



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Evaluación de la linfadenectomía sistemática en pacientes con cáncer de ovario avanzado tras quimioterapia neoadyuvante

Alumno: Martínez García, José Manuel

(Firma alumno aquí)

Tutor: Rodríguez Ingelmo, José María

(Firma tutor aquí)

Curso: 2015/2016

ÍNDICE

Resumen / Palabras clave.....	3
Abstract / Keywords.....	4
Trabajo Fin de Máster	
Introducción. Estado actual.....	5
Hipótesis.....	10
Objetivos.....	10
Metodología	
Diseño del estudio	11
Sujetos de estudio	11
Muestra	13
Variables a estudio.....	14
Procedimiento y recogida de variables....	16
Análisis de datos.....	18
Dificultades y limitaciones	19
Medios disponibles. Plan de trabajo.....	21
Aspectos éticos.....	23
Resultados iniciales. Aplicabilidad	24
Bibliografía.....	26
Anexos.....	28

RESUMEN

El cáncer epitelial de ovario es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en el mundo desarrollado y aproximadamente el 75% de los casos se diagnostican en estadio avanzado. Hay pocos estudios retrospectivos que hayan investigado el porcentaje de metástasis ganglionares tras la terapia neoadyuvante. El papel pronóstico de la linfadenectomía pélvica y aórtica sistemática en pacientes que han recibido previamente quimioterapia neoadyuvante sigue sin estar establecido. Se dispone de estudios retrospectivos y de casos y controles que apoyan la hipótesis de que se trata de una práctica que es posible omitir, ya que es una técnica difícil con aumento de la morbilidad postoperatoria. Nuestro trabajo es un ensayo clínico aleatorizado simple ciego con el objetivo de estudiar el efecto de esta técnica sobre supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Desde marzo 2016, se incluyen pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario estadio IIIC/IV de la FIGO consideradas inicialmente con enfermedad no resecable quirúrgicamente y candidatas a quimioterapia neoadyuvante con posterior cirugía de intervalo mediante un muestreo consecutivo y a criterio. En los casos de persistencia tumoral a nivel ganglionar tras la neoadyuvancia se realizará la linfadenectomía con intención citorreductora. Ante la desaparición de las adenopatías por prueba de imagen y en aquellos casos en los que el estudio previo no mostraba adenopatías, se procederá a la aleatorización simple a linfadenectomía pélvica y para-aórtica u omisión de la técnica.

Palabras clave

Cáncer de ovario, linfadenectomía, quimioterapia neoadyuvante, citorreducción quirúrgica, intervalo libre de enfermedad, supervivencia global.

ABSTRACT

Epithelial ovarian cancer is the leading cause of death from gynecologic cancer in the developed world and approximately 75% of cases are diagnosed in advanced stage. Only few retrospective studies have investigated the percentage of lymph node metastases after neoadjuvant therapy. The prognostic role of pelvic and aortic lymphadenectomy systematically performed in patients who have previously followed neoadjuvant chemotherapy is still not established. There are retrospective and case-control studies that support the hypothesis that this is a practice that it is possible to omit, since it is a difficult technique with increased postoperative morbidity. Our study is a single-blind randomized clinical trial aimed to study the effect of this technique on overall survival and disease-free survival.

From march 2016, we include patients diagnosed with ovarian cancer FIGO stage IIIC / IV initially considered surgically unresectable who are candidates for neoadjuvant chemotherapy with subsequent interval surgery by consecutive sampling. In case of persistent tumor node after neoadjuvant chemotherapy a cytoreductive lymphadenectomy is performed. With the disappearance of nodal metastasis by imaging test and in those cases in which the previous study showed no suspicious lymph nodes, it proceeds to the simple randomization to pelvic and para-aortic lymphadenectomy or omission of the technique.

Keywords

Ovarian neoplasms, lymph node excision, neoadjuvant chemotherapy, cytoreduction surgical procedures, disease-free survival, overall survival.

INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL.

El cáncer de ovario supone la segunda neoplasia pélvica ginecológica más frecuente en el mundo¹, y la más letal de las neoplasias malignas ginecológicas². El cáncer de ovario de tipo epitelial es el más frecuente (95%) y el subtipo más común es el seroso de alto grado (75%)³. En países desarrollados presenta una incidencia de 9.4 por 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad de 5.1 por 100.000.

La incidencia aumenta con la edad, menor número de embarazos, menarquia precoz y menopausia tardía⁴, historia de infertilidad⁵, endometriosis⁶, síndrome de ovario poliquístico⁷ y alteraciones genéticas que predisponen a cáncer ginecológico como la mutación en BRCA 1 y 2⁸, y el síndrome de Lynch⁹. El riesgo a lo largo de la vida en la población general es de 1.4%.

Las neoplasias de ovario diagnosticadas cuando la enfermedad se encuentra confinada en la pelvis (estadios FIGO I-II¹⁰), el tratamiento consiste en una cirugía de citorreducción primaria con posterior quimioterapia adyuvante en la mayoría de casos y se reportan unas tasas de supervivencia a 5 años de aproximadamente un 90%. Alrededor del 75% de los casos se presentan en estadio avanzado en el momento del diagnóstico (estadios FIGO IIIC-IV), con una tasa de supervivencia a 5 años que varía entre el 5-20%.

Durante los últimos años, el manejo del cáncer de ovario ha ido cambiando pero sin traducirse en una clara mejoría en las cifras de supervivencia. Con las nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas (en biología molecular, quimioterápicos, terapias dirigidas, cirugía robótica, medicina nuclear, etc.) se consigue una mejor caracterización del cáncer de ovario. En el momento actual se considera más adecuado hablar del tipo histológico y del comportamiento biológico del mismo.

El tratamiento del cáncer de ovario sigue siendo quirúrgico, normalmente seguido de tratamiento adyuvante con quimioterapia. Se disponen de nuevas herramientas y esquemas de tratamiento que nos permiten mantener tasas comparables de supervivencia e intervalo libre de enfermedad, con menor tasa de complicaciones quirúrgicas y del post-operatorio.

