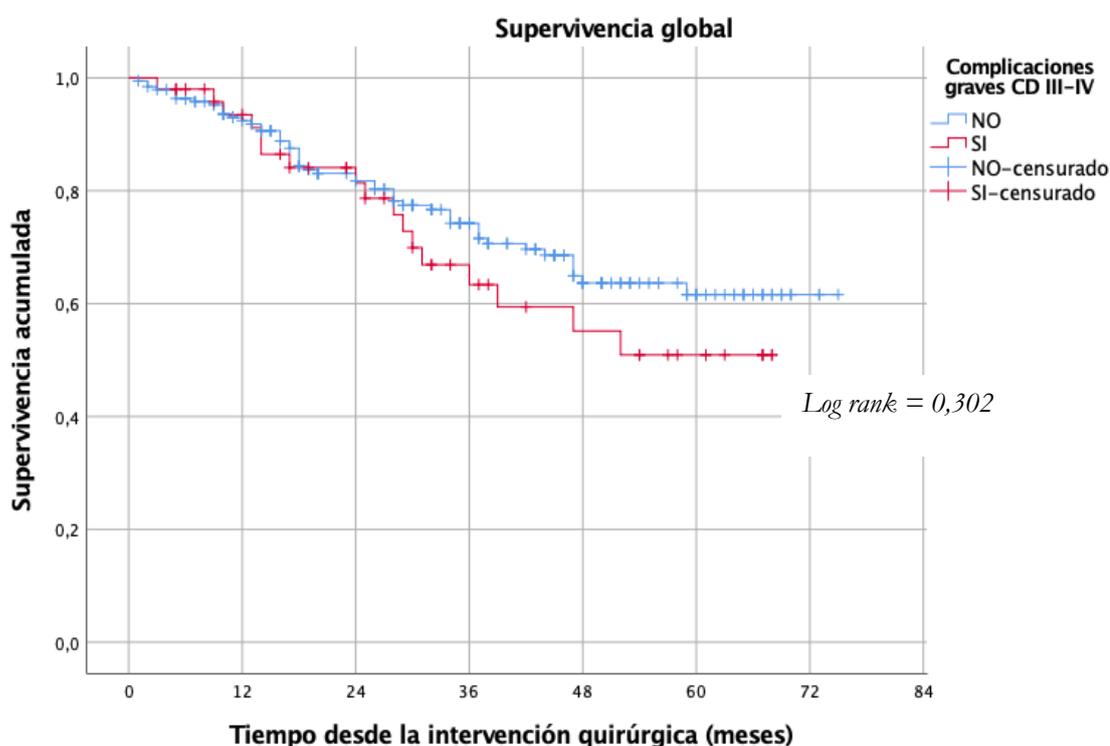


Figura 7. Curva ROC de discriminación complicaciones graves ($CD \geq III$) del modelo de regresión multivariante

3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La mediana de seguimiento fue de 32 meses (16,0-48,0). 126 (51,9%) de los 243 pacientes tuvieron un evento de recurrencia de la enfermedad y 69 (28,4%) pacientes habían fallecido en el momento de cierre del estudio. La SLE a los 3 y 5 años para toda la población de estudio fue del 38% y 33% respectivamente. La SG a los 3 y 5 años fue del 63% y 59%, y alcanzó el 69% y 66% entre los pacientes en los que se consiguió una CC0.

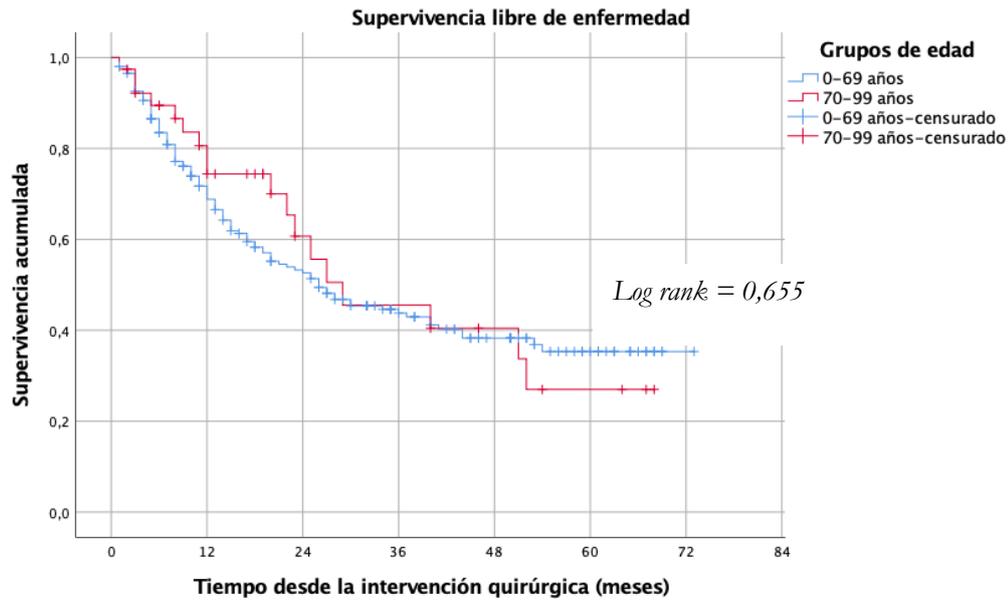
Entre los pacientes sin complicaciones graves, la SLE y SG a los 5 años fue del 36% y 62% respectivamente. Entre los pacientes con complicaciones graves, la SLE y SG a los 5 años fue del 25% y 50%. En la regresión de Cox, la morbilidad grave no influyó en la SLE (1,261; IC 0,832-1,911, $p=0,274$) ni en la SG (1,331; IC 0,770-2,302, $p=0,306$). No hubo diferencias significativas en la SLE ($\log rank=0,268$) ni en la SG ($\log rank=0,302$) entre ambos grupos de estudio.



CD 0-II	193	157	118	83	46	24	3	N.º de pacientes en riesgo
CD III-IV	50	40	30	18	13	8	0	

Figura 8. Estimaciones de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global para la población de estudio según la presencia de complicaciones graves CD III-IV.

La edad avanzada no fue un factor que impactara de forma significativa en la supervivencia de los pacientes. No existieron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad ($\log rank=0,655$) ni en la supervivencia global ($\log rank=0,766$) de la población de estudio cuando se estratificó en función de la edad avanzada.



<70 años	204	120	83	52	34	17	1	N.º de pacientes en riesgo
≥70 años	39	27	12	9	6	3	0	

Figura 9. Estimaciones de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Enfermedad para la población de estudio según los grupos de edad.

Se realizó un modelo de riesgos proporcionales o regresión de COX para determinar los riesgos que afectaron de forma independiente a la SLE. Ni la morbilidad grave en el postoperatorio ($p=0,274$), ni la edad avanzada ($p=0,659$), ni la fragilidad media ($p=0,528$) se relacionaron con una peor SLE. Tan solo la citorreducción CC0 frente a la CC1 fue un factor relacionado con una mejor SLE ($p<0,001$).

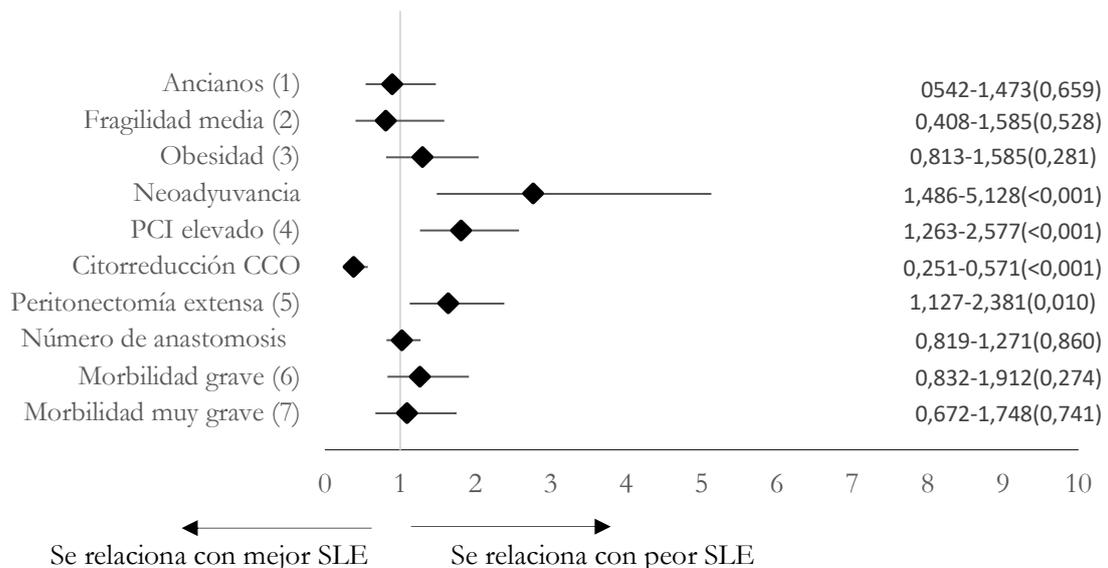


Figura 10. Representación mediante forest plot de las Hazard Ratio de las variables de interés en la Supervivencia Libre de Enfermedad. 1. ≥ 70 años. 3. $mFI \geq 2$. 3. $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$. 4. $PCI \geq 11$. 5. ≥ 4 procedimientos de peritonectomía. 6. $CD \geq III$. 7. $CD \geq IIIb$.

A continuación, se analizó la supervivencia global de la población de estudio.

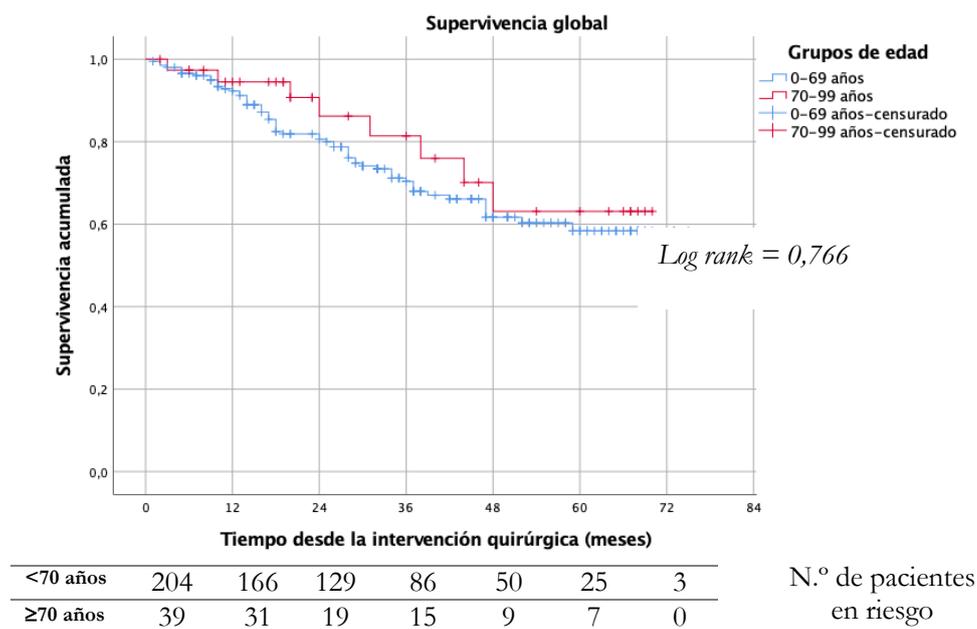


Figura 11. Estimaciones de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global para la población de estudio según la edad.

Se realizó un modelo de riesgos proporcionales para determinar los riesgos que afectaron de forma independiente a la SG. Ni la morbilidad grave ($p=0,306$), ni la edad avanzada ($p=0,386$), ni la fragilidad media ($p=0,593$) influyeron en la supervivencia global.

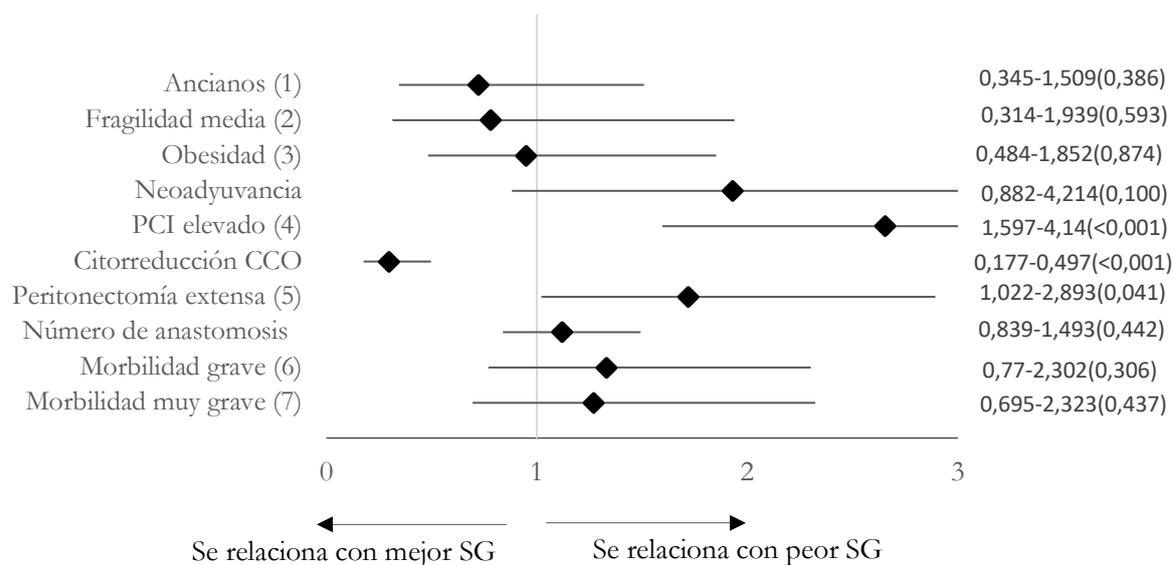
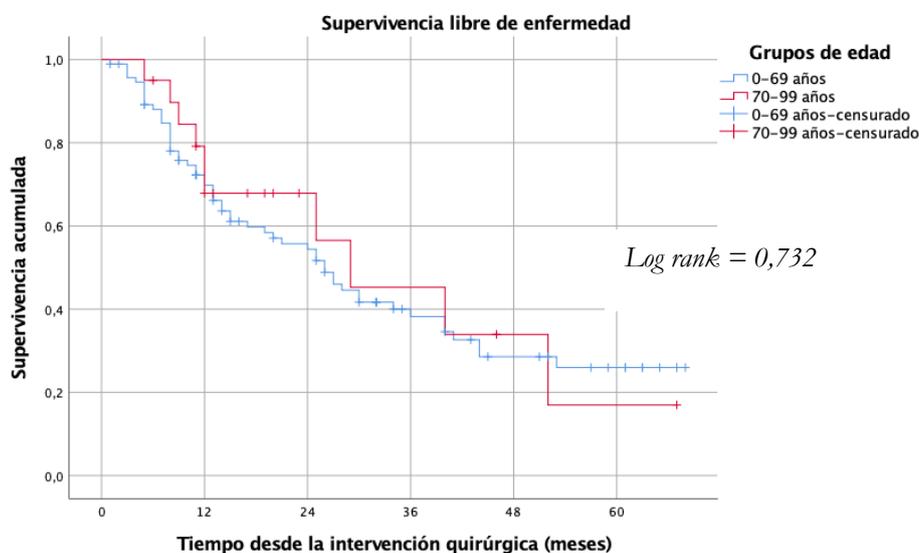


Figura 12. Representación mediante forest plot de las Hazard Ratio de las variables de interés en la Supervivencia Global. 1. ≥ 70 años. 3. $mFI \geq 2$. 3. $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$. 4. $PCI \geq 11$. 5. ≥ 4 procedimientos de peritonectomía. 6. $CD \geq III$. 7. $CD \geq IIIb$. El PCI se relacionó con una peor SG ($p < 0,001$) y el grado de citorreducción CCO con una mejor SG ($p < 0,001$).

En el grupo de pacientes con **carcinomatosis peritoneal de origen ovárico** la edad avanzada no fue un factor que afectara en la supervivencia libre de enfermedad ($\log rank = 0,732$) ni en la supervivencia global ($\log rank = 0,629$).



<70 años	94	57	40	21	13	8	0
≥70 años	20	11	6	4	2	1	0

N.º de pacientes en riesgo

Figura 13. Estimaciones de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Enfermedad en la población de pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal de origen ovárico.

En este forest plot se representan las variables de interés que influyeron de forma independiente en la SLE en la población con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal de origen ovárico. Solo la citorreducción CC0 se relacionó con una mejor SLE ($p < 0,001$). El PCI elevado (> 11 puntos) y la peritonectomía extensa se relacionaron con una peor SLE ($p < 0,001$ y $p = 0,024$ respectivamente).

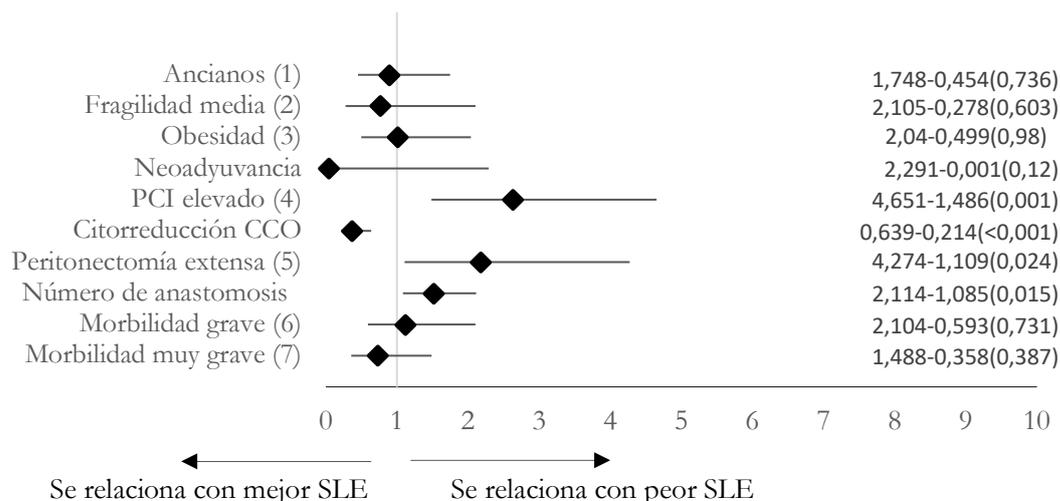
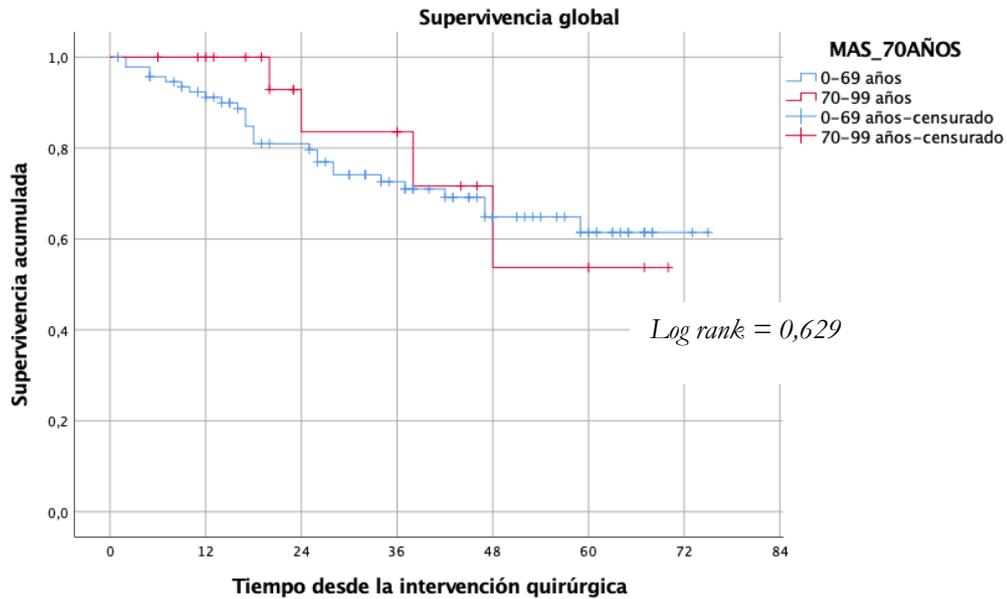


Figura 14. Representación mediante forest plot de las Hazard Ratio de las variables de interés en la Supervivencia Libre de Enfermedad en la población con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal de origen ovárico. 1. ≥ 70 años. 3. $mFI \geq 2$. 3. $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$. 4. $PCI \geq 11$. 5. ≥ 4 procedimientos de peritonectomía. 6. $CD \geq III$. 7. $CD \geq IIIb$.

A continuación, se analiza la supervivencia global de la población de pacientes con **carcinomatosis peritoneal de origen ovárico**. Se describe la SG estratificada según los grupos de edad, según el PCI y según el grado de citorreducción CC0.



<70 años	94	76	61	45	25	15	2	N.º de pacientes en riesgo
>70 años	20	17	9	7	3	2	0	

Figura 15. Estimaciones de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global en la población de pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal de origen ovárico según los grupos de edad

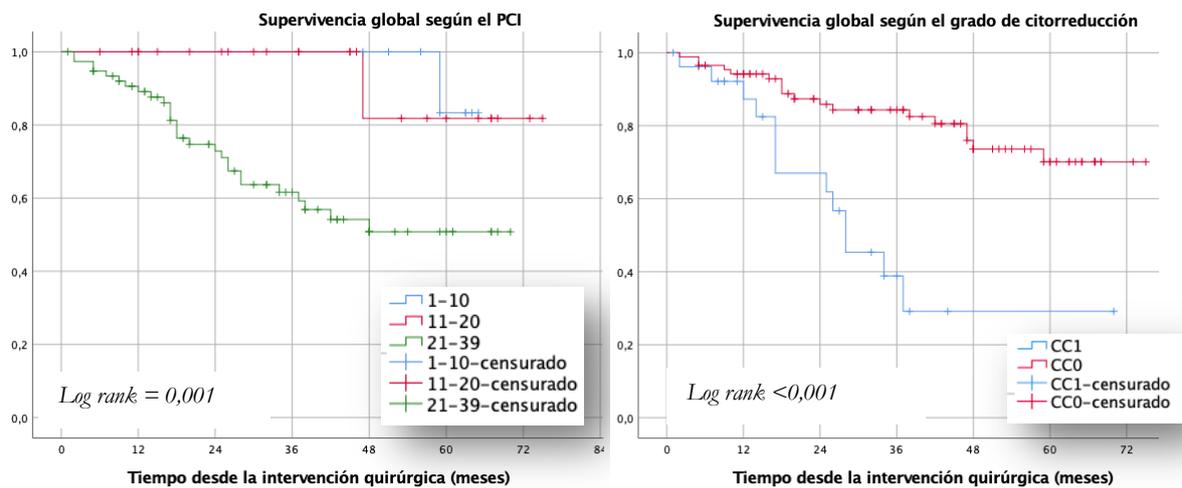
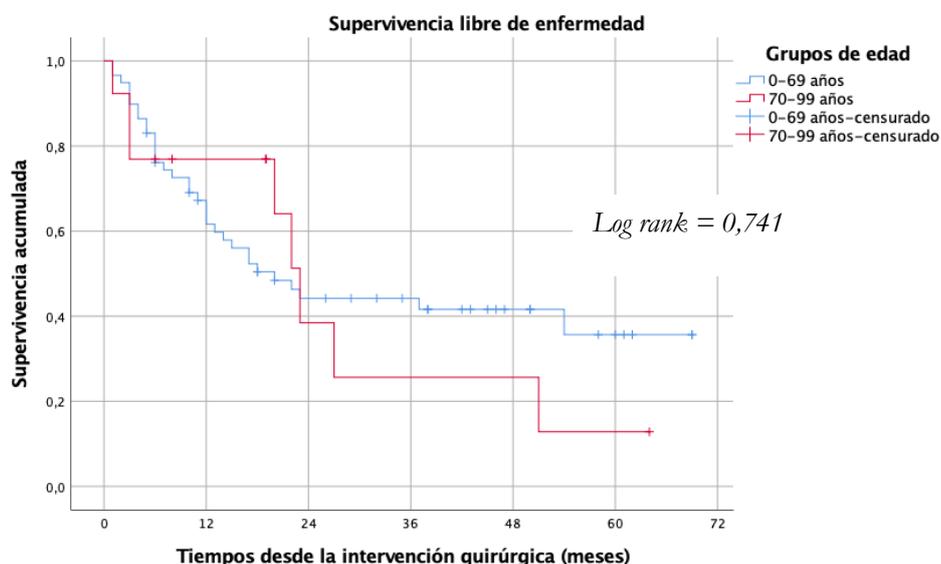


Figura 16. Estimaciones de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global en la población de pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal de origen ovárico según el PCI y según el grado de citorreducción. Existió una diferencia estadísticamente significativa entre los estratos de ambas poblaciones (log rank 0,001 y <0,001 para el PCI y el grado de citorreducción respectivamente).

Entre los pacientes con diagnóstico de **carcinomatosis peritoneal con origen colorrectal**, la edad avanzada tampoco influyó en la supervivencia libre de enfermedad ($\log rank=0,741$) ni en la supervivencia global ($\log rank=0,470$).



