

EDMOCS

PROTOCOLO

Early Dehiscence Markers in Ovarian Cancer Surgery


Date:

Protocol ID:

Version: V0.02

<i>Signature</i>
<i>Name:</i>
<i>Date:</i>

This document contains confidential information. No part of the document may be reproduced, stored in a document system or transmitted in any way, including electronic, mechanical, photographic or other records or published or provided to any third party without the prior agreement and written consent of the owners.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

PROJECT TITLE: **Procalcitonin and C-reactive Protein as Early Anastomotic Dehiscence Markers in Ovarian Cancer Surgery**

PROJECT NUMBER:

ACRONIMO: **EDMOCS**

DIRECTORES: **Antonio Gil-Moreno**
Gynecologic Oncology; Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Vall d'Hebron University Hospital; Faculty of Medicine, *Universidad Autónoma de Barcelona*, Spain.

Asunción Pérez Benavente
Gynecologic Oncology; Head of Unit of Gynecology Oncology Department of Obstetrics and Gynecology; Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.


INVESTIGADOR PRINCIPAL **Dr. José Luis Sánchez Iglesias**
Gynecologic Oncology; Department of Obstetrics and Gynecology; Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.


Dra. Clara Morales Comas

Dr. Javier De la Torre

Dra. Silvia Cabrera Díaz


Dr. Melchor Carbonell Socias
Gynecologic Oncology; Department of Obstetrics and Gynecology; Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01


	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Contenido

Resumen.....	8
Antecedentes y estado actual del tema.....	11
Definición Fallo Sutura Anastomótica.....	12
Factores de riesgo de fallo de sutura anastomótica	14
Marcadores de fuga anastomótica. Proteína C-reactiva y Procalcitonina.....	15
Proteína C reactiva	15
Procalcitonina.....	18
Biografía	20
Hipótesis/Justificación del Estudio.....	23
HIPOTESIS.....	23
Objetivos	23
Objetivo primario	23
Objetivo secundario	24
Otros objetivos.....	24
METODOLOGÍA.....	24
Criterios de inclusión.....	25
Criterios de exclusión	25
Descripción del estudio	25
Preoperatorio	25
Intraoperatorio.....	26
Postoperatorio	27
Complicaciones	28
Criterios de alta	29
SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO.....	30
Retirada del proyecto de investigación.....	30
Tipos y número de procedimientos DERIVADOS del estudio.....	31


	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

PLAN DE TRABAJO	31
RESUMEN CONTROLES	32
REQUERIMIENTOS MÍNIMOS PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO	32
CONSIDERACIONES REGULATORIAS.....	32
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
GESTIÓN DE DATOS	33
FINANCIACIÓN.....	34
MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO	34
NORMAS DE PUBLICACIÓN (de acuerdo con las normas de ENGOT)	34
Generales	34
Publicaciones adicionales de sub-proyectos o subgrupos/ datos institucionales	35
LISTADO DE APÉNDICES	36


	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Resumen

Acrónimo	EDMOCS
ID ClinicalTrials.gov.	
Título Completo	Procalcitonin and C- reactive Protein as Early Anastomotic Dehiscence Markers in Ovarian Cancer Surgery
Objetivo Primario	Definir la utilidad de los niveles de Procalcitonina y Proteína C reactiva como marcadores precoces de fallo de sutura anastomótica tras cirugía por cáncer de ovario avanzado en los que se realice una resección colorrectal y/o intestinal.
Diseño	Multicéntrico. Observacional. Prospectivo
Tamaño muestral	El tamaño muestral estimado es de 70 pacientes. A partir de los datos disponibles en la literatura, se estima una tasa de dehiscencia de sutura anastomótica en pacientes intervenidas de cáncer de ovario avanzado con resección de recto-sigma del 7% . Asumiendo una AUC > 0.80 en el análisis de curva ROC, tanto para Proteína C reactiva como para Procalcitonina, con una potencia del 95%, se ha calculado que será necesaria la inclusión de 70 pacientes.
Criterios de inclusión	Preoperatorios <ol style="list-style-type: none"> a) Pacientes con sospecha diagnóstica de Cáncer de ovario estadio III-IV, por exploración, marcador CA 125 y TC tóraco-abdominal, tributarias a recibir una cirugía citorreductora primaria, de intervalo o recidiva. b) ≥ 18 años. c) Acepta y firma consentimiento informado.


	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

	<p><u>Intraoperatorios</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Realización de resección colorrectal con anastomosis mecánica o manual. 2. Resección de intestino delgado mecánica o manual. 3. Resección colorrectal con ileostomía de protección.
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> - La paciente no precisa resección intestinal y/o colorrectal. - Infección presente en el momento de la cirugía. - Cirugía urgente.
Objetivo primario	Establecer la utilidad de la determinación de Proteína C reactiva (PCR) y de la Procalcitonina (PCT) séricas en el diagnóstico precoz de fallo de sutura anastomótica intestinal en pacientes con cáncer de ovario avanzado.
Objetivos secundario	Definir valores post quirúrgicos de referencia óptimos para PCR y PCT para el diagnóstico precoz de fallo de sutura anastomótica en la población de pacientes con cáncer de ovario avanzado.
Otros objetivos	<p>Correlación niveles PCR y PCT pre y postquirúrgicas respecto a variables clínicas de interés (edad, IMC, tabaquismo, indicación quirúrgica).</p> <p>Correlación niveles PCR y PCT pre y postquirúrgicas respecto a variables anatomopatológicas de interés (Estadio FIGO, grado, afectación ganglionar, tipo histológico).</p> <p>Establecer el mejor día de medida de los valores de PCT y PCR para detectar precozmente el fallo de sutura anastomótica.</p> <p>Correlación entre niveles de PCR y PCT con fallo anastomótico e índice de carcinomatosis peritoneal(PCI).</p> <p>Establecer si existen diferencias en cuanto a incidencia de FA y otras complicaciones mayores, así como en estancia hospitalaria entre aquellos centros participantes que apliquen programas de rehabilitación multimodal respecto a aquellos que no los apliquen.</p>
Otras variables analizadas	<p>Tasa de incidencia de complicaciones tras la cirugía por cáncer de ovario avanzado con resección de recto-sigma.</p> <p>Factores de riesgo de fallo de sutura anastomótica y su distribución en la población estudio (edad, indicación quirúrgica, estado nutricional, BMI, hábito tabáquico, estadio, Histología, tumor residual postquirúrgico, tiempo quirúrgico, sangrado, necesidad de transfusiones,...).</p> <p>Comparar los valores basales de PCR y PCT en pacientes con cirugía primaria y con cirugía de intervalo en cáncer de ovario avanzado.</p>

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Relevancia	<p>Diversos estudios han demostrado la utilidad de los marcadores como la PCR y la PTC en el diagnóstico de fallo de sutura anastomótica en cirugía colorrectal permitiendo un manejo activo y precoz con la potencial disminución de mortalidad y morbilidad, así como costes asociados a esta temida complicación. Su uso también permite una indicación más selectiva y dirigida de pruebas de imagen en el postoperatorio. Finalmente, la información aportada por estas pruebas permite una aplicación completa de los protocolos de rehabilitación multimodal, entre los que se encuentran evitar el uso de drenajes así como ostomías en la medida de lo posible y el alta precoz del paciente.</p> <p>Este estudio pretende establecer si estos beneficios son aplicables a las pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado y cuál es la interpretación que se debe realizar de los valores de PCR y PCT en esta población de pacientes.</p>
------------	--

Análisis estadístico	<p>En base a la literatura y a los resultados de nuestro centro, basamos nuestro cálculo estadístico en las siguientes suposiciones: Una incidencia de fallo de sutura del 7% y una diferencia de al menos 0.1 en el área bajo la curva ROC de PCR y PCT en día 3 y día 5.</p> <p>Mediante programa de análisis estadístico se realizará el cálculo en diagrama de cajas y test de Kruskall Wallis para comparar la distribución de biomarcadores entre grupos diferentes. Para comparar la fiabilidad de los biomarcadores como predictores de fallo anastomótico se valorarán las respectivas curvas ROC y Áreas bajo la curva (AUC). Se utilizará un intervalo de confianza del 95% (CI) para calcular especificidad (Sp), sensibilidad (Se), Valor predictivo positivo (PPV) y valor predictivo negativo (PPN). En el análisis univariante, las diferencias entre variables continuas se analizarán con el test t-Student.</p>
Seguimiento	<p>Todas las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias serán reportadas y clasificadas usando un sistema de grado Clavien-Dindo (Apéndice 4). Las complicaciones que se produzcan durante el procedimiento quirúrgico se clasificarán como Intraoperatorias, mientras que los que se presentan dentro de los 30 días posteriores a la cirugía se considerarán postoperatorias tempranas. Las pacientes tras el alta serán controladas mediante visita post quirúrgica a la semana de la intervención y a los 30 días de la intervención, posteriormente seguirán los controles habituales según protocolo de cada centro.</p>

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01


Antecedentes y estado actual del tema

El cáncer de ovario representa una de las neoplasias más ginecológicas más prevalentes y de peor pronóstico. En 2014 se diagnosticaron 3.276 nuevos casos en España, siendo el quinto cáncer más frecuente en las mujeres; mientras que, en 2012, fue el séptimo cáncer más frecuente en las mujeres en el mundo (239.000 nuevos casos)¹. Su pronóstico es globalmente desfavorable, así la supervivencia relativa a 5 años estandarizada por edad en España en las pacientes diagnosticadas durante el periodo 2000-2007 fue de 36,8%, similar a la del conjunto de Europa (37,6%)²

La realización de cirugía citorreductora seguida de quimioterapia basada en platino es el pilar fundamental en el que se basa el tratamiento de las pacientes con enfermedad avanzada. La obtención de una citorreducción óptima completa, es decir, la ausencia de tumor macroscópico residual tras la cirugía de citorreducción, se considera universalmente el factor pronóstico más importante³.