Uno de estos esquemas se basa en la quimioterapia neoadyuvante seguida de la cirugía de citorreducción tumoral (cirugía de intervalo). Estos esquemas terapéuticos que comienzan con la neoadyuvancia reportan unos resultados similares en supervivencia global y supervivencia libre de progresión, con una serie de ventajas: posibilidad de mejoría del estado funcional de la paciente previo a la cirugía, reducción de la morbilidad perioperatoria por realizar cirugías menos agresivas, mejora el índice global de citorreducción completa/óptima y la evaluación de la quimiosensibilidad a los platinos¹¹, principal agente quimioterápico utilizado en el cáncer epitelial de ovario. De esta manera se podrían considerar quirúrgicamente resecables aquellas neoplasias de ovario diagnosticadas con extensa enfermedad abdominal cuya cirugía no podía asegurar una citorreducción óptima o completa (tumor residual menor de 1 cm). Ante la persistencia de tumor residual la cirugía no aporta beneficio sobre la supervivencia de la paciente¹².

Acorde a la FIGO el estadiaje del cáncer de ovario es quirúrgico (Anexo 1). La incisión recomendada es la laparotomía media infra-para-supra umbilical. Se debe proceder al drenaje de líquido ascítico o lavados peritoneales y exploración de toda la cavidad abdominal con biopsias de aquellas zonas sospechosas. Se completa con la histerectomía, doble anexectomía, omentectomía (ya que se ha documentado un 10-30% de metástasis peritoneales subclínicas), linfadenectomía y apendicectomía en casos seleccionados (tumores mucinosos). Esta linfadenectomía es necesaria para establecer correctamente el estadio y además porque en cirugías de citorreducción primaria consideradas óptimas han demostrado mejorar el intervalo libre de enfermedad aunque sin impacto sobre la supervivencia global^{13,14}. En el momento actual no hay ningún estudio que evalúe el impacto de la linfadenectomía en pacientes sin tumor residual tras la cirugía.

Esta cirugía reglada para el estadiaje (tabla 1) y citorreducción del cáncer de ovario presenta una elevada morbilidad perioperatoria. A consecuencia de la intención citorreductora de máximo esfuerzo en ocasiones se realizan resecciones vesicales, intestinales, esplénicas, hepáticas, diafragmáticas y de gran parte de la superficie peritoneal.

- Abordaje quirúrgico amplio: laparotomía (opción preferente) / laparoscopia (opción aceptable)
- Cuidadosa inspección intra-abdominal y palpación de todas las superficies peritoneales y mesentéricas: hígado, estómago, vesícula, bazo y riñones
- Lavado peritoneal para evaluación citológica, preferiblemente por compartimentos anatómicos
- Omentectomía
- Apéndicectomía (ante sospecha o confirmación de histología de tumor mucinoso)
- Histerectomía total abdominal
- Anexectomía bilateral
- Biopsias peritoneales de zonas sospechosas o aleatorias en su defecto (peritoneo vesical, fondo de saco, ambos parietocólicos, fosa ovárica del lado afecto y cúpula diafragmática)
- Liberación y biopsias de adherencias adyacentes al tumor primario
- Biopsia de cualquier lesión sospechosa
- Linfadenectomía pélvica y para-aórtica, a lo largo de vasos ilíacos, aorta y cava entre arteria mesentérica inferior y vena renal izquierda

Tabla 1. Estadificación quirúrgica mínima.

El aumento de morbilidad atribuible a la linfadenectomía se asume ya que no detectar metástasis ganglionares tiene mayores implicaciones pronósticas. Esto cobra importancia en el cáncer de ovario detectado en estadios precoces.

La afectación de ganglios para-aórticos suele ser más frecuente que en ganglios pélvicos, especialmente los localizados por encima de la arteria mesentérica inferior^{15,16,17}. Debido a sus relaciones anatómicas, durante el procedimiento quirúrgico se pueden producir lesiones de grandes vasos, lesión de nervios, ascitis quílosa, etc. En el postoperatorio, pueden presentar linfocele, absceso intra-abdominal, linforrea a través de vagina y sangrado. A largo plazo la complicación más frecuente es el linfedema de miembros inferiores, que suele conllevar afectación de la calidad de vida^{18,19}.

Una de las cuestiones que se encuentran actualmente en debate es el papel de la linfadenectomía pélvica y para-aórtica realizada de manera sistemática en aquellas

pacientes que ya fueron diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado con enfermedad macroscópica en hemiabdomen superior y no candidatas a cirugía primaria (estadio FIGO IIIC-IV) que han seguido tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (tabla 2).

Citorreducción primaria	Tiene como objetivo reseca la mayor masa tumoral posible antes del inicio de cualquier otro tratamiento
Cirugía secundaria	Cuando se realiza un tiempo después de haber completado el tratamiento primario (cirugía inicial y/o quimioterapia). Second-look: en pacientes clínicamente libres de enfermedad tras haber completado su tratamiento primario inicial (ensayos clínicos). Citorreducción secundaria: rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada o persistente
Cirugía de intervalo	Pacientes a los que de manera electiva se decide inicialmente tratar con quimioterapia neoadyuvante y citorreducción de intervalo como tratamiento primario en protocolo preestablecido

Tabla 2. Definiciones de tipo de cirugía.

En el caso de persistencia de adenopatías por prueba de imagen (unido o no a estudio funcional PET) tras la neoadyuvancia, la linfadenectomía forma parte del intento de citorreducción máxima para así eliminar la mayor cantidad de tejido tumoral posible. No está claro el papel de la linfadenectomía en caso de que las adenopatías hayan desaparecido a consecuencia del tratamiento neoadyuvante o bien que no se hayan detectado en el estudio de extensión previo, llegando al diagnóstico de cáncer avanzado por enfermedad macroscópica en hemiabdomen superior.

