

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESI DOCTORAL

**EFICÀCIA I SEGURETAT DE L'ÚS DE LA MALLA
PROFILÀCTICA EN LAPAROTOMIA MITJA PER
CÀNCER D'OVARI**

Berta Fabregó Capdevila

TESI DOCTORAL

EFICÀCIA I SEGURETAT DE L'ÚS DE LA MALLA PROFILÀCTICA EN LAPAROTOMIA MITJA PER CÀNCER D'OVARI

*Tesi doctoral presentada per
la graduada BERTA FABREGÓ CAPDEVILA,
per a optar al títol de Doctora en Medicina.*

Sota la direcció de:

Gemma Mancebo Moreno
Ester Miralpeix Rovira
Jose Antonio Pereira Rodríguez

Tutor:

Prof. Dr. Antonio Gil-Moreno

Barcelona. Juny de 2023

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, Medicina Preventiva i
Salut Pública.
Facultat de Medicina



Universitat Autònoma de Barcelona
Escola de Doctorat



Universitat Autònoma de Barcelona
Escola de Doctorat

Barcelona, Juny de 2023

En aquest document, els declarants certifiquem la direcció del present treball de Tesi Doctoral, amb títol **“EFICÀCIA I SEGURETAT DE L’ÚS DE LA MALLA PROFILÀCTICA EN LAPAROTOMIA MITJA PER CÀNCER D’OVARI”**, realitzat per la graduada BERTA FABREGÓ CAPDEVILA al Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, Medicina Preventiva i Salut Pública de la Universitat Autònoma of Barcelona (UAB).

El treball que presenta la doctoranda reuneix totes les exigències metodològiques i científiques per a ser presentat al tribunal constituït i poder optar al grau de Doctora en Medicina.

Signat, els directors:

Dra. GEMMA MANCEBO MORENO

Dra. ESTER MIRALPEIX ROVIRA

Dr. JOSE ANTONIO PEREIRA RODRIGUEZ

AGRAÏMENTS

A la Dra. Gemma Mancebo, per confiar en mi des del primer moment, recolzar-me i guiar-me en els meus inicis com a ginecòloga i durant tot el procés de la tesi doctoral. Per ser una persona referent tan en l'àmbit personal com professional.

A la Dra. Ester Miralpeix, per transmetre'm cada dia la seva energia i la seva passió per la ginecologia. Per ensenyar-me a seguir endavant i a lluitar pel que vols. Sense ella, aquest treball no hauria estat possible.

Al Dr. José-Antonio Pereira, pel seu gran coneixement i àmplia trajectòria en el món de la Cirurgia de Paret Abdominal, però sobretot, per les seves ganes de transmetre'm tot aquest coneixement i la seva disponibilitat.

Al Dr. Ramon Carreras, per acompanyar-me en els inicis d'aquesta tesi i tot i no haver pogut ser-ne el tutor, guiar-me i oferir-me el seu suport en tot moment.

Al Dr. Antonio Gil, pels seus consells en tots els seguiments de la tesi i per haver-ne acceptat la tutorització.

Al Dr. Antoni Payà per fer-me créixer dins l'Hospital del Mar.

Al Dr. Josep-Maria Solé perquè per mi és un referent dins l'hospital, amb qui he pogut comptar des del primer dia. Pel seus consells i el seu gran suport diari.

A la Judit Solà, per ajudar-me molt més que en l'estadística d'aquesta tesi. Pel seu temps, les ganes que aquest treball surtis bé i el recolzament que ha suposat per mi durant aquest temps.

A la Júlia Castellà, per ser una persona fonamental per mi des del meu primer dia a l'hospital. Per entendre'm com ningú, escoltar-me quan més ho he necessitat i compartir les millors alegries i també dificultats durant tots aquests anys.

A la Sonia Gayete, des del moment de la preinscripció fins al dipòsit, m'ha ajudat a superar cada petit obstacle i m'ha guiat, donant-me el millor dels seus consells.