<70 años	59	33	21	17	9	4	0	N.º de pacientes en riesgo
≥70 años	13	8	3	2	1	1	0	

Figura 17. Estimaciones de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Enfermedad en la población de pacientes con diagnóstico de carcinomatosis de origen ovárico.

La obesidad (IMC >30kg/m²), el PCI elevado (>11 puntos) y la peritonectomía extensa (más de cuatro procedimientos de peritonectomía) se relacionaron con una peor SLE en los pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal.

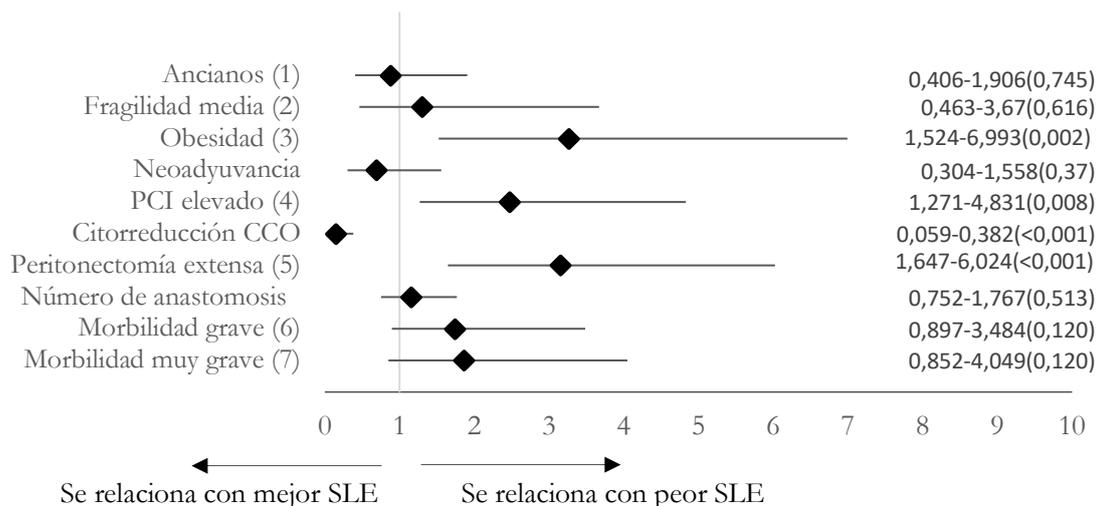
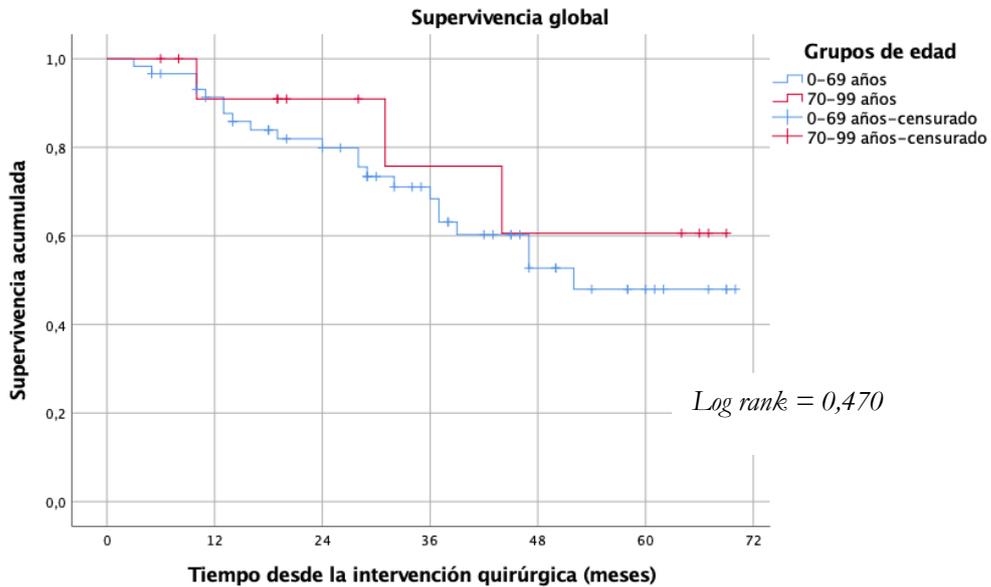


Figura 18. Representación mediante forest plots de las Hazard Ratio de las variables de interés en la Supervivencia Libre de Enfermedad en la población con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal de origen colorectal. 1. ≥70 años. 3. mFI ≥2. 3. IMC>30kg/m². 4. PCI ≥11. 5. ≥4 procedimientos de peritonectomía. 6. CD≥III. 7. CD≥IIlb.

A continuación, se analiza la supervivencia global de la población de pacientes con **carcinomatosis peritoneal de origen CCR**. Se describe la SG estratificada según los grupos de edad, según el PCI y según el grado de citorreducción CC0.



<70 años	59	50	38	26	13	6	0
≥70 años	13	10	7	5	4	4	0

N.º de pacientes en riesgo

Figura 19. Estimaciones de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global en la población de pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal de origen CCR.

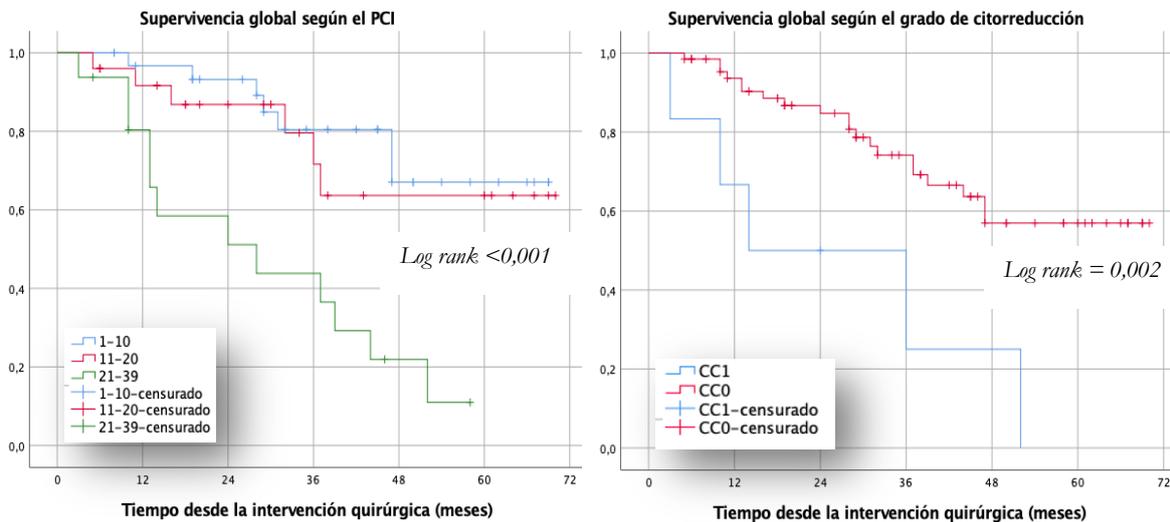
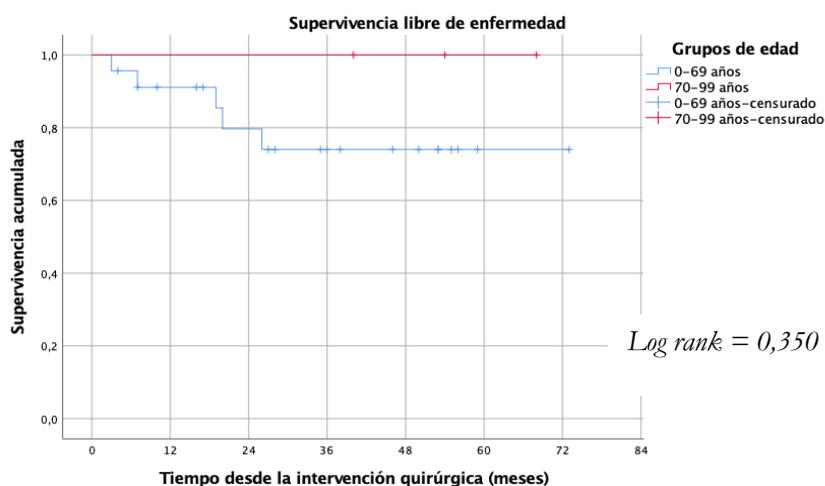


Figura 20. Estimaciones de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global en la población de pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal de origen CCR según el PCI y según el grado de citorreducción. Existió una diferencia estadísticamente significativa entre los estratos de ambas poblaciones (log rank <0,001 y 0,002 para el PCI y el grado de citorreducción respectivamente).

A continuación, se representa la curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con diagnóstico de **pseudomixoma peritoneal de origen apendicular**. Tres pacientes tuvieron más de 70 años en este grupo de estudio.

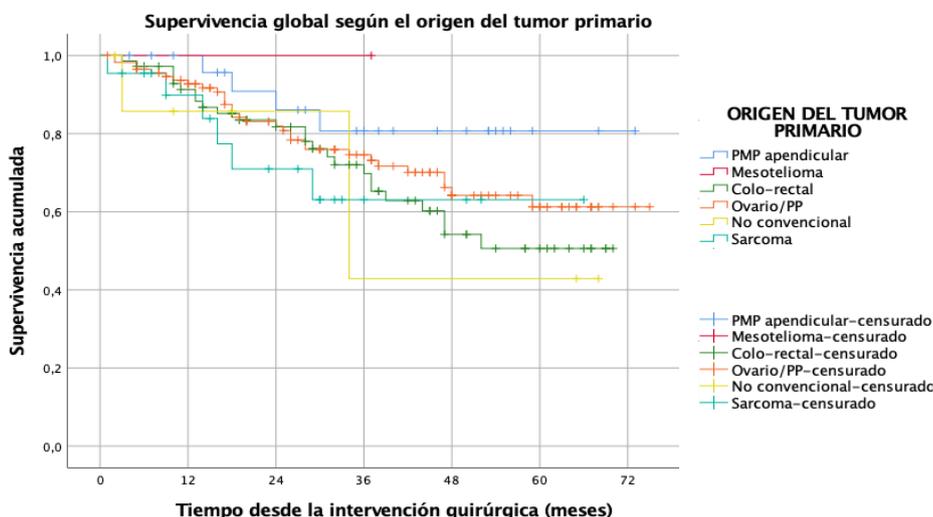


<70 años	23	18	14	9	7	1	1	0
≥70 años	3	2	2	2	1	1	1	0

N.º de pacientes en riesgo

Figura 21. Estimaciones de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Enfermedad en la población de pacientes con diagnóstico de pseudomixoma peritoneal de origen apendicular

Por último, se representa la curva de Kaplan Meier de supervivencia global en la población de estudio estratificada según el origen del tumor primario.



PMP	26	23	18	12	9	2	1
Mesotelioma	1	2	2	2	1	1	1
CCR	72	60	45	31	17	10	0
Ovario	114	93	70	52	28	17	2
No convencional	8	5	4	2	1	1	0
Sarcoma	22	15	10	3	3	1	0

N.º de pacientes en riesgo

Figura 22. Estimaciones de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global en la población de pacientes de estudio estratificado según el origen del tumor primario.

CAPÍTULO VII. **DISCUSIÓN**

1 INTRODUCCIÓN A LA DISCUSIÓN

La medicina se enfrenta en este presente siglo a una población envejecida que demanda cuidados especiales. El envejecimiento de la población mundial es un tema ampliamente conocido, por ejemplo, de acuerdo con los datos de la Organización de las Naciones Unidas en 2050 una de cada seis personas en el mundo (16% de la población) tendrá más de 65 años (271). En los países desarrollados este hecho es todavía más acusado. Según el INE, el porcentaje de población de más de 65 años se sitúa en el 20.1% del total, y estima que alcanzará un máximo en torno al 30,4% de la población en 2050 (272). El desarrollo del conocimiento de la medicina en todas sus ramas en las últimas décadas, asociado al desarrollo biotecnológico, a la mayor accesibilidad a los programas de salud pública y a una población anciana que en muchos casos muestra un envejecimiento activo saludable ha permitido expandir las indicaciones de los tratamientos oncológicos en los pacientes mayores (273,274).

A pesar de que la edad avanzada nunca se ha considerado una contraindicación absoluta para las intervenciones quirúrgicas abdominales mayores, sí se ha relacionado con un aumento de la morbi-mortalidad perioperatoria, siendo, al menos, una contraindicación relativa que debiera valorarse individualmente en cada caso. A partir de la década de 1980 comienzan a publicarse trabajos que estudian la expansión de las indicaciones de determinados procedimientos quirúrgicos mayores en pacientes ancianos. Ezaki et al. no hallaron diferencias de morbilidad ni de supervivencia en el grupo de pacientes ancianos intervenidos mediante resección hepática por carcinoma hepatocelular (275), y Stone et al. ya no consideraban la edad avanzada como una contraindicación absoluta en la selección de pacientes para resecciones hepáticas (276). En la actualidad disponemos de multitud de estudios que comparan los resultados de la cirugía de resección hepática por MHCC, y los metaanálisis concluyen que la edad avanzada no debe ser considerada un criterio de exclusión, pero teniendo en cuenta que se ha relacionado con un aumento de la mortalidad postoperatoria y con una peor supervivencia global (231). En la cirugía primaria del cáncer colorrectal los resultados son similares. Por ejemplo, el estudio chino que utilizó BIG DATA a partir de la base del *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* (n=76.858 pacientes) demostró un aumento de la mortalidad cáncer-específica, de la mortalidad no-cáncer-específica y una peor supervivencia global en los pacientes mayores de 70 años intervenidos de CCR (253). En la carcinomatosis peritoneal la extensión de las indicaciones de la CRS-HIPEC a pacientes ancianos ha sido más lenta, y aún continúa en debate. Dado que la intervención requiere un procedimiento quirúrgico que abarca todos o casi todos los cuadrantes abdominales, con la habitual necesidad de asociar resecciones multiviscerales y del uso de quimioterapia intraoperatoria con hipertermia, los pacientes que se someten a una cirugía de tal envergadura deben contar con unas condiciones previas saludables. Aunque los estudios de los últimos años muestran una tasa similar de complicaciones postoperatorias en la cirugía CRS-HIPEC en comparación con otras cirugías abdominales mayores (186), las guías clínicas internacionales continúan considerando la edad avanzada como un criterio de exclusión relativo. Por ejemplo, basados en el método Delphi, la guía de práctica clínica del PSOGI para el PMP, publicadas en el año 2021, reportaron que el 85.7% de los expertos participantes consideraron que la edad avanzada de más de 75 años debería considerarse una contraindicación relativa para la indicación de CRS-HIPEC en pacientes con PMP (165).

Por otra parte, a pesar de que la edad tradicionalmente se ha considerado un factor de riesgo de peores resultados postoperatorios, la evolución de la geriatría en la última década

aporta evidencia que respalda que no es la edad cronológica la que constituye un factor de riesgo, sino la fragilidad del paciente (265). La fragilidad se caracteriza por un estado de vulnerabilidad debido al deterioro de múltiples sistemas, por lo que disminuye la reserva homeostática incapacitando la respuesta del organismo ante situaciones de estrés. Diferentes estudios demuestran la relación entre la fragilidad y el aumento de las complicaciones postoperatorias, y algunos de ellos han tratado de medir su influencia tras la cirugía CRS-HIPEC (277–281).

A diferencia de los pacientes jóvenes, para los que se encuentran disponibles guías clínicas basadas en evidencia científica más sólida y que está apoyada por ensayos clínicos, todavía se necesita mayor evidencia para guiar la práctica clínica en los pacientes mayores y en los pacientes frágiles, dado que la mayoría de los ECR los excluyen de su metodología. La finalidad de este trabajo ha sido determinar si la edad avanzada debería ser un condicionante para guiar la indicación de cirugía CRS-HIPEC en los pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal o si, por el contrario, no tiene influencia en sus resultados, debiendo guiar las indicaciones según escalas más adaptadas al envejecimiento fisiológico en lugar de a la simple edad cronológica.

2 ANÁLISIS DE LA METODOLOGÍA Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio de cohortes, retrospectivo y consecutivo.

Dado que el objetivo del estudio fue valorar la influencia de la edad avanzada en los resultados postoperatorios de los pacientes intervenidos, se diseñó un estudio de cohortes por ser un tipo de estudio que permite contrastar la frecuencia de la ocurrencia de un evento entre dos conjuntos de individuos. Los grupos difirieron entre sí en términos de su exposición a un posible factor de riesgo que, en nuestro caso, fue la edad avanzada.

El carácter retrospectivo de la investigación implicó que los eventos vinculados a los resultados postquirúrgicos ya habían sucedido antes de que se iniciara el estudio. Esto podría influir en la validez de los resultados debido a la diversidad en la calidad de los datos recogidos, un aspecto que no está bajo el control del investigador. La información recolectada procedió de las historias clínicas de las pacientes almacenadas por el Servicio Andaluz de Salud. Esto puede tener el perjuicio de que la información recopilada podría no alinearse completamente con los objetivos establecidos en el estudio actual, condicionando, en ocasiones, la pérdida de datos para algunas variables analizadas, como es el caso del IMC o de la puntuación ASA.

El periodo de estudio fue de seis años, con un mínimo de seguimiento del último paciente incluido de seis meses. Se seleccionaron de forma consecutiva todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión previamente citados, de forma que se utilizó un tipo de muestreo no-probabilístico denominado "muestreo de casos seleccionados" o "muestreo por juicio". En este método, los casos que cumplieron con los criterios establecidos se seleccionaron de manera intencionada para formar parte de la muestra del estudio. Aunque es útil para investigar casos específicos que sean relevantes para los objetivos del trabajo, puede resultar en un sesgo de selección y limitar la generalización de los resultados a una población más amplia.

Por otra parte, todos los pacientes se intervinieron en el mismo centro y con el mismo equipo quirúrgico. No hubo cambios sustanciales en las indicaciones de tratamiento ni en el manejo perioperatorio de los pacientes durante los cinco años del estudio, lo cual disminuyó la variabilidad de la muestra. Los pacientes se intervinieron en una unidad especializada en el tratamiento de la patología de estudio, y esto se relaciona en la literatura con una disminución de la variabilidad en la práctica médica (282).

3 CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA

La muestra de este estudio incluyó 243 pacientes, de los cuales 39 (16.0%) tuvieron más de 70 años. El rango de edad de los pacientes ancianos incluyó de los 70 a los 78 años. El límite de 78 años no es que fuera un criterio de exclusión en sí mismo, sino que no se valoraron pacientes de mayor edad o los que lo fueron no cumplieron con los criterios de selección del estudio. La tasa de pacientes ancianos fue muy representativa de la distribución demográfica de la población española, que contó en el año 2022 con un 14.7% de personas ancianas con más de 70 años según el INE (272), aunque ligeramente superior a la tasa de ancianos de la provincia de Sevilla (12.31%). La distribución por sexos no difirió entre los grupos de estudio.

La presencia de enfermedades concomitantes se relaciona con peores resultados postoperatorios (283,284). Las poblaciones de estudio difirieron entre sí en la presencia de enfermedades asociadas y esto es importante para el análisis.

Por una parte, la población anciana mostró un IMC mayor que la población no-anciana (27.9 vs 25.6, $p=0.015$), sin embargo, esto no se tradujo en una diferencia estadística de pacientes obesos (tipo I, II o III) con un IMC >30 kg/m² entre los grupos (14.2 vs 20.5; $p=0.319$). Aunque inicialmente pueda entenderse que los pacientes con sobrepeso podrían tener un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, la realidad es que los estudios recientes demuestran que, al contrario de lo que ocurre en la población general, la población de pacientes enfermos que asocian sobrepeso y obesidad moderada muestran un menor riesgo de complicaciones y una menor tasa de mortalidad en comparación con los pacientes enfermos con peso normal. Este fenómeno conocido como *la paradoja de la obesidad* ha sido ampliamente estudiado en los últimos años (285–287), y quizás uno de los trabajos más llamativos al respecto es el estudio prospectivo de cohortes ($n=118.707$ pacientes) de Mullen et al (288). En este estudio, tras ajustar los factores de riesgo perioperatorios, el riesgo de muerte tras una cirugía oncológica mostró una disposición en forma de J invertida, de manera que las tasas más altas de mortalidad se situaron en los extremos de bajo peso y de obesidad extrema, y las tasas más bajas en los pacientes con sobrepeso y con obesidad moderada (*OR de mortalidad entre los pacientes con sobrepeso/peso normal 0.75; 0.67-0.85*). La probabilidad de eventos tromboembólicos, fallo renal, sangrado postoperatorio y otras complicaciones mayores no variaron entre los grupos, aunque sí hubo un aumento progresivo del riesgo de IHQ. La paradoja de la obesidad y su disminución de la mortalidad postoperatoria en los pacientes enfermos tiene un origen multifactorial y está explicada por varias hipótesis, entre ellas la liberación de determinadas citoquinas antiinflamatorias por el tejido adiposo con capacidad de regular la homeostasis endovascular y neutralizar el factor de necrosis tumoral- α (289,290) y también una mejor protección ante los efectos adversos de la desnutrición y del gasto de energía asociados al procedimiento quirúrgico (289,290). De esta forma, es posible que nuestra población de ancianos estuviera ligeramente más protegida ante las complicaciones postoperatorias al mostrar una relación más beneficiosa de pacientes con sobrepeso sin obesidad extrema frente al grupo de pacientes jóvenes.

Las enfermedades concomitante más frecuentes para ambos grupos de estudio fueron la HTA (29.2%), la DM (6.2%) y los problemas cardíacos (3.7%). Curiosamente, estas tres situaciones fueron estadísticamente más frecuentes en el grupo de pacientes ancianos (52.8 vs 24.5, $p<0.001$; 15.4 vs 4.4, $p=0.014$; y 10.3 vs 2.5%, $p=0.029$; respectivamente). Este hecho no debe sorprender, dado que sabemos que el número de comorbilidades aumenta con la edad. En el estudio de Yancik et al., con 7.600 pacientes mayores de 55 años con

cáncer, el grupo de pacientes de 55 a 64 años presentó una tasa de 2.9 comorbilidades, frente al grupo de 65 a 74 años que tuvo una ratio de 3.6 y el grupo de pacientes de más de 75 años con 4.2 comorbilidades por paciente (222). La comorbilidad tiene importantes implicaciones pronósticas. Un estudio observacional de cohortes, que incluyó a 17.712 pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento hospitalario por diferentes tipos de cáncer, sugirió que la gravedad de las comorbilidades afecta a la SG de manera “dosis”-dependiente y que se comportó como un factor independiente de peor pronóstico en el cáncer (291). En la actualidad, el tradicional índice de comorbilidades *Charlson Comorbidity Index* -diseñado en 1987 y ampliamente utilizado en las décadas posteriores-, se ha visto desplazado por los modernos índices de fragilidad -con mejor predicción de la morbilidad postoperatoria (292,293). Una de las características más importantes del índice de fragilidad utilizado en este estudio (mFI) es la inclusión de la medida del estado de dependencia funcional del paciente. Se ha demostrado que la fragilidad y la dependencia funcional son buenos predictores de los resultados quirúrgicos en cuanto a eventos adversos perioperatorios, complicaciones y mortalidad postquirúrgica (294–296). La población de nuestro estudio, en general, tuvo una tasa de fragilidad poco llamativa. Solo un 1.6% de toda la muestra se diagnosticó de fragilidad alta, definida como tres puntos o más en la escala mFI. Aunque fue ligeramente superior en el grupo de ancianos, la diferencia no fue significativa. Cuando observamos la tasa de fragilidad media – definida por una puntuación de 2 puntos o más-, el grupo de pacientes ancianos fue mucho más frágil que el de no-ancianos, con un 23.0% vs 4.5%, y esto sí fue estadísticamente significativo ($p=0,001$). Los ítems predominantes en la escala mFI del grupo de ancianos con fragilidad media fueron, precisamente, la HTA, seguido de la DM y de los problemas cardíacos. Un paciente anciano presentó un estado funcional dependiente y dos (5.1%) tuvieron antecedentes de enfermedad cerebrovascular. En realidad, la fragilidad de la población anciana de nuestro estudio fue más baja que la de la población general. Aunque utilizando otra escala diferente de medida de la fragilidad, el trabajo de Fried et al. estimó que la tasa de pacientes frágiles en la población estadounidense fue del 48.9% por encima de los 75 años (256). Esta tasa tan alta de fragilidad contrasta con el 23.0% de pacientes frágiles en nuestra población de ancianos, que consideramos que se debe a una estricta selección de los pacientes para la intervención CRS-HIPEC.

En resumen, la población de nuestro trabajo fue un reflejo de la práctica clínica habitual. Existieron algunas diferencias en características importantes entre los dos grupos de estudio, como una mayor tasa de pacientes con sobrepeso y con obesidad en el grupo de pacientes ancianos -lo cual podría actuar como un factor protector ante las complicaciones postquirúrgicas-, y un aumento del número de pacientes frágiles en el mismo grupo -lo cual podría actuar como un factor de riesgo-. Estas diferencias restan validez interna al trabajo, pero, sin embargo, confieren mayor validación externa, dado que traducen una población heterogénea muy similar a la de la población diana que sería atendida en cualquier unidad quirúrgica dedicada al tratamiento de la carcinomatosis peritoneal.

4 ¿INFLUYE LA EDAD AVANZADA EN LOS RESULTADOS DE MORBI-MORTALIDAD DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL E INTERVENIDOS MEDIANTE CRS-HIPEC?