Dada la proximidad de la porción rectosigmoidea del colon al tracto genital femenino, resulta frecuente su afectación en los casos de cáncer de ovario avanzado. Así mismo, al producirse diseminación peritoneal, implantes tumorales pueden comprometer la serosa o el meso de intestino delgado, produciendo obstrucción intestinal. Por este motivo, en el proceso de citorreducción, con cierta frecuencia, se requiere la realización de resecciones intestinales. Si bien, en algunos paciente seleccionados con especial riesgo de fallo de sutura anastomótica, se puede considerar preferible la realización de una intervención de Hartmann (resección de colon recto-sigmoide, cierre de muñón distal y colostomía proximal de descarga), la resección anterior baja con anastomosis colorrectal primaria (LARA) ha demostrado ser el tratamiento de elección, con tasas de morbilidad y mortalidad aceptables en cáncer de ovario avanzado (COA)⁴⁻⁵.

El fracaso de la cicatrización anastomótica ocasiona la fuga anastomótica (FA), que puede ser de distinto grado y tener distintas consecuencias. El rango de mortalidad varía del 5% al 18%, o incluso hasta el 22%⁶. Algunos pacientes con FA asintomáticos evolucionarán favorablemente

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01


con tratamiento conservador, pero los pacientes clínicamente sintomáticos precisarán drenaje radiológico o una reintervención quirúrgica con la posible necesidad de un estoma que puede ser temporal o permanente, con consecuencias funcionales relevante. Además, estos pacientes con frecuencia necesitarán la admisión en una unidad de cuidados intensivos y prolongarán la estancia hospitalaria con un elevado coste sanitario⁷. Finalmente, otro aspecto importante a considerar es el impacto pronóstico negativo que las complicaciones derivadas del fallo anastomótico tienen sobre la evolución del cáncer ovárico, retrasando el inicio de quimioterapia y, por lo tanto, incrementando el riesgo de progresión y recidiva.

La incidencia de FA a nivel colorrectal varía dependiendo de las series publicadas. En cirugía por cáncer colorrectal, donde existen más datos, esta incidencia se sitúa en un 4% en resección de colon y un 10% en resecciones de recto⁸. En las pacientes con cáncer de ovario, a pesar de que se realizan procesos quirúrgicos concomitantes, que abarcan toda la cavidad abdominal (resección de múltiples órganos/vísceras), y con tiempos quirúrgicos y pérdidas hemáticas mayores que en la cirugía colorrectal, la tasa de fallo anastomótico descrita en la mayoría de series es del 7%⁹.

Definición Fallo Sutura Anastomótica

Al realizar una revisión de la literatura médica se aprecia que la definición de fuga anastomótica es muy variable según las fuentes consultadas, que dificultan la comparación de datos respecto a la incidencia, al diagnóstico y los resultados de esta complicación.

Con el fin de homogeneizar conceptos, en 1991 “*The United Kingdom Surgical Infection Study Group (SISG)*” propuso una definición estándar de FA como el escape de contenido luminal de la unión quirúrgica entre dos vísceras huecas. Este contenido puede emerger a través de la herida o de un drenaje intraabdominal, o puede coleccionarse cerca de la anastomosis causando fiebre, absceso, septicemia, trastornos metabólicos, y/o fallo multiorgánico. A pesar de esta propuesta del SISG, esta definición estándar de FA no ha sido prácticamente utilizada.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01


En 2001, Bruce et al¹⁰ revisaron los criterios de definición de la FA proponiendo una clasificación según expresión clínica de la misma:

- **Fuga anastomótica “radiológica”**: aquella detectada tan solo en estudios complementarios de imagen realizados de forma rutinaria, sin clínica asociada, y que no requiere manejo activo.
- **Fuga anastomótica “clínica menor”**: aquella confirmada radiológicamente que presenta secreción intestinal o purulenta a través de la herida o de los drenajes, fiebre mayor de 38°C, leucocitosis > 10000/L o absceso y que no requiere cambio en el manejo pero alargan la estancia del paciente en el hospital (ASA I-II).
- **Fuga anastomótica “clínica mayor”**: aquella que debe ser confirmada radiológicamente y que se presenta con los mismos signos y síntomas clínicos que la “clínica menor”, pero cuyo grado de dehiscencia de la anastomosis y sus consecuencias clínicas requiere cambio en el manejo e intervención (ASA III-IV).

Por otro lado, Rahbari et al¹¹ publican un documento de consenso respecto a la definición y grado de FA proponiendo una subdivisión de la FA según su manejo clínico:

- A) FA que no requieren una intervención terapéutica activa. Corresponde al término utilizado como “fuga radiológica”, no se asocia con síntomas clínicos ni alteración de los parámetros analíticos.
- B) FA que requieren intervención terapéutica activa sin relaparotomía. Analíticamente suele observarse leucocitosis e incremento de la proteína C-reactiva (PCR).
- C) FA que requieren relaparotomía. Los pacientes pueden presentar signos de peritonismo en la exploración y parámetros analíticos compatibles con infección.

A efectos del presente estudio, se utilizará la definición de FA establecida por Bruce et al.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Factores de riesgo de fallo de sutura anastomótica


Los factores de riesgo de FA pueden clasificarse en preoperatorios (específicos de los pacientes) e intraoperatorios, donde se incluyen aquellos factores específicos de la resección.

Dentro de los factores preoperatorios específicos del paciente destacan la obesidad, el consumo de tabaco y alcohol, la diverticulosis, el uso de esteroides, el estado nutricional preoperatorio, la radiación y quimioterapia preoperatorias y el “ASA status” III-IV.^{11,12}

La malnutrición, descrita como pérdida reciente de peso mayor a 5 kg y niveles de albúmina por debajo de 35 g/L, es uno de los factores de riesgo más importantes respecto a la aparición de FA¹³. En este contexto, resulta especialmente interesante para la disminución de las tasas de FA el enfoque de rehabilitación intensificada o multimodal, llamada también Fast Track, en el que la adecuación nutricional preoperatoria juega un papel fundamental.

Los factores intraoperatorios relacionados con un mayor riesgo de FA son la duración de la intervención mayor de 2-4 horas, la transfusión peroperatoria, la sepsis intraoperatoria, la isquemia tisular en la zona de anastomosis y la menor distancia de la zona de anastomosis al margen anal¹⁴. La realización de un estoma de protección no ha demostrado disminuir la incidencia de FA, pero puede reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a la misma¹⁵, por lo que algunos autores recomiendan la realización de estoma de protección en pacientes con múltiples factores de riesgo de FA.

También cabe destacar que en las anastomosis intraperitoneales, a diferencia de las colorrectales ultrabajas, el uso de drenaje no ha mostrado ningún efecto beneficioso en la profilaxis de la FA¹⁶. Asimismo, la preparación mecánica intestinal no ha demostrado disminuir el riesgo de FA y no existen diferencias respecto a las tasas de FA entre anastomosis manual o mecánica¹⁷. Por último, el factor cirujano es una variable pronóstica independiente que debe ser tenida en cuenta.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Marcadores de fuga anastomática. Proteína C-reactiva y Procalcitonina


La respuesta del organismo a la infección se produce a través de la activación de complejos mecanismos inmunológicos y la aparición de numerosos mediadores inflamatorios, por lo que se ha propuesto que algunos de estos mediadores podrían ser utilizados como marcadores de la presencia de infección y de su severidad.

La identificación de un marcador biológico que pueda predecir la complicación infecciosa, especialmente la FA, antes de que se desarrollen signos clínicos evidentes presentaría significantes ventajas en el manejo de las pacientes. Por una parte, permitiría identificar de forma precoz aquellas pacientes con alta probabilidad de presentar una complicación mayor, adelantando la realización de las pruebas diagnósticas, tales como el TC abdominal, así como las medidas terapéuticas pertinentes; y por otro lado, permitiría identificar aquellas pacientes con bajo riesgo de presentar una complicación mayor facilitando la promoción de una recuperación postquirúrgica acelerada y su alta precoz, dentro de los programas de rehabilitación multimodal propios del centro.

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador biológico que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación. A nivel fisiológico participa en la inmunidad innata activando el sistema del complemento y la fagocitosis realizada por los macrófagos. Al instaurarse el proceso inflamatorio, la PCR aumenta su concentración plasmática dentro de las primeras 6 horas y alcanza el pico máximo dentro de las 24-72 horas, tras el cual disminuye rápidamente al resolverse el proceso inflamatorio.¹⁸ La PCR es, sin embargo, un marcador inespecífico que puede verse aumentado ante cualquier alteración que provoque respuesta inflamatoria, no solamente en procesos infecciosos. Otros factores que pueden aumentar los niveles de PCR son la obesidad, el tabaquismo, la artrosis, la edad elevada, quemaduras, alteraciones emocionales y del ciclo menstrual¹⁹.

Respecto a la cirugía, se ha descrito un incremento de PCR tras la cirugía en todos los pacientes, que declina entre el 2º y 3º día postoperatorio en aquellos pacientes que no


	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

presentan complicaciones postoperatorias, mientras que se incrementa en los pacientes con complicaciones infecciosas. En el metaanálisis de Nunes (2011)²⁰ se determinó una sensibilidad del 85% para detección de complicación mediante la PCR y una especificidad media del 86%, con un área bajo la curva ROC de 0,906. El metaanálisis concluye que la PCR presenta alto valor en el diagnóstico y el pronóstico de infección postquirúrgica. Sin embargo, el artículo no hace referencia específicamente a complicaciones intraabdominales. Tampoco menciona la FA como complicación mayor, ni considera la influencia de una neoplasia activa en los valores de PCR.

En los últimos años, ha sido sugerida la utilidad de la PCR para detectar precozmente complicaciones infecciosas postoperatorias en cirugía rectal y, más específicamente, como un indicador precoz de FA. Matthiessen et al²¹ y Woeste et al²² concluyen que la elevación temprana de la concentración de PCR y su mantenimiento tras la cirugía colorrectal es un indicador de FA y que su monitorización tras la cirugía permite un diagnóstico precoz de la misma. Almeida et al²³ aportan un punto de corte para la PCR de 140 mg/L en el tercer día postoperatorio con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86%.