A tots els meus companys del servei de Ginecologia i Obstetrícia de Hospital del Mar, especialment a Ginecologia General, per fer-me sentir una més de l'equip i aprendre cada dia al seu costat.

A totes les auxiliars de la Vila Olímpica i a la Emi, per ajudar-me al dia a dia i donar-me el suport i escalfor necessari per a combinar recerca i assistència.

A tots els meus amics de Vic i de Barcelona, perquè aquesta tesi l'han viscut de ben a prop, respectant-me en tot moment, animant-me a seguir i alhora a descansar quan més ho he necessitat. En especial, a la Elia Seguí, que a més d'estar al meu costat com a gran amiga m'ha aportat la visió científica i rigorosa de la Oncologia Mèdica.

Als meus pares, perquè no hauria arribat fins aquí sense el seu suport i el seu amor incondicional. Perquè els valors que m'han transmès, m'han permès ser la persona i ginecòloga que soc.

A la Júlia, pilar fonamental per mi. Perquè tot i ser la germana petita, per mi sempre ha set més gran que jo. Perquè tinc la sort de poder dir que a més de la meva germana és la meva confident i amiga. A en Pol , per no només estar al costat de la Júlia, sinó al meu i de tota la meva família. No en puc estar més orgullosa.

A tota la família d'en Pol.

A l'Abel. Per estar al meu costat des de fa més de 10 anys. Per veure'm acabar batxillerat, complir el meu somni de ser metge, acabar la residència i ara presentar una tesi doctoral. Per ser el millor company de viatge que hagi pogut mai imaginar i ensenyar-me a estimar. A tota la seva família.

A tots vosaltres, gràcies per tot.

“Utilitza l'intel·lecte fins a on puguis, estudia, pensa, investiga tant com et sigui possible.”

J.B. Fichte

ACRÒNIMS I ABREVIATURES

ADN: Àcid Desoxirribonucleic
AGO-score: *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Score*
AJCC: *American Joint Committee on Cancer*
ARN: Àcid ribonucleic
Alb: Albúmina.
ASA: *American Society of Anesthesiologists*
AUC: Àrea sota la Corba de concentració plasmàtica
BRCA: *Breast Cancer Gene*
CA-125: Antigen de càncer 125
CA-19.9: Antigen de càncer 19.9
CDP: Col·lagen dèrmic porcí
CEA: Antigen carcinoembrionari
CI: Interval de confiança
Creat: Creatinina.
DE: Desviació Estàndard
DM: Diabetis mellitus
ECOG: *Eastern Cooperative Oncologic Group*
EHS: *European Hernia Society*
ePTFE: Politetrafluoretil expandit
Hb: Hemoglobina.
HE-4: Proteïna Epididimal Humana 4
HR: *Hazard Ratio*
HTA: Hipertensió arterial
FDA: *Food and Drug Administration*
FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics*
IARC: *International Agency for Research on Cancer*
IMC: Índex de Massa Corporal
IRC: Insuficiència renal crònica
IQ: Intervenció Quirúrgica
LION trial: *Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms*
NMLB: No malla i *Large Bites*
NMSB: No malla i *Small Bites*
MDA: Matriu dèrmica acel·lular
MIP: Mucosa intestinal porcina
MLB: Malla i *Large Bites*
MSB: Malla i *Small Bites*
MPOC: Malaltia pulmonar obstructiva crònica
OMS: Organització Mundial de la Salut
OR: *Odds Ratio*
PARP: Poli ADP-Ribosa Polimerasa
PB: Pericardi boví
PE: Polièster
PGP: Poliglecaprona25
PHACA: *Programa Hospitalario de Actualización del Cierre de la Pared Abdominal*
PP: Polipropilè
PVDF: Fluorur de polivinilidè

QT: Quimioteràpia
RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
RIQ: Rang Interquartílic
RR: Risc Relatiu
SL/WL: Longitud de la sutura/longitud de la ferida
TAC: Tomografia Axial Computaritzada
TNM: *T(tumor), N(Nodes), M(Metàstasis)*
USP: *United States Pharmacopeia*
VAC: *Vacuum Assisted Closure*
VEGF: Factor de creixement endotelial vascular