Los resultados de morbi-mortalidad tras una intervención quirúrgica dependen de múltiples factores. No se trata únicamente de la destreza del cirujano y de la elección de la técnica quirúrgica. Por una parte, es fundamental realizar una adecuada indicación médica de la necesidad de someterse a dicho tratamiento quirúrgico y de que represente un beneficio para el paciente sobre la cantidad de riesgos que debe asumir. El momento de la intervención quirúrgica también es importante dentro de una estrategia onco-terapéutica en la que se combinan varias modalidades de tratamientos y en la que, habitualmente, se presentan diferentes estatus de la enfermedad en su evolución. Los factores relacionados con el procedimiento quirúrgico incluyen una serie de variables perioperatorias en las que intervienen múltiples especialistas como nutricionistas, anestesistas, cirujanos, profesionales de enfermería y otros. La optimización multidisciplinar de todas estas variables perioperatorias (lo cual incluye el periodo pre-, intra- y postoperatorio) influye en los resultados y disminuye la morbilidad y la mortalidad tras un procedimiento quirúrgico. Esto está ampliamente demostrado y validado para la mayoría de los procedimientos quirúrgicos abdominales mayores a través de las guías Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) (297–301). Los factores relacionados con el paciente constituyen variables que indiscutiblemente influyen en los resultados postoperatorios. En cada paciente existirán factores que pueden ser modificados y otros que no. El hábito tabáquico y el alcohólico son dos ejemplos de factores de riesgo dependientes del paciente que influyen en los resultados postoperatorios y que pueden ser modificados previo a la intervención quirúrgica. El estado nutricional también lo es. Sin embargo, la edad cronológica del paciente constituye un factor de riesgo no modificable.

Algunos estudios relacionan la edad avanzada con un aumento de las complicaciones tras la cirugía abdominal. Por ejemplo, Marusch et al. realizaron un estudio prospectivo multicéntrico en el que participaron 309 hospitales alemanes y en el que analizaron el impacto de la edad en los resultados postoperatorios tras la cirugía por cáncer de colon (302). Dividieron los tipos de complicaciones en dos grupos, un grupo de complicaciones generales -lo que incluía neumonía, embolismo pulmonar, infecciones del tracto urinario y otras-, y un grupo de complicaciones específicas de la cirugía – tipo IHQ, infección de órgano-espacio, íleo paralítico y otras-. Los resultados del grupo alemán mostraron una mayor tasa de complicaciones en el grupo de ancianos de más de 80 años (33.9% vs 43.5%, $p < 0.001$) y una mayor tasa de mortalidad (2.6 vs 8.0%, $p < 0.001$). En la estratificación de las complicaciones según grupos, solo mostraron diferencias las complicaciones generales, sin encontrar diferencias significativas en la tasa de complicaciones específicas de la cirugía. Este trabajo puede tener varias críticas al respecto. A su favor, es un estudio prospectivo que incluyó el trabajo de hospitales de todo el país y contó con una llamativa n de 19.080 pacientes. En contra, el periodo de estudio fue de 2000 a 2001, y sabemos que el manejo perioperatorio y la técnica y el abordaje quirúrgico del CCR han evolucionado notablemente en estos últimos 23 años. Probablemente esto quede de manifiesto en una tasa anormalmente alta de complicaciones para la cirugía de colon, que se situó en un 35.4% para la serie global. Además, hay que tener en cuenta que se incluyeron intervenciones en régimen electivo y de urgencias, lo cual puede interferir en los resultados de morbilidad. Por último, aunque la edad avanzada fue un factor que influyó en la tasa de complicaciones en el análisis multivariante, los grupos de estudio no fueron homogéneos en cuanto a los antecedentes personales,

contando el grupo de ancianos con diferencias estadísticamente significativas en la tasa de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, renales, hepáticas y DM. Esto permitiría extraer como conclusión que la edad avanzada se asoció con una mayor tasa de complicaciones generales, pero necesariamente no quiere decir que sea la causa. La edad podría haber actuado como un factor de confusión en la asociación entre las complicaciones postoperatorias y las comorbilidades y/o fragilidad. Quizás, el envejecimiento normal de los pacientes asociado a una mayor tasa de comorbilidades haya influido, de forma independiente o de forma sinérgica, en la tasa de complicaciones.

En la misma línea, Stornes et al. publicaron en 2015 un trabajo que analizó la tasa de complicaciones postoperatorias tras cirugía de cáncer de recto, en una población de ancianos que se dividió en tres grupos: de 75 a 79 años, de 80 a 85 años y mayores de 85 años (303). Siendo toda la población anciana, el análisis multivariante determinó que la edad fue un factor de riesgo independiente de morbilidad postoperatoria tras ajustar los grupos por sexos, comorbilidades y estado de la enfermedad (OR 1.04, IC 1.01-1.08, $p=0.04$). En el ámbito de la cirugía hepática, Fangquiang Wei publicó en 2018 un metaanálisis sobre la morbilidad postoperatoria de los pacientes con edades extremas (más de 80 años) sometidos a cirugía hepática oncológica (304). El metaanálisis halló una mayor morbilidad general (RR 1.20, IC 1.5-1.47, $p=0.01$), mayor tasa de íleo (RR 3.45, IC 1.03-11.56, $p=0.004$) y mayor tasa de eventos cardiovasculares (RR 6.17, 2.79-13.60, $p<0.001$) en el grupo de pacientes de más de 80 años. Sin embargo, las complicaciones específicas de la cirugía hepática como fuga biliar o fallo hepático no mostraron diferencias entre los grupos.

Por el contrario, otros trabajos han estudiado la influencia de la edad avanzada en los resultados postoperatorios y no han encontrado diferencias. Por ejemplo, Otaga et al. analizaron esta cuestión en un trabajo retrospectivo de 346 pacientes intervenidos de cirugía primaria de CCR en su institución (305). Dividieron la muestra en tres grupos de pacientes, siendo estos, jóvenes (<60 años), ancianos (60-79 años) y muy ancianos (>81 años). Los grupos no se estratificaron en función de las comorbilidades ni de la fragilidad, mostrando una mayor tasa en los grupos de pacientes ancianos. Los resultados del estudio mostraron una tendencia a tener más complicaciones postoperatorias con la edad pero que no fue estadísticamente significativa (4.3% vs 8.3% vs 16%; $p=0.068$). Los pacientes mayores de 80 años presentaron con mayor frecuencia más comorbilidad, mayor puntuación de ASA, mayor puntuación en el mFI y menores niveles de albúmina y de hemoglobina. De la misma forma, Ramallo et al. analizaron la tasa de complicaciones en una muestra de 151 pacientes sometidos a cirugía robótica por cáncer de recto (306). La muestra se dividió en tres partes: pacientes menores de 65 años, pacientes de 65 a 80 años y pacientes por encima de los 80 años. Aunque la puntuación en el índice de comorbilidad aumentó conforme el grupo de estudio fue más mayor (2.74 vs 3.41 vs 3.55; $p=0.001$), la edad no se asoció con un mayor número de complicaciones postoperatorias. El estudio australiano de Park et al. tampoco halló diferencias de morbilidad entre los grupos de pacientes jóvenes y ancianos. Se incluyeron 361 pacientes sometidos a cirugía abierta y laparoscópica por CCR y se dividieron en un grupo de pacientes menores de 80 y otro grupo de mayores de 80 años. La tasa de complicaciones globales fue similar en ambos grupos (41% vs 36%), al igual que la tasa de complicaciones mayores (8.9% vs 8.9%, $p=0.67$). Como crítica, Park et al. no aportaron información sobre la tasa de comorbilidades ni de fragilidad en ambos grupos (307).

Como vemos, la literatura científica publicada en los últimos años en cirugías abdominales mayores es abundante y, en ocasiones, confusa. Existen trabajos a favor de una mayor tasa de complicaciones en pacientes ancianos y otros en contra. Los trabajos que evidenciaron una asociación entre la edad avanzada y la morbilidad postoperatoria no

indicaron necesariamente causalidad, dado que los grupos no se estratificaron según los índices de comorbilidad ni de fragilidad. En nuestro caso cabe preguntarnos, ¿existe evidencia científica sobre las complicaciones de los pacientes mayores que se someten específicamente a una cirugía CRS-HIPEC? ¿puede afectar el hecho de que la CRS-HIPEC sea una cirugía más agresiva que habitualmente implica a todas las regiones abdominales, y que asocia el uso de QT intraoperatoria, en los resultados de morbilidad de los pacientes ancianos?

Sobre esta cuestión se han publicado algunos trabajos al respecto en los últimos años. Huang et al. publicaron en 2015 un estudio con 611 pacientes intervenidos de CP -con diferentes orígenes primarios- divididos en dos grupos: menores de 65 años y mayores de 65 (226). No reportaron diferencias significativas en términos de estancia media, estancia en UCI, grado de complicación CD, ni mortalidad postoperatoria. Tampoco hubo diferencias significativas de supervivencia global entre los grupos. Los criterios de selección de los pacientes que utilizaron, en términos de comorbilidad, fueron un ECOG < 2, ausencia de enfermedad visceral coexistente grave y adecuada reserva renal, hepática y hematológica.

Por el contrario, Cascales-Campos et al. publicaron una serie consecutiva de 66 pacientes intervenidas en cirugía intervalo mediante CRS-HIPEC en la que analizaron los resultados de morbi-mortalidad y de supervivencia. Las pacientes fueron divididas en dos grupos: un grupo de pacientes menores de 75 años y otro de mayores de 75 años. El estudio reportó una tasa de morbilidad CD I-IV significativamente mayor en el grupo de pacientes mayores (78% vs 35%, $p < 0.05$) y de complicaciones graves CD III-IV (56% vs 16%, $p < 0.05$). Además, la SLE también varió entre los grupos, siendo de 6 meses en las pacientes ancianas frente a 24 meses para las pacientes no-ancianas. Aunque las diferencias fueron notables, el grupo de pacientes ancianas contó tan solo con nueve pacientes, y no se reportaron las diferencias de comorbilidades entre ambos grupos.

Piso et al. publicaron en 2019 un estudio de morbi-mortalidad a partir de la base de datos alemana DAV StuDoQ Registry que incluyó 2149 pacientes consecutivos intervenidos de CRS-HIPEC entre 2011-2016 (182). El 16.4% (352 pacientes) fueron mayores de 70 años. La edad avanzada ≥ 70 años se correlacionó con la mortalidad de forma independiente en el análisis multivariante con una OR de 3.31 (1.71-6.29; $p = 0.001$), pero no se correlacionó con la morbilidad (OR 1.03; 0.76-1.38; $p = 0.844$). No ocurrió lo mismo en el estudio de Chambers (308), quien analizó la morbi-mortalidad del procedimiento CRS-HIPEC en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado o recurrente en pacientes de ≥ 70 años. En este caso, no hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad, morbilidad ni resultados de supervivencia a largo plazo. El grupo de pacientes ancianos tuvo una edad media de 72 ± 5.4 años y mostró diferencias significativas en cuanto a la presencia de HTA ($p = 0.004$) y DM ($p = 0.006$). Entre los criterios de selección de los pacientes solo se definió un ECOG ≤ 2 y la presencia comorbilidades médicas bien controladas. En la misma línea, Laks et al. publicaron en 2022 un análisis retrospectivo con 500 pacientes intervenidos de CRS-HIPEC por enfermedad maligna peritoneal con diferentes orígenes primarios (227). Definieron un grupo de jóvenes (< 60 años) y un grupo de ancianos (≥ 70 años) (los pacientes de 60 a 69 años fueron excluidos). No se mencionaron los criterios de selección de los pacientes, pero se reportó que el grupo de ancianos tuvo una mayor tasa de comorbilidades (87.1% vs 39.0%; $p < 0.001$) y una mayor puntuación ASA ($p < 0.001$). Aunque hubo una tendencia a tener peores resultados en el grupo de ancianos, no hubo diferencias significativas en cuanto a la morbilidad CD (55.2% vs 64.5%; $p = 0.242$), tasa de reintervención (8% vs 16.7%; $p = 0.072$) ni tasa de mortalidad (1.5% vs 5%; $p = 0.134$) para el grupo de jóvenes y ancianos respectivamente.

Por último, en 2018 Gagnière et al. publicaron un metaanálisis sobre los resultados del procedimiento CRS-HIPEC en pacientes ancianos (309). Solo se consideraron los estudios descriptivos o comparativos entre un grupo joven y otro anciano. En total se incluyeron 13 trabajos que cumplieron los criterios de inclusión, entre 2008 y 2017 (n=2292). Los criterios de definición del paciente anciano variaron entre los estudios. Tres estudios definieron un corte de >65 años, 6 estudios un corte de ≥70 años y un estudio un corte >75 años. La morbilidad postoperatoria total a los 30 días no aumentó significativamente por la edad para ningún corte, aunque el subgrupo del corte de edad de ≥70 años sí mostró un incremento de la morbilidad grave CD III-IV (30.2% vs 12.6%, OR 0.42; 0.19-0.93; p=0.03). La mortalidad global a los 90 días no aumentó significativamente (8.6% en ancianos vs 3.5% en jóvenes; p=0.420), aunque cuando se consideraron solo los estudios comparativos con un punto de corte ≥70 años sí hubo un incremento estadísticamente significativo de mortalidad postoperatoria (6.5% en ≥70 años vs 3.7% en jóvenes; OR 0.49; 0.27-0.88; p=0.002; I2=79%). La tasa de fuga anastomótica, reintervención, reingreso no programado y estancia hospitalaria no estuvo afectada por la edad.

Los resultados de nuestro estudio coinciden con los de los últimos estudios publicados. Teniendo en cuenta el punto de corte elegido en 70 años, la población de ancianos de nuestro estudio tuvo una tasa de morbilidad grave CD III-IV que no difirió con la del grupo basal. Incluso, fue prácticamente idéntica, siendo del 20.6% para el grupo de pacientes no-ancianos y del 20.5% para el grupo de pacientes ancianos (p=0,991). Esto coincide con las conclusiones de los autores Huang -2015 (226)-, Piso -2019(182)-, Chambers -2021(308)- y Laks -2022(227)-, que tampoco hallaron diferencias entre los grupos. Sin embargo, difiere del trabajo de Cascales-Campos (310) y de las conclusiones del metaanálisis de Gagnière (309), que solo incluyó trabajos publicados hasta el año 2017. Este metaanálisis utilizó 13 trabajos, siendo todos ellos retrospectivos y tan solo 7 comparativos entre un grupo de ancianos y un grupo de jóvenes. Como vemos, se evidencia una rica diversidad entre los resultados de los estudios y es difícil extraer una conclusión clara. Existe una tendencia en la que los trabajos publicados antes de 2018 mostraron diferencias de morbilidad entre los grupos de jóvenes y ancianos. Sin embargo, a partir de 2018 varios trabajos coincidieron en la hipótesis de que la edad no fue un factor que impactó en la morbilidad de los pacientes. Los resultados de este estudio confirman esta tendencia actual. Planteamos varias hipótesis al respecto. Es posible que en los últimos años los grupos de Oncología Peritoneal hayan adoptado un manejo perioperatorio más centrados en las guías ERAS y esto haya podido disminuir la tasa complicaciones postoperatorias. Aunque el periodo que abarca el metaanálisis Gagnière es un periodo de cirugía moderna (2008-2018), las guías clínicas ERAS para carcinomatosis peritoneal no se publicaron hasta el año 2020. Esta hipótesis podría explicar la diferencia entre los dos periodos, aunque es tan solo una hipótesis, dado que ninguno de los estudios más actuales detalló en su metodología la adherencia a las guías. También podría pensarse que si se incorpora una nueva práctica al tratamiento esta influiría en ambos grupos de estudio, disminuyendo la tasa de complicaciones del grupo de ancianos, pero también la del grupo de no-ancianos, por tanto, manteniendo las diferencias entre ambos. O quizás la optimización del manejo perioperatorio ERAS tendría una influencia mucho mayor en el grupo de ancianos por ser un grupo potencialmente más modificable, pues se espera que el grupo de pacientes jóvenes tenga un estado nutricional, físico y de respuesta al estrés menos deteriorado. En nuestro caso la adherencia a las guías ERAS fue parcial. Si bien las guías se publicaron en 2020, el periodo de estudio de nuestro trabajo abarcó desde 2016 hasta 2022. Determinadas prácticas sí demostradas previamente para otras cirugías abdominales mayores se implementaron desde el inicio, como la analgesia multimodal, el manejo guiado de fluidos perioperatorio y la restricción de las transfusiones. Otra hipótesis sobre esta diferencia en la tasa de complicaciones entre jóvenes y ancianos

entre ambos periodos (hasta 2018, 2018-2023) es que, tras la publicación del metaanálisis de Gagnière, los grupos de Oncología Peritoneal hayan sido más restrictivos en los criterios de inclusión. Se podrían haber seleccionado solo a los pacientes ancianos con las mejores condiciones físicas, sabiendo de antemano que podrían tener una mayor tasa de complicaciones. Así, la muestra de pacientes ancianos de los estudios posteriores podría haber incluido una muestra de pacientes con menor probabilidad de complicaciones postoperatorias. Esto puede constituir un sesgo entre ambos periodos de estudio, y es difícil de determinar, dado que los diferentes estudios no definieron criterios de exclusión claros sobre el grupo de ancianos. Basándonos en esta hipótesis, aunque inicialmente podría resultar confuso, viene a despejar la duda de si realmente la edad influye negativamente en la tasa de complicaciones postoperatorias de los pacientes. Si los estudios de los últimos años hubieran utilizado criterios de selección más estrictos en la población anciana basándose en los resultados de la literatura previa, puede entenderse que la edad, por sí misma, no ha influido en la tasa de complicaciones. Probablemente, hayan sido las comorbilidades y la fragilidad evitada, que habitualmente acompaña a los pacientes ancianos, las que influyeran previamente en una tasa inasumible de complicaciones. Disponer de varios estudios que no evidencien diferencias en la tasa de complicaciones en la edad avanzada sugiere que, muy probablemente, el proceso de envejecimiento fisiológico asociado a la edad no esté influyendo en el porcentaje de complicaciones, y que las diferencias evidenciadas en otros estudios puedan deberse a que la edad haya ejercido como una variable de confusión entre otras características basales de los enfermos (como podría ser la fragilidad o las comorbilidades) y la complicaciones postoperatorias.

Tabla 17. Estudios comparativos de la tasa de complicaciones postoperatorias en los pacientes ancianos sometidos a cirugía CRS-HIPEC

	Macri et al. (311)	Tabrizian et al. (312)	Cascales et al. (310)	Spiliotis et al. (313)	Beckert et al. (314)	Huang et al. (226)	Al-yami et al. (315)	Chambers et al. (308)	Laks et al. (227)
Año	2011	2013	2014	2014	2015	2015	2016	2021	2022
Corte de edad para el grupo de ancianos	65	65	75	70	70	65	70	70	70
n	30	170	66	100	381	611	892	127	191
Morbilidad									
Complicaciones en no-ancianos	4* (21%)	29* (23%)	9* (16%)	29 (41%)	42* (12%)	380* (78%)	313* (44%)	50* (59%)	36* (17%)
Complicaciones en ancianos	3 (27%)	6 (19%)	5 (55%)	15 (50%)	6 (21%)	91 (74%)	86 (46%)	23 (55%)	13 (21%)
p	0.256	-	<0.05	NS	0.04	0.64	0.17	0.08	0.134
¿Diferencias significativas de morbilidad?	No	No	Sí	No	Sí	No	No	No	No
Mortalidad	10%	-	0%	-	-	2.4%			
No-ancianos	5.3%	5.9%	0%	1.4%	0%	2%	2.7%	0%	1.5%
Ancianos	18.2%	11.4%	0%	3.3%	1%	3%	5.4%	2.4%	5.0%
p	No	0.272	-	NS	0,999	0.607	0.052	0.08	0.134

*: Complicaciones mayores (habitualmente CD \geq III). NS: No significativo.

La tasa de complicaciones postoperatoria varía ampliamente entre los estudios. Desde el 12% del estudio Beckert et al. (314) hasta el 82% del estudio de Huang et al. (226). Casi todos los estudios utilizan el sistema de clasificación de complicaciones postoperatorias de Clavien-Dindo (270), y casi todos reportan la tasa de complicaciones graves III-IV. En algunos casos se utilizó una metodología diferente, por ejemplo, Spiliotis et al. no especificaron la clasificación utilizada y reportaron solo la tasa de complicaciones totales, y Chambers et al. distinguieron solo dos tipos de complicaciones, mayores y menores. En nuestro caso hemos utilizado la clasificación Clavien-Dindo, dado que es la más ampliamente utilizada y porque está validada en largas series de pacientes para todo tipo de intervenciones ((270). Reportamos la tasa de complicaciones graves $CD \geq III$, puesto que las complicaciones grado I-II no suelen tener un impacto clínicamente relevante en el postoperatorio, y además la codificación de las pequeñas complicaciones como seromas o íleo paralítico es mucho más imprecisa, por lo que la recogida de los datos en los registros clínicos puede ser parcial. Teniendo en cuenta los estudios que reportan la tasa de complicaciones graves (en casi todos $CD \geq III$) la mayor parte de ellos muestran una tasa de menos del 25% para el grupo de pacientes no-ancianos. Entre los trabajos con mayor tasa de complicaciones se encuentran los de Huang et al. Alyami et al. y Chambers et al., que reportaron una tasa de complicaciones graves del 78%, 44% y 59% respectivamente. Es llamativamente alta. Las complicaciones más frecuentes en el estudio de Huang fueron las colecciones intraabdominales, infecciones, derrame pleural, fístula intestinal e íleo; y no hubo diferencias entre los grupos de estudio. O, por ejemplo, en el trabajo de Alyami las complicaciones más frecuentes fueron respiratorias (16.5%), quirúrgicas (18.1%: abscesos, fístula, hemoperitoneo y evisceración), cardiovasculares (13.8%) y renales (10.6%). Los estudios de Huang y de Chambers fueron estudios uni-institucionales llevados a cabo en hospitales terciarios, y el trabajo de Alyami utilizó las bases de datos de RENAPE, BIGRENAPE y FROGHI, provenientes de 22 centros diferentes de Francia. Esto rechazaría la hipótesis de que la alta tasa de morbilidad pudiera deberse al reporte por centros no especializados y con baja casuística. No hubo diferencias llamativas entre el tipo de complicaciones que se reportaron en los estudios con menos complicaciones (<25%) y la de los estudios con más complicaciones (>44%), por lo que es difícil extraer una conclusión clara sobre por qué se han publicado diferencias tan dispares. En nuestro caso, la tasa de complicaciones graves en el grupo de pacientes no-ancianos coincide con la línea de los estudios que reportan menos complicaciones, y es prácticamente idéntica a la de Macri et al. -aunque no es un buen comparador porque es el estudio con la *n* más pequeña-, y con el estudio más actual -y con una *n* muy sólida de 191 pacientes- de Lacks et al. La tasa de complicaciones en los estudios previos en la población anciana fue, en general, mayor con respecto a la del grupo de no-ancianos, excepto en los estudios de Tabrizian et al, Huang et al. y Chambers et al. que contaron con una mayor tasa de complicaciones en el grupo de jóvenes. En nuestro estudio, la tasa de complicaciones postoperatorias en el grupo de pacientes ancianos fue idéntica a la del grupo basal, y se situó en el 20.5%. Algunos estudios citados previamente reportaban, para el grupo de los ancianos, una mayor tasa de complicaciones médicas frente a las complicaciones puramente quirúrgicas, como infecciones por catéter, neumonía, derrame pleural, complicaciones cardíacas o fallo renal (195,302). En nuestro estudio no se evidenciaron diferencias en el tipo de complicaciones según los grupos. Las complicaciones médicas más frecuentes para los grupos no-ancianos y ancianos fueron: infecciones respiratorias (5.3% vs 4.9%), derrame pleural (3.3% vs 3.4%) y sepsis por catéter (2.9% vs 2.5%). Por otro lado, las complicaciones más frecuentes de tipo quirúrgico fueron la infección órgano-espacio (13.2% vs 11.8%), la fuga intestinal (10.7% vs 10.3%) y el fallo de anastomosis (6.2% vs 5.9%). Como vemos, la distribución de las complicaciones médicas y quirúrgicas es prácticamente idéntica entre los grupos, y no mostró significación estadística para ninguna de las complicaciones postoperatorias por separado. Por último, la tasa de mortalidad postoperatoria en los estudios

previos se sitúa en un rango entre 0% y 18.2%. En ninguno de los estudio se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque hubo una tendencia generalizada a una mayor mortalidad en el grupo de pacientes ancianos. El estudio con mayor mortalidad porcentual fue el de Macri et al., que reportó una tasa del 18.2% para el grupo de pacientes ancianos, pero debe matizarse que solo correspondió con 2 de 11 pacientes, por lo que el pequeño tamaño muestral podría distorsionar la interpretación. En la misma línea, Tabrizian et al. reportan una tasa de mortalidad del 5.9% en el grupo de pacientes jóvenes frente al 11.4% en el grupo de pacientes ancianos. Las mejores tasas de mortalidad fueron publicadas por Cascales et al. (0%) y por Beckert et al. (0% vs 1%). Los resultados de nuestro estudio muestran una mortalidad postoperatoria asumible y esperanzadora, situándose en el 0% para el grupo de pacientes jóvenes y del 0% para el grupo de pacientes ancianos. Como vemos, coincide con la de alguno de los estudios publicados, y consideramos que traduce una adecuada selección de pacientes y un cuidado manejo perioperatorio.