Sin embargo, la translación de estos resultados en la práctica clínica de cáncer epitelial de ovario se encuentra con el escollo de definir los valores basales previos a la cirugía en un grupo de pacientes que pueden presentar valores de PCR elevados de base. Diferentes estudios han demostrado que pacientes con cáncer tienen niveles marcadamente más altos de PCR circulante en sangre, incluso años antes de que se produzca el diagnóstico^{24,25}.

En el caso concreto del cáncer epitelial de ovario, el ambiente proinflamatorio ha sido considerado clásicamente como una parte fundamental del proceso carcinogénico. La rotura del epitelio de superficie ovárico induciría una reacción inflamatoria local produciendo daño celular de forma crónica, proliferación y aumento potencial de padecer reparaciones aberrantes en el ADN, inactivación de genes supresores tumorales y, por lo tanto, un incremento en mutagénesis a nivel local²⁶. Paralelamente, enfermedades crónicas del tracto genital inferior en la mujer, tales como la endometriosis, el síndrome de ovario poliquístico o la enfermedad pélvica inflamatoria, han sido identificados como posibles factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de ovario²⁷.

	EDMOCS Protocolo	Date:18/11/2016
	PROTOCOL ID:	Version: v0.01

Algunos estudios recientes han relacionado los niveles de PCR en el momento del diagnóstico de la neoplasia ovárica con la severidad de la enfermedad. En un reciente artículo publicado por Lu et al²⁸, se encontró una diferencia significativa en los valores de PCR en función del estadio al diagnóstico, grado histológico y presencia de enfermedad adenopática, con valores medios prequirúrgicos por encima de 30mg/l en estadios avanzados (III-IV) (Tabla 1).


Correlation of serum CRP concentration with the clinicopathological parameters of patients with epithelial ovarian cancer.

Clinicopathological parameter	n	CRP level, mg/l	P-value ^a , ANOVA	CRP-positive rate ^b , n (%)	P-value ^a , ANOVA
Age, years					
>50	63	22.24±36.39	0.283	35 (56)	0.081
≤50	44	29.27±23.93		31 (54)	
FIGO stage					
I	29	4.61±3.06	<0.001	4 (14)	<0.001
II	14	10.81±4.48		10 (71)	
III	44	35.48±36.98		35 (91)	
IV	20	51.04±33.23		17 (80)	
Histological grading					
G1	28	12.03±14.21	0.005	11 (39)	0.165
G2	44	26.75±29.70		30 (68)	
G3	35	38.66±41.58		25 (71)	
Type					
Pathological serous cystadenocarcinoma	43	29.93±35.93	0.089	28 (65)	0.118
Mucinous cystadenocarcinoma	38	13.24±10.93		22 (58)	
Other types of epithelial carcinoma	26	32.19±34.18		16 (62)	
Ascites					
With	42	36.01±34.92	0.014	36 (86)	0.026
Without	65	20.36±29.63		30 (46)	
Tumor resection					
Residual tumor diameter <2 cm	69	21.14±27.43	0.006	39 (57)	0.004
Residual tumor diameter ≥2 cm	38	40.04±39.98		27 (71)	
Lymph node metastasis					
Positive	21	30.79±36.99	0.002	17 (81)	0.004
Negative	44	10.14±15.31		15 (34)	

^aFisher's exact probability method using a two-way ANOVA.

^bCRP >8 mg/l. CRP, C-reactive protein; ANOVA, analysis of variance; FIGO, International Federation of Gynecologists and Obstetricians.

Tabla 1. Lu Y, Huang S, Li P, Chen B, Liu W, Chen Z, Yin F. Prognostic evaluation of preoperative serum C-reactive protein concentration in patients with epithelial ovarian cancer. *Expl Ther Med.* 2015 May; 9(5): 2003–2007.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01


Procalcitonina

La PCT en condiciones normales es sintetizada en pequeñas cantidades en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón. Su concentración plasmática en pacientes sanos es muy baja (0.01-0.05 ng/ml). Sin embargo, sus niveles en sangre se disparan en respuesta a estímulos proinflamatorios como las citoquinas y, en particular, a productos bacterianos como las endotoxinas. Su mecanismo de actuación no es del todo conocido, pero se sabe que juega un papel importante en la patogenia de la sepsis, ya que presenta propiedades quimiotácticas para los leucocitos y modula la producción de óxido nítrico por las células endoteliales.

En los últimos años, la procalcitonina ha sido utilizada en las unidades de cuidados intensivos para diagnosticar y monitorizar al paciente con sepsis²⁹. Respecto a la utilidad de la PCT en el manejo quirúrgico, Takakura et al ³⁰concluyen que la PCT es el marcador más fiable para diagnosticar sepsis tras cirugía por cáncer colorrectal.

Oberhofer³¹ et al publicaron un estudio similar con 79 pacientes, mostrando valores predictivos similares en el tercer día postquirúrgico para PCR y en el segundo día postquirúrgico para PCT (AUC 0,746 y 0,750, respectivamente), siendo los mejores valores de corte 99,0 mg/L para PCR y 1,34 mg/L para PCT. Garcia-Granero³² et al reportaron un estudio en 250 pacientes, informando la mejor precisión para el diagnóstico de FA de PCT con un AUC en el quinto día postintervención de 0,86 (100% Sensibilidad, 72% de especificidad y 100% VPN) con un valor de corte de 0,31 ng/ml.


En 2015, el grupo de Witkiewicz³³ incluyeron a 55 pacientes con resección intestinal con mediciones de PCR y PCT preoperatoriamente y, durante el postoperatorio, a las 8 horas, al 1º y al 3º día. Ambas proteínas sufren un incremento durante el proceso postoperatorio. Al 3º día, el valor medio de la PCR fue de 114 mg/L en pacientes sin FA y de 321 mg/L en pacientes con diagnóstico de FA (p=0'0001). Mientras que el valor medio de la PCT fue de 0.56 ng/mL en pacientes sin FA y de 10.4 ng/mL en pacientes con diagnóstico de FA (p=0'017). El análisis de

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

las curvas ROC y AUC dio un punto de corte para la PCR de 245.64 mg/L (S 100%, E 98%) y para PCT de 3.83 mg/L (S 75%, E 100%). Con estos resultados, se propuso la inclusión de la medición de ambos marcadores en el tercer día postoperatorio para identificar aquellos pacientes con bajo riesgo de FA, de modo que pudieran ser dados de alta con seguridad aplicando el protocolo ERAS.


De forma similar, en el recientemente publicado estudio PREDICS³⁴, en que se valoraba la utilidad de la PCT en el diagnóstico precoz de FA tras cirugía colorrectal, valores bajos de PCT demostraron un buen VPN para FA, permitiendo un alta precoz. También indica que la asociación de PTC con PCR como marcadores de FA en quinto día postcirugía mejoraría la tasa de diagnóstico del mismo. No existe consenso respecto al punto de corte apropiado para PCT y PCR para predecir FA en cirugía colorrectal, existiendo también controversia respecto a la idoneidad de realizar la determinación al tercer o quinto día. En el estudio PREDICS los puntos de corte establecidos fueron 2.7 ng/ml para PCT y 16.9 mg/ml para PCR en el tercer día y de 2.3 ng/ml y 12.5 mg /ml en día 5 post intervención, con un VPN superior al 95% en todos los casos.

A pesar de la evidencia creciente de la utilidad de estos marcadores para el diagnóstico precoz de complicaciones postquirúrgicas mayores en pacientes sometidos a resección intestinal, no existe ningún estudio hasta la fecha que valore su uso en pacientes intervenidas por cáncer de ovario avanzado.


	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Biobliografía


1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49:1374–1403.
2. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1);23-34.
3. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002; 20:1248-59.
4. Salani R, Zahurak ML, Santillan A, Giuntoli RL, Bristow RE. Survival impact of multiple bowel resections in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a case-control study. *Gynecol Oncol.* 2007; 107:495–499.
5. Peiretti M, Bristow RE, Zapardiel I, Gerardi M, Zanagnolo V, et al. Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes. *Gynecol Oncol.* 2012; 126:220–223.
6. Khan AA, Wheeler JM, Cunningham C, George B, Kettlewell M, Mortensen NJ. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007; 10:587-592.
7. Frye J, Bokey EL, Chapuis P.H, Sinclair G, Dent OF. Anastomotic leakage after resection of colorectal cancer generates prodigious use of hospital resources. *Colorectal Dis* 2009; 11:917–920.
8. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2006; 9: 71-79.
9. Mourton SM, Temple LK, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, et al. Morbidity of rectosigmoid resection and primary anastomosis in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Onc*, 99(3), 608-614.
10. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 1157-1168.
11. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JF, Church JM, Hull TL, Strong SA, Oakley JR. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1014 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185:105-113.
12. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Pigazzi A, et al. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Anterior Resection for Rectal Cancer. *JAMA Surg.* 2013; 148: 65-71.
13. Beirens K, Penninckx F. PROCARE. Defunctioning stoma and anastomotic leak rate after total mesorectal excision with coloanal anastomosis in the context of PROCARE. *Acta Chir Belg.* 2012; 112:10-4.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

14. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, et al. Identifying Important Predictors for Anastomotic Leak After Colon and Rectal Resection: Prospective Study on 616 Patients. *Ann Surg* 2013; 257:108-13.
15. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koeckerling F, Lippert H; Working Group 'Colon/Rectum Carcinoma'. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 2005; 92: 1137–1142.
16. Bell SW, Walker KG, Rickard MJFX, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg* 2003; 90:1261-1266.
17. Merad F, Yahouchi E, Hay JM, Fingerhut A, Laborde Y, Langlois-Zantain O, for the French Associations for Surgical Research. Prophylactic abdominal drainage after elective colonic resection and supra promontory anastomosis. A multicenter study controlled by randomization. *Arch Surg* 1998; 133:309-331.
18. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38:189-197.
19. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-1812.
20. Nunes BK, Lacerda RA, Jardim JM. Systematic review and meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein in postoperative infections. *Rev Esc Enferm USP* 2011; 45:1488-1494.
21. Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, Grunditz E, Norén B, Arberman G. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis* 2008; 10: 75-80.
22. Woeste G, Müller C, Bechstein WO, Wullstein C. Increased serum levels of C-reactive protein precedes anastomotic leakage in colorectal surgery. *World J Surg* 2010; 34: 140-146.
23. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg* 2012; 10:87-91.
24. Hefler-Frischmuth K, Hefler LA, Heinze G, Paseka V, Grimm C, Tempfer CB. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of ovarian masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Nov; 147(1):65-8.
25. McSorley MA, Alberg AJ, Allen DS, et al. C-reactive protein concentrations and subsequent ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol.* 2007; 109:933–941.
26. Macciò A, Madeddu C. Inflammation and ovarian cancer. *Cytokine.* 2012 May; 58(2):133-47.
27. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *GynecolOncol.* 2012 Jan; 124(1):164-9.
28. Lu Y, Huang S, Li P, Chen B, Liu W, Chen Z, Yin F. Prognostic evaluation of preoperative serum C-reactive protein concentration in patients with epithelial ovarian cancer. *Expl Ther Med.* 2015 May; 9(5): 2003–2007.
29. Guide for the Clinical Use of PCT In Diagnosis and Monitoring of Sepsis. Third edition: December 2004.
30. Takakura Y, Hinoi T, Egi H, Shimomura M, Adachi T, et al. Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery. *Langenbeck's Arch Surg,* 398(6), 833-839.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

31. Oberhofer D, Juras J, Pavičić AM, Rančićžurić I, Rumenjak V. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croat Med J*, 53(6), 612-619.
32. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Dis Col Rec*, 56(4), 475-483.
33. Zawadzki M, Czarnecki R, Rzaca M, et al. C-reactive protein and procalcitonin predict anastomotic leaks following colorectal cancer resections – a prospective study. *Videosurg Miniinv* 2015; 10 (4):567–573.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Hipótesis/Justificación del Estudio

El fallo de sutura anastomótica es una complicación poco frecuente pero potencialmente fatal en la cirugía citorrreductora del cáncer de ovario avanzado. A pesar de que existen factores de riesgo relacionados con dicha complicación que pueden orientar a la realización de un seguimiento más exhaustivo de determinados pacientes, los datos disponibles muestran que la aparición de signos clínicos de sospecha es tardía, por lo que el diagnóstico suele demorarse en el tiempo con el consiguiente aumento de morbimortalidad y estancia hospitalaria. En cambio, la evaluación postoperatoria de algunos marcadores biológicos se presenta como una herramienta potencialmente útil para la detección precoz de la FA en estos pacientes

Hasta el momento existe evidencia sobre la elevación y persistencia de la PCR y la PCT en pacientes con FA tras cirugía por cáncer colorrectal, pero su utilidad en cáncer de ovario avanzado no ha sido evaluada.


HIPOTESIS

La determinación de PCR y PCT en el seguimiento postquirúrgico puede servir como marcador precoz de fallo de sutura anastomótica en las pacientes sometidas a citorreducción por cáncer de ovario avanzado.

Objetivos

Objetivo primario

- Definir la utilidad de la determinación de Proteína C reactiva (PCR) y de la Procalcitonina (PCT) séricas en el diagnóstico precoz del fallo de sutura colorrectal e intestinal en pacientes sometidas a cirugía citorrreductora por cáncer de ovario avanzado.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Objetivo secundario

- Definir valores postquirúrgicos de referencia óptimos para PCR y PCT para el diagnóstico precoz de fallo de sutura anastomótica en la población de pacientes con cáncer de ovario avanzado.


Otros objetivos

- Correlación niveles PCR y PCT pre y postquirúrgicas respecto a variables clínicas de interés (edad, IMC, tabaquismo, indicación quirúrgica).
- Correlación de los niveles de PCR y PCT pre y postquirúrgicas respecto a variables anatomopatológicas de interés (Estadio FIGO, grado, afectación ganglionar, tipo histológico).
- Establecer el mejor día de medida de los valores de PCT y PCR para detectar precozmente el fallo de sutura anastomótica.
- Correlación entre niveles de PCR y PCT con fallo anastomótico e índice de carcinomatosis peritoneal (PCI).
- Establecer si existen diferencias en cuanto a incidencia de FA y otras complicaciones mayores, así como en estancia hospitalaria entre aquellos centros participantes que apliquen programas de rehabilitación multimodal respecto a aquellos que no los apliquen.

METODOLOGÍA

Requisitos para la participación de los centros

- Hospitales con unidad de Ginecología Oncológica.
- ≥ 15 Cánceres de Ovario estadio III-IV/año.
- Protocolo habitual o protocolo Fast Track/ERAS.
- Aceptación del estudio por el Comité Ético del Hospital.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Criterios de inclusión

Preoperatorios

- a) Pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado (III-IV), sometidas a cirugía de citorreducción primaria, de intervalo o cirugía secundaria.
- b) ≥ 18 años.
- c) Acepta y firma consentimiento informado.

Criterios de exclusión


- Infección presente en el momento de la cirugía.
- No resección intestinal.
- Cirugía urgente (oclusión intestinal de debut).

Descripción del estudio

Preoperatorio

Las pacientes serán valoradas para la inclusión en el estudio en la visita de programación quirúrgica. En dicho momento se entregará la hoja de información al paciente, se realizará la firma de consentimiento informado y se rellenará la hoja preoperatoria con los datos requeridos (Formulario 1).

A aquellas pacientes tributarias de participar en el estudio se les solicitará dentro de la valoración preoperatoria la determinación de PCR y PCT, así como marcadores de estado nutricional basal incluidos en Tabla 2; y marcadores tumorales (Ca 125; Ca 19.9;CEA; HE4; AFP y BHCG en <35a).

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Hemograma y coagulación	PCR
Bioquímica Hepática	Colesterol
Creatinina	Triglicéridos
Glucosa	Prealbúmina
Urea	Albúmina
Ionograma	Alfa-amilasa pancreática
Proteínas	Orina 24h (creatinina, urea y proteinuria)

Tabla 2. Marcadores de estado nutricional basal.

En aquellos centros en los que se disponga de una estructura asistencial adecuada para la aplicación de un programa de recuperación intensificada (ERAS/Fast Track) el manejo pre, intra y postoperatorio se realizará de acuerdo con las guías y protocolos acreditados y definidos por el grupo GERM (<http://www.grupogerm.es/protocolos-zaragoza-2016/>) / Hospital Vall d'Hebron (APÉNDICE 3).


Aquellos centros que no dispongan de un programa de rehabilitación multimodal serán requeridos a aportar documentación que acredite los protocolos vigentes en dicho centro.

Intraoperatorio

La paciente se someterá a la cirugía preceptiva según el estado de su enfermedad y protocolo del centro.

Las pacientes que presenten alguno de los siguientes criterios serán excluidas del estudio:

- No precisan realización de resección intestinal.
- Signos de peritonitis o infección activa en el momento de la cirugía.
- Cirugía de emergencia.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Las pacientes excluidas permanecerán en la base de datos y el motivo de exclusión se recogerá en el Formulario 2.

De las pacientes que permanezcan en el estudio, en el postoperatorio inmediato se recogerán los datos quirúrgicos según el Formulario 3.

Postoperatorio

- Cuidados postoperatorios habituales, según los protocolos de la Unidad.

En el seguimiento postoperatorio se recogerá específicamente dentro del contexto del estudio las variables indicadas en Formulario 4:


- Registro diario de datos clínicos y constantes vitales desde el primer día postoperatorio hasta el alta. Se anotarán 3 medidas al día.
- Determinación analítica postoperatoria los días 1, 3, 5, 7 y 10 (si la paciente no ha sido dada de alta antes) que incluye: hemograma, bioquímica (Na⁺, K⁺, Cl⁻, glucosa, urea y creatinina) y pruebas de coagulación.
- Determinación analítica postoperatoria los días 1, 2, 3, 4, 5 y 6 que incluya: Proteína C Reactiva y Procalcitonina.

El método empleado para determinar la PCT será inmunoanálisis tipo sándwich (reactivo *BRAHMS PCT*) por el equipo *Advia Centaur (Siem)*.

El método empleado para determinar la PCR será por inmunoturbidimetría por el equipo *Olympus AU5400 (Beckman Coulter)*.

Evaluación en el paciente operado de la presencia de uno o más criterios de sepsis:

- Fiebre (mayor de 38.5°C)
- Hipotermia (< 36°C)
- Frecuencia cardiaca > 90 pulsaciones / min.


	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

- Taquipnea > 20 respiraciones / min.
 - Alteración estado mental
 - Edema significativo (balance hídrico positivo)
 - Hiperglucemias (glucemia plasma > 120 mg/dl)
 - Leucocitosis (> 12.000 μL^{-1})
 - Leucopenia (< 4.000 μL^{-1})
 - Recuento leucocitario normal con más de un 10% de formas inmaduras.
- En caso de cumplir criterios de sepsis se procederá a la investigación del posible foco séptico:
- Infección de herida (exploración y muestra para microbiología)
 - Infección pulmonar (radiografía/TC)
 - Infección urinaria (sedimento/cultivo)
 - Infección abdominal o pélvica. Descartar fallo de sutura (TC abdomino-pélvico con contraste/enema con contraste hidrosoluble). Exploración rectal con rectoscopia si es necesario.
 - Otros según datos clínicos.

En caso de sospecha de fallo de anastomosis se realiza un enema-TAC con contraste hidrosoluble. La fuga anastomótica se clasificarán en “menor” (Clavien Dindo 1-2, solo tratamiento conservador) o “mayor” (Clavien Dindo 3-4, drenaje radiológico o quirúrgico). El tratamiento de la fuga anastomótica dependerá de los protocolos de Cirugía Colorrectal del centro participante.

Complicaciones

Todas las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias precoces (< 30d) se informarán utilizando la clasificación Clavien-Dindo (APÉNDICE 4).