En trabajos observacionales previos publicados (casos y controles, retrospectivos) sobre linfadenectomía sistemática tras neoadyuvancia, no se reportan diferencias estadísticamente significativas respecto a recurrencias, muerte por enfermedad, intervalo libre de progresión y supervivencia global. Se observa un aumento en los tiempos quirúrgicos y requerimientos transfusionales²⁰.

Basándonos en la etiopatogenia conocida hasta el momento y en los trabajos observacionales publicados, partimos de la hipótesis de que la linfadenectomía en casos seleccionados no tiene un valor pronóstico y por tanto se podría omitir.

El interés de este estudio radica en detectar el grupo de pacientes en las que se podría evitar esta técnica quirúrgica compleja y de morbilidad elevada, aportando un nivel de evidencia suficiente para recomendar la omisión de la linfadenectomía en situaciones clínicas determinadas.



HIPÓTESIS

La linfadenectomía pélvica y para-aórtica realizada de manera sistemática en pacientes con cáncer de ovario avanzado (IIIC-IV) tras quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo no tiene valor pronóstico.

OBJETIVOS

1. Objetivo principal

Analizar si la linfadenectomía pélvica y para-aórtica realizada durante la cirugía de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de ovario avanzado presenta ventajas clínicas y/o pronósticas frente a la omisión de la técnica.

2. Objetivos secundarios

- a. Comparar intervalo libre de enfermedad a 5 años.
- b. Calcular la tasa de recidivas ganglionares a 5 años.
- c. Determinar la tasa de supervivencia global a 5 años en pacientes sometidas a linfadenectomía frente a las pacientes sin linfadenectomía.
- d. Comparar las complicaciones derivadas de la cirugía en ambas situaciones: sangrado y requerimiento transfusional, absceso intra-abdominal, linfocele, linfedema, linforrea y ascitis quilosa.
- e. Determinar los valores predictivos y las tasas de falsos positivos y falsos negativos de las pruebas de imagen empleadas: TAC y PET-TAC.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado simple ciego, en el que se identifican tres grupos (figura 1):

- Pacientes con adenopatías que persisten tras el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante: linfadenectomía pélvica y para-aórtica.
- Pacientes con adenopatías en el estudio de extensión previo y en las que tras la QT neoadyuvante desaparecen:

Se aleatoriza dos grupos:

- Linfadenectomía pélvica y para-aórtica
- No linfadenectomía

- Pacientes sin adenopatías en el estudio de extensión previo,

Se aleatoriza en dos grupos:

- Linfadenectomía pélvica y para-aórtica
- No linfadenectomía

SUJETOS DE ESTUDIO

Población diana: pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario en estadio avanzado (IIIC-IV de la FIGO).

Población accesible: pacientes que son remitidas a la consulta de la Unidad de Ginecología Oncológica del H. Universitari de Bellvitge con diagnóstico de cáncer de ovario.

Población elegible: pacientes que tras laparoscopia evaluadora son candidatas a quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía de intervalo, independientemente del estado ganglionar pélvico y para-aórtico.