1	INTRODUCCIÓ	19
1.1	CÀNCER D'OVARI	21
1.1.1	Epidemiologia	21
1.1.2	Clínica i diagnòstic	22
1.1.3	Tractament	24
1.1.3.1	Cirurgia en el càncer d'ovari	24
1.1.3.2	Tractament sistèmic	27
	Tractament adjuvant en primera línia	27
1.1.3.3	Tractament de la recidiva en càncer d'ovari	30
	Paper de la cirurgia en la recidiva	30
	Tractament sistèmic en la recidiva	32
1.1.3.4	Efectes del tractament sobre la pacient amb càncer d'ovari	32
1.2	HÈRNIA INCISIONAL	37
1.2.1	Anatomia de la paret abdominal	37
1.2.2	Definició i classificació d'hèrnia incisional	39
1.2.3	Incidència de defectes de paret abdominal	41
1.2.3.1	Incidència d'hèrnia incisional en pacients oncològics	42
1.2.4	Implicacions clíniques i socioeconòmiques de les hèrnies incisionals	43
1.2.5	Fisiopatologia i factors de risc de les hèrnies incisionals	43
1.2.5.1	Factors genètics	45
1.2.5.2	Factors relacionats amb la matriu extracel·lular tissular	45
	Fibroblasts	45
	Col·lagen	46
	Metal·lo proteases	46
1.2.5.3	Factors mecànics	46
1.2.5.4	Factors de risc dependents del pacient	47
	Edat	47
	Sexe	47
	Tabac	47
	Obesitat	48
	Anèmia	49
	Malnutrició	49
	Malalties sistèmiques	49
	Tractaments mèdics	50
1.2.5.5	Factors de risc relacionats amb la cirurgia	51
	Tipus d'incisió	51
	Fisiopatologia	52
	Tipus d'intervenció	52
	Rol del cirurgià	53
	Tècnica de sutura	53
	Sutura continua vs. interrompuda	54
	Sutura en bloc vs. per plans	55
	Longitud de sutura. Tècnica de Small Bites vs. Large Bites	55
	Material de sutura	56
	Tècnica de tancament. Com s'ha de tancar una laparotomia mitja?	58
1.2.5.6	Factors de risc relacionats amb el postoperatori	58
	Complicacions de ferida: infecció i dehiscència.	58
	Re-intervenció	59
1.2.6	Malles profilàctiques d'hèrnia incisional en pacients de risc	60
2	HIPÒTESIS	63
3	OBJECTIUS	67
3.1	PRINCIPAL	69
3.2	SECUNDARIS	69
4	MATERIAL I MÈTODES	71