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01


Definición de complicaciones:

- a) Infección de herida: Presencia de claros signos inflamatorios en el margen de la herida o drenaje purulento a través de la misma.
- b) Infección pulmonar: Diagnosticada por infiltración pulmonar en la radiología convencional o TC torácico, acompañado de síntomas clínicos, signos físicos o de laboratorio.
- c) Infección urinaria (sedimento/cultivo): Resultado positivo en el sedimento urinario acompañado de síntomas o signos clínicos o de laboratorio.
- d) Infección abdominal o pélvica:
 - o Fuga clínica “menor”: las detectadas radiológicamente, que no condicionan la necesidad de gestos agresivos (reintervención y/o drenaje percutáneo), aunque prolonguen la estancia. (Grados I-II de la clasificación de Clavien-Dindo).
 - o Fuga clínica “mayor” cuando precisan reintervención o drenaje percutáneo. (Grados III-IV-V de la clasificación de Clavien-Dindo).

Criterios de alta

Estos son los criterios orientativos incluidos en nuestro protocolo para dar de alta a las pacientes:

- Expulsión de gases y/o heces.
- Analgesia oral suficiente para controlar el dolor.
- Independencia para actividades vida diaria (deambulaci3n, alimentaci3n, aseo, etc.).
- Haber tolerado tres o m3s comidas s3lidas (dieta basal).
- Mostrarse de acuerdo con el alta.
- En pacientes portadores de estoma, d3bito controlado.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

El seguimiento consistirá en una visita a la semana del alta hospitalaria con exploración física completa y determinación analítica, y una valoración final tras los 30 días postintervención en los que se rellenará el informe de cierre del caso (Formulario 6).

Una vez cumplimentada toda la información se remitirá al centro coordinador para su procesamiento.


Retirada del proyecto de investigación

Las pacientes serán informadas que podrán optar voluntariamente por retirarse del estudio en cualquier momento, por cualquier razón y que no afectará su atención médica. Sin embargo, en estos casos, el investigador hará el esfuerzo apropiado para determinar el motivo de retirada voluntaria del estudio y para documentar la razón de la baja en la historia clínica, si se conoce.

El último estado de la enfermedad conocido de estas pacientes se comunicará con los resultados del estudio según el formulario de cierre y todos los intentos para localizar a las pacientes perdidas durante el seguimiento también estarán documentados.

Las pacientes serán informadas que si se retiran del estudio, deben permanecer bajo el cuidado de un médico con experiencia adecuada hasta que el médico considere necesario. Entre las causas de discontinuación de la participación de una paciente en el estudio se encuentran:

- Finalización del estudio
- Retirada Voluntaria
- Desplazamiento de la paciente a otra área geográfica
- Pérdida de seguimiento

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

- Otros

Si un paciente se traslada a otra área geográfica, que requiere un cambio de médico, se harán los intentos razonables para localizar y pedir cooperación a este médico para completar el seguimiento.

Tipos y número de procedimientos DERIVADOS del estudio

Se trata de un estudio para definir la utilidad de la determinación de la procalcitonina y PCR pre y postquirúrgicas en el diagnóstico precoz de fallo de sutura anastomótica en pacientes intervenidas por cáncer de ovario avanzado. El manejo de estas pacientes se realizará según los protocolos establecidos por cada centro participante. Los procedimientos extraordinarios propios del estudio se centran exclusivamente en la realización de las determinaciones analíticas indicadas, por lo que su aplicación no supone mayor riesgo para las pacientes.


PLAN DE TRABAJO

Aprobación del ensayo por parte del comité ético del centro coordinador (Febrero 2017)

Admisión centros colaboradores (Febrero-Abril 2017)

- Fecha de inicio del reclutamiento: 1 Marzo 2017
- Fecha de finalización del reclutamiento: Marzo 2018
- Fecha de resultados parciales: Mayo 2018
- Fin de análisis de los datos: Junio 2018

El estudio se realizará en el quirófano, planta de hospitalización y consultas externas de Ginecología Oncológica de los centros participantes, utilizando las instalaciones habituales.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

RESUMEN CONTROLES

Visita preoperatoria (Formulario 1)

Cirugía (Formulario 2 y 3)

Control Hospitalario Post quirúrgico (Formulario 4)

Control ambulatorio (Formulario 5)

Cierre del Caso (Formulario 6).


REQUERIMIENTOS MÍNIMOS PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- a) Nº casos ovario avanzado/año.
- b) Adecuado soporte administrativo.
- c) Aceptación del protocolo.
- d) Aceptación por parte del comité ético local.

CONSIDERACIONES REGULATORIAS

Todas las instituciones participantes deberán desarrollar el estudio EDMOCS de acuerdo con las Guía de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Normas ICH (CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACION).

(http://en.vhir.org/portal1/article_menu_comites.asp?s=institut&contenttypeid=317&contentid=1330&sub=354)

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

ANALISIS ESTADÍSTICO


Las variables continuas serán expresadas mediante medias y desviaciones estándar, mientras que las categóricas lo harán mediante el número de pacientes y porcentaje.

En el análisis univariante, las diferencias entre variables continuas se realizarán con el test t-Student. Cuando sea necesario un análisis no paramétrico, se utilizará el test de la U de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis. Se considerará estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Para analizar la fiabilidad de las diferentes variables clínicas (frecuencia cardiaca y respiratoria, temperatura) y analíticas (PCT, PCR, leucocitos, neutrófilos, plaquetas) como posibles tests diagnósticos para la detección precoz de FA, se analizarán las curva ROC y se calculará el área bajo la curva (ABC) para cada una de las dichas variables. Asumiendo una $AUC > 0.80$ en el análisis de curva ROC, tanto para Proteína C reactiva como para Procalcitonina, con una potencia del 95%, se ha calculado que será necesaria la inclusión de 70 pacientes.

GESTIÓN DE DATOS

Cada centro será responsable de cumplimentar los formularios remitidos para cada una de las pacientes incluidas en el estudio. Tras la inclusión de una paciente, se comunicará al centro coordinador para asignación de un nº de identificación único. Una vez completado el periodo de seguimiento de cada una de las pacientes, o en caso de exclusión, se remitirá toda la información asociada a la paciente codificada con su número de identificación al centro coordinador donde se realizará su fusión en una base de datos única.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

FINANCIACIÓN

El estudio EDMOCS es un estudio no comercial que no recibe ningún tipo de aportación económica por parte de la industria. Los centros participantes no recibirán ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO


Cualquier modificación del protocolo deberá ser aprobada por el comité coordinador. Cualquier enmienda considerada como adecuada deberá ser aprobada por los comités éticos de todos los centros participantes y no se podrá incluir ningún paciente en el protocolo enmendado hasta que dicha aprobación sea obtenida por parte de todos los centros.

NORMAS DE PUBLICACIÓN (de acuerdo con las normas de ENGOT)

Generales

A) Todos los cálculos relativos al número y posición de los coautores se basarán en el número de pacientes reclutados por instituciones / grupos con posiciones garantizadas para la institución / grupo que dirige el proyecto.

B) Cada institución / grupo es independiente y libre de llenar nombres individuales según su número y posición de coautorías.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Número de coautores por grupo

A) Una institución / grupo recibe un puesto de coautoría si ha reclutado / presentado al menos el 5% del número total de pacientes / casos. Cada 5% adicional = 1 co-autor adicional.

B) Las instituciones que recluten menos del 5% de los pacientes pueden ser coautores de publicaciones secundarias.

Publicaciones adicionales de sub-proyectos o subgrupos/ datos institucionales


A) Cada institución / grupo participante puede recibir si así lo desea un conjunto de datos de los pacientes reclutados por la respectiva institución / grupo de estudio después del análisis final.

B) Los análisis independientes realizados por una centro / grupo participante en sus pacientes incluidos no deben incluir puntos finales primarios o secundarios y el centro coordinador debe ser informada sobre cualquier proyecto.

C) Todas las subpublicaciones o metaanálisis sólo podrán publicarse después de que se haya publicado el manuscrito principal del estudio.

D) Cualquier análisis adicional de subgrupos de toda la población (uso de los datos de otras instituciones) realizado por una institución / grupo participante debe ser evaluado y acordado por todo el grupo de trabajo.

E) El número y la posición de los coautores en las sub-publicaciones sigue las mismas reglas que para la publicación principal.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

LISTADO DE APÉNDICES

APÉNDICE 1. Abreviaturas

APÉNDICE 2. Estadificación quirúrgica y patológica de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo (Estadíos FIGO 2014)

APÉNDICE 3. Guías grupo GERM/Hospital Vall d'Hebron

APÉNDICE 4. Clasificación Clavien–Dindo de complicaciones postquirúrgicas

APÉNDICE 5. Escala ECOG

APÉNDICE 6. Solicitud participación para nuevos centros

APÉNDICE 7. Diagrama Flujos EDMOCS

APÉNDICE 8. Guía de estudio EDMOCS

APÉNDICE 9. Registro de identificación de pacientes

APÉNDICE 10. Hoja de información del paciente

APÉNDICE 11. Hoja de consentimiento informado

APÉNDICE 12. Formularios del estudio

Formulario 1 – Información preoperatoria


Formulario 2 – Criterios de exclusión

Formulario 3 - Información relativa a la cirugía

Formulario 4 - Control Hospitalario Postquirúrgico

Formulario 5 - Control ambulatorio

Formulario 6 - Cierre del Caso (>30d)

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

APÉNDICE 1. Abreviaturas

AUC	Area Under the Curve
FA	Fuga Anastomótica
PCR	Proteína C Reactiva
PTC	Procalcitonina
ROC	Receiver Operating Characteristic (Característica Operativa del Receptor)
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

APÉNDICE 2. Estadificación quirúrgica y patológica de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo (Estadios FIGO 2014)

Estadio I. limitado a los ovarios o a las trompas de Falopio.

IA Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio, ausencia de tumor en la superficie ovárica o en la de las trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.

IB Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o a ambas trompas de Falopio, ausencia de tumor en las superficies ováricas o tubáricas; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.

IC Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con cualquiera de las siguientes lesiones:

IC1-Rotura operatoria.