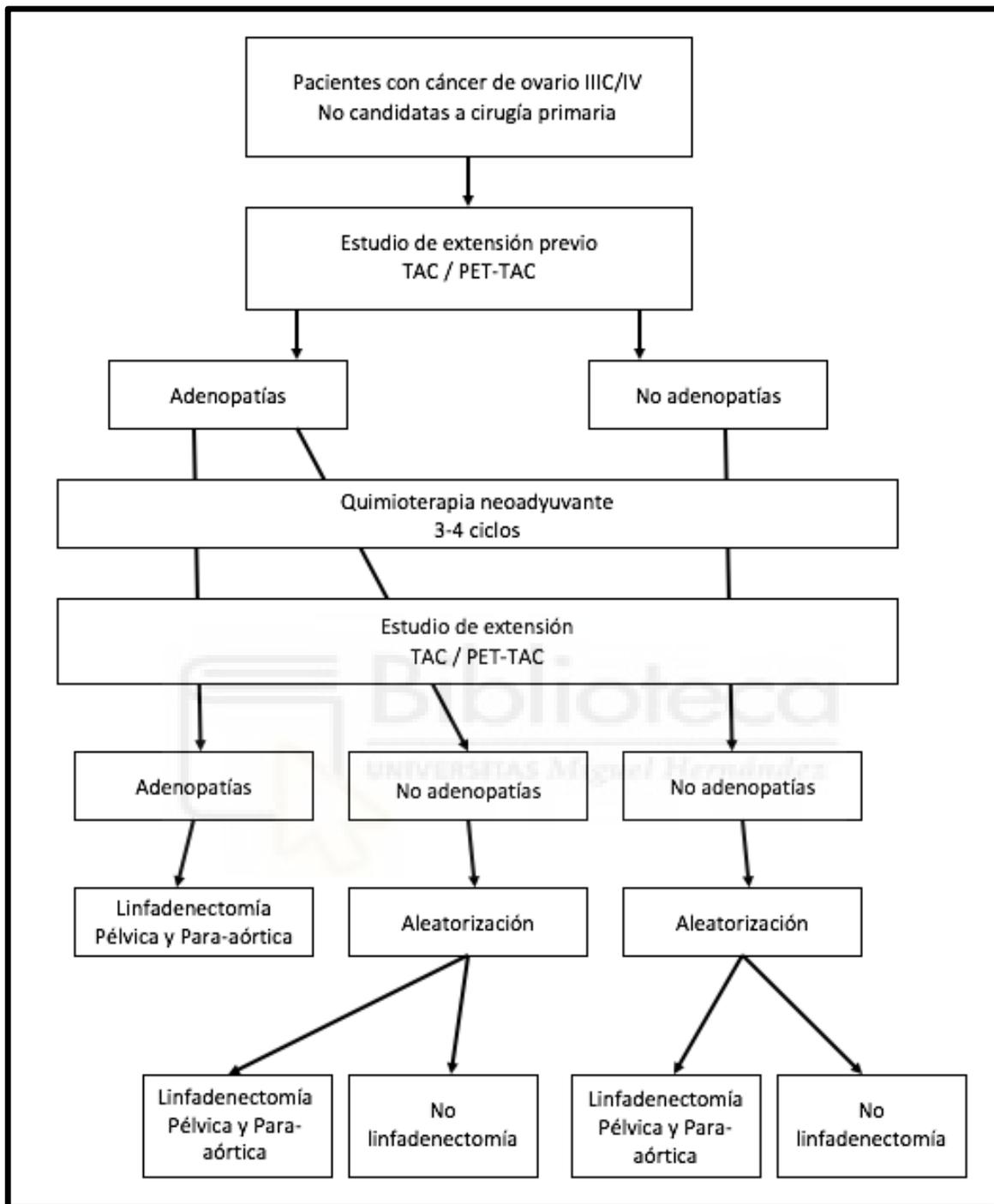


Figura 1. Diseño del ensayo.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial con enfermedad en hemiabdomen superior (IIIC-IV de la FIGO).

- Laparoscopia de evaluación de resecabilidad previa a tratamiento con quimioterapia.
- Pacientes en las que la cirugía primaria completa se desestima, por imposibilidad de conseguir exéresis de todo el tejido tumoral macroscópico (R0).

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con comorbilidades importantes o consideradas frágiles que no son candidatas a tratamientos agresivos de quimioterapia.
- Imposibilidad de seguimiento.
- Pacientes con enfermedad residual >1 cm tras cirugía de intervalo.
- Linfadenectomías pélvicas o para-aórticas incompletas.

Participantes: todas las pacientes que cumplan los criterios de inclusión, ninguno de exclusión y cuyo seguimiento pueda ser registrado en las consultas de ginecología, oncología médica o cuidados paliativos.

MUESTRA

Para el cálculo de la muestra necesaria en cada una de las dos opciones terapéuticas del ensayo clínico (linfadenectomía, no linfadenectomía) se utiliza el programa EpiDat 4.1.

La hipótesis principal es que no van a existir diferencias en supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Las pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado sin volumen tumoral tras la cirugía tienen una supervivencia estimada a los 5 años del 67%²¹, presuponemos que no realizar la linfadenectomía (que hasta ahora se realiza de manera sistemática) puede tener una supervivencia del 57%. Para demostrar diferencias estadísticamente significativas para una diferencia del 10%, con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, con un porcentaje de pérdidas del 5%, el número de casos necesario de 379 pacientes en cada rama (linfadenectomía vs no linfadenectomía).

VARIABLES A ESTUDIO

- Edad al diagnóstico: variable cuantitativa continua.
- Índice de masa corporal: relación entre el peso y la talla de la paciente, se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Se trata de una variable cuantitativa continua.
- Forma clínica de presentación: recoger el primer signo/síntoma o grupo de síntomas que presenta la paciente sin conocimiento previo de su enfermedad.
- Fecha de diagnóstico de cáncer de ovario: desde la confirmación histológica de patología neoplásica de origen ovárico.
- Tipo histológico y grado del tumor: histología del cáncer de ovario epitelial (seroso de alto grado, seroso de bajo grado, endometriode, mucinoso o células claras). Si el diagnóstico ha sido en un centro externo, es necesario la nueva lectura y diagnóstico de la histología por los médicos especialistas del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Bellvitge.
- Presencia de adenopatías: identificación mediante pruebas de imagen de adenopatías en el estudio de extensión previo a iniciar el tratamiento. Preferiblemente PET-TAC, por combinar los criterios de imagen (en el que se establece como diagnóstico de adenopatía un tamaño superior a 1 cm en su eje menor) con la técnica funcional de medicina nuclear al evaluar el índice semicuantitativo de captación del trazador (Standard uptake value, SUV) normalizado al peso de la paciente y dosis de trazador. De esta manera se disminuye la tasa de falsos negativos y la de falsos positivos. En caso de contraindicación de la técnica, se podría realizar solamente estudio con TAC. Se recoge como variable cualitativa dicotómica: SI o NO.
- Localización anatómica de las adenopatías. En el caso de que la paciente tenga adenopatías en el estudio de extensión previo, recoger la localización.

- Tipo de quimioterapia neoadyuvante y número de ciclos antes de las pruebas complementarias para valorar respuesta.
- Fecha de la cirugía de intervalo. Recoger la fecha de la cirugía y calcular las semanas desde el diagnóstico y desde el último ciclo de quimioterapia neoadyuvante.
- Presencia o no de tumor residual tras la cirugía de intervalo. Definimos la cirugía de intervalo como aquella que se realiza tras un primer tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, con intención de citorreducción de máximo esfuerzo. Consideraremos la cirugía completa (R0: no tumor residual), óptima (R1: tumor residual menor de 1 cm de diámetro máximo) o subóptima (R2: tumor residual mayor de 1 cm) (tabla 3).

Completo	Sin evidencia macroscópica de tumor residual tras cirugía
Óptima	Implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía < 1 cm
Subóptima	Implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía \geq 1 cm

Tabla 3. Criterios de citorreducción quirúrgica.

- Realización de linfadenectomía pélvica y para-aórtica.
- Duración de la cirugía en minutos.
- Complicaciones durante la cirugía: lesión vascular, lesión nerviosa, lesión visceral. Recoger tipo de complicación, localización, método de resolución.
- Requerimiento de transfusiones sanguíneas en el postoperatorio: número de concentrados de hematíes.
- Quimioterapia adyuvante: tipo y número de ciclos tras la cirugía de intervalo.
- Fecha de la primera recidiva. Diagnóstico de presencia de tejido tumoral viable. Calcular intervalo libre de enfermedad desde el final del tratamiento adyuvante. Resaltar si la recidiva es ganglionar pélvica / para-aórtica.

- Fecha de muerte, si procede. Recoger si la muerte está en relación con el proceso neoplásico o no. Calcular tiempo de vida desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa.