La tasa de complicaciones en pacientes ancianos y no-ancianos no difirió cuando se estratificó la población en función del tumor primario. Aunque hubo una tendencia a tener más complicaciones en el grupo de pacientes ancianos, esta no fue estadísticamente significativa, ya fuera para el origen ovárico (21.3% vs 15%, $p=0.828$), para el origen colorrectal (22.0% vs 23.1%, $p=0.935$) o para el apendicular (21.7% vs 66.7%, $p=0.16$). Los resultados fueron similares a los de otras publicaciones, como las de los autores Tabrizian, Beckert, Huang y Alyami, que tampoco hallaron diferencias entre los subgrupos. Otros, como Cascales-Campos y Chambers se centraron solo en el origen ovárico.

Tras analizar los resultados y la literatura publicada podemos acercarnos a la pregunta que centra este trabajo, y es ¿influye la edad avanzada en la morbilidad postoperatoria de los pacientes diagnosticados de carcinomatosis peritoneal que son intervenidos mediante CRS-HIPEC? ¿debemos limitar las indicaciones de CRS-HIPEC en pacientes de edad avanzada?

Los resultados de nuestro estudio indican que la edad avanzada no influye, por sí misma, en la tasa de complicaciones de los pacientes intervenidos mediante CRS-HIPEC. La edad avanzada no fue un determinante de una mayor tasa de complicaciones médicas ni de complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico. Además, estos resultados siguen la misma tendencia que otras publicaciones similares al respecto en los últimos años. A pesar de que el metaanálisis de Gagnière, publicado en 2018, mostrara una mayor tasa de complicaciones graves en la población anciana, los estudios posteriores y el presente trabajo indican que, per se, la edad avanzada no influye en los resultados de morbilidad. Respecto a la pregunta de si debemos limitar la indicación de CRS-HIPEC en pacientes de edad avanzada los datos indican que no. Por una parte, diferentes estudios (226,227,308,311,312,315) y el presente trabajo respaldan esta afirmación dado que no se evidencian diferencias de morbilidad entre los grupos. Pero incluso existiendo diferencias, el metaanálisis de Gagnière reporta unos resultados agrupados de morbilidad grave CD III-IV para el grupo de ancianos en un 27.8% y una mortalidad del 8.6% (en el caso de la mortalidad no hubo diferencias entre los grupos). A pesar de ser superior al del grupo de jóvenes en el estudio, esta es una tasa de morbilidad potencialmente asumible teniendo en cuenta el beneficio de supervivencia que aporta el tratamiento quirúrgico de la enfermedad oligometastásica peritoneal mediante CRS-HIPEC. Recordemos que los resultados del estudio EVOCAPE I (MP de origen no ginecológico sometidos a tratamiento con QT sistémica \pm cirugía paliativa) mostró una mediana de SG de 3.1 meses, alcanzando los 5.2 meses cuando el origen fue CCR (34), y esto se contrapone con la mediana de SG alcanzada en el estudio PRODIGE7 de 41.7 y 41.2 meses para los pacientes con MP de origen CCR intervenidos mediante CRS y CRS-HIPEC respectivamente. En resumen, la edad avanzada

no debería limitar la indicación de CRS-HIPEC porque, incluso en un escenario de mayor tasa de complicaciones respecto a los pacientes jóvenes, el beneficio clínico de la estrategia de CRS-HIPEC podría ser mayor.

Estos resultados sugieren que la edad cronológica no es un buen identificador de pacientes candidatos a una cirugía CRS-HIPEC. Sin embargo, no indica necesariamente que cualquier paciente anciano pueda asumir el riesgo de esta intervención. Una tasa de morbilidad grave del 20.5% -en nuestro estudio-, o del 27.8% - en el metaanálisis de Gagnière-, no es desdeñable. En una parte importante de los pacientes ancianos, una complicación grave como una neumonía o una insuficiencia renal puede ser devastadora. Sin embargo, en otros no. Este planteamiento se enlaza con dos cuestiones interesantes que están siendo estudiadas en la actualidad. Por una parte, que la edad cronológica no es sinónimo de la edad biológica. Por otro, que los pacientes ancianos se relacionan con una mayor tasa de comorbilidades y mucho de ellos se consideran pacientes frágiles.

La edad cronológica puede diferir de la edad biológica. Convencionalmente la edad se ha definido utilizando la simple medida cronológica del paso del tiempo en años. Sin embargo, el proceso de envejecimiento es un proceso complejo y heterogéneo, y se caracteriza por una disminución progresiva de la reserva fisiológica con efecto en todos los órganos y sistemas -tal como se describió previamente en la *Introducción*- y por una acumulación de daños en el organismo, que conduce a un mayor riesgo de morbilidad y de mortalidad (316). Este proceso no es patológico, sino que forma parte de nuestro ciclo vital. Sin embargo, existe una amplia heterogeneidad en el fenotipo del envejecimiento, y la edad cronológica no tiene en cuenta la heterogeneidad con la que los individuos envejecen a lo largo del tiempo. La edad biológica es una nueva unidad de medida que permite evaluar el envejecimiento funcional de los individuos y que podría proporcionar una medida más precisa de los efectos del envejecimiento. Refleja el impacto que tienen varias exposiciones (entre ellas la genética, epigenética, estilo de vida y ambiente) a lo largo del curso de la vida y que pueden retrasar o acelerar los mecanismos fisiológicos del envejecimiento (317). Actualmente, el concepto de edad biológica se encuentra en construcción, y la mayoría de los estudios se están centrando en encontrar un modelo adecuado que pueda definir la edad biológica. Los modelos se centran en la utilización de biomarcadores de envejecimiento y en escalas de predicción. Los más utilizados son los de tipo histológico (metilación del DNA y uso de la metabolómica y de la proteómica) o marcadores clínicos (hematología, antropometría y medidas de órgano-función). Aunque continúa en investigación, la estimación de la edad biológica se presenta como una herramienta que permitirá definir mejor a nuestra población de ancianos (tanto sanos como enfermos) y que en el futuro podría ser útil para determinar qué individuos podrían beneficiarse de exponerse a los riesgos de una cirugía mayor a pesar de su edad cronológica en años.

En segundo lugar, la edad avanzada se asocia también con una mayor tasa de comorbilidades y con un mayor índice de fragilidad (222). Por ejemplo, en el estudio de Yancik, los pacientes de más de 75 años tuvieron una media de 4.2 comorbilidades. Tradicionalmente se ha utilizado el *Charlson Comorbidity Index* para estratificar el riesgo de los pacientes (284,318,319), sin embargo, actualmente se encuentra en desuso. Primero, porque no está validado para todas las poblaciones de pacientes (292). Segundo, porque en la población de pacientes oncológicos, dada sus características, la puntuación acaba siendo muy homogénea y no consigue estratificar el riesgo respecto a las condiciones comunes de comorbilidad (292). La fragilidad, ya definida previamente en este trabajo, emerge en los últimos años como un mejor predictor de las complicaciones postoperatorias de una población. La revisión sistemática de Clements et al (2023) (292) determinó que los índices

fragilidad (en este caso mFI-5) fueron mejores predictores de la tasa de complicaciones graves postoperatorias y de la mortalidad que el resto de los índices tradicionalmente utilizados (*Charlson Comorbidity Index*, *Age-Adjusted CCI*, *Elixhauser Co-morbidity Index* y *Charlson-Deyo score*). Esto nos lleva a la siguiente cuestión de este trabajo, ¿influye la fragilidad en la tasa de complicaciones de los pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal que se someten a CRS-HIPEC?

5 ¿INFLUYE LA FRAGILIDAD EN LOS RESULTADOS DE MORBI-MORTALIDAD DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL E INTERVENIDOS MEDIANTE CRS-HIPEC?

Algunos autores han tratado de responder a esta pregunta. Ante la actual consideración de los índices de fragilidad como mejores predictores de la morbi-mortalidad postoperatoria, ya sea asociados o no al envejecimiento de los pacientes, en los últimos años algunos equipos quirúrgicos han tratado de determinar si la fragilidad puede ser una variable de interés que permita estratificar el riesgo de los pacientes ancianos diagnosticados de carcinomatosis peritoneal con posibilidad de someterse a una intervención quirúrgica mediante CRS-HIPEC.

El primer trabajo publicado sobre la evaluación de la fragilidad en la CRS-HIPEC fue realizado por Konstantinidis et al. en 2017 (277). El grupo americano elaboró un estudio retrospectivo de una cohorte de 1171 pacientes sometidos a CRS-HIPEC a través del registro del *National Surgical Quality Improvement Program*. Utilizaron la escala mFI-11 para evaluar el índice de fragilidad, que fue la misma que la utilizada en este trabajo. Se dividió la muestra en tres grupos: pacientes sin fragilidad (mFI = 0), pacientes con fragilidad media (mFI = 1-2) y pacientes con fragilidad severa (mFI ≥ 3). Los resultados del estudio son llamativos. Los pacientes con fragilidad severa tuvieron una mayor prevalencia de complicaciones CD-IV respecto al resto, y se situó en el 33.3% del subgrupo. Esto contrasta con una tasa del 10.9% en el grupo de severidad media (mFI 1-2) y con el 6.7% de complicaciones en el grupo sin fragilidad (mFI 0) ($p=0.004$). Además, la mortalidad del grupo con fragilidad severa fue diez veces mayor que la de los pacientes con fragilidad media y más de veinticinco veces superior a la del grupo de pacientes sin fragilidad (tasa de mortalidad: 33.3% vs 3.3% vs 1.3%; $p<0.001$). En el análisis multivariante, que también incluyó la variable de edad ≥ 70 años, solo la fragilidad se correlacionó con la mortalidad postoperatoria (OR 2.76 para la fragilidad media y OR 29.1 para la fragilidad severa mFI ≥ 3).

El grupo de cirugía oncológica de la *Cleveland Clinic* liderado por Chambers M. publicó, cuatro años más tarde, un estudio prospectivo que incluyó 141 pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario estadio III-IV y tratadas mediante cirugía de intervalo o recurrente con CRS-HIPEC (320). Como escala de medida de la fragilidad utilizaron también el mFI-11 y, a diferencia del estudio de Konstantinidis, definieron el grupo de pacientes frágiles como aquel con una puntuación de dos o más puntos. La preferencia por este punto de corte - que fue el mismo que el utilizado en este trabajo- se basó en los estudios previos de Uppal et al., Mullen et al. y Aletti et al. (321–323). La tasa de pacientes frágiles (mFI ≥ 2) fue del 18.4% de la población. Para la clasificación de las complicaciones postoperatorias utilizaron el Accordion Severity Grading System (ninguna, leve, moderada, severa y exitus). Los pacientes frágiles se asociaron con un aumento de la tasa de complicaciones grado II-IV (moderada-severa-exitus) respecto al grupo de pacientes no-frágiles (mFI 0-1) con una llamativa OR de 9.4 (IC 3.3-26.4, $p<0.001$). Además, el 100% de las pacientes mFI > 3 sufrieron algún tipo de complicaciones grado II-IV.

Di Donato et al. publicaron en 2021 un estudio similar. Utilizaron la escala mFI para correlacionar la fragilidad de los pacientes con la morbi-mortalidad del procedimiento CRS en pacientes con cáncer de ovario avanzado (278). Incluyeron pacientes sometidas tanto a cirugía primaria como a cirugía de intervalo, y no se utilizó HIPEC en ninguna de las dos

situaciones. De los 263 pacientes, se reportó una morbilidad total del 33% y un 6% de morbilidad severa. La tasa de complicaciones severas en el grupo de pacientes frágiles (mFI>3) fue del 50%, frente al 3.7% de complicaciones en el grupo sin fragilidad (mFI=0) (no reportan *p*). En el análisis multivariante el IMC>30, la complejidad quirúrgica elevada y la fragilidad severa (mFI>3) fueron predictores independientes de complicaciones severas (OR 2.31; 1.01-5.26; *p*=0.04 para la fragilidad severa).

En la misma línea, el estudio prospectivo de Inci et al. estimó que las pacientes con fragilidad se asociaron de forma significativa con la tasa de complicaciones severas con una OR de 3.64 (IC 1.34-9.85). En este caso, similar al estudio de Donato, solo incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario sometidas a CRS sin HIPEC en la modalidad de cirugía primaria y de intervalo. Como unidad de medida utilizaron el Frailty Index, que otorga una puntuación que va desde 0 hasta 1, y consideraron a las pacientes frágiles como aquellas con una puntuación >0.26. (281). Por último, Jiang et al. publicaron en 2022 un nomograma predictivo de complicaciones postoperatorias tras cirugía CRS (sin HIPEC) en pacientes con cáncer de ovario estadio IIIc-IV. Para la construcción del nomograma realizaron previamente un análisis multivariante en el que la fragilidad (medida por el mFI-11) fue un predictor independiente de complicaciones severas (OR 2.18, IC 1.44-3.31). El nomograma incluyó a la puntuación mFI-11, la estadificación FIGO, el uso de NACT y el índice de complicación quirúrgica, y alcanzó un área bajo la ROC de 0.79 para predecir la posibilidad de complicaciones severas (324).

Tabla 18. Estudios comparativos de la tasa de complicaciones postoperatorias en los pacientes frágiles sometidos a cirugía CRS-HIPEC

	Konstantinidis et al. (277)	Chambers et al. (320)	Di Donato et al. (278)	Inci et al. (281)	Jiang et al. (324)
Año	2017	2021	2021	2021	2022
n	11171	141	263	144	426
Escala utilizada	mFI-11	mFI-11	mFI-11	Frailty Index	mFI-11
Corte para considerar al grupo frágil	mFI11 ≥3	mFI11 ≥ 2	mFI11 ≥3	≥ 0.26 (0-1)	mFI11 ≥ 2
% De complicaciones en pacientes frágiles	33.3%	76,9% ¹	50% ¹	-	17.6% ¹
p	0.004	<0,001	-	-	-
¿Influyó de forma significativa en la tasa de complicaciones graves?	Sí	Sí	Sí ²	Sí ²	Sí ²

¹. Midieron las complicaciones según la clasificación Accordion Severity Grading System. ². No aportaron un valor de *p* porque no hicieron una comparación de la tasa de complicaciones entre los grupos de pacientes frágiles y no-frágiles, sino que expresaron la asociación de la fragilidad con la tasa de complicaciones graves a través de una regresión logística aportando una Odds Ratio.

Como podemos observar, la literatura sobre la influencia de la fragilidad en los pacientes sometidos a CRS-HIPEC es escasa. Sugiere un fenómeno similar al que sucedió con la expansión de las indicaciones de cirugía mayor en pacientes ancianos y es que, previo a las publicaciones de los estudios en los que se planteaban extender las indicaciones de la

CRS-HIPEC, le precedió un prolífico desarrollo en la materia para las intervenciones de cirugía hepática y de cirugía colorrectal. En este caso, a pesar de la abundante bibliografía publicada sobre fragilidad y complicaciones derivadas de otros tipos de cirugía mayor oncológica, la generación de estudios que relacionen la CRS-HIPEC y la fragilidad es limitada. Por ejemplo, entre los trabajos publicados, tan solo Konstantinidis elaboró un estudio sobre una población de pacientes intervenidos por MP de diferentes orígenes y sometidos a un tratamiento con indicación de CRS, y también de HIPEC. El resto de las publicaciones -Chambers, Di Donato, Inci y Jiang- se centraron únicamente en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario sometidas a cirugía CRS, en ocasiones primaria y en otras de intervalo, y tan solo Chambers reportó resultados de pacientes tratadas con HIPEC.

La tasa de pacientes frágiles en nuestra serie se encuentra en el rango de las tasas publicadas por otros trabajos. Sin embargo, llama la atención la diferencia en la relación de pacientes frágiles que reportan los estudios. Además, debe tenerse en cuenta que diferentes trabajos han utilizado diferentes escalas de medida y que, incluso utilizando la misma escala, se ha considerado al paciente frágil con una puntuación u otra. En general la mayoría de los trabajos han utilizado el mFI-11, que es el mismo que el utilizado en esta investigación, excepto Inci et al. que utilizaron el Frailty Index -que es uno de los índices basado en la acumulación de déficits relacionados con la edad-. A pesar de que la mayoría utilizó el mFI-11, no todos definieron al paciente frágil con la misma puntuación. Por ejemplo, Kostantinidis et al. definieron tres escenarios (paciente frágil – fragilidad media y fragilidad severa), Di Donato utilizó la puntuación de la escala como un coeficiente que modifica la OR de la fragilidad (por tanto, no definió un grupo en sí mismo) y Chambers et al., Jiang et al. y el presente trabajo elegimos una puntuación de dos o más puntos para definir al grupo frágil. Aunque el límite no está claro, algunos estudios justifican la elección de una puntuación de 2 o más como límite de la fragilidad, como el trabajo de Uppal et al., que hallaron en su estudio una OR de 1.91 para el corte mFI>2 en la predicción de complicaciones graves CD IV-V (321). En nuestro caso, solo el 8.2% (20 pacientes) de la población fueron frágiles, y fue similar a la tasa reportada por Di Donato. Por otro lado, Chambers y Jiang publican resultados de fragilidad en torno al 15-20% para ambos estudios. Finalmente, Konstantinidis reporta un 38.3% de fragilidad media (mFI 1-2) frente a un 0.5% de fragilidad alta (mFI >3). Esta diferencia de fragilidad en las poblaciones de estudio, con un rango que va desde 0.5% hasta 38.3% pone de manifiesto la diversidad que existe en los criterios de selección de pacientes para CRS-HIPEC entre los grupos de Oncología Peritoneal. Y pone aún más en evidencia la necesidad de estandarizarlos.

La población frágil de nuestro estudio se caracterizó por tener más edad que el grupo de pacientes no frágiles (68 vs 57 años, $p<0.001$) y por tener una relación entre mujeres y hombres mucho más homogénea. Por ejemplo, el grupo de pacientes no frágiles estuvo constituido por un 80.2% de mujeres, mientras que el grupo de pacientes frágiles lo conformó un 55% de mujeres y un 45% de hombres ($p=0.005$). Solo el trabajo de Konstantinidis incluyó MP de orígenes no-exclusivamente ginecológicos, por tanto, incluyó tantos hombres como mujeres. En este caso, la mediana de edad fue menor que la de nuestro estudio (55 años) y la relación entre hombres y mujeres fue prácticamente idéntica (55.5% de mujeres).

La tasa de complicaciones graves en los pacientes frágiles de nuestra investigación difirió de las publicadas en los estudios previos. Paradójicamente, la tasa de complicaciones graves CD III-IV en el grupo de pacientes mFI>2 fue menor que la del grupo de pacientes no frágiles (15% vs 21%, $p=0.522$). Pero, cuando valoramos solo la tasa de complicaciones muy graves CD>IV se invierte la relación, de forma que la tasa de complicaciones en pacientes frágiles fue del 15% frente al 6.2% de los pacientes no frágiles. Ninguna de las dos

comparaciones fue estadísticamente significativa. Probablemente sea difícil extraer una conclusión clara. Es posible que esta disparidad se deba al pequeño tamaño muestral. Solo veinte pacientes tuvieron una puntuación de más de dos puntos en la escala mFI y, de ellas, solo se reportaron tres complicaciones graves. Aunque el estudio de Jiang et al. mostró una tasa similar de pacientes frágiles mFI>2 en su población (17.65%), la fragilidad se asoció de forma independiente con la tasa de complicaciones graves con una OR de 2.18. En este caso, el tamaño muestral fue mucho más sólido, pues contó con una *n* de 426 pacientes, de las cuales 68 fueron frágiles. En la misma línea, el resto de los estudios mostraron una relación significativa entre la fragilidad y la tasa de complicaciones graves, independientemente de si utilizaron test de comparación de variables (Konstantinidis et al., Chambers et al.) o test de asociación de variables (Di Donato et al, Inici et al. y Jiang et al.).

Con respecto al tipo de complicaciones de los grupos de estudios de este trabajo, aunque ninguna de las variables tuvo significación estadística, se pueden extraer algunas conclusiones. Por ejemplo, hubo una tendencia en el grupo de pacientes frágiles a tener más complicaciones infecciosas, entre ellas IHQ (10.0 vs 6.3, $p=0,524$), colección intraabdominal (20.0% vs 12.6%, $p=0,574$), sepsis por catéter (5.0% vs 2.7%, $p=0,561$) e infecciones respiratorias (15.0 vs 4.5%, $p=0.06$). Algunas complicaciones graves relacionadas con la cirugía fueron también más frecuentes en el grupo de pacientes frágiles, como la tasa del fallo de anastomosis (10.0% vs 5.8%, $p=0.464$), la tasa de hemoperitoneo (5.0% vs 3.1, >0.999) y la tasa de evisceración (5.0% vs 2.7%, $p=0.561$). Esta tendencia fue similar a la de otros estudios. Por ejemplo, Konstantinidis et. al reportaron una tasa de shock séptico más frecuente en el grupo de los pacientes frágiles (16.7% vs 2.5%), aunque sin lograr significación estadística. O, también, en el trabajo de Chambers et al., la tasa de fuga anastomótica y de fallo respiratorio fue estadísticamente más frecuente en el grupo de pacientes frágiles (19.2% vs 0.87%, $p<0.001$; y 19.2% vs 0.87%, $p<0.001$; respectivamente).

Como conclusión, la fragilidad es una situación clínica caracterizada por una mayor vulnerabilidad a las situaciones de estrés, fruto de una disminución de la reserva fisiológica, por lo que habitualmente está más presente en los pacientes ancianos. Los estudios actuales de morbi-mortalidad utilizan índices de fragilidad y han demostrado que los pacientes frágiles tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones postoperatorias. En el ámbito de la cirugía de la carcinomatosis peritoneal los estudios son escasos. Solo dos trabajos hasta la fecha han investigado la influencia que tiene la fragilidad en los pacientes que se someten a CRS-HIPEC, y otros tres han estudiado su influencia en procedimientos de citorreducción sin HIPEC para pacientes con cáncer de ovario estadio IIIc-IV. Aunque en este trabajo la fragilidad no se relacionó con una mayor tasa de complicaciones graves, los resultados son poco valorables, dado el pequeño tamaño muestral del subgrupo de pacientes frágiles, algo que podía suceder al tratarse del análisis de un objetivo secundario. Sin embargo, la tendencia a una mayor tasa de complicaciones en pacientes frágiles acompaña a la de otros estudios publicados, en los que sí fue un factor independiente que se asoció con una mayor tasa de complicaciones. Probablemente la fragilidad sea un marcador prometedor en el futuro que permita estratificar el riesgo de los pacientes que se van a someter a una cirugía CRS-HIPEC, y se necesitan más estudios al respecto que confirmen dicha hipótesis.

6 ¿INFLUYE LA EDAD AVANZADA EN OTRAS VARIABLES DE INTERÉS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO CRS-HIPEC Y LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS?

La edad avanzada podría influir en otras variables de interés cuando un paciente se enfrenta a un procedimiento CRS-HIPEC. Por ejemplo, quizás, los pacientes ancianos podrían haber presentado una menor carga de enfermedad, o podrían haberse diagnosticado más tardíamente o, acaso, podría haber menos pacientes que recibieran tratamiento QT previo. Quizás, se podría haber limitado la agresividad quirúrgica con el objetivo de disminuir la posibilidad de complicaciones en los pacientes ancianos y, por ende, mostrar una menor tasa de citorreducción alcanzada. Sin embargo, los resultados del estudio indican que los buenos resultados obtenidos en los pacientes de edad avanzada no estuvieron relacionados con una selección de pacientes ancianos con menor carga tumoral o una menor complejidad quirúrgica (no hubo diferencias entre los grupos de pacientes ancianos en cuanto a la extensión de la enfermedad determinada por el PCI, a la tasa de pacientes con citorreducción completa, a la duración de la intervención, ni en cuanto a la tasa de procedimientos de peritonectomía).

En nuestro estudio, la población de pacientes ancianos no mostró grandes diferencias respecto a los pacientes jóvenes en términos de indicación de tratamientos previos, técnica quirúrgica ni resultados de reseccabilidad. El 84.6% de los pacientes ancianos recibió tratamiento quimioterápico neoadyuvante, frente al 83.4% de los pacientes no ancianos ($p=0.942$). Esto es un dato que no siempre estuvo presente en la literatura previa y que, sin embargo, es de gran importancia. Los estudios actuales para otros tipos de cánceres abdominales no muestran una mayor tasa de complicaciones entre los pacientes que reciben NACT y cirugía frente a cirugía sola (325–328). Sin embargo, sabemos que el tratamiento quimioterápico previo conduce, en muchos casos, a una respuesta clínica parcial y a veces completa, especialmente en los pacientes con una alta respuesta repuesta a la QT -como ocurre en el origen ovárico-. Esto podría facilitar una cirugía que requiriese una menor citorreducción quirúrgica, menos procedimientos de peritonectomía y menor resección de órganos afectados, lo que podría conducir a una menor tasa de complicaciones postoperatorias. Entre los estudios descritos previamente que compararon los resultados de morbimortalidad tras CRS-HIPEC en pacientes ancianos, solo Alyami et al. y Chambers et al. describieron la tasa de pacientes que recibieron NACT. En el estudio de Cascales-Campos et al. todas las pacientes se intervinieron en régimen de cirugía de intervalo, por tanto, todas recibieron NACT, y en el resto de los estudios no se hace referencia esta cuestión. Al igual que en nuestro trabajo, los grupos de estudio de Alyami y de Chambers no difirieron en la tasa de tratamiento quimioterápico recibido.