IC2- Cápsula rota preoperatoria, o, tumor en superficie ovárica o tubárica.


IC3-Presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.

Estadio II. El tumor se encuentra en uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica (por debajo del promontorio) o bien se trata de un tumor primario del peritoneo.

IIA Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios.

IIB Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.

Estadio III. El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, o bien se trata de cáncer primario del peritoneo con diseminación peritoneal extrapélvica, y/o metástasis ganglionares retroperitoneales confirmadas citológica o histológicamente.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

IIIA Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (por encima del promontorio) (no tumor macroscópico) con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.

IIIA1: Exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) confirmados citológica o histológicamente.

IIIA1 (i) Metástasis de menos o igual a 10 mm de diámetro mayor.

IIIA1 (ii) Metástasis de más de 10 mm de diámetro mayor.

IIIA2 Metástasis extrapélvicas microscópicas con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales.

IIIB Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor a 2cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.

IIIC Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. La extensión a la cápsula hepática y esplénica se clasifica como estadio IIIC.


Estadio IV. El tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales).

IVA Derrame pleural con citología positiva para células malignas.


IVB Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los localizados fuera de la cavidad abdominal) Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IVB.

APÉNDICE 3. Protocolo Fast-Track Hospital Vall d'Hebron


PERIODO	PROTOCOLO CIRUGÍA CÁNCER GINECOLÓGICO
Previo al ingreso	<p>-Información oral y escrita completa al paciente</p> <p>-VALORACIÓN DEL RIESGO ANESTÉSICO-QUIRÚRGICO. Optimización nutricional, cardiológica, de anemia y comorbilidad</p> <p style="padding-left: 20px;"><u>Evaluación por cardiólogo</u> si patología cardiaca activa de reciente aparición o descompensada</p> <p style="padding-left: 20px;"><u>Evaluación nutricional:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Test de Cribado nutricional (MUST). Suplemento nutricional si procede -<u>Evaluación de la Diabetes Mellitus:</u> <ul style="list-style-type: none"> -glucemia y HbA1c -si diabetes mal controlada o no diagnosticada previamente remitir a Atención Primaria y/o Endocrinología -<u>Evaluación de la anemia</u> (algoritmo manejo preoperatorio anemia) <p>-Abandonar consumo de tabaco y alcohol (óptimo UN mes previo a la cirugía)</p> <p>-Valorar la inclusión en programa de prehabilitación trimodal (óptimo 4 semanas, mínimo 2 semanas)</p> <p>-Firma de Consentimientos Informados</p> <p>-Remitir a la Consulta de Estomaterapia si ileostomía/Colostomía</p>
	<p>Preoperatorio Inmediato (si es posible programar el ingreso el mismo día de la cirugía)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dieta baja en residuos y baja en grasas 4 días antes de la cirugía -Continuar con tratamiento nutricional previo si desnutrición -Ayuno de 6 horas para sólidos y 2 horas para líquidos claros -Suplemento de bebida carbohidratada 12,5% de maltodextrina 200ml 2h antes de la cirugía(en caso de diabetes administrar junto con medicación antidiabética) -Iniciar profilaxis tromboembólica según protocolo del hospital

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Peroperatorio	<p>-NO preparación intestinal abterógrada</p> <ul style="list-style-type: none"> -Enema Cassen la noche anterior -Baño completo -Rasurado con maquinilla eléctrica si éste es necesario -Marcado de Colostomía si está prevista -Colocación de medias compresivas o de compresión neumática intermitente -Administración profiláctica de antibiótico 30-60 min antes de la incisión quirúrgica. En procedimientos prolongados repetir dosis de acuerdo a la vida media de los fármacos -Administración cuidadosa de sedantes de vida media corta
	<p>Intraoperatorio</p> <p>-Monitorización rutinaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> -ECG, Presión Arterial no Invasiva (PANI), Pulsioximetría (%Sat O2), FiO2, Capnografía, Temperatura, Glucemia intraoperatoria, Profundidad anestésica (BIS), Bloqueo neuromuscular (optativo) -Valorar relajación muscular profunda. Valorar uso de relajantes aminoesteroides como primera opción (si se dispone de Sugammadex). <p>-Sondaje vesical</p> <p>-Monitorización invasiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Presión arterial invasiva NO de forma rutinaria (potencialmente en pacientes con alteraciones cardiorrespiratorias graves) -Catéter venoso central NO de forma rutinaria <p>-Inducción y mantenimiento anestésico con agentes de acción corta</p> <p>-Oxigenación FiO2 >50%</p> <p>-Fluidoterapia: Se recomienda optimización hemodinámica mediante fluidoterapia guiada por objetivos con dispositivos validados. En caso de no disponer de éstos, se recomienda fluidoterapia basada en peso ideal en perfusión continua solución balanceada (3-5ml/kg/h para laparoscopia; 5-7ml/kg/h para laparotomía).</p> <p>-No sonda nasogástrica de manera rutinaria</p> <p>-Calentamiento activo con manta térmica y calentador de fluidos</p> <p>-Profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios según escala Apfel (según anexo RICA)</p> <p>-Analgésia epidural torácica baja o lumbar alta, a todos los pacientes sometidos a cirugía abierta. Pacientes con contraindicación para analgesia epidural podrían beneficiarse de TAP bilateral y/o infiltrar trócares con anestésico local</p> <p>-Coadyuvantes analgésicos endovenosos: - AINEs, durante la intervención quirúrgica - Ketamina (si tratamiento con opiáceos mayores)</p> <p>-Evitar niveles de glucemia > 180 mg/dl en paciente de riesgo de desarrollar insulinoresistencia (obesos, ancianos, larga duración quirúrgica)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Laparotomías con incisiones transversas bajas cuando sea posible -Evitar drenajes excepto en casos de riesgo de colecciones pélvicas
	<p>Postoperatorio inmediato (Unidad de Reanimación-sala de hospitalización)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mantenimiento activo de temperatura -Mantenimiento de FiO2 0.5 2 horas tras fin intervención -Valoración del dolor: EVA (conseguir nivel de dolor 0-3) -Analgésia pautada según intervención (basada en analgesia epidural). -Mínima administración de mórficos. AINEs como terapia coadyuvante. -Fluidoterapia restrictiva -Inicio de tolerancia oral 6 horas tras cirugía -Inicio de movilización a las 6 horas tras cirugía -Tromboprofilaxis -Fisioterapia respiratoria -Control estricto de glucemia manteniendo niveles < 110 mg/dl en no diabéticos, y entre 110-150 mg/dl en diabéticos
<p>1º día postoperatorio</p> <ul style="list-style-type: none"> -Suplementación nutricional en casos seleccionados -Dieta líquida / semilíquida según tolerancia -Fisioterapia respiratoria -Valorar retirada de drenajes, si existen 	


	EDMOCS Protocolo	Date:18/11/2016
	PROTOCOL ID:	Version: v0.01

	<ul style="list-style-type: none"> -Valoración del dolor: EVA (conseguir nivel de dolor 0-3). Analgesia endovenosa (no retirar catéter epidural hasta dolor controlado con analgesia endovenosa). Evitar la administración de mórnicos. -Movilización activa (cama/sillón/inicio deambulación) -Si tolerancia oral correcta retirada de líquidos endovenosos. -Valorar la retirada de Sondaje vesical -Profilaxis NVPO. -Profilaxis antiulcerosa -Profilaxis tromboembólica -Control estricto de glucemia manteniendo niveles entre 110-150 mg/dl en diabéticos -Cuidados de Colostomía -Inicio de educación para manejo del estoma si procede
2º día postoperatorio	<ul style="list-style-type: none"> -Valorar retirada de sondaje vesical (si presenta) -Dieta semiblanda/blanda -Fisioterapia respiratoria -Movilización activa (deambulación) -Analgesia endovenosa. Valorar analgesia oral -Retirada de líquidos endovenosos (si no se han retirado previamente) -Profilaxis del tromboembolismo -Profilaxis NVPO. -Control estricto de glucemia -Profilaxis antiulcerosa - Cuidados de Colostomía e inicio educación para manejo del estoma, si procede
3º día postoperatorio (y resto hospitalización)	<ul style="list-style-type: none"> -Dieta específica pacientes con Colostomía -Analgesia oral -Fisioterapia respiratoria -Retirada de la vía venosa -Movilización activa (deambulación) -Profilaxis del tromboembolismo -Valorar alta a domicilio a partir de 3º día -Control estricto de glucemia -Cuidados de Colostomía -Educación para manejo del estoma, si procede VALORAR CRITERIOS DE ALTA Valoración de posible alta si cumple los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> -No complicaciones quirúrgicas -No fiebre -Dolor controlado con analgesia oral -Deambulación completa -Tolerancia oral correcta
AL ALTA	<ul style="list-style-type: none"> -Información personalizada, comprensible y completa -Adjuntar recomendaciones dietéticas para pacientes portadores de ileostomía -Mantenimiento de trombopprofilaxis 28 días tras cirugía -Control telefónico tras alta -Seguimiento al alta/continuidad asistencial: 1, 3 y 6 meses tras el alta -Seguimiento en Consulta de Estomaterapia si procede *Apoyo domiciliario-Coordinación con Atención Primaria

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01


APÉNDICE 4. Clasificación Clavien–Dindo de complicaciones postquirúrgicas

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal que no requiera tratamiento farmacológico, endoscópico, quirúrgico o de radiología intervencionista. Se permite aplicación de tratamientos farmacológicos, como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, soluciones electrolíticas y fisioterapia. Incluye infecciones del sitio operatorio superficial tratable en la cama del paciente.
II	Se requiere de tratamiento farmacológico con medicamentos diferentes de los anteriores. Incluye transfusión de hemoderivados y nutrición parenteral total.
III	Requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o radiológico. IIIa Sin anestesia general IIIb Con anestesia general
IV	Complicación que amenaza la vida y que requiere tratamiento en unidad de cuidados intermedios o intensivos. IVa Disfunción orgánica única (incluye utilización de diálisis) IVb Disfunción orgánica múltiple
V	Muerte del paciente
Sufijo “d”	Si el paciente sufre una complicación al momento del alta, al grado respectivo se agrega el sufijo “d” (disability). Esto indica necesidad de seguimiento para una correcta evaluación de la complicación.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

APÉNDICE 5. Escala ECOG

- 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.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

APÉNDICE 6. Solicitud participación para nuevos centros

FORMULARIO DE ADHESIÓN DE NUEVOS CENTROS

En relación con el estudio titulado:

PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADORES PRECOCES DE FUGA ANASTOMÓTICA EN CÁNCER GINECOLÓGICO AVANZADO.