PROCEDIMIENTO Y RECOGIDA DE VARIABLES

Los procedimientos del estudio son los siguientes:

- Una vez la paciente sea diagnosticada de carcinoma epitelial de ovario será remitida con carácter preferente a la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario de Bellvitge por vía de derivación dentro del mismo hospital o mediante interconsulta interhospitalaria remitida directamente a la Secretaria del Servicio de Ginecología.
- En la consulta se realizará anamnesis completa, exploración física, antropometrías, ecografía abdominal y transvaginal y recepción de todas las pruebas realizadas en sus centros de referencia (si es el caso de ser una paciente remitida desde otro hospital). En esta primera consulta se debe recoger la edad de la paciente al diagnóstico, índice de masa corporal, forma clínica de presentación, fecha de diagnóstico de cáncer de ovario. Se remitirán las laminillas para estudio por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Bellvitge, así como las pruebas de imagen ya realizadas por el servicio de Radiología. Se debe solicitar, en caso que no lo aporte, un PET-TAC.
- Nueva consulta de resultados en la que se confirmará la congruencia del diagnóstico anatomopatológico entre ambos especialistas y se revisarán los resultados de las pruebas de imagen (TAC, PET-TAC y otras que pueda aportar como RMN), valoración de marcadores tumorales. En esta consulta se debe recoger: tipo histológico y grado tumoral, presencia de adenopatías y localización anatómica de las adenopatías por prueba de imagen.
- Laparoscopia evaluadora utilizando modelos de predicción de reseccabilidad completa (tabla 4), evaluando la presencia de: engrosamiento del epiplón en “omental cake”; carcinomatosis peritoneal extensa; carcinomatosis diafragmática

confluyente; infiltración de la vejiga, estómago y/o bazo; infiltración del epiplón menor y metástasis superficiales hepáticas.

- | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• Metástasis viscerales extensas en hígado y pulmón (en caso de lesiones únicas puede contemplarse su exéresis)• Masas tumorales voluminosas en raíz del mesenterio, que afectan a arteria mesentérica superior• Gran afectación de la serosa intestinal que obligara a extensa resección intestinal (síndrome de intestino corto)• Conglomerados adenopáticos retroperitoneales voluminosos por encima de los vasos renales• Nódulos diafragmáticos voluminosos, con penetración en tórax• Pacientes inoperables: Pacientes con mal estado general y/o con patología asociada severa. |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 4. Criterios de irresecabilidad óptima primaria

- Si la paciente no se considera candidata a una cirugía citorreductora primaria de cáncer de ovario, será citada a las dos semanas tras la laparoscopia de evaluación en la Unidad de Ginecología Oncológica, donde de manera multidisciplinar será valorada por el especialista en ginecología y el de oncología médica, a fin de establecer el esquema de tratamiento neoadyuvante. En esta consulta se explicará el ensayo clínico y se la invitará a participar, se entregarán y explicarán los consentimientos informados (anexo 2). Se le aportarán formas de contacto con los encargados del ensayo para resolver posibles dudas o para informar acerca de la revocación del consentimiento.
- En las visitas a lo largo del tratamiento neoadyuvante se deben recoger posibles toxicidades del tratamiento (que lo hagan susceptible de ser cancelado o cambiado), tipo de quimioterapia y número de ciclos. Se debe programar visita con PET-TAC y marcadores tumorales (si precisa) a los 3-4 ciclos (preferiblemente 3 ciclos).
- Visita de resultados de PET-TAC y marcadores: ante la presencia de disminución del volumen tumoral por prueba de imagen y por clínica (marcadores tumorales, exploración), programar la cirugía de intervalo no más de 6 semanas tras el último ciclo de quimioterapia. En este momento se procede a aleatorización simple mediante sobre opaco consecutivo de dos grupos de pacientes: aquellas que presentaban adenopatías y han desaparecido, o bien no presentaban adenopatías

en ningún momento. Recoger la fecha de la cirugía de intervalo y realización de linfadenectomía. Es importante no informar a la paciente de si se realizará linfadenectomía.

- Cirugía de intervalo mediante laparotomía media infra-para-supra umbilical. Se recogerá la duración de la cirugía en minutos, la realización o no de linfadenectomía pélvica y para-aórtica, presencia o no de tumor residual tras la cirugía de intervalo, complicaciones que hayan tenido lugar en el momento del acto quirúrgico.
- Durante el postoperatorio inmediato en planta de hospitalización hasta el alta médica se recogerán posibles complicaciones tardías y requerimiento transfusional.
- Tras la cirugía, la paciente continuará seguimiento por parte del equipo multidisciplinar según protocolo, recogiendo el tipo y el número de ciclos de quimioterapia adyuvante en primera línea, fecha de primera recidiva y fecha de muerte. La secretaria de la Unidad de Ginecología Oncológica se mantendrá informada sobre hospitalizaciones o muerte a través del programa de historia clínica informatizada compartida en Cataluña y a través del Observatorio del Sistema de Salud de Cataluña.

ANÁLISIS DE DATOS

Para el tratamiento estadístico de los datos se utilizarán los programas EpiDat 4.1 y SPSS (versión 12). Se procederá al estudio mediante estadística descriptiva de los datos y a la representación en gráficas cuando proceda.