4.1	DISSENY DE L'ESTUDI	73
4.1.1	<i>Població d'estudi</i>	74
4.1.1.1	Criteris d'inclusió	74
4.1.1.2	Criteris d'exclusió.....	74
4.1.2	<i>Variables de l'estudi</i>	74
4.1.3	<i>Consideracions ètiques</i>	76
4.1.4	<i>Declaració del conflicte d'interessos</i>	76
4.2	CARACTERÍSTIQUES DEL PROCEDIMENT	76
4.3	DEFINICIONS I GRUPS D'ESTUDI.....	78
4.4	ANÀLISI ESTADÍSTIC	79
4.5	APLICABILITAT.....	79
5	RESULTATS	81
5.1	POBLACIÓ D'ESTUDI.....	83
5.2	DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA	84
5.3	ANÀLISI DE LES COMPLICACIONS OPERATÒRIES, POST-OPERATÒRIES I DE FERIDA QUIRÚRGICA SEGONS COL·LOCACIÓ DE MALLA PROFILÀCTICA.....	85
5.3.1	<i>Anàlisi de les complicacions intra-operatòries</i>	85
5.3.2	<i>Anàlisi de les complicacions post-operatòries</i>	86
5.3.2.1	Complicacions d'acord amb Classificació Clavien-Dindo	86
5.3.2.2	Complicacions post-operatòries en el 1r mes.....	87
5.3.3	<i>Anàlisi de les complicacions de ferida quirúrgica</i>	87
5.3.3.1	Anàlisi de complicacions de ferida quirúrgica segons la col·locació de malla	87
5.3.3.2	Resultats de l'anàlisi univariant i multivariant dels factors de risc relacionats amb complicacions de ferida quirúrgica	88
5.3.4	<i>Descripció de les complicacions relacionades directament amb l'ús de la malla profilàctica</i> 90	
5.4	ANÀLISI DE LES COMPLICACIONS A LLARG TERMINI: HÈRNIA INCISIONAL	91
5.4.1	<i>Incidència d'hèrnia incisional i anàlisi de les característiques peri-operatòries de les pacients</i> 91	
5.4.2	<i>Factors de risc relacionats amb hèrnia incisional</i>	93
5.4.3	<i>Anàlisi de la incidència d'hèrnia segons aplicació de mesures profilàctiques</i>	95
5.4.3.1	Incidència d'hèrnia incisional segons ús de malla profilàctica.....	95
5.4.3.2	Risc d'hèrnia segons col·locació de malla profilàctica i tècnica de sutura	96
5.4.3.3	Incidència d'hèrnia segons nombre de factors de risc i grau de compliment del protocol ...	101
5.4.4	<i>Tractament de les hèrnies diagnosticades</i>	109
5.5	ANÀLISI COMPARATIU DEL SEGUIMENT I RECIDIVA DE LA NEOPLÀSIA.....	110
5.5.1	<i>Anàlisi de l'impacte de l'ús de la malla en inici de la quimioteràpia adjuvant</i>	111
6	DISCUSSIÓ	113
6.1	POBLACIÓ D'ESTUDI.....	115
6.1.1	<i>Característiques de la població malla vs. no malla</i>	117
6.2	ANÀLISI DE LA SEGURETAT DE L'ÚS DE LA MALLA PROFILÀCTICA	117
6.2.1	<i>Complicacions a nivell de ferida quirúrgica i ús de la malla</i>	117
6.2.2	<i>Complicacions a llarg termini de l'ús de la malla</i>	121
6.2.3	<i>Perfil de seguretat oncològica de les malles profilàctiques</i>	122
6.3	CARACTERÍSTIQUES DE LA POBLACIÓ I FACTORS DE RISC RELACIONATS AMB EL DIAGNÒSTIC D'HÈRNIA INCISIONAL	124
6.4	EFICÀCIA DE L'ÚS DE LA MALLA PROFILÀCTICA	125
6.4.1	<i>Impacte de l'ús de la tècnica de Small Bites</i>	126
6.4.2	<i>Avaluació de la incidència d'hèrnia segons factors de risc i efectivitat del protocol</i>	127
6.4.2.1	Factors de risc	127
6.4.2.2	Avaluació de l'aplicació i dels resultats del protocol PHACA	127
6.5	DIAGNÒSTIC I MANEIG DE LES PACIENTS AMB HÈRNIA INCISIONAL	130
6.6	IMPLICACIONS PRÀCTIQUES	130
6.7	LIMITACIONS.....	131
6.8	LÍNIES FUTURES.....	131
7	CONCLUSIONS	133