La edad tampoco influyó en la extensión de la enfermedad peritoneal -determinada por el PCI- en nuestro trabajo. La mediana de PCI en los ancianos fue de 22/39 y en los no ancianos de 20/39 ($p=0.891$). Cuando estratificamos los pacientes en función del PCI, vemos que la mayoría tuvo un PCI alto, teniendo el 50.2% de toda la población una puntuación de entre 21 y 39. Estos datos coinciden con los de algunos estudios como los de Spiliotis et al., Beckert et al. y Huang et al., que reportaron una mediana de PCI de 24, 20 y 22.8 (media) respectivamente. Aunque difiere de otros, como los de Lacks et al. (media de 9) Alyami et al. (mediana de 12), Tabrizian et al. (media de 15.3) y Cascales-Campos et al. (media de 13.1). No parece existir una explicación clara sobre la diferencia de PCI publicada entre los autores, que abarcó un rango de 9 hasta 24. Podríamos pensar que los trabajos que reportaron un PCI mayor fueron aquellos que incluyeron solo el origen ovárico y que, por el contrario, los

trabajos que incluyeron MP de origen intestinal -donde hoy en día sabemos que el PCI marca el límite de la reseccabilidad según el origen- limitarían el PCI hasta una puntuación de 20, disminuyendo, por tanto, la mediana de su presentación. Sin embargo, vemos que esto no es así. Entre los trabajos que únicamente incluyeron MP de origen ovárico se sitúa el de Cascales-Campos et al. que reportó una media de 13.1 y el trabajo de Chambers et al. que no utilizaron el PCI como medida de la extensión de la enfermedad peritoneal. Por el contrario, trabajos como el de Spiliotis, donde solo el 43% de la muestra tuvo un origen ovárico, o el de Huang, en el que el 78.2% tuvo un origen intestinal, mostraron una mayor carga de enfermedad. Estos datos deben analizarse con precaución. Primero, porque los trabajos que incluyen MP de origen intestinal incluyen también la situación PMP de origen apendicular, y en estos casos no existe contraindicación en el límite de PCI. Por otra, porque la limitación de un PCI de 20 en la indicación quirúrgica de las MP de origen CCR se aceptó a partir de la publicación de los resultados del registro francés de Elias (2010) (92) -que mostró supervivencias similares entre los pacientes con un $PCI \geq 20$ y los pacientes tratados únicamente con QT sistémica-, y varios de los estudios previamente citados incluyen periodos de reclutamiento anteriores a dicho año. De cualquier manera, tanto si los estudios reportaron una mayor como una menor carga de enfermedad peritoneal, ninguno mostró diferencias entre los grupos de pacientes ancianos y no ancianos, como también fue nuestro caso.

No existieron diferencias llamativas en el tratamiento quirúrgico de los grupos de estudio de nuestro trabajo. La tasa de peritonectomías extensas, de resecciones intestinales o de metastasectomías hepáticas fue similar entre ambos. Un hecho llamativo es que hubo una mayor tasa de anastomosis en el grupo de pacientes no ancianos frente al grupo de pacientes ancianos (57.8% vs 38.5%, $p=0.028$) y esto se tradujo en una mayor tasa de ostomías en estos últimos (6.8% vs 23.0%, $p=0.003$). Sabemos que la realización de una anastomosis intestinal no es un procedimiento exento de morbilidad. En la literatura de CRS-HIPEC se describe la fuga anastomótica como la complicación severa quirúrgica más frecuente de todas (329) y se ha asociado históricamente con una tasa del 7-18% según las series (330–333). El origen de la fuga anastomótica es multifactorial y los efectos que puede tener una reintervención en un paciente anciano o frágil pueden ser devastadores. La decisión de la realización de una anastomosis habitualmente se toma en el quirófano, teniendo en cuenta el estado basal del paciente, la tolerancia al procedimiento quirúrgico (por ejemplo, la necesidad o no de drogas vasoactivas durante la intervención) y los factores puramente técnicos, como la ausencia de tensión entre los cabos y la adecuada vascularización. Los datos de nuestro estudio muestran que hubo una mayor tendencia a evitar las anastomosis intestinales en los pacientes ancianos. Si, como se detalló previamente, no existió diferencias en la extensión de la enfermedad ni el tipo de tratamiento quirúrgico recibido (peritonectomías, metastasectomías, etc.), la explicación que podemos extraer es que el equipo quirúrgico no consideró intraoperatoriamente que algunos ancianos fueran buenos candidatos a que se les reconstruyera el tránsito (por la edad, comorbilidades, fragilidad, etc.). Parece que una tasa de complicaciones graves prácticamente idéntica entre los grupos de estudio (20.6% vs 20.5%) justifica haber tomado estas decisiones. Además, cuando observamos la tasa de fuga anastomótica entre los grupos vemos que no hubo diferencias significativas (10.3% vs 12.8%, $p=0.641$), pero esto no parece una comparación muy justa, dado que estamos comparando la tasa de FA de los pacientes no ancianos, con la tasa de FA de los mejores pacientes ancianos en los que sí se decidió realizar una anastomosis. Otra cuestión que debemos plantearnos es que, si la edad no influyó en la tasa de complicaciones graves, quizás, en el futuro, debería considerarse utilizar los mismos criterios de reconstrucción del tránsito intestinal entre ancianos y no-ancianos. Si la extensión de los procedimientos quirúrgicos no varió entre los grupos y solo se tomó la decisión de ostomizar al paciente en función de su

estado basal/comorbilidades/etc., y sabemos que la edad probablemente no influye en los resultados postoperatorios, es posible que otras escalas más discriminatorias del riesgo quirúrgico puedan ayudarnos a tomar esta decisión. Posiblemente la fragilidad pudiera ser una mejor herramienta que nos permita discernir qué pacientes reconstruir y cuáles ostomizar, pero, sin embargo, se necesitan más estudios al respecto.

Finalmente, se realizó un estudio multivariante para construir un modelo que nos permitiera expresar la asociación de las variables de mayor interés para el estudio -y aquellas estadísticamente significativas- con las complicaciones graves CD>III. Se incluyó la edad avanzada, la fragilidad media (mFI>2), la obesidad, el PCI, el grado de citorreducción CC0, la peritonectomía extensa y el número de anastomosis. La discriminación del modelo se representó con una curva ROC, que mostró un área bajo la curva de 0,674 (0,591-0,756). Una curva ROC representa la proporción de verdaderos positivos (eje Y) frente a la proporción de falsos positivos (eje X) para cada punto de corte. Como referencia, se traza una línea denominada línea de no-discriminación. Esta línea va desde el punto 0.0 al punto 1.1 y describe lo que sería una prueba incapaz de discriminar pacientes sanos de pacientes enfermos, puesto que para cada punto de corte está determinando la misma proporción de verdaderos positivos que de falsos positivos (es decir, un área bajo la curva de 0.5). Así, una prueba diagnóstica tendrá mayor capacidad predictiva cuando sus puntos de corte tracen una curva ROC que sea lo más lejana posible a la línea de no-discriminación (es decir, un área bajo la curva lo más cercana a 1.0). En nuestro caso, el modelo de predicción tuvo un área bajo la curva de 0.64. Este modelo muestra un bajo poder de predicción de las complicaciones postoperatorias, puesto que 0.64 está muy cerca de la línea de no-discriminación -0.5-. Aunque pudiera resultar decepcionante, en realidad viene a confirmar la hipótesis del estudio. El modelo planteado con las variables de mayor interés de nuestro trabajo, que fueron la edad avanzada y la fragilidad, no fue un buen modelo predictor de complicaciones postoperatorias graves. Es decir, la inclusión de la edad en el modelo de regresión no tuvo gran influencia sobre la variable dependiente (morbilidad grave). Por otro lado, la inclusión de la fragilidad tampoco tuvo relevancia en el modelo, pero debemos recordar que no hubo diferencias de fragilidad entre los grupos de estudio, que solo 3/20 pacientes frágiles tuvieron complicaciones graves y que la mayor parte de los pacientes tuvieron una puntuación mFI 1-2, habiendo un solo paciente con fragilidad alta mFI≥3. Como conclusión, el modelo de regresión multivariante del estudio no expresó con claridad la posibilidad de sufrir complicaciones graves tras una cirugía CRS-HIPEC. Esto respalda la argumentación que se presentó anteriormente en esta tesis, pero traduce la necesidad de encontrar otro modelo que permita determinar el riesgo de complicaciones postoperatorias.

¿Existe algún modelo que pueda ayudarnos en la toma de decisiones? Jiang et al. publicó en 2022 un nomograma predictivo de complicaciones postoperatorias tras cirugía citoreductora en el cáncer de ovario avanzado (324). Realizaron un estudio multivariante en el que el mFI, el estado FIGO y la puntuación de complejidad quirúrgica fueron factores independientes predictores de complicaciones severas. Tras esto, construyeron un nomograma que validaron en su población de estudio y que incluyó las siguientes variables: puntuación de mFI, clasificación FIGO, uso de NACT e índice de complejidad quirúrgica (que podría ser el equivalente a nuestra variable definida como más de cuatro procedimientos de peritonectomía). La curva ROC del nomograma presentó un área bajo la curva de 0.79 para predecir complicaciones severas, lo cual tuvo más precisión que nuestro modelo. El trabajo de Jiang et al. confirma la hipótesis de que la fragilidad podría ser un mejor predictor de complicaciones postoperatorias y podría tener más influencia en la toma de decisiones. Sin embargo, se necesitan más estudios al respecto, dado que la población de Jiang et al. no fue totalmente representativa. Incluyó pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario que se

intervinieron en régimen de cirugía primaria y de intervalo, con citorreducción y sin HIPEC, y podría discernir de las características de nuestra población.

7 ¿CÓMO FUE LA SUPERVIVENCIA DE LA POBLACIÓN Y QUÉ INFLUENCIA TUVIERON LAS VARIABLES ESTUDIADAS?

La SLE y la SG a los 5 años de seguimiento fue del 33% y 59% respectivamente. Lejos de comparar la supervivencia de la población global, en la que influyen los diferentes orígenes tumorales, nos interesa conocer la relación de las curvas de supervivencia entre los pacientes ancianos y los no ancianos. Cuando se estudió toda la población en su conjunto, no se evidenciaron diferencias en la SLE ni en la SG entre los grupos. El valor de la prueba log-rank, que es la prueba de comparación de hipótesis en los estudios de supervivencia, no fue significativo (log rank=0.655 para la SLE y 0.766 para la SG). Utilizando el modelo de regresión de Cox se estimaron los riesgos proporcionales de las variables que influyeron de forma independiente en la SLE. Las únicas variables significativas fueron conseguir una citorreducción completa (a favor), el PCI elevado (en contra), recibir NACT (en contra) y la necesidad de realizar una peritonectomía extensa (en contra). Estos datos deben analizarse con cautela. Probablemente solo debiéramos tener en cuenta a la citorreducción completa y al PCI elevado -lo cual coincidiría con la literatura publicada-. La influencia del tratamiento quimioterápico en una peor SLE puede sorprender, pero probablemente sea un dato que esté confundiendo. En la población del estudio se incluyeron todo tipo de tumores primarios, y la presencia de un 10.7% de pacientes con PMP de origen apendicular -que no tienen indicación de NACT y que tienen un SLE mucho mejor que las reportadas para otros orígenes como el ovario o el colon-, probablemente haya influido en la prueba. La hipótesis es que la mejor SLE del PMP distorsionaría los resultados de SLE de la serie completa. Cuando se analiza la supervivencia por tumores primarios observamos que, ni para el origen ovárico, ni para el colorrectal, ni para el PMP de origen apendicular, el uso de NACT fuera una variable de peor pronóstico. Por otro lado, la peritonectomía extensa, como factor de peor SLE, se podría entender desde dos puntos de vista. Uno, que la realización de una peritonectomía extensa se relacionase con una mayor tasa de CC0, pero en este caso -dado que la CC0 sí fue una variable de mejor SLE- tendría que actuar como un factor de mejor SLE, y no fue así. Otro, que la necesidad de realizar una peritonectomía extensa traduzca la situación de un paciente con una mayor carga tumoral, lo que sí se relacionaría con una peor SLE. Sin embargo, esto sería muy parecido a considerar el PCI elevado, más útil en la práctica clínica, como marcador de SLE. Respecto a la SG, los datos son similares, lo cual apoya la solidez del estudio. El PCI elevado y la peritonectomía extensa se asociaron de forma estadísticamente significativa con una peor SG, y la CC0 con una mejor SG.

De las curvas de supervivencia y de los representativos *forest plots* aportados, debemos observar dos hechos significativos: la influencia de la edad y de la fragilidad, y la influencia de las complicaciones graves en la SLE y la SG.

Por una parte, la edad avanzada y la fragilidad no influyeron en las curvas de supervivencia. Nuestros datos acompañan la línea de las publicaciones previas. Entre los estudios previamente discutidos en el *apartado 4*, los trabajos de Macri et al., Tabrizian et al., Cascales et al., Spiliotis et al., Beckert et al. y Huang et al. midieron la SG y la SLE entre sus objetivos secundarios. En ninguno de ellos la edad fue un factor de peor pronóstico de supervivencia, excepto en el estudio de Cascales et al., que reportaron una mediana de SLE de 24 meses en el grupo de pacientes no ancianas frente a 6 meses en el grupo de pacientes ancianas. Cuando estudiamos la fragilidad, en nuestro caso no tuvo ninguna influencia en la supervivencia, pero debemos considerar las características de baja fragilidad que tuvo nuestra población. Entre los estudios que valoraron la fragilidad y que se discutieron en el *apartado 5*, tan solo el trabajo de Inci et al. aportaron las curvas de supervivencia. En este caso, la

fragilidad -medida por el Frailty Index- tuvo una HR de 1.87 en el modelo de regresión de Cox multivariable (1.01-3.41, $p=0.048$), por tanto, influyó de forma significativa en una peor SG.

Desde otra perspectiva, las complicaciones graves no tuvieron ningún efecto en la SG ni en la SLE. La morbilidad no influyó en la SLE en la regresión de Cox, y aunque sí tuvo una tendencia a tener una peor supervivencia, no fue significativa (HR 1,261, IC 0,832-1,911). Tampoco se asoció con una peor SG, donde la morbilidad grave tuvo una HR de 1,331 (IC 0,770-2,302). Sin embargo, las publicaciones actuales muestran que la morbilidad postoperatoria suele ser un factor de peor pronóstico a largo plazo para los pacientes. Por ejemplo, el estudio de Nordholm et al. (2017) mostró que los pacientes intervenidos de cáncer de colon que sufrieron una fuga anastomótica presentaron una peor SG ($p=0.04$) (334), y el metaanálisis de Mirnezami et al. determinó que la fuga anastomótica tuvo un impacto en la recurrencia local, con una OR de recidiva de 2.9 (IC 1.78-4.71, $p<0.00$), aunque sin influencia en la recurrencia a distancia (335). En el análisis del impacto de las complicaciones postoperatorias tras cirugía de cáncer de colon de Law et al., las complicaciones graves fueron un factor independiente de peor pronóstico de SG y SLE (336). Más específicamente en el ámbito de la cirugía de la carcinomatosis peritoneal, Simkens et al. publicaron en 2014 un retrospectivo con una cohorte de 133 pacientes intervenidos mediante CRS-HIPEC, en el que estudió la influencia de la morbilidad postoperatoria en los resultados de supervivencia. Simkens mostró que los pacientes con complicaciones severas tuvieron una diferencia de SG de 22.1 meses frente a los 31.1 meses del grupo sin complicaciones ($p=0.002$) (337). Muñoz-Casares et al. publicaron una serie de 218 pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen ovárico estadio IIIc-IV sometidas a tratamiento CSR-HIPEC. En el análisis de la multivariante, identificaron cuatro factores independientes de supervivencia global: el CC0, el PCI, la invasión linfática y la tasa de complicaciones graves $CD>III$. En su estudio, las pacientes en las que se consiguió una CC0, el PCI fue menor de 10, no hubo afectación linfática y no tuvieron complicaciones graves, la mediana de SLE fue de 29 meses y la SG a los 5 años fue del 76% de la población (109). Otros autores han publicado resultados similares en pacientes intervenidos de CRS-HIPEC (338). Sin embargo, otros estudios publicaron datos opuestos. Por ejemplo, el estudio casos-control de Zimmermann et al., publicado en 2019, que emparejó 94 pacientes con FA tras cirugía de CCR con 94 pacientes sin FA. En este caso, no se evidenciaron diferencias en la tasa de recidiva, de SLE ni de SG entre los dos grupos (339). Como vemos, es un tema actualmente en debate. Algunos autores hipotetizan que las complicaciones postoperatorias graves pueden agravar el estado de inmunosupresión de los pacientes. Los pacientes intervenidos de una cirugía tan extensa se inmunosuprimen en el postoperatorio. El trauma generado por la intervención quirúrgica puede condicionar una fase de inmunosupresión denominada síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria después de un estado inicial proinflamatorio conocido como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (340,341). Este estado de inmunosupresión postquirúrgico, sumado a la HIPEC -que por sí misma puede inducir inmunosupresión consecuencia de la toxicidad hematológica y de la absorción sistémica de agentes quimioterápicos- y de las complicaciones sépticas -si es que ocurren- pueden alterar el equilibrio inmunológico disminuyendo la actividad de las células T citotóxicas y de las células Natural Killer. El efecto de la inmunosupresión postquirúrgica en la supervivencia del cáncer es un tema que continúa en investigación en la actualidad.

CAPÍTULO VIII. **CONCLUSIONES**

1. La edad avanzada de ≥ 70 años no influyó en las complicaciones postoperatorias graves ($CD \geq III$) de los pacientes intervenidos mediante CRS-HIPEC por carcinomatosis peritoneal.
2. La fragilidad media ($mFI \geq 2$ puntos) no influyó en las complicaciones postoperatorias graves ($CD \geq III$) de los pacientes intervenidos mediante CRS-HIPEC por carcinomatosis peritoneal.
3. La edad avanzada de ≥ 70 años no influyó en la selección de pacientes con diferente carga tumoral, ni en la realización de un menor número de procedimientos de peritonectomía, ni en la tasa de citorreducción alcanzada de los pacientes sometidos a CRS-HIPEC por carcinomatosis peritoneal.
4. La edad avanzada de ≥ 70 años se asoció con una menor tasa de anastomosis intestinales y con un mayor número de pacientes ostomizados. La diferencia en la tasa de ostomías en el grupo de pacientes ancianos (23% frente a 6.8%) es el único parámetro quirúrgico identificado en nuestro estudio que pudiera haber influido en la reducción del riesgo potencial de complicaciones.
5. El modelo de regresión que incluyó la edad avanzada de ≥ 70 y la fragilidad media ($mFI \geq 2$ puntos) no fue un buen modelo predictor de complicaciones postoperatorias graves ($CD \geq III$).
6. La edad avanzada de ≥ 70 años, la fragilidad media y las complicaciones graves no influyeron en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global de la población.
7. Los resultados de la presente tesis muestran que la edad ≥ 70 años no debería considerarse un criterio de exclusión para la realización de cirugía citorreductora con procedimientos de peritonectomía y HIPEC en los pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal.

IX. ANEXOS

1 ANEXO 1

Tabla 19. Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Fuente: Oken et al. (342)

ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
ECOG 5	Fallecido.

2 ANEXO 2

Tabla 20. Clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists Physical Status). Fuente: American Society of Anesthesiologists (343)

ASA I	Paciente normal saludable	Saludable, no fumador, ninguno o muy poco consumo de alcohol
ASA II	Paciente con una enfermedad sistémica leve	Enfermedades leves sin limitaciones funcionales importantes. Fumador actual, bebedor social de alcohol, embarazo, obesidad ($30 < \text{IMC} < 40$), DM/HTA bien controlada, enfermedad pulmonar leve
ASA III	Paciente con una enfermedad sistémica severa	Limitaciones funcionales importantes; una o más enfermedades de moderadas a graves. DM o HTA mal controladas, EPOC, obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40$), hepatitis activa, dependencia o abuso de alcohol, marcapasos, reducción moderada de la fracción de eyección, ERC en diálisis, antecedentes (> 3 meses) de infarto de miocardio, ACV, TIA o enfermedad coronaria/stents.
ASA IV	Paciente con una enfermedad sistémica severa que amenaza su vida constantemente	Infarto de miocardio, ACV, TIA o enfermedad coronaria/stents recientes (< 3 meses), isquemia cardíaca en curso o disfunción valvular severa, reducción severa de la fracción de eyección, shock, sepsis, CID, ERC que no se someten a diálisis programada regularmente
ASA V	Paciente moribundo que no se espera que sobreviva sin operación	Rotura de aneurisma abdominal/torácico, traumatismo masivo, hemorragia intracraneal con efecto de masa, isquemia mesentérica ante patología cardíaca importante o disfunción multiorgánica/sistémica
ASA VI	Un paciente con muerte cerebral declarada cuyos órganos se extraen con fines de donación	

3 ANEXO 3

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado

HOSPITAL UNIVERSITARIO
VIRGEN DEL ROCIO

UNIDAD CLÍNICA DE CIRUGÍA
GENERAL Y DEL APARATO
DIGESTIVO

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA CIRUGÍA CITORREDUCTORA

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.

Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente. Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:

La intervención propuesta consiste en erradicar toda la enfermedad macroscópica presente en la cavidad abdominal a través de un procedimiento que se denomina Cirugía Citorreductora. Esta cirugía implica la combinación de diferentes técnicas quirúrgicas, entre ellas procedimientos de peritonectomía y resecciones multiviscerales. Además, puede requerir la aplicación de Quimioterapia Intraperitoneal Intraoperatoria Hipertermica (HIPEC) dependiendo del tipo histológico de tumor.

CÓMO SE REALIZA:

Se detallan los procedimientos quirúrgicos que puede precisar:

Peritonectomía de regiones infiltradas o sospechosas de infiltración tumoral (± pélvica completa con histerectomía radical y doble anexectomía ± peritonectomía de flancos y/o diafragmas ± Glisson ± omentectomía menor ± omentectomía mayor) ± resección de recto-sigma ± apendicectomía ± colecistectomía ± esplenectomía ± resección de vísceras infiltradas (colon, intestino delgado, estómago) ± linfadenectomía ± electrofulguración de zonas con carcinomatosis peritoneal superficial de mesos, paredes abdominales y vísceras huecas ± ostomías derivativas ± administración de HIPEC. En ocasiones puede ser necesario ampliar la extirpación a otros órganos. En algunos casos, hay que realizar un ano artificial que, en la mayoría de los casos, es temporal.

Es posible que haya que realizar modificaciones del procedimiento quirúrgico por los hallazgos durante la operación.

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO	UNIDAD CLÍNICA DE CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO
--	--

El procedimiento requiere anestesia general, de cuyos riesgos le informará el anestesiólogo. Es posible que durante o después de la intervención pueda ser necesaria la administración de sangre y/o productos derivados de la misma. De todo ello se le ofrecerá información adecuada y se solicitará su autorización.

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

- **LOS MÁS FRECUENTES:**
 - Infección o sangrado de la herida.
 - Retención aguda de orina.
 - Inflamación de las venas (flebitis).
 - Atelectasia pulmonar.
 - Infección urinaria
 - Aumento del número de deposiciones.
 - Dolor prolongado en la zona de la operación.

- **LOS MÁS GRAVES:**
 - Fístula de la unión entre los cabos del intestino extirpado por alteración en la cicatrización, que en la mayoría de los casos se resuelve con tratamiento médico pero que a veces precisa una reintervención para la realización de un ano artificial.
 - Trombosis venosa
 - Sangrado o infección intraabdominal.
 - Obstrucción intestinal.
 - Necesidad de reintervención quirúrgica.
 - Reproducción de la enfermedad.

- **OTROS PROBLEMAS A ESPECIFICAR EN CASO:**

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

El beneficio de esta intervención es la eliminación macroscópica de manera quirúrgica de su enfermedad. Tras la valoración en un Comité de Tumores onco-quirúrgico consideramos que beneficiará el pronóstico de su enfermedad.

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO	UNIDAD CLÍNICA DE CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO
--	--

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS:

(En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO	UNIDAD CLÍNICA DE CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO
---	---

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

(En el caso de INCAPACIDAD DEL/DE LA PACIENTE será necesario el consentimiento del/de la representante legal)

(En el caso del MENOR DE EDAD, cuando se considere que carece de madurez suficiente, el consentimiento lo darán sus representantes legales, aunque el menor siempre será informado de acuerdo a su grado de entendimiento y, si tiene más de 12 años, se escuchará su opinión.

Si el paciente está emancipado o tiene 16 años cumplidos será él quien otorgue el consentimiento. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los representantes legales también serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la decisión.)

2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE	DNI / NIE
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL	DNI / NIE

2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/OCONSENTIMIENTO

APELLIDOS Y NOMBRE	FECHA FIRMA

2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña., manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

___SI ___NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.

___SI ___NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.

___SI___NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

___SI___NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.

(NOTA: Márquese con una cruz.)