Las curvas de supervivencia se realizarán usando el método de Kaplan-Meier, con el test de Log-Rank para detectar diferencias entre ambos grupos. Análisis de las variables categóricas (sangrado, absceso intra-abdominal, linfocela, linfedema linforrea, ascitis quilosa) según test de χ^2 y test exacto de Fisher. Análisis de variables continuas mediante la "T" de student en caso de seguir una distribución normal, o mediante la "U" Mann-Whitney en caso de no seguir una distribución normal.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES

- Dificultades:

- Las dificultades propias de la comunicación que dificulten la anamnesis y/o la comprensión del ensayo clínico o alguno de sus documentos. Se contactará con el grupo de traductores asociados al área de salud Metropolitana Sur de Barcelona en caso de barrera idiomática.
- Posible mala tolerancia o imposibilidad de realizar alguna prueba diagnóstica previa, como alergia a los contrastes usados en radiología o importante claustrofobia que impida realizarlas. En ese caso, la paciente será excluida del estudio.
- Pacientes con valoración preanestésica desfavorable o bien que tengan limitada la vía laparoscópica por ser considerada de riesgo. Si la causa de valoración desfavorable es reversible, se realizarán interconsultas al especialista oportuno y se someterá a la paciente a una nueva valoración resuelta la situación clínica. De no poder realizarse la vía laparoscópica, se optará por laparotomía media infra-para umbilical, a valorar extensión hacia supra umbilical si se decide realizar cirugía de citorreducción primaria.
- Imposibilidad de realizar linfadenectomía pélvica y para-aórtica, bien por características patológicas de los ganglios que supongan un importante aumento del riesgo de lesión de órganos vecinos o bien por causas intercurrentes durante la cirugía que no permitan acceder de manera segura para la paciente al retro-peritoneo.
- Dada la incidencia del cáncer de ovario en nuestro medio, y el estadio de presentación del cáncer de ovario epitelial, es posible que el proceso de reclutamiento de las pacientes necesarias se demore en el tiempo.

- Limitaciones:

- Calidad de la información aportada por la paciente y por los familiares y la recogida por el grupo de investigadores.

- Discordancia entre estudios clínicos, analíticos, y por prueba de imagen con lo hallado durante la cirugía de intervalo. Se habla de la limitación propia del PET-TAC para detectar carcinomatosis de pequeño tamaño que puede afectar a gran parte del peritoneo visceral, exigiendo cirugías muy agresivas para conseguir la citorreducción completa u óptima.
- Pérdidas de seguimiento: minimizada gracias a la función de la Secretaría de la Unidad de Ginecología Oncológica y el flujo de información constante con el resto de especialistas a través de la historia clínica informatizada compartida en Cataluña.



MEDIOS DISPONIBLES. PLAN DE TRABAJO.

El trabajo comienza con el planteamiento de la necesidad de estudiar los resultados del Servicio de Ginecología de la linfadenectomía sistemática en pacientes con cáncer de ovario avanzado que han sido sometidas a neoadyuvancia y a una cirugía de intervalo, teniendo en cuenta las complicaciones recientes presentadas por las pacientes a consecuencia de la linfadenectomía.

Mediante una primera entrevista vía e-mail con el Tutor del TFM, se acuerda el tema y la orientación del estudio, definiendo de manera provisional los objetivos principal y secundarios.

En primer lugar se procede a la revisión bibliográfica de la literatura actual sobre el tema, utilizando bases de datos tanto de ámbito nacional (IME, Medes) como de ámbito internacional (Pubmed, LILACS, ScieLO, Cochrane, Uptodate) siguiendo las recomendaciones actuales acorde al grado de evidencia científica²².

Se confecciona el proyecto del ensayo clínico por la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario de Bellvitge y se acuerdan los criterios de inclusión y exclusión, y tras la aprobación del mismo se comienza el reclutamiento.

Se prepara un documento de Excel para la recogida de las variables acordadas que son relevantes para el estudio y mediante revisión en ámbito hospitalario de la historia clínica informatizada se procederá a la cumplimentación total de la base de datos.

Tratamiento estadístico de los datos utilizando los programas estadísticos EpiDat 4.1 y SPSS 12.

Redacción de la memoria del Trabajo Fin de Máster, mediante comunicación continua con el tutor asignado y siguiendo las bases establecidas por la guía docente de la asignatura de la Universidad Miguel Hernández.

Etapas de desarrollo del proyecto

1. Planteamiento del problema y elaboración del proyecto de ensayo clínico.
2. Inicio del proyecto. Fase de reclutamiento (marzo 2016).
3. Tras completar el reclutamiento, seguimiento durante un mínimo de 5 años (final del proyecto).
4. Análisis de los resultados.
5. Interpretación de los resultados y elaboración del informe de investigación. Presentación de resultados como publicación en revista indexada relacionada, congreso y presentación del informe a la dirección del área de Salud.

Distribución de las tareas

Investigador principal: Dr. José Manuel Martínez García. Se encargará de dirigir el proyecto de investigación, supervisará el proceso de reclutamiento, aleatorización, cumplimiento del protocolo de investigación y cumplimentación de la base de datos con posterior análisis de resultados. Elaboración del manuscrito final de la investigación.

Equipo de investigadores:

Dr. Ponce, Dra. Martí, Dr. Rovira, Dr. Barahona: reclutamiento de pacientes, estudio previo a inclusión en el ensayo, recolección de datos y colaboración en el análisis, realización de las cirugías, seguimiento de las pacientes. **A Vidal** procedió al estudio histopatológico de las muestras y supervisó el manuscrito.

ASPECTOS ÉTICOS

Se solicitó aprobación del proyecto por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge.

- En muchos centros se adopta la linfadenectomía de manera sistemática durante la cirugía de intervalo, haya o no haya afectación de los ganglios linfáticos, a pesar de que la evidencia científica en estudios publicados observacionales ya afirma que en casos seleccionados es una técnica que se puede omitir. Esto puede suponer un problema ético ya que al no estudiar las áreas ganglionares podemos estar omitiendo la detección de micrometástasis o grupos de células tumorales aisladas en los ganglios pélvicos o para-aórticos y por tanto dejando en la paciente tejido tumoral que se puede comportar en el ganglio como el conocido “efecto santuario”.
- La realización de la linfadenectomía pélvica y para-aórtica en pacientes que no han presentado adenopatías en el estudio previo ni tras la quimioterapia neoadyuvante, por el motivo que expongo previamente, podría ser interpretado como un problema ético de iatrogenia con posibilidad de importantes complicaciones intraquirúrgicas como son la lesión de vena Cava o arteria Aorta, arterias de menor calibre como mesentérica, renal, ovárica, o lesión de órganos vecinos.
- Al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado, se evitan las preferencias clínicas sobre el tratamiento. Hay una tendencia generalizada en la oncología ginecológica de optar por el sobretreatmento y una mayor agresividad quirúrgica en las pacientes más jóvenes por considerarse que tienen una mayor capacidad de recuperación frente a las pacientes consideradas frágiles. Puede ser un dilema ético la no realización de linfadenectomía en aquellas pacientes en las que se podría intentar una actitud quirúrgica más agresiva, y al contrario, la realización de linfadenectomía a pacientes con peor capacidad de recuperación.
- El consentimiento informado y todas las explicaciones, así como la resolución de dudas deberá ser realizada por el mismo investigador (que será el médico responsable de la paciente durante todo el proceso).