8	BIBLIOGRAFIA	137
9	ANNEXOS	153

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1. Incidència i mitjana de casos nous de càncer d'ovari per any a Regne Unit segons edat al diagnòstic, entre el 2016 i 2018.....	21
Figura 2. Supervivència global del càncer d'ovari a 5 anys segons estadi, amb incidència global per estadi.....	22
Figura 3. Supervivència lliure de progressió i global en funció de la malaltia residual després de cirurgia citorredutora.....	26
Figura 4. Avanços en el tractament adjuvant del càncer d'ovari en estadi avançat.....	28
Figura 5. Mecanisme de mort cel·lular a través de la letalitat sintètica, induïda per la inhibició de PARP1.....	29
Figura 6. Freqüència d'alteracions genètiques i epigenètiques que involucren gens de la via de la recombinació homòloga o gens que modulen la mateixa via.....	30
Figura 7. Factors que poden influenciar la homeòstasis de la pacient tractada per càncer d'ovari.....	33
Figura 8. Línia arcuada o semicircular i fàscia transversal, que correspon a la fàscia de revestiment més profunda del múscul transvers de l'abdomen.....	37
Figura 9. Secció transversal de la paret abdominal anterior de l'abdomen amb les capes de la beina dels músculs rectes.....	38
Figura 10. Evisceració parcial.....	40
Figura 11. Evisceració total.....	40
Figura 12. Esquema gràfic de la classificació de les hèrnia incisionals segons localització.....	40
Figura 13. Incidència d'hèrnia segons tipus de cirurgia en pacients oncològics.....	42
Figura 14. Fases de la reparació tissular aguda.....	44
Figura 15. Factors de risc implicats en l'aparició d'hèrnia incisional.....	45
Figura 16. Guany de resistència mecànica en el procés de cicatrització d'una laparotomia.....	47
Figura 17. Comparació d'incidència d'hèrnia incisional en incisions transverses i a línia mitja.....	52
Figura 18. Llei de <i>Laplace</i> : com major és el radi del vas, major és la tensió de la paret per a suportar una determinada pressió interna.....	52
Figura 19. Relació longitud de sutura/longitud de ferida.	55
Figura 20. Teràpia de pressió negativa convencional tipus VAC.....	59
Figura 21. Teràpia de pressió negativa d'un sol ús tipus PICO.....	59
Figura 22. Diagrama dels plans anatòmics per a la col·locació de malla.....	60
Figura 23. Tècnica de <i>Small Bites</i> amb sutura que inclou 5mm de teixit a cada costat amb una separació entre punts de 5mm.....	77
Figura 24. Col·locació de malla profilàctica en posició supra-aponeuròtica amb sutura en corona de la mateixa a la fàscia per a una correcta fixació.....	78

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1. Estadiatge del càncer d'ovari, trompes de fal·lopi i peritoneal segons estadiatge FIGO i el corresponent TNM.	24
Taula 2. Criteris de contraindicació per a citorreducció primària.	27
Taula 3. Factors pronòstics en la recidiva del càncer d'ovari.....	31
Taula 4. Mecanisme d'acció i efectes adversos dels principals agents utilitzats en el tractament sistèmic del càncer d'ovari.	35
Taula 5. Músculs antero-laterals de la paret de l'abdomen.....	38
Taula 6. Classificació segons <i>European Hernia Society</i> de la hèrnia incisional abdominal.....	41
Taula 7. Resum de les revisions sistemàtiques existents fins l'any 2010 analitzant tipus de sutura i forma de tancament de laparotomia mitja.....	54
Taula 8. Classificació dels materials de sutura segons origen, absorció i acabat industrial.....	56
Taula 9. Anàlisi de diferents tipus de sutura en funció de la seva absorció pel tancament de laparotomies mitges.....	57
Taula 10. Recomanacions pel tancament d'incisions en línia mitja.....	58
Taula 11. Classificació de les malles quirúrgiques segons porositat i adherència a l'hoste.....	60
Taula 12. Classificació de les malles quirúrgiques segons densitat	61
Taula 13. Factors de risc per a valorar la col·locació de malla profilàctica.....	73
Taula 14. Classificació Clavien-Dindo de complicacions post-operatòries.....	75
Taula 15. Característiques demogràfiques i pre-operatòries de la població d'estudi.....	84
Taula 16. Característiques quirúrgiques de la població inclosa en l'estudi.....	85
Taula 17. Complicacions intra-operatòries.....	86
Taula 18. Complicacions segons classificació Clavien-Dindo.....	86
Taula 19. Complicacions post-operatòries al 1r mes.....	87
Taula 20. Complicacions de ferida quirúrgica.....	88
Taula 21. Factors de risc associats a complicacions de ferida quirúrgica.....	89
Taula 22. Model multivariant dels factors de risc relacionats amb complicacions de ferida quirúrgica.....	90
Taula 23. Característiques demogràfiques i pre-operatòries de les pacients segons el diagnòstic d'hèrnia incisional.....	92
Taula 24. Característiques quirúrgiques en funció del diagnòstic d'hèrnia.....	93
Taula 25. Anàlisi univariant de factors de risc d'hèrnia incisional.....	94
Taula 26. Anàlisi multivariant de factors de risc d'hèrnia incisional.....	95
Taula 27. Incidència d'hèrnia incisional segons ús de malla profilàctica.....	96
Taula 28. Incidència d'hèrnia incisional segons tècnica de sutura i ús de malla profilàctica.....	96
Taula 29. Anàlisi univariant de risc d'hèrnia incisional segons tècnica de tancament de fàscia i ús de malla profilàctica.....	97
Taula 30. Incidència d'hèrnia incisional segons factors de risc.....	103
Taula 31. Incidència d'hèrnia incisional segons períodes.....	105
Taula 32. Incidència d'hèrnia incisional segons grau de compliment del protocol.....	106
Taula 33. Implicacions clíniques de les hèrnies diagnosticades.....	110
Taula 34. Seguiment i recidiva de la neoplàsia.....	111