En _____ a _____ de _____ de _____
 EL/LA PACIENTE Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO	UNIDAD CLÍNICA DE CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO
--	--

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN

Yo, D/Dña., _____ no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.:

Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña., _____ de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.:

Fdo.:

4 ANEXO 4

El PCI es una puntuación que se obtiene al otorgar a cada una de las 13 regiones de la cavidad peritoneal un grado que va de 0 a 3 en función de la extensión de la CP en esa región.

Tabla 21. Puntuación del PCI. Fuente: adaptación de Deraco M et al. (344)

Puntuación	
1	Implantes de hasta 0.5 cm
2	Implantes de 0.5 – 5 cm
3	Implantes de >5 cm o confluencia en placas

Localización	Puntuación
0	0-3
1	0-3
2	0-3
3	0-3
4	0-3
5	0-3
6	0-3
7	0-3
8	0-3
9	0-3
10	0-3
11	0-3
12	0-3
Suma total	0-39 puntos

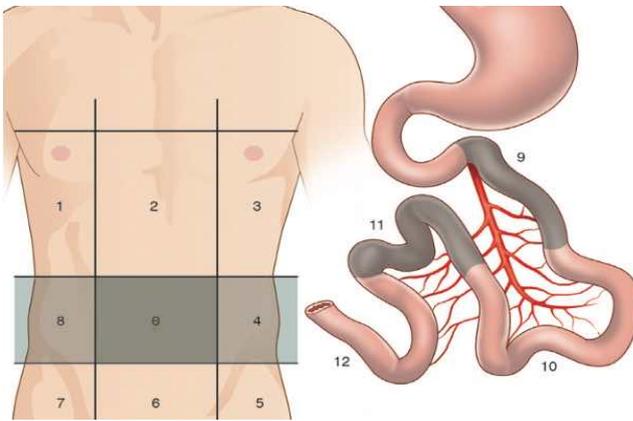


Figura 23. Evaluación de la extensión de la carcinomatosis peritoneal mediante el uso del Peritoneal Cancer Index (PCI). Se representan las 13 regiones en que divide el abdomen (0-12). La suma de los grados de enfermedad 0-3 permite obtener una puntuación de 0-39. Fuente: adaptado de Elias D et al. de la Enciclopedia Médico Quirúrgica (345).

5 ANEXO 5

Tabla 22. Clasificación Completeness of Cytoreduction Score (CCS). Fuente: adaptación de Deraco M et al. (344).

CC-0	No existen implantes peritoneales visibles
CC-1	Implantes residuales <2.5mm
CC-2	Implantes residuales 2.5mm – 2.5cm
CC-3	Nódulos residuales >2.5cm o confluencia en nódulos irresecables

6 ANEXO 6

Tabla 23. Clasificación Clavien-Dindo. Adaptación y traducción de Dindo D et al. (270)

Grado I	Cualquier desviación del postoperatorio normal que no requiere tratamiento farmacológico o intervención radiológica, endoscópica ni quirúrgica. Los regímenes terapéuticos permitidos son: medicamentos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado también incluye infecciones de heridas abiertas al lado de la cama.
Grado II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con fármacos distintos a los permitidos para complicaciones de grado I. También se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.
Grado III	Requerimiento de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
Grado IIIa	Intervencionismo sin anestesia general
Grado IIIb	Intervencionismo bajo anestesia general
Grado IV	Complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del SNC)* que requiere manejo en UCI
Grado IV a	Disfunción de un solo órgano (incluida la diálisis)
Grado IV b	Disfunción multiorgánica
Grado V	Muerte del paciente

*Hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia subaracnoidea, pero excluyendo los ataques isquémicos transitorios. SNC, Sistema Nervioso Central; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos

7 ANEXO 7

Tabla 24. Índice de fragilidad modificado. Fuente: adaptado y traducido de George EM et al. (346).

	Dominio	Codificación
1	Diabetes mellitus	DM insulino-dependente o no insulino-dependiente
2	Estatus funcional	Dependiente o parcialmente dependiente
3	Problema respiratorio	EPOC o neumonía actual
4	Insuficiencia cardíaca congestiva	Insuficiencia cardíaca congestiva
5	Infarto de miocardio	Infarto de miocardio previo
6	Otros problemas cardíacos	Angina, cateterismo o cirugía cardíaca previa
7	Hipertensión arterial	HTA que requiere medicación
8	Enfermedad vascular periférica	Enfermedad vascular periférica o dolor en reposo
9	Deterioro sensitivo*	Deterioro sensitivo
10	Enfermedad cerebrovascular	Accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular
11	Enfermedad cerebrovascular con déficit neurológico	Enfermedad cerebrovascular con déficit neurológico

DM, Diabetes Mellitus; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; HTA, Hipertensión Arterial.

* Deterioro sensitivo: codificado según la definición del American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program: aquella situación en la que el paciente está muy confundido y/o delira y responde a la estimulación verbal y/o táctil leve en el contexto de su enfermedad actual. No se incluyen los pacientes con cambios crónicos o de larga duración en el estado mental secundarios a enfermedades mentales crónicas o enfermedades demenciales crónicas (es decir, demencia multiinfarto, demencia senil de tipo Alzheimer). Esta evaluación del estado mental del paciente es dentro de las 48 horas previas al procedimiento quirúrgico (347).

8 ANEXO 8

Tabla 25. Clasificación de la fístula pancreática según el International Study Group of Pancreatic Fistula (348).

Fuga bioquímica	Fístula pancreática Grado B	Fístula pancreática grado C
<p>Amilasa >3 veces el límite superior del suero en un paciente con buen estado general, con posibilidad de alimentación oral, sin síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado y curso postoperatorio habitual</p>	<p>Amilasa >3 veces el límite superior del suero asociado a una condición clínicamente relevante.</p> <p>Puede requerir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mantener el drenaje >3 semanas. - Drenaje endoscópico o percutáneo. - Procedimiento angiográfico por sangrado. - Signos de infección sin fallo de órgano. - Dieta absoluta +/- análogos de la somatostatina 	<p>Fístula grado B que conduce a un fallo de órgano, reintervención quirúrgica y/o mortalidad atribuible a la fístula pancreática.</p>

9 ANEXO 9



Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

C.P. ESCP22 - C.I. 0138-N-22

18 de marzo de 2022

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

D. Carlos García Pérez
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 17/03/2022, acta CEI_03/2022 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA EDAD SENIL EN LA MORBILIDAD DE LOS PACIENTES CON CARCINOMATOSIS PERITONEAL INTERVENIDOS MEDIANTE PROCEDIMIENTOS DE PERITONECTOMÍA Y HIPEC EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA

Código Promotor: ESCP22 **Código Interno:** 0138-N-22

Promotor: Investigador

Monitor/CRO: Investigador

Versión Protocolo Evaluada: V.2-15/02/2022

Versión Hoja Información al Paciente

HIP/CI / V.1-28/01/2022

Evaluada:

- 1º. Considera que
- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
 - Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
 - Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
 - El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
 - La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta* que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen
Macarena y Virgen del Rocío

CARLOS GONZALEZ DE PEDRO
(Cirugía General y Aparato Digestivo) Hospital
Universitario Virgen del Rocío

Al ejecutar este proyecto, el investigador contrae una serie de compromisos con respecto al Comité, que se detallan en el Anexo I.

Lo que firmo en Sevilla, en la fecha reseñada en la firma electrónica.
Fdo:

D. Carlos García Pérez
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

16/02/2022

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena – Virgen del Rocío de Sevilla
Avda. Dr. Fedriani, 3 - Unidad de Investigación 2ª planta Sevilla 41071 Sevilla España
Tel. 955043127 Fax. Correo electrónico administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

Página 1 de 3

FIRMADO POR	JOSE CARLOS GARCIA PEREZ	21/03/2022 16:03:19	PÁGINA 1/3
VERIFICACIÓN	UUM329AYCLHLYV5ECFRHLMFH2LXV8U	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Es copia auténtica de documento electrónico

X. ABREVIATURAS

- A: área de contacto
- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- ASCO American Society of Clinical Oncology
- CA125: antígeno del cáncer 125
- Carcinoma NOS: Not Otherwise Specified carcinoma (carcinoma no especificado de otra manera).
- CCR: Cáncer Colorrectal
- CCS: Completeness of cytoreduction Score (clasificación de citorreducción completada)
- CD: Clavien Dindo
- CIN: Chromosomal Instability (Inestabilidad de cromosomas)
- CRG: Chemotherapy Response Grade (Grado de respuesta a la quimioterapia)
- DE: desviación estándar
- DNA: Desoxyribonucleic Acid (ácido desoxirribonucleico)
- EC: Ensayo Clínico
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
- ECR: Ensayo Clínico Randomizado
- EEUU: Estados Unidos
- EGF: Endothelial Growth Factor (Factor de crecimiento endotelial)
- EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (Receptor del factor de crecimiento epidérmico)
- EMT: Transición Epitelial-Mesenquimal
- EOC: Epithelial Ovarian Cancer (Cáncer de ovario epithelial)
- EPIC: Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy (Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana)
- ERAS: Enhanced Recovery After Surgery (Recuperación mejorada después de la cirugía)
- ESMO: European Society for Medical Oncology
- FA: Fuga Anastomótica
- FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
- FOLFOX: 5 Fluoracilo, leucovorin, Oxaliplatino
- FP: Fluido Peritoneal
- GRADE: Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system (sistema de grado de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación)
- GS: genómicamente estable
- H-MSI: High Microsatellite Instability (alta inestabilidad de microsatélites)
- HAMN: High grade Appendiceal Mucinous Neoplasm (neoplasia mucinosa appendicular de alto grado)
- HE4: Human Epididymal Protein 4 (proteína del epidídimo humano tipo 4)
- HER2: human epidermal growth factor receptor 2 (Factor de crecimiento epidérmico humano Receptor-type2)
- HIGESOC: High Grade Epithelial Serous Ovarian Cancer (Cáncer ovario epithelial seroso de alto grado)
- HIPEC: Hyperthermic Intraperitoneal Perioperative Chemotherapy (Quimioterapia perioperatoria intraperitoneal hipertérmica)
- IC: Intervalo de Confianza
- IHQ: Infección Herida Quirúrgica
- IV: Intravenoso
- JGCA: Japanese Gastric Cancer Association

- LAMN: Low Appendicular Mucinous Neoplasm (Neoplasia Mucinoso de Apéndice de bajo grado)
- LGESOC: Low Grade Epithelial Serous Ovarian Cancer (Cáncer de ovario epithelial seroso de bajo grado)
- LION: Lymphadenectomy on Ovarian Neoplasm (Linfadenectomía en neoplasias de ovario)
- MDCT: Multidetector Computed Tomography
- mFI: modified Frailty Index (Índice modificado de fragilidad)
- MHCCR: Metástasis Hepáticas de Cáncer ColoRectal
- MM: Mesotelioma Maligno
- MMC Mesotelioma Multicístico
- MMP: Mesotelioma Maligno Pleural
- MMR DNA: MisMatch Repair DNA (Reparación de errores de la secuencia de DNA)
- MMT: Mesothelial-to-Mesenchymal transition (Transición mesotelial a mesenquimal)
- MP: Metástasis Peritoneales
- MPCCR: Metástasis Peritoneal de CCR
- MPeM: Mesotelioma Peritoneal Maligno
- MT: Marcadores Tumorales
- NACT: Neo Adjuvant QuemoTherapy (Quimioterapia neoadyuvante)
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- NIPEC: Normothermic Intraperitoneal chemotherapy
- NIPS: neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy (Quimioterapia neoadyuvante sistémica e intraperitoneal)
- NK: Natural Killer Cells
- NLHIPEC: Neoadjuvant Laparoscopic HIPEC (neoadyuvancia laparoscópica con HIPEC)
- NSQIP: National Surgical quality Improvement Program
- NVPO: Náuseas y Vómitos PostOperatorios
- OR: Odds Ratio
- PD-L1: Programmed death-ligand 1
- PECAM-1: CAM-1 endotelial plaquetaria
- PET/TC: Tomografía por Emisión de Positrones
- PIPAC: Pressurized Intraperitoneal Aerosolized Chemotherapy
- PMN: Pre-Metastatic Niche (Nicho premetastático)
- PMP: Pseudomixoma Peritoneal
- PP: Peritoneo Parietal
- PPC: Peritonectomía Parietal Completa
- PS: Peritonectomía selectiva
- PSOGI: Peritoneal Surface Oncology Group International
- PV: Peritoneo Visceral
- PvY: povidona yodada
- QIP: Quimioterapia Intraperitoneal
- QT: Quimioterapia
- RiQ: Rango Intercuartílico
- RM: Resonancia Magnética
- RMD: Resonancia Magnética Potenciada en Difusión
- ROMA: Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (Algoritmo de riesgo del cáncer de ovario)

- RPC: Respuesta Patológica Completa
- RR: Riesgo Relativo
- SAC: Superficie de Área Corporal
- SG: Supervivencia Global
- SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad
- SNC: Sistema Nervioso Central
- SNG: Sonda NasoGástrica
- SSF: Suero Salino Fisiológico
- TC: Tomografía Computarizada
- TNM: Tumor-Nodes-Metastasis
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- WHO: World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: A systematic review of morbidity and mortality. Vol. 249, *Annals of Surgery*. 2009. p. 900–7.
2. Pounds R, Kehoe S. When Is It Safe to Omit Surgery in Primary Peritoneal Cancer With Small Volume Disease? Vol. 17, *Current Oncology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2015.
3. Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* [Internet]. 1971 Jul 17 [cited 2022 Mar 31];2(7716):163. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4104488/>
4. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2022 Mar 31];19(1):3–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218844/>
5. Kurman RJ, Shih IM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2022 Mar 31];27(2):151–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18317228/>
6. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2022 Mar 31];25(25):3985–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761984/>
7. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2022 Mar 31];31(2):161–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17255760/>
8. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Apr 1;293(4):695–700.
9. Cortés-Guiral D, Hübner M, Alyami M, Bhatt A, Ceelen W, Glehen O, et al. Primary and metastatic peritoneal surface malignancies. Vol. 7, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2021.
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
11. Choi AH, Ji L, Babcock B, Ramos V, Kwong MLM, Morgan JW, et al. Peritoneal carcinomatosis in gastric cancer: Are Hispanics at higher risk? *J Surg Oncol*. 2020 Dec 1;122(8):1624–9.
12. Xue L, Hyman NH, Turaga KK, Eng OS. Peritoneal Metastases in Colorectal Cancer: Biology and Barriers. Vol. 24, *Journal of Gastrointestinal Surgery*. Springer; 2020. p. 720–7.
13. Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzi S, Jusco D, Ghermandi C, et al. Peritoneal carcinomatosis. Vol. 19, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2013. p. 6979–94.
14. van Kooten JP, Belderbos RA, von der Thüsen JH, Aarts MJ, Verhoef C, Burgers JA, et al. Incidence, treatment and survival of malignant pleural and peritoneal mesothelioma: a population-based study. *Thorax*. 2022 Feb 11;thoraxjnl-2021-217709.
15. Orenstein MR, Schenker MB. Environmental asbestos exposure and mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2000 [cited 2022 Mar 29];6(4):371–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10912648/>
16. Cao S, Jin S, Cao J, Shen J, Hu J, Che D, et al. Advances in malignant peritoneal mesothelioma. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Mar 31];30(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25331029/>
17. Broeckx G, Pauwels P. Malignant peritoneal mesothelioma: A review. Vol. 7, *Translational Lung Cancer Research*. AME Publishing Company; 2018. p. 537–42.
18. Mensi C, de Matteis S, Dallari B, Riboldi L, Bertazzi PA, Consonni D. Incidence of mesothelioma in Lombardy, Italy: Exposure to asbestos, time patterns and future projections. *Occup Environ Med*. 2016 Sep 1;73(9):607–13.
19. Cao C, Yan TD, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine EA, et al. Importance of gender in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2022 Mar 31];23(6):1494–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056853/>
20. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: A population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer*. 2014 Feb 1;134(3):622–8.
21. Choi AH, Ji L, Babcock B, Ramos V, Kwong MLM, Morgan JW, et al. Peritoneal carcinomatosis in gastric cancer: Are Hispanics at higher risk? *J Surg Oncol*. 2020 Dec 1;122(8):1624–9.
22. Abbasi SY, Taani H el, Saad A, Badheeb A, Addasi A'. Advanced Gastric Cancer in Jordan From 2004 to 2008: A Study of Epidemiology and Outcomes [Internet]. 2011. Available from: www.myGCRonline.org

23. Segelman J, Granath F, Holm T, MacHado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2012 May;99(5):699–705.
24. van den Heuvel MGW, Lemmens VEPP, Verhoeven RHA, de Hingh IHJT. The incidence of mucinous appendiceal malignancies: A population-based study. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Sep;28(9):1307–10.
25. Smeenk RM, van Velthuysen MLF, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2008 Feb;34(2):196–201.
26. World Health Organization. Cancer Today [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 1]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D
27. A Y, ME L, JR C, HA M. Breast and ovarian cancers: a survey and possible roles for the cell surface heparan sulfate proteoglycans. *J Histochem Cytochem* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2022 Apr 1];60(1):229–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205677/>
28. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Oct 1;155(S1):61–85.
29. Burg L, Timmermans M, van der Aa M, Boll D, Rovers K, de Hingh I, et al. Incidence and predictors of peritoneal metastases of gynecological origin: A population-based study in the Netherlands. *J Gynecol Oncol*. 2020 Sep 1;31(5):1–12.
30. Karamveri C, Pallas N, Kyziridis D, Hristakis C, Kyriakopoulos V, Kalakonas A, et al. Cytoreductive Surgery in Combination with HIPEC in the Treatment of Peritoneal Sarcomatosis. *Indian J Surg Oncol*. 2019 Mar 6;10(1):40–5.
31. Randle RW, Swett KR, Shen P, Stewart JH, Levine EA, Votanopoulos KI. Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Peritoneal Sarcomatosis. *Am Surg*. 2013 Jun;79(6):620–4.
32. Bonvalot S, Cavalcanti A, le Péchoux C, Terrier P, Vanel D, Blay JY, et al. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2005 Oct;31(8):917–23.
33. Sampson J. A. Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin. *Am J Pathol*. 1931 Sep;7(5):423–39.
34. B Sadeghi, C Arvieux, O Glehen, A C Beaujard, M Rivoire, J Baulieux, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study . *Cancer*. 2000 Jan;15(88):358–63.
35. Chu D 2 J, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal Carcinomatosis in Nongynecologic Malignancy A Prospective Study of Prognostic Factors. *Cancer*. 1989;63:364–7.
36. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2002 [cited 2022 Apr 14];89(12):1545–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12445064/>
37. Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Jan 20 [cited 2022 Apr 15];30(3):263–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22162570/>
38. Sugarbaker PH, Kern K, Lack E, Lack KK. Malignant Pseudomyxoma Peritonei of Colonic Origin Natural History and Presentation of a Curative Approach to Treatment. *Dis Colon Rectum*. 1987;30(10):772–9.
39. Rajan F, Bhatt A. Evolving Role of CRS and HIPEC: Current Indications. In: Aditi Bhatt, editor. *Management of Peritoneal Metastases- Cytoreductive Surgery, HIPEC and Beyond*. Springer, Singapore; 2018. p. 3–14.
40. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* [Internet]. 2010 Dec 15 [cited 2022 Apr 14];116(24):5608–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20737573/>

41. Sugarbaker PH. Prevention and Treatment of Peritoneal Metastases: a Comprehensive Review. *Indian J Surg Oncol* [Internet]. 2019 Mar 6 [cited 2022 Apr 14];10(1):3–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30948866/>
42. Coccolini F, Catena F, Glehen O, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Piso P, et al. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Apr 14];41(7):911–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25936764/>
43. Quénet F, Elías D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb 1;22(2):256–66.
44. 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;
45. Vergote I, Harter P, Chiva L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy does not improve survival in advanced ovarian cancer. Vol. 125, *Cancer*. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 4594–7.
46. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg* [Internet]. 1999 [cited 2022 Apr 14];384(6):576–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654274/>
47. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy for treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1994 Feb [cited 2022 Apr 14];37(2 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8313782/>
48. Rodríguez-Ortiz L, Arjona-Sánchez Á, Rufián-Peña S, Casado-Adam Á, Cosano-Álvarez A, Briceño-Delgado J, et al. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. Vol. 25, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2019. p. 3484–502.
49. Rau B, Brandl A, Pascher A, Raue W, Sugarbaker P. Oligometastatic Disease in the Peritoneal Space with Gastrointestinal Cancer. Vol. 33, *Visceral Medicine*. S. Karger AG; 2017. p. 42–6.
50. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* [Internet]. 1995 [cited 2022 Apr 15];13(1):8–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7799047/>
51. Naxerova K, Reiter JG, Brachtel E, Lennerz JK, van de Wetering M, Rowan A, et al. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science* [Internet]. 2017 Jul 7 [cited 2022 Apr 14];357(6346). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28684519/>
52. Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Dec 25 [cited 2022 Apr 14];359(26):2814–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19109576/>
53. Goéré D, Souadka A, Faron M, Cloutier AS, Viana B, Honoré C, et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Sep 12 [cited 2022 Apr 15];22(9):2958–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25631064/>
54. Boerner T, Graichen A, Jeiter T, Zemann F, Renner P, März L, et al. CRS-HIPEC Prolongs Survival but is Not Curative for Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Apr 15];23(12):3972–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313067/>
55. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 May 25];14(12):1208–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120480/>
56. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 May 25];84(1):324–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17588454/>
57. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Oct 10 [cited 2022 May 25];25(29):4575–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17925551/>
58. American Joint Committee on Cancer AJCC. Ovary. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer; 2017. p. 337–404.
59. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* [Internet]. 2019 Mar 23 [cited 2022 Aug 19];393(10177):1240–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30910306/>
60. Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2022 Aug 21];40(9):1213–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19552940/>

61. Bowtell DDL. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Aug 21];10(11):803–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20944665/>
62. Mitchell DG, Hill MC, Hill S, Zaloudek C. Serous carcinoma of the ovary: CT identification of metastatic calcified implants. *Radiology* [Internet]. 1986 [cited 2022 Aug 21];158(3):649–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3945732/>
63. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Aug 21];460(3):237–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322322/>
64. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Aug 21];34(3):433–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20154587/>
65. Lalwani N, Prasad SR, Vikram R, Shanbhogue AK, Huettner PC, Fasih N. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics* [Internet]. 2011 May [cited 2022 Aug 21];31(3):625–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21571648/>
66. Tanaka YO, Okada S, Satoh T, Matsumoto K, Oki A, Saida T, et al. Differentiation of epithelial ovarian cancer subtypes by use of imaging and clinical data: a detailed analysis. *Cancer Imaging* [Internet]. 2016 Feb 12 [cited 2022 Aug 21];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873307/>
67. Tanaka YO, Okada S, Yagi T, Satoh T, Oki A, Tsunoda H, et al. MRI of endometriotic cysts in association with ovarian carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 Aug 21];194(2):355–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20093596/>
68. SAMPSON JA. Endometrial Carcinoma of the Ovary, Arising in Endometrial Tissue in that Organ. *Archives of Surgery* [Internet]. 1925 Jan 1 [cited 2022 Aug 21];10(1):1–72. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/537016>
69. Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, Imai M, Takakura K, Kuromaki T, et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Aug 21];17(1):37–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17291229/>
70. Garg PK, Kumar R, Choudhary D. Cytoreductive or debulking surgery in ovarian cancer: The name does matter! Vol. 123, *Journal of Surgical Oncology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 1846–7.
71. Harter P, Schouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Feb 28 [cited 2022 Aug 21];380(9):822–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811909/>
72. Bhatt A, Rousset P, Benzerdjeb N, Kammar P, Mehta S, Parikh L, et al. Prospective correlation of the radiological, surgical and pathological findings in patients undergoing cytoreductive surgery for colorectal peritoneal metastases: implications for the preoperative estimation of the peritoneal cancer index. *Colorectal Dis* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 May 22];22(12):2123–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32940414/>
73. Yonemura Y, Endo Y, Obata T, Sasaki T. Recent advances in the treatment of peritoneal dissemination of gastrointestinal cancers by nucleoside antimetabolites. *Cancer Sci* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Aug 21];98(1):11–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17052255/>
74. Bhatt A, Yonemura Y, Benzerdjeb N, Mehta S, Mishra S, Parikh L, et al. Pathological assessment of cytoreductive surgery specimens and its unexplored prognostic potential—a prospective multi-centric study. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 May 6];45(12):2398–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337527/>
75. Aditi Bhatt, Loma Parikh, Suniti Mishra, Olivier Glehen. Epithelial Serous Ovarian Cancer: Patterns of Peritoneal Dissemination. In: Olivier Glehen, Aditi Bhatt, editors. *Pathology of Peritoneal Metastases The Uncharted Fields*. Springer Nature Singapore; 2020. p. 89–116.
76. Bhatt A, Sinukumar S, Mehta S, Damodaran D, Zaveri S, Kammar P, et al. Patterns of pathological response to neoadjuvant chemotherapy and its clinical implications in patients undergoing interval cytoreductive surgery for advanced serous epithelial ovarian cancer- A study by the Indian Network for Development of Peritoneal Surface Oncology (INDEPSO). *European Journal of Surgical Oncology*. 2019 Apr 1;45(4):666–71.
77. Hynninen J, Lavonius M, Oksa S, Grénman S, Carpen O, Auranen A. Is perioperative visual estimation of intra-abdominal tumor spread reliable in ovarian cancer surgery after neoadjuvant chemotherapy? *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Aug 21];128(2):229–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23142076/>
78. Sinukumar S, Rajan F, Mehta S, Damodaran D, Zaveri S, Kammar P, et al. A comparison of outcomes following total and selective peritonectomy performed at the time of interval cytoreductive surgery for advanced serous epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer - A study by