Nombre del Centro Colaborador:

Médico Responsable:

Teléfono de contacto

E-mail:


LOS ABAJO FIRMANTES DECLARAN,

1. Que conocen y están de acuerdo con el citado protocolo, y aceptan participar como investigadores colaboradores en este estudio.
2. Que cumplen las condiciones mínimas necesarias para colaborar en el estudio y que el Comité Ético del Centro aprueba la participación en el proyecto.
3. Que se comprometen a la recogida y entrega de los formularios de aquellas pacientes que se recluten para dicho estudio.

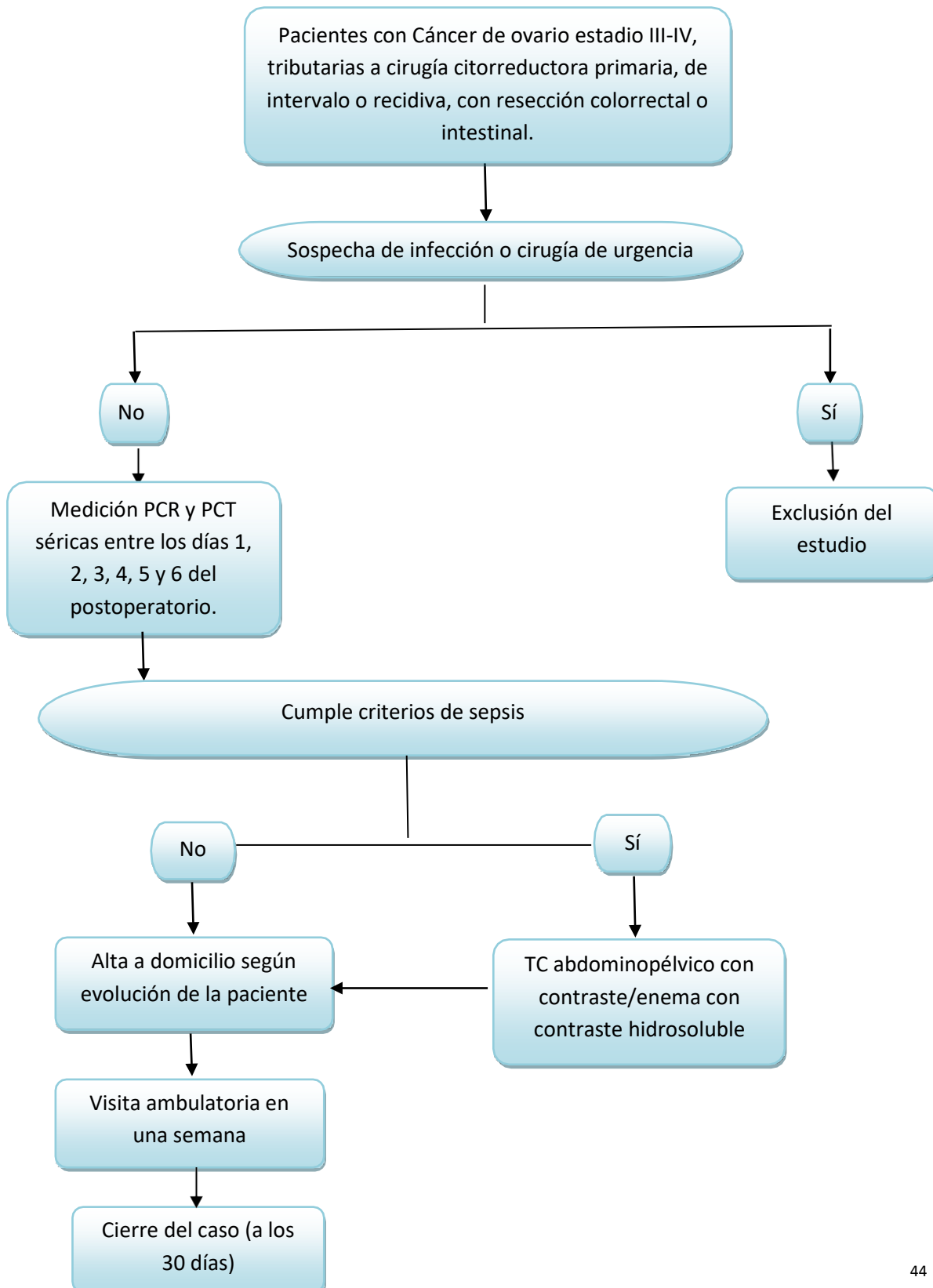
Firma del investigador:


Nombre:

Fecha:

	EDMOCS Protocolo	Date:18/11/2016
	PROTOCOL ID:	Version: v0.01

APÉNDICE 7. Diagrama de Flujos EDMOCS



	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

APÉNDICE 8. Guía de estudio EDMOCS

Preoperatoriamente

Ante una paciente con sospecha diagnóstica de Cáncer de ovario estadio III-IV, por exploración, marcador CA 125 y TC Tóraco-abdominal, tributaria a recibir una cirugía citorrreductora primaria, de intervalo o recidiva, en consultas externas se le ofrecerá participar en el estudio EDMOCS, entregando la hoja informativa a la paciente y firmando el consentimiento informado.

Se realizará una analítica preoperatoria que incluirá la medición de la Proteína C Reactiva y la Procalcitonina.

Intraoperatoriamente


Se incluirán en el estudio aquellas pacientes que presenten una de estas tres situaciones:

1. Realización de resección colorrectal con anastomosis mecánica o manual.
2. Resección de intestino delgado mecánica o manual.
3. Resección colorrectal con ileostomía /colostomía de protección.

Serán excluidas del estudio aquellas pacientes que presenten sospecha de infección, sean intervenidas de manera urgente o se les realice una cirugía de Hartmann.

Control hospitalario postoperatorio

- Cuidados postoperatorios habituales, según los protocolos de la Unidad.
- Registro diario de datos clínicos y constantes vitales desde el primer día postoperatorio hasta el alta. Se anotarán 3 medidas al día.
- Determinación analítica postoperatoria los días 1, 3, 5, 7 y 10 (si la paciente no ha sido dada de alta antes) que incluye: hemograma, bioquímica (Na⁺, K⁺, Cl⁻, glucosa, urea y creatinina) y pruebas de coagulación.
- Determinación analítica postoperatoria los días 1, 2, 3, 4, 5 y 6 que incluya: Proteína C Reactiva y Procalcitonina.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01


- Evaluación en el paciente operado de la presencia de uno o más criterios de sepsis:
 - Fiebre (mayor de 38.5°C)
 - Hipotermia (< 36°C)
 - Frecuencia cardiaca > 90 pulsaciones / min.
 - Taquipnea > 20 respiraciones / min.
 - Alteración estado mental
 - Edema significativo (balance hídrico positivo)
 - Hiperglucemias (glucemia plasma > 120 mg/dl)
 - Leucocitosis (> 12.000 μL^{-1})
 - Leucopenia (< 4.000 μL^{-1})
 - Recuento leucocitario normal con más de un 10% de formas inmaduras.

- En caso de cumplir criterios de sepsis se procederá a la investigación del posible foco séptico:
 - Infección de herida (exploración y muestra para microbiología)
 - Infección pulmonar (radiografía/TC)
 - Infección urinaria (sedimento/cultivo)
 - Infección abdominal o pélvica. Descartar fallo de sutura (TC abdomino-pélvico con contraste/enema con contraste hidrosoluble). Exploración rectal con rectoscopia si es necesario.

Se consideraran criterios de alta (adaptable a los protocolos de cada centro participante):

- No presentar ningún tipo de complicación postoperatoria
- Expulsión de gases y/o heces
- Analgesia oral suficiente para controlar el dolor
- Independencia para actividades vida diaria (deambulacion alimentación, aseo, etc.)
- Haber tolerado tres o más comidas sólidas (dieta basal)
- Mostrarse de acuerdo con el alta.
- En pacientes portadores de estoma, débito controlado

Control ambulatorio clínico a la semana del alta y cierre del episodio a los 30 días del postoperatorio.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

APÉNDICE 9. Registro de identificación de pacientes

HOJA DE REGISTRO DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO EDMOCS

(Procalcitonin and C-reactive Protein as Early Anastomotic Dehiscence Markers in Ovarian Cancer Surgery)


Código Estudio:

Código Comunidad:

Código Centro:

Médico Investigador:

CRD Número	NHC	Fecha 1ª visita	Fecha intervención	Fecha visita postop.	Fecha cierre formulario
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					


	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40					
41					
42					
43					
44					
45					
46					
47					
48					
49					
50					
51					
52					
53					
54					
55					
56					
57					
58					
59					
60					
61					
62					
63					
64					
65					
66					
67					
68					
69					
70					

Firma del Investigador: _____

Fecha de inicio de captación de Pacientes: _____

Este es un documento CONFIDENCIAL, que debe ser mantenido y revisado sólo por el personal investigador.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

APÉNDICE 10. Hoja de información del paciente

Proyecto de investigación titulado

PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C-REACTIVA COMO MARCADORES PRECOCES DE FUGA ANASTOMÓTICA EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO.

Investigador principal Dr./a. *Sánchez Iglesias, JL; Pérez Benavente, A; Morales Comas, C; Carbonell Socias, M; Gil Moreno, A.*

Servicio *Ginecología Oncológica*

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es evaluar procedimientos que puedan ayudar al tratamiento del *cáncer de ovario avanzado*.

Beneficios:


Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la evaluación de nuevas estrategias relacionadas con el tratamiento de *cáncer de ovario* podría contribuir a mejorar su pronóstico en el futuro.