RESULTADOS INICIALES. APLICABILIDAD.

Desde el 01/03/2016 y hasta la fecha de presentación de la memoria del Trabajo Fin de Master, tres pacientes han sido incluidas en el ensayo clínico.

- Caso 1. Linfadenectomía pélvica y para-aórtica dentro del grupo de pacientes que no presentaban adenopatías por prueba de imagen. Anatomía patológica definitiva: no evidencia de tumor en ganglios pélvicos ni para-aórticos.
- Caso 2. Linfadenectomía pélvica y para-aórtica dentro del grupo de pacientes que no presentaban adenopatías por prueba de imagen. Anatomía patológica definitiva: no evidencia de tumor en ganglios pélvicos ni para-aórticos
- Caso 3. Linfadenectomía pélvica y para-aórtica dentro del grupo de pacientes con disminución de adenopatía tras quimioterapia neoadyuvante. Anatomía patológica definitiva: no evidencia de tumor en ganglios pélvicos ni para-aórticos.

Ninguna paciente presentó complicaciones intraquirúrgicas, en el postoperatorio inmediato o tras el alta. Ninguna paciente precisó de transfusión de hemoconcentrados.

El principal objetivo de este ensayo clínico es comparar el intervalo libre de enfermedad a 5 años, por lo que es muy pronto para realizar algún tipo de consideración o aportar conclusiones.

A la vista de los resultados y con la limitación en el número de pacientes y tiempo de seguimiento, observamos que el resultado de la anatomía patológica tanto en las pacientes sin adenopatías previas como en la paciente que tras la quimioterapia neoadyuvante disminuyó su tamaño, es negativo para células malignas. Estos resultados preliminares apoyan nuestra hipótesis de que se podría tratar de una técnica que en casos seleccionados se podría omitir. De estos mismos resultados resaltamos la fiabilidad del PET-TAC para detectar adenopatías patológicas y discriminarlas de aquellas que ya no tienen tejido tumoral viable.

Es preciso completar la fase de reclutamiento y después el tiempo de seguimiento de todas las pacientes para valorar si existen diferencias en el intervalo libre de enfermedad,

supervivencia global, complicaciones. Será interesante analizar en el caso de que haya recidivas, cuantas de estas se realizan a nivel ganglionar.

De confirmarse nuestra hipótesis, nuestros resultados aportarían la evidencia científica suficiente para poder omitir la técnica y así evitar realizar linfadenectomías innecesarias en casos seleccionados, repercutiendo a su vez en una mejora de la calidad de vida de la paciente.



BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016 Jun 2.
- ² Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49(6):1374-1403.
- ³ Ben-Baruch G, Sivan E, Moran O, Rizel S, Menczer J, Seidman DS. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a study of 25 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996 Mar;60(3):393-396.
- ⁴ Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011 Oct 25;105(9):1436-1442.
- ⁵ Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002 Feb 1;155(3):217-224.
- ⁶ Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012 Apr;13(4):385-394.
- ⁷ Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009 Sep;19(3):398-405.
- ⁸ Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007 Apr 10;25(11):1329-1333.
- ⁹ Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009 Apr;10(4):400-408.
- ¹⁰ Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014 Jan;124(1):1-5.
- ¹¹ Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010 Sep 2;363(10):943-953.
- ¹² Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Aug 10;(8):CD007565. doi(8):CD007565.

- ¹³ Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005 Apr 20;97(8):560-566.
- ¹⁴ Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006 Sep 18;95(6):699-704.
- ¹⁵ Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, Yasugi T, Taketani Y. Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. A proposal for essential sites for lymph node biopsy. *Cancer* 1996 Aug 15;78(4):803-808.
- ¹⁶ Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003 Aug;197(2):198-205.
- ¹⁷ Harter P, Gnauert K, Hils R, Lehmann TG, Fisseler-Eckhoff A, Traut A, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007 Nov-Dec;17(6):1238-1244.
- ¹⁸ Rowlands IJ, Beesley VL, Janda M, Hayes SC, Obermair A, Quinn MA, et al. Quality of life of women with lower limb swelling or lymphedema 3-5 years following endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014 May;133(2):314-318.
- ¹⁹ Mihara M, Hara H, Tsubaki H, Suzuki T, Yamada N, Kawahara M, et al. Combined conservative treatment and lymphatic venous anastomosis for severe lower limb lymphedema with recurrent cellulitis. *Ann Vasc Surg* 2015 Aug;29(6):1318.e11-1318.e15.
- ²⁰ Fagotti A, De Iaco P, Fanfani F, Vizzielli G, Perelli F, Pozzati F, et al. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients at the time of interval debulking surgery: a double-institution case-control study. *Ann Surg Oncol* 2012 Oct;19(11):3522-3527.
- ²¹ du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol* 2010 Apr 1;28(10):1733-1739.
- ²² Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evid Based Med* 2006 Dec;11(6):162-164.

ANEXO 1. ESTADIOS FIGO EN EL CÁNCER DE OVARIO 2009.