- INDEPSO. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Aug 21];47(1):75–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30857879/>
79. Bhatt A, Sinukumar S, Rajan F, Damodaran D, Ray M, Zaveri S, et al. Impact of Radicality Versus Timing of Surgery in Patients with Advanced Ovarian Cancer (Stage III C) Undergoing CRS and HIPEC—a Retrospective Study by INDEPSO. *Indian J Surg Oncol*. 2019 Feb 28;10:57–64.
 80. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, et al. Cytoreductive Surgery and HIPEC in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Randomized Phase III Study. *Ann Surg Oncol*. 2015 May 1;22(5):1570–5.
 81. 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 Jan 18;378(3):230–40.
 82. Antonio CCP, Alida GG, Elena GG, Rocío GS, Jerónimo MG, Luis ARJ, et al. Cytoreductive Surgery With or Without HIPEC After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer: A Phase 3 Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2022 Apr 1;29(4):2617–25.
 83. 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;
 84. Lampe B, Kroll N, Piso P, Forner DM, Mallmann P. Prognostic significance of sugarbaker’s peritoneal cancer index for the operability of ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2015 Jan 1;25(1):135–44.
 85. Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, Dowdy SC, Cliby WA, Raman S, et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2022 Sep 13];25(4):384–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17264334/>
 86. Izquierdo FJ, Schuitemoerder D, Plana A, Sherman SK, White MG, Baumgartner JM, et al. The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Colorectal Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2020 Jun 1;27(6):1761–7.
 87. Naoual Bakrin. Epithelial ovarian cancer with peritoneal metastases. In: Sugarbaker Paul H., editor. *Cytoreductive surgery & perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy; textbook and video atlas*. Washington, DC: Ciné-Med, Inc.; 2012. p. 149–56.
 88. Olivier Glehen, Yutaka Yonemura, Paul H. Sugarbaker. Prevention and treatment of peritoneal metastases from gastric cancer. In: Sugarbaker Paul H., editor. *Cytoreductive surgery & perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy; textbook and video atlas*. Washington, DC: Ciné-Med, Inc.; 2012. p. 133–43.
 89. Terence C. Chua, Winston Liauw, David L. Morris. Colorectal cancer: Prevention and treatment of peritoneal metastases. In: Sugarbaker Paul H., editor. *Cytoreductive surgery & perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy; textbook and video atlas*. Washington, DC: Ciné-Med, Inc.; 2012. p. 83–96.
 90. da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2006 Dec [cited 2022 Sep 25];203(6):878–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116556/>
 91. Canbay E, Mizumoto A, Ichinose M, Ishibashi H, Sako S, Hirano M, et al. Outcome data of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric origin treated by a strategy of bidirectional chemotherapy prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a single specialized center in Japan. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 19];21(4):1147–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356799/>
 92. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet, Mansvelt B. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2022 Apr 24];28(1):63–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917863/>
 93. Cavaliere F, de Simone M, Virz S, Deraco M, Rossi CR, Garofalo A, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Sep 25];37(2):148–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21093205/>
 94. Elzarkaa AA, Shaalan W, Elemam D, Mansour H, Melis M, Malik E, et al. Peritoneal cancer index as a predictor of survival in advanced stage serous epithelial ovarian cancer: A prospective study. *J Gynecol Oncol*. 2018 Jul 1;29(4).
 95. Vergote I, Tropé CG, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RHM, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer A bs tr ac t [Internet]. Vol. 363, *N Engl J Med*. 2010. Available from: <http://groups.eortc.be/qol/>

96. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):249–57.
97. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *International Journal of Gynecological Cancer*. 2020 Nov 1;30(11):1657–64.
98. Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer*. 2020 May 1;130:114–25.
99. Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol*. 2018 Dec 1;19(12):1680–7.
100. Machida H, Tokunaga H, Matsuo K, Matsumura N, Kobayashi Y, Tabata T, et al. Survival outcome and perioperative complication related to neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020 May 1;46(5):868–75.
101. Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Aug 22];128(1):6–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23006973/>
102. Zivanovic O, Chi DS, Zhou Q, Iasonos A, Konner JA, Makker V, et al. Secondary Cytoreduction and Carboplatin Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An MSK Team Ovary Phase II Study [Internet]. Vol. 39, *J Clin Oncol*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13932-3>
103. Classe JM, Meeus P, Leblanc E, Wernert R, Quenet F, Fr´ F, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in platinum-sensitive relapsed epithelial ovarian cancer: The CHIPOR randomized phase III trial. In: (Clinical Science Symposium ASCO 2023), editor. 2023.
104. Bhatt A, Glehen O, Zivanovic O, Brennan D, Nadeau C, Van Driel W, et al. The 2022 PSOGI International Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal Malignancies: Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2023 Aug 10; Available from: <https://link.springer.com/10.1245/s10434-023-13932-3>
105. Pavlov MJ, Ceranic MS, Latincic SM, Sabljak P V., Kecmanovic DM, Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial and recurrent ovarian carcinoma: a single center experience. *Int J Hyperthermia* [Internet]. 2018 Jul 4 [cited 2023 May 18];34(5):564–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877609/>
106. Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN, Brown J V., Mori KM, Lopez KL, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced stage ovarian carcinoma: a 3 year experience. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 May 18];80(2):405–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669065/>
107. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Arjona-Sánchez Á, Rubio MJ, Díaz R, Casado Á, 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.
108. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Rubio MJ, Díaz CJ, Díaz R, Casado Á, et al. The role of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent ovarian cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2009 Nov;11(11):753–9.
109. Muñoz-Casares FC, Medina-Fernández FJ, Arjona-Sánchez, Casado-Adam, Sánchez-Hidalgo JM, Rubio MJ, et al. Peritonectomy procedures and HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: Long-term outcomes and perspectives from a high-volume center. *European Journal of Surgical Oncology*. 2016 Feb 1;42(2):224–33.
110. Cascales-Campos P, López-López V, Gil J, Arévalo-Pérez J, Nieto A, Barceló F, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel or cisplatin in patients with stage III-C/IV ovarian cancer. Is there any difference? *Surg Oncol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 May 18];25(3):164–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27566018/>
111. American Joint Committee on Cancer AJCC. Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer; 2017. p. 203–350.
112. Nicole McMillian N, Lenora Pluchino MA, Ajani JA, D TA, Chair V, Bentrem DJ, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Gastric Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
113. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022 Jul;

114. Society JE. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. Esophagus [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Oct 1];14(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC5222932/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222932/)
115. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Oct 1];76(2):182. Available from: [/pmc/articles/PMC7003895/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32003895/)
116. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):202–9.
117. Kelly CM, Janjigian YY. The genomics and therapeutics of HER2-positive gastric cancer—from trastuzumab and beyond. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 1];7(5):750. Available from: [/pmc/articles/PMC5056254/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222932/)
118. Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2010 Aug 28 [cited 2022 Oct 1];376(9742):687–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728210/>
119. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2021 Jul 3 [cited 2022 Oct 1];398(10294):27–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102137/>
120. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021 Jan 1;24(1):1–21.
121. Smyth EC. Chemotherapy for resectable microsatellite instability-high gastric cancer? *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Oct 12];21(2):204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007194/>
122. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 1997 [cited 2022 Oct 12];8(2):163–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9093725/>
123. Murad A.M, Santiago F.F, Petroianu A., Rocha P.R, Rodrigues M.A, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* [Internet]. 1993 [cited 2022 Oct 12];72(1):37–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8508427/>
124. Cashin PH, Mahteme H, Spång N, Syk I, Frödin JE, Torkzad M, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *Eur J Cancer*. 2016 Jan 1;53:155–62.
125. Fuchs CS, Shitara K, di Bartolomeo M, Lonardi S, Al-Batran SE, van Cutsem E, et al. Ramucicrumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Oct 12];20(3):420–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30718072/>
126. Shah MA, Bang YJ, Lordick F, Alsina M, Chen M, Hack SP, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Oct 12];3(5):620–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27918764/>
127. van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2022 Oct 12];24(31):4991–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17075117/>
128. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Jan 3 [cited 2022 Oct 12];358(1):36–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18172173/>
129. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2022 Oct 12];26(9):1435–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349393/>
130. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 May 1;29(13):1715–21.
131. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* [Internet]. 2019 May 11 [cited 2022 Oct 12];393(10184):1948–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982686/>

132. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoecklacher J, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Oct 12];3(9):1237–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448662/>
133. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Mar 1;17(3):309–18.
134. Fujitani K, Yang HK, Kurokawa Y, Park DJ, Tsujinaka T, Park BJ, et al. Randomized controlled trial comparing gastrectomy Plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curable factor: Japan clinical oncology group study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association Study KGCA01. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(7):504–6.
135. Badgwell B, Ikoma N, Murphy MB, Wang X, Estrella J, Roy-Chowdhuri S, et al. A Phase II Trial of Cytoreduction, Gastrectomy, and Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion with Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer and Carcinomatosis or Positive Cytology. *Ann Surg Oncol*. 2021 Jan 1;28(1):258–64.
136. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jun;18(6):1575–81.
137. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 Oct 12];17(9):2370–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20336386/>
138. Y Y, A E, Y E, M H, A M, N T, et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2010 [cited 2022 Oct 12];2(2):85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160926/>
139. Bhatt A, Glehen O. Extent of peritoneal resection for peritoneal metastases: Inferences from pathophysiology. In: Glehen Olivier, Bhatt Aditi, editors. *Pathology of Peritoneal Metastases: The Unchartered Fields*. Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 27–45.
140. B. Rau, H. Lang, A. Königsrainer, (...), P.C. Thuss-Patience. Proffered Paper session - Gastrointestinal tumours, non-colorectal. 2021 [cited 2022 Oct 12]. The effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) upon cytoreductive surgery (CRS) in gastric cancer (GC) with synchronous peritoneal metastasis (PM): A randomized multicentre phase III trial (GASTRIPEC-I-trial). Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2021/the-effect-of-hyperthermic-intraperitoneal-chemotherapy-hipec-upon-cytoreductive-surgery-crs-in-gastric-cancer-gc-with-synchronous-peritoneal>
141. American Joint Committee on Cancer AJCC. Colon. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer; 2017. p. 251–394.
142. Segelman J, Granath F, Holm T, MacHado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2012 May [cited 2022 May 25];99(5):699–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22287157/>
143. Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, Rutten HJ, Coebergh JWW, de Hingh IH. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int J Cancer* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2022 May 25];128(11):2717–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20715167/>
144. Cao CQ, Yan TD, Liauw W, Morris DL. Comparison of optimally resected hepatectomy and peritonectomy patients with colorectal cancer metastasis. *J Surg Oncol* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2022 May 25];100(7):529–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19697395/>
145. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-Year follow-up of randomized trial: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2426–32.
146. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Oct 15;21(20):3737–43.
147. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Feb 10;27(5):681–5.

148. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3756–62.
149. D E, F G, F B, F Q, JM B, B M, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2022 Feb 15];28(1):63–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917863/>
150. Birgisson H, Enblad M, Artursson S, Ghanipour L, Cashin P, Graf W. Patients with colorectal peritoneal metastases and high peritoneal cancer index may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020 Dec 1;46(12):2283–91.
151. Huang CQ, Feng JP, Yang XJ, Li Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A case-control study from a Chinese center. *J Surg Oncol*. 2014;109(7):730–9.
152. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb 1;22(2):256–66.
153. Modest DP, Stintzing S, Laubender RP, Neumann J, Jung A, Giessen C, et al. Clinical characterization of patients with metastatic colorectal cancer depending on the KRAS status. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 May 26];22(9):913–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21795973/>
154. Tonello M, Ortega-Perez G, Alonso-Casado O, Torres-Mesa P, Guiñez G, Gonzalez-Moreno S. Peritoneal carcinomatosis arising from rectal or colonic adenocarcinoma treated with cytoreductive surgery (CRS) hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): two different diseases. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 May 27];20(10):1268–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29667123/>
155. van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, The ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014 Sep 1;25:iii1–9.
156. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: A JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Annals of Oncology*. 2018 Jan 1;29(1):44–70.
157. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, Shaffer VO, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 May 23];65(2):148–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34775402/>
158. American Joint Committee on Cancer AJCC. Appendix, Carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: Springer; 2017. p. 237–388.
159. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, Gonzalez-Moreno S, et al. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process [Internet]. 2015. Available from: www.ajsp.com
160. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* [Internet]. 1995 Aug 5 [cited 2023 Jan 27];311(7001):376. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7640549/>
161. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, Gonzalez-Moreno S, et al. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process [Internet]. 2015. Available from: www.ajsp.com
162. Overman MJ, Asare EA, Compton CC. Appendix – carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging . 8th Edition*. Chicago: Springer; 2017. p. 237–50.
163. Carr NJ, Bibeau F, Bradley RF, Dartigues P, Feakins RM, Geisinger KR, et al. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. *Histopathology* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Jan 27];71(6):847–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28746986/>
164. N J Carr, W F McCarthy. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix. A clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors . *Cancer*. 1995 Feb 1;75(3):757–68.
165. Govaerts K, Lurvink RJ, De Hingh IHJT, Van der Speeten K, Villeneuve L, Kusamura S, et al. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN

- clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021 Jan 1;47(1):11–35.
166. Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Jan 27];22(5):1708–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201499/>
 167. Low RN, Barone RM, Lee MJ. Surveillance MR imaging is superior to serum tumor markers for detecting early tumor recurrence in patients with appendiceal cancer treated with surgical cytoreduction and HIPEC. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Jan 27];20(4):1074–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23456382/>
 168. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2000 [cited 2022 Oct 20];174(4):1005–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10749239/>
 169. Lohsiriwat V, Vongjirad A, Lohsiriwat D. Incidence of synchronous appendiceal neoplasm in patients with colorectal cancer and its clinical significance. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2009 Jun 2 [cited 2023 Jan 27];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19490638/>
 170. Khan MN, Moran BJ. Four percent of patients undergoing colorectal cancer surgery may have synchronous appendiceal neoplasia. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2007 Nov [cited 2023 Jan 27];50(11):1856–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17763906/>
 171. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1998 Jan [cited 2023 Jan 27];41(1):75–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9510314/>
 172. Nitecki SS, Wolff BG, Schlinkert R, Sarr MG. The natural history of surgically treated primary adenocarcinoma of the appendix. *Ann Surg* [Internet]. 1994 [cited 2023 Jan 27];219(1):51–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8297177/>
 173. Benedix F, Reimer A, Gastinger I, Mroczkowski P, Lippert H, Kube R. Primary appendiceal carcinoma--epidemiology, surgery and survival: results of a German multi-center study. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Jan 27];36(8):763–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20561765/>
 174. Delhorme JB, Villeneuve L, Bouché O, Averous G, Dohan A, Gornet JM, et al. Appendiceal tumors and pseudomyxoma peritonei: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (RENAPE, RENAPATH, SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFR). *Digestive and Liver Disease*. 2022 Jan 1;54(1):30–9.
 175. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jul 10;30(20):2449–56.
 176. Schuitevoerder D, Plana A, Izquierdo FJ, Votanopoulos KI, Cusack JC, Bijelic L, et al. The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Appendiceal Neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2020 Jun 1;27(6):1753–60.
 177. Kusamura S, Barretta F, Yonemura Y, Paul J, Sugarbaker H, Brendan J, et al. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Pseudomyxoma Peritonei After Cytoreductive Surgery Invited Commentary Supplemental content. *JAMA Surg* [Internet]. 2021;156(3):206363. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 178. Govaerts K, Lurvink RJ, de Hingh IHJT, van der Speeten K, Villeneuve L, Kusamura S, et al. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021 Jan 1;47(1):11–35.
 179. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Apr 11 [cited 2023 Feb 16];346(15):1128–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11948273/>
 180. Pal N, Axisa B, Yusof S, Newcombe RG, Wemyss-Holden S, Rhodes M, et al. Volume and outcome for major upper GI surgery in England. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2008 [cited 2023 Feb 16];12(2):353–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17805936/>
 181. Übrück L, Nadiradze G, Yurttas C, Königsrainer A, Königsrainer I, Horvath P. In-Hospital Mortality and Complication Rates According to Health Insurance Data in Patients Undergoing Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancies in Germany. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Feb 16];28(7):3823–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33165722/>
 182. Piso P, Nedelcut SD, Rau B, Königsrainer A, Glockzin G, Ströhlein MA, et al. Morbidity and Mortality Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Data from the

- DGAV StuDoQ Registry with 2149 Consecutive Patients. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2019 Jan 15 [cited 2023 Feb 16];26(1):148–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30456672/>
183. Levine EA, Stewart IV JH, Shen P, Russell GB, Loggie BL, Votanopoulos KI. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: Experience with 1,000 patients. *J Am Coll Surg*. 2014;218(4):573–85.
 184. Levine EA, Stewart IV JH, Shen P, Russell GB, Loggie BL, Votanopoulos KI. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: Experience with 1,000 patients. *J Am Coll Surg*. 2014;218(4):573–85.
 185. Simkens GA, van Oudheusden TR, Luyer MD, Nienhuijs SW, Nieuwenhuijzen GA, Rutten HJ, et al. Serious Postoperative Complications Affect Early Recurrence After Cytoreductive Surgery and HIPEC for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug 1;22(8):2656–62.
 186. Foster JM, Sleightholm R, Patel A, Shostrom V, Hall B, Neilsen B, et al. Morbidity and Mortality Rates following Cytoreductive Surgery Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared with Other High-Risk Surgical Oncology Procedures. *JAMA Netw Open*. 2019 Jan 1;2(1).
 187. Sugarbaker PH. Patient Selection and Treatment of Peritoneal Carcinomatosis Colorectal and Appendiceal Cancer. Vol. 19, *World J. Surg*. 1995.
 188. Baratti D, Kusamura S, Mingrone E, Balestra MR, Laterza B, Deraco M. Identification of a subgroup of patients at highest risk for complications after surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg*. 2012 Aug;256(2):334–41.
 189. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: A multi-institutional study of 1290 patients. *Cancer*. 2010 Dec 15;116(24):5608–18.
 190. Houlzé-Laroye C, Glehen O, Sgarbura O, Gayat E, Sourrouille I, Tuech JJ, et al. Half of Postoperative Deaths After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Could be Preventable. *Ann Surg*. 2021 Nov 1;274(5):797–804.
 191. Jiang C, Liu Y, Tang J, Li Z, Min W. Nomogram to predict postoperative complications after cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Front Oncol*. 2022 Nov 23;12.
 192. Carboni F, Valle M, Vaira M, Sammartino P, Federici O, Robella M, et al. Complications and Mortality Rate of Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Italian Peritoneal Surface Malignancies Oncoteam Results Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 1;14(23).
 193. Pinto A, Goéré D. Tratamiento quirúrgico de la carcinomatosis peritoneal con fines curativos. *EMC - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo*. 2021 Jul;37(3):1–13.
 194. Jiang C, Liu Y, Tang J, Li Z, Min W. Nomogram to predict postoperative complications after cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Front Oncol*. 2022 Nov 23;12.
 195. Stornes T, Wibe A, Endreseth BH. Complications and risk prediction in treatment of elderly patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2016 Jan 1;31(1):87–93.
 196. Toffoli G, Corona G, Sorio R, Robieux I, Basso B, Colussi AM, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral etoposide. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Aug 15];52(5):511. Available from: [/pmc/articles/PMC2014597/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458260/)
 197. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999 [cited 2023 Aug 15];17(1):409–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458260/>
 198. Denic A, Lieske JC, Chakkerla HA, Poggio ED, Alexander MP, Singh P, et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Aug 15];28(1):313–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401688/>
 199. Lindeman RD. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1990 [cited 2023 Aug 15];16(4):275–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2220770/>
 200. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2004 Jun [cited 2023 Aug 15];56(2):163–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169926/>
 201. Schmucker DL. Aging and the liver: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 1998 [cited 2023 Aug 15];53(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9754128/>
 202. Rahmioglu N, Andrew T, Cherkas L, Surdulescu G, Swaminathan R, Spector T, et al. Epidemiology and Genetic Epidemiology of the Liver Function Test Proteins. *PLoS One* [Internet]. 2009 Feb 11 [cited 2023 Aug 15];4(2):e4435. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004435>
 203. Hall KE, Proctor DD, Fisher L, Rose S. American gastroenterological association future trends committee report: effects of aging of the population on gastroenterology practice, education, and

- research. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 [cited 2023 Aug 15];129(4):1305–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16230084/>
204. Jiménez-Romero C, Cambra F, Caso O, Manrique A, Calvo J, Marcauzco A, et al. Octogenarian liver grafts: Is their use for transplant currently justified? *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 May 5 [cited 2023 Aug 15];23(17):3099. Available from: </pmc/articles/PMC5423047/>
 205. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1997 Mar [cited 2023 Aug 15];61(3):331–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9091249/>
 206. Turnheim K. When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2023 Aug 15];38(8):843–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915206/>
 207. Stratton JR, Cerqueira MD, Schwartz RS, Levy WC, Veith RC, Kahn SE, et al. Differences in cardiovascular responses to isoproterenol in relation to age and exercise training in healthy men. *Circulation* [Internet]. 1992 [cited 2023 Aug 15];86(2):504–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1638718/>
 208. Jones SA, Boyett MR, Lancaster MK. Declining into failure: the age-dependent loss of the L-type calcium channel within the sinoatrial node. *Circulation* [Internet]. 2007 Mar [cited 2023 Aug 15];115(10):1183–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17339548/>
 209. Tagaram HRS, Wang G, Umstead TM, Mikerov AN, Thomas NJ, Graff GR, et al. Characterization of a human surfactant protein A1 (SP-A1) gene-specific antibody; SP-A1 content variation among individuals of varying age and pulmonary health. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2007 May [cited 2023 Aug 15];292(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17189324/>
 210. Gillooly M, Lamb D. Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex. *Thorax* [Internet]. 1993 [cited 2023 Aug 15];48(1):39. Available from: </pmc/articles/PMC464237/?report=abstract>
 211. Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, Leblanc K, Zhou SZ, Hunt T. Costs of urinary incontinence and overactive bladder in the United States: a comparative study. *Urology* [Internet]. 2004 [cited 2023 Aug 15];63(3):461–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15028438/>
 212. Curtiss N, Balachandran A, Krska L, Peppiatt-Wildman C, Wildman S, Duckett J. Age, menopausal status and the bladder microbiome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Aug 15];228:126–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29936400/>
 213. French RA, Broussard SR, Meier WA, Minshall C, Arkins S, Zachary JF, et al. Age-associated loss of bone marrow hematopoietic cells is reversed by GH and accompanies thymic reconstitution. *Endocrinology* [Internet]. 2002 [cited 2023 Aug 15];143(2):690–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11796526/>
 214. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr Rev* [Internet]. 2007 Dec [cited 2023 Aug 15];65(12 Pt 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18240544/>
 215. Driscoll I, Davatzikos C, An Y, Wu X, Shen D, Kraut M, et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology* [Internet]. 2009 Jun 6 [cited 2023 Aug 15];72(22):1906. Available from: </pmc/articles/PMC2690968/>
 216. Wagner M, Jurcoane A, Volz S, Magerkurth J, Zanella FE, Neumann-Haefelin T, et al. Age-related changes of cerebral autoregulation: new insights with quantitative T2*-mapping and pulsed arterial spin-labeling MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Aug 15];33(11):2081–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22700750/>
 217. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Jun 10 [cited 2023 Aug 15];27(17):2758–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403886/>
 218. Pal SK, Hurria A. Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression. Vol. 28, *Journal of Clinical Oncology*. 2010. p. 4086–93.
 219. Chan JK, Urban R, Cheung MK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Ovarian cancer in younger vs older women: A population-based analysis. *Br J Cancer*. 2006 Nov 20;95(10):1314–20.
 220. Pectasides D, Fountzilas G, Aravantinos G, Bamias A, Kalofonos HP, Skarlos D, et al. Epithelial ovarian carcinoma in younger vs older women: Is age an independent prognostic factor? The Hellenic Oncology Cooperative Group experience. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2007 Sep;17(5):1003–10.
 221. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Aug 20 [cited 2023 Aug 15];25(24):3621–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17704411/>
 222. Yancik R. Cancer burden in the aged: An epidemiologic and demographic overview. Vol. 80, *Cancer*. 1997. p. 1273–83.