Procedimientos del estudio. Riesgos y complicaciones.

Ud. ha sido diagnosticada de la enfermedad descrita y, por tal motivo, como parte del tratamiento habitual está indicada la realización de una cirugía con el objetivo de mejorar el pronóstico de su enfermedad. Durante la realización de dicha cirugía en algunas pacientes es preciso extirpar parte del intestino delgado o grueso, cuando se encuentra afectado, y suturar los extremos del intestino sano. En un pequeño porcentaje de los casos, la sutura intestinal puede fallar, siendo una complicación grave.

La proteína C reactiva y la procalcitonina son dos proteínas utilizadas en el estudio de infecciones graves, que han sido identificadas como marcadores de detección temprana del fallo de la sutura intestinal en cirugía colorrectal, debido a su aumento en los primeros días del postoperatorio. Los beneficios en el manejo del cáncer de ovario avanzado aún no han sido demostrados.

De modo que, en los primeros seis días tras de la intervención, se realizarán analíticas diarias donde se estudiarán ambas proteínas. Por lo demás, los cuidados ofrecidos serán los habituales en el postoperatorio del cáncer de ovario avanzado, según lo establecido en el protocolo de nuestra Unidad.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Los resultados de los marcadores previamente citados no serán motivo para iniciar estudios complementarios, ya que en el momento actual no se ha demostrada su utilidad. En caso de cumplir criterios clínicos de fallo de sutura intestinal se procederá a su investigación mediante las técnicas de imagen habituales.

En caso de aparecer alguna complicación, esta será tratada por el cirujano que ha seguido y tratado su enfermedad, como ocurriría en la práctica asistencial habitual.

Protección de datos personales:


De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos de codificación en condiciones de seguridad por el investigador principal (Dr. Sánchez Iglesias), o por una institución designada por él. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del estudio, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; así mismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el/la Dr./a. Morales / Sánchez / Carbonell / Pérez Benavente / Gil, del Servicio de Ginecología Oncológica. Tel. 934893066. Direcciones de correo electrónico: c.morales@vhebron.net, jsanchez@vhebron.net.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

APÉNDICE 11. Hoja de consentimiento informado

Formulario de Consentimiento Informado

TÍTULO DEL ESTUDIO:

PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADORES PRECOCES DE FUGA ANASTOMÓTICA EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO.

Investigador principal

Servicio Ginecología Oncológica.

Yo (nombre y apellidos)


.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.
 - Accedo al uso de las muestras extraídas SOLO para el presente proyecto, con la posterior destrucción de las mismas al finalizar el mismo.

Firma del paciente:


Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

APÉNDICE 12. Formularios del estudio

Hospital:

Número identificación paciente:

PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADORES PRECOCES DE FUGA ANASTOMÓTICA EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO


Devuelva este formulario a: Unidad de Ginecología Oncológica (Planta 4ª). Edificio Materno-Infantil. Hospital Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona.

Tel: 934893066

e-mail: c.morales@vhebron.net, jsanchez@vhebron.net

Instrucciones

1. No incluya ningún dato identificativo de la paciente (nombre, dirección, número de Historia Clínica...) en el formulario.
2. Rellene los espacios según la información solicitada. Si necesita añadir información adicional, use el espacio específico al final del formulario.
3. Complete los datos que requieran fechas en el DD/MM/AA, y las horas en el formato de 24 horas, ej. 18.37.
4. Si no puede rellenar algunos de los datos, deje constancia en el apartado final del formulario.
5. Si tiene problemas o dudas al completar el formulario, contacte con nuestra Unidad (c.morales@vhebron.net, jsanchez@vhebron.net).

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Formulario 1. Información preoperatoria

1. Año de nacimiento

2. Edad de la paciente al diagnóstico

3. IMC en primera visita

4. Fumadora: Sí (Núm. cigarillo/día)
 No
 Exfumadora

5. Comorbilidades previas (seleccione según código adjunto)

0. No comorbilidades, 1. HTA, 2. Enfermedad cardiaca, 3. Patología renal, 4. Diabetes, 5. Patología psiquiátrica, 6. Alteración hematológica, 7. Patología endocrina (salvo diabetes), 8. Enfermedad inflamatoria, ej. Enf Crohn, 9. Epilepsia, 10. Patología autoinmune, 11. Antecedente neoplasia, 12. HIV, 13. Enfermedad hepática, 98. Otras (especificar tras el código).

6. ECOG

7. Índice de Charlson

8. Parámetros nutricionales iniciales

Hemoglobina

Proteína

Hematocrito

Colesterol

AST/ALT /

Triglicéridos

Creatinina

Prealbúmina

Glucosa

Albúmina

Urea

Alfa-amilasa pancreática


Sodio/Potasio/

Orina 24h (creatinina, urea y proteinuria)

...../ /

9. Estadio FIGO prequirúrgico

10. Índice de carcinomatosis peritoneal

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

11. Marcadores tumorales

CA125	HE4
CA19.9	AFP
CEA	BHCG

12. Marcadores inflamatorios

Proteína C Reactiva

Procalcitonina

13. La intervención es esta paciente será:

1. Citorreducción primaria
2. Citorreducción de intervalo
3. Recidiva
4. Paliativa


Formulario 2. Criterios de exclusión

1. Infección presente previa a la intervención quirúrgica Sí / No

Fiebre Sí / No
Sintomatología compatible Sí / No
Analítica (leucocitosis) Sí / No

2. Cirugía urgente (ej. Oclusión intestinal) Sí / No

Si alguno de los anteriores apartados ha sido contestado de manera afirmativa, la paciente será excluida del estudio.

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Formulario 3. Datos sobre la intervención quirúrgica

1. Fecha de la intervención / /

2. Preparación intestinal: 1. Anterógrada 2. Enema 3. Enema + anterógrada

3. Tipo de resección intestinal:

1. Recto-sigma
2. Ileo-cólica derecha
3. Hemicolectomía derecha
4. Hemicolectomía derecha ampliada a transversal
5. Hemicolectomía izquierda.
6. Transversectomía
7. Resección intestino delgado

4. Tipo de sutura utilizada en la anastomosis

.....

5. Uso de drenajes Sí / No


6. Citorreducción quirúrgica:

1. Completa
2. Óptima (implante de mayor tamaño < 1 cm)
3. Subóptima (implante de mayor tamaño => 1 cm)

7. Tiempo estimado de cirugía (minutos)

8. Pérdidas hemáticas estimadas (ml)

9. Incidencias observadas durante la cirugía:

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Formulario 4. Control Hospitalario Postquirúrgico

1. Paciente incluida en protocolo Fast-track 1. Sí 2. No

2 Nutrición parenteral 1. Sí 2. No

3. Constantes vitales de la paciente (apuntar 3 veces al día)

Día	TA, FC, T°C, Sat O2	TA, FC, T°C, Sat O2	TA, FC, T°C, Sat O2
1º			
2º			
3º			
4º			
5º			
6º			
7º			
8º			
9º			
10º			

4. Datos analíticos (hemograma, Na+, K+, Cl-, glucosa, urea y creatinina, PCR y PCT)

Día 1º

Día 2º

Día 3º

Día 4º

Día 5º

Día 6º

Día 7º


Día 10º

5. Complicaciones quirúrgicas (según la clasificación de Dindo-Clavien):

1. No

2. I

3. II

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

4. IIIa / IIIb
5. IVa / IVb
6. V

En caso afirmativo, señale el día de aparición

6. Necesidad de transfusión 1. Sí 2. No

En caso afirmativo, Núm. concentrados de hematíes y día de la transfusión

7. Diagnóstico de infecciones postoperatorias 1. Sí 2. No

Especifique según código

0. Infección intraabdominal, 1. Infección de herida quirúrgica, 2. ITU/PNA, 3. Infección respiratoria, 4. Infección vías centrales o periféricas, 5. Otros (especifique).

8. Realización de TC abdominal postoperatorio 1. Sí 2. No

Motivo de la realización (utilice los códigos)

0. Sospecha clínica dehiscencia sutura, 1. Sospecha hemorragia, 2. Sospecha de infección diferente de intraabdominal, 3. Otros (especifique motivo).

9. Resultado TC abdominal (diagnóstico radiológico de dehiscencia de sutura anastomótica)

1. Sí 2. No

10. Reintervención por sospecha de dehiscencia de sutura 1. Sí 2. No


11. Tratamiento de la fuga anastomótica 1. Drenaje 2. Reintervención

En caso de cirugía, técnica utilizada: 1. Hartmann 2. Ileostomía + sutura FA 3. otros

12. Reintervención por otros motivos 1. Sí 2. No

1. Absceso
2. Hemoperitoneo
3. Fístula pancreática
4. Otros

13. Número de días totales de ingreso

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01

Formulario 5. Control Ambulatorio

1. Fecha visita postoperatoria .../ .../

2. ¿Ha precisado la paciente visitar Urgencias? Sí / No

3. ¿Ha precisado reingreso hospitalario? Sí / No

Indique motivo

1. Control del dolor, 2. Sospecha de infección con tto conservador, 3. Sospecha de infección que ha precisado cirugía, 4. Transfusión, 5. Otros (especifique).

4. Estadio FIGO por Anatomía Patológica

5. Tipo Histológico

Formulario 6. Cierre del Caso (a los 30 días postoperatorio)

1. Fecha visita postoperatoria .../ .../

2. ¿Ha precisado la paciente visitar Urgencias? Sí / No

3. ¿Ha precisado reingreso hospitalario? Sí / No

Indique motivo


1. Control del dolor, 2. Sospecha de infección con tto conservador, 3. Sospecha de infección que ha precisado cirugía, 4. Necesidad de transfusión, , 5. Otros (especifique).

4. Diagnóstico de dehiscencia de sutura anastomótica Sí / No

5. Defunción de la paciente Sí / No

Indique fecha ...//

Motivo de la defunción

	<u>EDMOCS</u> Protocolo	Date:18/11/2016
	<u>PROTOCOL ID:</u>	Version: v0.01