Estadio FIGO	Definición
I	Tumor limitado a los ovarios
IA	Tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
IB	Tumor limitado a ambos ovarios; cápsulas intactas, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios con una de las siguientes afectaciones: cápsula rota, tumor en superficie ovárica, presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
II	El tumor envuelve a uno o ambos ovarios con extensión pélvica
IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
IIC	Extensión pélvica y/o implantes (estadio IIA o IIB) con células malignas en ascitis o lavados peritoneales
III	El tumor envuelve a uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales confirmadas microscópicamente fuera de la pelvis y/o metástasis ganglionares regionales. Las metástasis de la cápsula hepática se clasifican como estadio III
IIIA	Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (no tumor macroscópico)
IIIB	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño de igual o menor a 2cm
IIIC	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm y/o metástasis en los ganglios regionales
IV	El tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales). Si hay derrame pleural, se considerará estadio IV si hay citología positiva para células malignas. Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IV

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ensayo clínico aleatorizado:

Evaluación de la linfadenectomía sistemática en pacientes con cáncer de ovario avanzado tras quimioterapia neoadyuvante

Consideraciones generales

Le estamos pidiendo que participe en un ensayo clínico aleatorizado.

La participación en este estudio es opcional.

Si usted acepta, puede dejar de participar en el ensayo en cualquier momento.

Por favor, tome todo el tiempo que necesite para decidir.

Su atención médica no cambiará de manera alguna en el caso de que rechace participar en el ensayo clínico.

¿Para qué se firma este documento?

Para poder participar en este ensayo clínico.

¿Por qué se está realizando este ensayo clínico de investigación?

Queremos saber más sobre cómo ayudar y mejorar la calidad de vida de las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario. Nos ayudará a aprender más sobre la necesidad de realizar la exéresis de los ganglios linfáticos del abdomen una vez que la paciente ha sido sometida a quimioterapia previa a la cirugía. Le estamos solicitando a personas como usted, que tienen cáncer de ovario en estadio avanzado IIC/IV y no son candidatas a iniciar su tratamiento mediante la intervención quirúrgica sino con quimioterapia, que colaboren.

¿Qué sucede si decido participar en el estudio?

Si comprende y acepta los términos del estudio:

- Se preguntará acerca de datos relevantes sobre su salud y se procederá al análisis exhaustivo de todas las pruebas que se le han solicitado en este centro o en otro que hayan ayudado a llegar al diagnóstico final de su enfermedad.

- Se archivará toda la información referente a su caso en una base de datos para su posterior utilización.
- Se le asignará un grupo de tratamiento de manera aleatoria, de manera que usted no conocerá el grupo en el haya sido asignada. Esta información sin embargo si estará disponible para el equipo médico responsable de su proceso.
- Se realizará un seguimiento algo más estricto de lo habitual durante un mínimo de 5 años.

¿Cuánto tiempo durará el ensayo clínico?

El estudio tomará alrededor de 5 años desde la fecha de la cirugía.

¿Qué pasa si no quiero participar en el ensayo clínico?

Nadie le tratará de manera diferente. A usted no se le penalizará. La atención que recibe de su médico no cambiará. No perderá ningún beneficio en principio.

¿Qué pasa si digo que sí, pero cambio de opinión más tarde?

Usted puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento.

Si decide abandonar el estudio previo a la cirugía, se le realizará el protocolo habitual para las pacientes con su enfermedad. Si lo abandona tras la cirugía, se le realizarán los controles habituales establecidos por protocolo de la Unidad de Ginecología Oncológica.

¿Quién verá mis datos?

Las únicas personas autorizadas a ver sus datos dentro del estudio son el equipo de investigadores que trabajan en el ensayo clínico y que se aseguran de que todo se realiza de manera correcta. Se hará todo lo posible para proteger su privacidad.

¿Me costará algo participar en el ensayo clínico?

No.

Participar en el estudio, ¿me ayudará de alguna manera?

Participar en este estudio no le ayudará a priori, pero podría ayudar a otras pacientes futuras con diagnóstico de cáncer de ovario en estadio avanzado a las que se podría omitir la técnica de la linfadenectomía y así evitar las posibles complicaciones.

¿Me pagarán por mi tiempo?

No.

Participar en este estudio, ¿podría ser malo para mí de alguna manera?

No. En principio las posibles complicaciones son las habituales del acto quirúrgico:

- Sangrado
- Infección
- Lesión de vasos sanguíneos importantes
- Lesión de órganos vecinos
- Posibilidad de resección intestinal y derivaciones temporales o definitivas a bolsa colectora externa (estomas).

Si a usted le tenemos que realizar la linfadenectomía, estos riesgos se pueden ver aumentados por la localización de las estructuras a extirpar.

¿Qué debo hacer si tengo preguntas?

Por favor, llame a la secretaria de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat) si:

- Tiene alguna pregunta o duda sobre el ensayo clínico.
- Tiene preguntas sobre sus derechos.
- Cree que se le ha producido algún daño a consecuencia de participar en este ensayo.

A través de la secretaria se le pondrá en contacto con el médico investigador responsable de su caso.

¿Tengo que firmar este documento?

No. Fírmelo únicamente si desea participar en el ensayo clínico.

¿Qué debo hacer si quiero participar en el estudio?

Tiene que firmar este documento, y le entregaremos una copia firmada.

Al firmar este documento nos está diciendo que:

- Está de acuerdo con participar en el estudio.
- Le hemos explicado la información que contiene este documento y hemos contestado a todas sus preguntas.
- Comprende la posibilidad de abandonar el ensayo en cualquier momento.

Su nombre (en mayúsculas)

Su DNI (con letra)

Su firma

Fecha: ___/___/____

Si se utilizó un **intérprete**:

Nombre del intérprete (en mayúsculas)

DNI (con letra)

Firma del intérprete

Fecha: ___/___/____

Si otra persona firma este formulario a nombre del participante, explique por qué:

Nombre del representante legal (en mayúsculas)

DNI (con letra) del representante legal

Firma del representante legal

Fecha: ___/___/____

Relación o parentesco: _____

Equipo de investigadores:

Nombre de la persona que explica el consentimiento (en mayúsculas)

DNI (con letra)

Firma

Fecha: ___/___/____