223. Bjerager M, Palshof T, Dahl R, Vedsted P, Olesen F. Delay in diagnosis of lung cancer in general practice. *The British Journal of General Practice* [Internet]. 2006 Nov 11 [cited 2023 Aug 15];56(532):863. Available from: [/pmc/articles/PMC1927095/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/161927095/)
224. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Franssen B, Yang MJ, Sarpel U, et al. Outcomes for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the elderly. Vol. 22, *Surgical Oncology*. 2013. p. 184–9.
225. Saladino E, Macrì A, Trimarchi G, Bartolo V, Rossitto M, Cannà A, et al. Cytoreductive Surgery plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Elderly Patients. Vol. 25. 2011.
226. Huang Y, Alzahrani NA, Alzahrani SE, Zhao J, Liauw W, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis in the elderly. *World J Surg Oncol*. 2015 Aug 28;13(1).
227. Laks S, Bilik A, Schtrechman G, Adileh M, Mor E, Boursi B, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Elderly is Safe and Effective. *Journal of Surgical Research*. 2022 Nov 1;279:739–47.
228. Instituto Nacional de Estadística. Tablas de mortalidad 1992-2005.La esperanza de vida al nacimiento aumenta en más de dos años desde 1995 y se sitúa en 80,23 años [Internet]. 2007. Available from: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ine.es/prensa/np472.pdf](https://www.ine.es/prensa/np472.pdf)
229. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida al nacer. España [Internet]. [cited 2023 Aug 10]. Available from: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259944484459&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalleFichaIndicador¶m3=1259937499084
230. Worldometers. Life Expectancy by Country and in the World (2023) [Internet]. [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.worldometers.info/demographics/life-expectancy/>
231. De'Angelis N, Baldini C, Brustia R, Pessaux P, Sommacale D, Laurent A, et al. Surgical and regional treatments for colorectal cancer metastases in older patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Apr 1;15(4).
232. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber JC. First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann Surg* [Internet]. 2004 Nov [cited 2023 Aug 15];240(5):858–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15492569/>
233. Kulik U, Framke T, Grohennig A, Ceylan A, Bektas H, Klempnauer J, et al. Liver resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *World J Surg* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Aug 15];35(9):2063–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21717239/>
234. Kennedy AS, Ball DS, Cohen SJ, Cohn M, Coldwell D, Drooz A, et al. Safety and Efficacy of Radioembolization in Elderly (≥ 70 Years) and Younger Patients With Unresectable Liver-Dominant Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Aug 15];15(2):141-151.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541321/>
235. Nachmany I, Pencovich N, Zohar N, Goykhman Y, Lubezky N, Nakache R, et al. Resection of colorectal liver metastases in the elderly-Is it justified? *J Surg Oncol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Aug 15];113(5):485–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26865055/>
236. Yue M, Li S, Yan G, Li C, Kang Z. Short- and long-term outcomes of laparoscopic hepatectomy for colorectal liver metastases in elderly patients. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2018 [cited 2023 Aug 15];10:2581. Available from: [/pmc/articles/PMC6089117/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089117/)
237. Seidensticker R, Damm R, Enge J, Seidensticker M, Mohnike K, Pech M, et al. Local ablation or radioembolization of colorectal cancer metastases: Comorbidities or older age do not affect overall survival. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Sep 10 [cited 2023 Aug 15];18(1):1–9. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4784-9>
238. Figueras J, Ramos E, López-Ben S, Torras J, Albiol M, Llado L, et al. Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile? *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2007 [cited 2023 Aug 15];9(6):392–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17594954/>
239. Mann CD, Neal CP, Pattenden CJ, Metcalfe MS, Garcea G, Dennison AR, et al. Major resection of hepatic colorectal liver metastases in elderly patients - an aggressive approach is justified. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Aug 15];34(4):428–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17466484/>
240. Mazzoni G, Tocchi A, Miccini M, Bettelli E, Cassini D, Santis M, et al. Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer in elderly patients. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Aug 15];22(1):77–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16538491/>
241. Nagano Y, Nojiri K, Matsuo K, Tanaka K, Togo S, Ike H, et al. The impact of advanced age on hepatic resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2005 Oct [cited 2023 Aug 15];201(4):511–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16183488/>

242. Tohme S, Sukato D, Nace GW, Zajko A, Amesur N, Orons P, et al. Survival and tolerability of liver radioembolization: a comparison of elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer. *HPB (Oxford)* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Aug 15];16(12):1110–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25123597/>
243. Cannon RM, Martin RCG, Callender GG, McMasters KM, Scoggins CR. Safety and efficacy of hepatectomy for colorectal metastases in the elderly. *J Surg Oncol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2023 Aug 15];104(7):804–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21792943/>
244. Doat S, Thiébaud A, Samson S, Ricordeau P, Guillemot D, Mitry E. Elderly patients with colorectal cancer: treatment modalities and survival in France. National data from the ThInDiT cohort study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 15];50(7):1276–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24447833/>
245. Khan H, Khan N, Ahmad A, Olszewski AJ, Somasundar P. Surgical management of metastatic colon cancer: A population-based analysis. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Aug 15];6(6):446–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26296910/>
246. Booth CM, Nanji S, Wei X, MacKillop WJ. Management and Outcome of Colorectal Cancer Liver Metastases in Elderly Patients: A Population-Based Study. *JAMA Oncol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Aug 15];1(8):1111–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26355283/>
247. Massarweh NN, Li LT, Sansgiry S, Berger DH, Anaya DA. Primary Tumor Resection and Multimodality Treatment for Patients with Metastatic Colon Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Aug 15];23(6):1815–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26786090/>
248. Gandy RC, Stavrakis T, Haghghi KS. Short- and long-term outcomes of elderly patients undergoing liver resection for colorectal liver metastasis. *ANZ J Surg* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Aug 15];88(3):E103–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27796073/>
249. Grande R, Natoli C, Ciancola F, Gemma D, Pellegrino A, Pavese I, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Patients ≥ 75 Years Old in Clinical Practice: A Multicenter Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Aug 15];11(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27442239/>
250. Nardo B, Serafini S, Ruggiero M, Grande R, Fugetto F, Zullo A, et al. Liver resection for metastases from colorectal cancer in very elderly patients: New surgical horizons. *Int J Surg* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Aug 15];33 Suppl 1:S135–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353843/>
251. Cook EJ, Welsh FKS, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter? *Colorectal Dis* [Internet]. 2012 Oct [cited 2023 Aug 15];14(10):1210–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22251850/>
252. Zarzavadjian Le Bian A, Tabchouri N, Bennamoun M, Louvet C, Tubbax C, Sarran A, et al. After laparoscopic liver resection for colorectal liver metastases, age does not influence morbi-mortality. *Surg Endosc* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Aug 15];33(11):3704–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671669/>
253. Fu J, Ruan H, Zheng H, Cai C, Zhou S, Wang Q, et al. Impact of old age on resectable colorectal cancer outcomes. *PeerJ*. 2019;2019(2).
254. Hogan DB, Maxwell CJ, Afilalo J, Arora RC, Bagshaw SM, Basran J, et al. A Scoping Review of Frailty and Acute Care in Middle-Aged and Older Individuals with Recommendations for Future Research. *Canadian Geriatrics Journal* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Feb 16];20(1):22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27442239/>
255. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet* [Internet]. 2019 Oct 12 [cited 2023 Aug 15];394(10206):1365–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31609228/>
256. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2001 [cited 2023 Aug 15];56(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11253156/>
257. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 15];381(9868):752–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23395245/>
258. Stolz E, Mayerl H, Waxenegger A, Rásky éva, Freidl W. Impact of socioeconomic position on frailty trajectories in 10 European countries: evidence from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (2004–2013). *J Epidemiol Community Health* (1978) [Internet]. 2017 Jul 15 [cited 2023 Aug 15];71(1):73–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27422980/>
259. Hoogendijk EO, Rockwood K, Theou O, Armstrong JJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Deeg DJH, et al. Tracking changes in frailty throughout later life: results from a 17-year longitudinal study in the Netherlands. *Age Ageing* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Aug 15];47(5):727–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788032/>

260. Marshall A, Nazroo J, Tampubolon G, Vanhoutte B. Cohort differences in the levels and trajectories of frailty among older people in England. *J Epidemiol Community Health* (1978) [Internet]. 2015 [cited 2023 Aug 15];69(4):316–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25646207/>
261. Fhon JRS, Rodrigues RAP, Ferreira Santos JL, Diniz MA, dos Santos EB, Almeida VC, et al. Factors associated with frailty in older adults: A longitudinal study. *Rev Saude Publica*. 2018;52.
262. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, et al. Frailty and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. 2018;
263. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2001 [cited 2023 Aug 15];1:323–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12806071/>
264. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2007 [cited 2023 Aug 15];62(7):722–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634318/>
265. Sandini M, Pinotti E, Persico I, Picone D, Bellelli G, Gianotti L. Systematic review and meta-analysis of frailty as a predictor of morbidity and mortality after major abdominal surgery. *BJS Open*. 2017 Dec;1(5):128–37.
266. Robinson TN, Wu DS, Pointer L, Dunn CL, Cleveland JC, Moss M. Simple frailty score predicts postoperative complications across surgical specialties. *Am J Surg*. 2013 Oct;206(4):544–50.
267. Shahrestani S, Silverstein M, Nasrollahi T, Nasrollahi T, Maas M, Ugarte C, et al. The influence of frailty on perioperative outcomes in patients undergoing surgical resection of liver metastases: a nationwide readmissions database study. *Ann Gastroenterol*. 2023 May 9;36(3):333–9.
268. Konstantinidis IT, Chouliaras K, Levine EA, Lee B, Votanopoulos KI. Frailty Correlates with Postoperative Mortality and Major Morbidity After Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2017 Dec 1;24(13):3825–30.
269. Di Donato V, Di Pinto A, Giannini A, Caruso G, D’Oria O, Tomao F, et al. Modified fragility index and surgical complexity score are able to predict postoperative morbidity and mortality after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2021 Apr 1;161(1):4–10.
270. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Vol. 240, *Annals of Surgery*. 2004. p. 205–13.
271. United Nations Department of Public Information. Creciendo a un ritmo menor, se espera que la población mundial alcanzará 9.700 millones en 2050 y un máximo de casi 11.000 millones alrededor de 2100: Informe de la ONU. 2019 Jun 17 [cited 2023 Aug 15]; Available from: https://population.un.org/wpp/publications/Files/WPP2019_PressRelease_ES.pdf
272. Instituto Nacional de Estadística. Proporción de personas mayores de cierta edad por provincia [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 9]. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1488>
273. Hao L, Xu X, Dupre ME, Guo A, Zhang X, Qiu L, et al. Adequate access to healthcare and added life expectancy among older adults in China. *BMC Geriatr* [Internet]. 2020 Apr 9 [cited 2023 Aug 15];20(1):1–15. Available from: <https://bmgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-020-01524-9>
274. Crimmins EM. Lifespan and Healthspan: Past, Present, and Promise. *Gerontologist* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2023 Aug 15];55(6):901–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561272/>
275. Ezaki T, Yukaya H, Ogawa Y. Evaluation of hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly. Vol. 74, Br. *J. Surg*. 1987.
276. Stone MD, Benotti PN. Liver resection. Preoperative and postoperative care. *Surgical Clinics of North America*. 1989;69(2):383–92.
277. Konstantinidis IT, Chouliaras K, Levine EA, Lee B, Votanopoulos KI. Frailty Correlates with Postoperative Mortality and Major Morbidity After Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2017 Dec 1;24(13):3825–30.
278. Di Donato V, Di Pinto A, Giannini A, Caruso G, D’Oria O, Tomao F, et al. Modified fragility index and surgical complexity score are able to predict postoperative morbidity and mortality after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2021 Apr 1;161(1):4–10.
279. Chambers LM, Chalif J, Yao M, Chichura A, Morton M, Gruner M, et al. Modified frailty index predicts postoperative complications in women with gynecologic cancer undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2021 Aug 1;162(2):368–74.
280. Di Donato V, Caruso G, Bogani G, Giannini A, D’Oria O, Perniola G, et al. Preoperative frailty assessment in patients undergoing gynecologic oncology surgery: A systematic review. Vol. 161, *Gynecologic Oncology*. Academic Press Inc.; 2021. p. 11–9.
281. Inci MG, Anders L, Woopen H, Richter R, Guzel D, Armbrust R, et al. Frailty Index for prediction of surgical outcome in ovarian cancer: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2021 May 1;161(2):396–401.

282. Noiret B, Clement G, Lenne X, Bruandet A, Glehen O, Voron T, et al. Centralization and Oncologic Training Reduce Postoperative Morbidity and Failure-to-rescue Rates After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancies: Study on a 10-year National French Practice. *Ann Surg* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Aug 10];272(5):847–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32833761/>
283. Wasilewicz M, Raszeja-Wyszomirska J, Wunsch E, Wójcicki M, Milkiewicz P. Modified Charlson Comorbidity Index in predicting early mortality after liver transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2009 Oct [cited 2023 Aug 15];41(8):3117–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19857690/>
284. Strombom P, Widmar M, Keskin M, Gennarelli RL, Lynn P, Smith JJ, et al. Assessment of the Value of Comorbidity Indices for Risk Adjustment in Colorectal Surgery Patients. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2019 Sep 15 [cited 2023 Aug 15];26(9):2797–804. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31209671/>
285. Reynolds J V., Donohoe CL, Ryan AM. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2011 [cited 2023 Aug 15];2011. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21760776/>
286. Li S, Wang Z, Huang J, Fan J, Du H, Liu L, et al. Systematic review of prognostic roles of body mass index for patients undergoing lung cancer surgery: does the “obesity paradox” really exist? *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Aug 15];51(5):817–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040677/>
287. Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo S Il, Jeon SS, Choi HY, et al. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. *Int J Cancer* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2023 Aug 15];132(3):625–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22610826/>
288. Mullen JT, Moorman DW, Davenport DL. The obesity paradox: Body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery. *Ann Surg*. 2009 Jul;250(1):166–72.
289. Valentijn TM, Galal W, Tjeertes EKM, Hoeks SE, Verhagen HJ, Stolker RJ. The obesity paradox in the surgical population. *Surgeon* [Internet]. 2013 Jun [cited 2023 Aug 15];11(3):169–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23490287/>
290. Hutagalung R, Marques J, Kobylka K, Zeidan M, Kabisch B, Brunkhorst F, et al. The obesity paradox in surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2011 Nov [cited 2023 Aug 15];37(11):1793–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21818652/>
291. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL. Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry. *JAMA* [Internet]. 2004 May 26 [cited 2023 Aug 10];291(20):2441–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/198808>
292. Clements NA, Gaskins JT, Martin RCG. Predictive Ability of Comorbidity Indices for Surgical Morbidity and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. Springer; 2023.
293. McIntyre MK, Gandhi C, Dragonette J, Schmidt M, Cole C, Santarelli J, et al. A comparison of frailty indices in predicting length of inpatient stay and discharge destination following angiogram-negative subarachnoid hemorrhage. *Br J Neurosurg* [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 15];35(4):402–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586162/>
294. Robinson TN, Eiseman B, Wallace JI, Church SD, McFann KK, Pfister SM, et al. Redefining geriatric preoperative assessment using frailty, disability and co-morbidity. *Ann Surg* [Internet]. 2009 Sep [cited 2023 Aug 15];250(3):449–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19730176/>
295. Clifton JC, Engoren M, Shotwell MS, Martin BJ, Clemens EM, Guillaumondegui OD, et al. The Impact of Functional Dependence and Related Surgical Complications on Postoperative Mortality. *J Med Syst* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Aug 15];46(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34822038/>
296. Shaw JF, Budiansky D, Sharif F, McIsaac DI. The Association of Frailty with Outcomes after Cancer Surgery: A Systematic Review and Metaanalysis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Aug 15];29(8):4690–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35072860/>
297. Agarwal V, Divatia J V. Enhanced recovery after surgery in liver resection: current concepts and controversies. *Korean J Anesthesiol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Aug 11];72(2):119–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30841029/>
298. Smith TW, Wang X, Singer MA, Godellas C V., Vaince FT. Enhanced recovery after surgery: A clinical review of implementation across multiple surgical subspecialties. *Am J Surg* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Aug 11];219(3):530–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31761300/>
299. Bogani G, Sarpietro G, Ferrandina G, Gallotta V, DI Donato V, Ditto A, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecology oncology. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Aug 11];47(5):952–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139130/>
300. Ashok A, Niyogi D, Ranganathan P, Tandon S, Bhaskar M, Karimundackal G, et al. The enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol to promote recovery following esophageal cancer resection.

- Surg Today [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Aug 11];50(4):323–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32048046/>
301. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Aug 11];152(3):292–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28097305/>
 302. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Steinert R, Ueberrueck T, Bittner R, et al. The impact of the risk factor “age” on the early postoperative results of surgery for colorectal carcinoma and its significance for perioperative management. *World J Surg* [Internet]. 2005 Aug [cited 2023 Aug 11];29(8):1013–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15981044/>
 303. Stornes T, Wibe A, Endreseth BH. Complications and risk prediction in treatment of elderly patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Aug 15];31(1):87–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298183/>
 304. Wei F. Does an extreme age (≥ 80 years) affect outcomes in patients after liver cancer surgery? A meta-analysis. *ANZ J Surg* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Aug 19];89(1–2):25–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885205/>
 305. Ogata T, Yoshida N, Sadakari Y, Iwanaga A, Nakane H, Okawara K, et al. Colorectal cancer surgery in elderly patients 80 years and older: a comparison with younger age groups. *J Gastrointest Oncol*. 2022 Feb 1;13(1):137–48.
 306. Ramallo-Solis I, Jimenez-Rodriguez RM, Reyes-Diaz ML, Diaz-Pavon JM, Vazquez-Monchul JM, Garcia-Cabrera AM, et al. Influence of robotics in surgical complication rate in elderly population with rectal cancer. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Aug 1;32(8):1585–9.
 307. Park H, Parys S, Tan J, Entriken F, Hodder R. Post-operative outcomes in the elderly following colorectal cancer surgery. *ANZ J Surg*. 2021 Mar 1;91(3):387–91.
 308. Chambers LM, Yao M, Morton M, Chichura A, Costales AB, Horowitz M, et al. Perioperative outcomes of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in elderly women with epithelial ovarian cancer: Analysis of a prospective registry. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2021 Jul 1;31(7):1021–30.
 309. Gagnière J, Veziat J, Pereira B, Pezet D, Le Roy B, Slim K. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for the Elderly: Is It Reasonable? A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2018 Mar 1;25(3):709–19.
 310. López-López V, Cascales-Campos PA, Schneider MA, Gil J, Gil E, Gomez-Hidalgo NR, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in elderly patients. A systematic literature review. *Surg Oncol*. 2016 Dec 1;25(4):378–84.
 311. Saladino E, Macri A, Trimarchi G, Bartolo V, Rossitto M, Cannaò A, et al. Cytoreductive Surgery plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Elderly Patients. Vol. 25. 2011.
 312. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Franssen B, Yang MJ, Sarpel U, et al. Outcomes for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the elderly. Vol. 22, *Surgical Oncology*. 2013. p. 184–9.
 313. Spiliotis JD, Halkia E, Boumis VA, Vassiliadou DT, Pagoulatou A, Efstathiou E. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis in the elderly. *Int J Surg Oncol*. 2014;2014.
 314. Beckert S, Struller F, Horvath P, Falcke A, Königsrainer A, Königsrainer I. Overall morbidity but not mortality is increased in elderly patients following cytoreductive surgery and HIPEC. *Langenbecks Arch Surg*. 2015 Aug 21;400(6):693–8.
 315. Alyami M, Lundberg P, Kepenekian V, Goéré D, Bereder JM, Msika S, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis in the Elderly: A Case-Controlled, Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec 1;23:737–45.
 316. Li Z, Zhang W, Duan Y, Niu Y, Chen Y, Liu X, et al. Progress in biological age research. *Front Public Health* [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 19];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37124811/>
 317. Brinkley TE, Justice JN, Basu S, Bauer SR, Loh KP, Mukli P, et al. Research priorities for measuring biologic age: summary and future directions from the Research Centers Collaborative Network Workshop. *Geroscience* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Aug 19];44(6):2573–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36242692/>
 318. Sun V, Burhenn PS, Lai L, Hurria A. The Impact of Comorbidity on Surgical Outcomes in Older Adults with Cancer. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Aug 15];33(1):80–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28062326/>
 319. Bosch DJ, Pultrum BB, De Bock GH, Oosterhuis JK, Rodgers MGG, Plukker JTM. Comparison of different risk-adjustment models in assessing short-term surgical outcome after transthoracic esophagectomy in patients with esophageal cancer. *Am J Surg* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Aug 15];202(3):303–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871985/>

320. Chambers LM, Chalif J, Yao M, Chichura A, Morton M, Gruner M, et al. Modified frailty index predicts postoperative complications in women with gynecologic cancer undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2021 Aug 1;162(2):368–74.
321. Uppal S, Igwe E, Rice LW, Spencer RJ, Rose SL. Frailty index predicts severe complications in gynecologic oncology patients. *Gynecol Oncol*. 2015;137(1):98–101.
322. Mullen MM, Porcelli BP, Cripe J, Massad LS, Kuroki LM, Novetsky AP, et al. Modified frailty index is predictive of wound complications in obese patients undergoing gynecologic surgery via a midline vertical incision. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Aug 19];157(1):287–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001077/>
323. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 [cited 2023 Aug 19];197(6):676.e1-676.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18060979/>
324. Jiang C, Liu Y, Tang J, Li Z, Min W. Nomogram to predict postoperative complications after cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Front Oncol*. 2022 Nov 23;12.
325. Mungo B, Molena D, Stem M, Yang SC, Battafarano RJ, Brock M V., et al. Does neoadjuvant therapy for esophageal cancer increase postoperative morbidity or mortality? *Dis Esophagus* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Aug 19];28(7):644–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25059343/>
326. Eto K, Hiki N, Kumagai K, Shoji Y, Tsuda Y, Kano Y, et al. Prophylactic effect of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer patients with postoperative complications. *Gastric Cancer* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Aug 19];21(4):703–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29188456/>
327. Hamai Y, Hihara J, Taomoto J, Yamakita I, Ibuki Y, Okada M. Effects of neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative morbidity and mortality associated with esophageal cancer. *Dis Esophagus* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Aug 19];28(4):358–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24612033/>
328. Wu C, Wang N, Zhou H, Wang T, Mao Q, Zhang X, et al. Effects of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Postoperative Complications on Short-term and Long-term Outcomes After Curative Resection of Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Aug 19];24(6):1278–89. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11605-019-04257-2>
329. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, Marquardt CE, Gushchin V, Esquivel J, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2006 May;13(5):635–44.
330. Foster JM, Sleightholm R, Patel A, Shostrom V, Hall B, Neilsen B, et al. Morbidity and Mortality Rates Following Cytoreductive Surgery Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared With Other High-Risk Surgical Oncology Procedures. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 May 4];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646202/>
331. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2022 May 4];106(5):1144–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16456817/>
332. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2003 [cited 2022 May 4];10(8):863–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14527903/>
333. Capone A, Valle M, Proietti F, Federici O, Garofalo A, Petrosillo N. Postoperative infections in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2007 Nov 1;96(6):507–13.
334. Nordholm-Carstensen A, Rolff HC, Krarup PM. Differential Impact of Anastomotic Leak in Patients With Stage IV Colonic or Rectal Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Aug 19];60(5):497–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28383449/>
335. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* [Internet]. 2011 May [cited 2023 Aug 19];253(5):890–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21394013/>

336. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JWC. The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2007 Sep [cited 2023 Aug 19];14(9):2559–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17522945/>
337. Simkens GA, van Oudheusden TR, Luyer MD, Nienhuijs SW, Nieuwenhuijzen GA, Rutten HJ, et al. Serious Postoperative Complications Affect Early Recurrence After Cytoreductive Surgery and HIPEC for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Aug 19];22(8):2656–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25515200/>
338. Schneider MA, Eshmuminov D, Lehmann K. Major Postoperative Complications Are a Risk Factor for Impaired Survival after CRS/HIPEC. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Aug 19];24(8):2224–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28265776/>
339. Zimmermann MS, Wellner U, Laubert T, Ellebrecht DB, Bruch HP, Keck T, et al. Influence of Anastomotic Leak After Elective Colorectal Cancer Resection on Survival and Local Recurrence: A Propensity Score Analysis. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Aug 19];62(3):286–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30540662/>
340. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Aug 19];13(12):862–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24232462/>
341. Binkowska AM, Michalak G, Slotwiński R. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection. *Cent Eur J Immunol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Aug 19];40(2):206–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26557036/>
342. M M Oken, r H Creech, D C Tormey, J Horton, T E Davis, E T McFadden, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group . *Am J Clin Oncol* [Internet]. 1982 Dec 5 [cited 2023 Feb 22];649–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7165009/>
343. American Society of Anesthesiologists (ASA). ASA Physical Status Classification System | American Society of Anesthesiologists (ASA) [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 22]. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
344. Deraco M, Glehen O, Bakrin Naoual, Morris DL, Speeten K van der. Cytoreductive surgery & perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy; textbook and video atlas. Sugarbaker Paul H., editor. Washington, DC: Ciné-Med, Inc.; 2012. 1–214 p.
345. Elias D, Honoré C, Dumont F, Goéré D. Tratamiento quirúrgico con fines curativos de las carcinomatosis peritoneales. *EMC - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo*. 2012 Nov;28(4):1–12.
346. George EM, Burke WM, Hou JY, Tergas AI, Chen L, Neugut AI, et al. Measurement and validation of frailty as a predictor of outcomes in women undergoing major gynaecological surgery. *BJOG* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Feb 24];123(3):455–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26301606/>
347. Gajdos C, Kile D, Hawn MT, Finlayson E, Henderson WG, Robinson TN. The significance of preoperative impaired sensorium on surgical outcomes in nonemergent general surgical operations. *JAMA Surg*. 2015 Jan 1;150(1):30–6.
348. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. Vol. 161, *Surgery* (United States). Mosby Inc.; 2017. p. 584–91.