ÍNDEX D'ALGORITMES

Algoritme 1. Algoritme de col·locació de malla profilàctica del “Programa Hospitalario de Actualización del Cierre de Pared Abdominal”-PHACA.....	62
Algoritme 2. Diagrama de flux de la població d'estudi inclosa.....	83

ÍNDEX DE GRÀFICS

Gràfic 1. Corba ROC de la capacitat de discriminació del model multivariat de complicacions de ferida quirúrgica.....	90
Gràfic 2. Corba ROC de la capacitat de la discriminació del model multivariat de risc d'hèrnia incisional.....	95
Gràfic 3. Incidència d'hèrnia incisional segons ús de malla profilàctica i tècnica de sutura.....	97
Gràfic 4. Corba de Kaplan-Meier amb la probabilitat de no desenvolupar hèrnia al llarg del temps en funció de l'ús de malla profilàctica.....	98
Gràfic 5. Regressió de Cox amb la probabilitat de no desenvolupar hèrnia al llarg del temps en funció de l'ús de malla profilàctica ajustada per les variables mencionades.....	99
Gràfic 6. Corba de Kaplan-Meier amb la probabilitat de no desenvolupar hèrnia al llarg del temps en funció de l'ús de malla profilàctica i tècnica de sutura de la fàscia (<i>Large Bites</i> vs. <i>Small Bites</i>).....	100
Gràfic 7. Regressió de Cox amb la probabilitat de no desenvolupar hèrnia al llarg del temps en funció de l'ús de malla profilàctica i tècnica de sutura ajustada per les variables mencionades.....	101
Gràfic 8. Percentatge d'ús de malla i incidència d'hèrnia incisional segons factors de risc.....	104
Gràfic 9. Anàlisi tipus Forest Plot d'hèrnia incisional per a subgrups de pacients d'alt risc, utilitzant el grup MSB com a categoria de referència.....	107
Gràfic 10. Anàlisi tipus Forest Plot d'hèrnia incisional per a subgrups de pacients de baix risc, utilitzant el grup NMSB com a categoria de referència.....	107
Gràfic 11. Corba de Kaplan-Meier per pacients d'alt risc: temps al diagnòstic d'hèrnia segons grau de compliment del protocol.....	108
Gràfic 12. Corba de Kaplan-Meier per pacients de baix risc: temps al diagnòstic d'hèrnia segons grau de compliment del protocol.....	109
Gràfic 13. Corba de Kaplan-Meier entre el temps des de la intervenció quirúrgica (IQ) a l'inici de la quimioteràpia adjuvant segons grup malla vs. no malla.....	112

ANNEXOS

Annex 1. CEIC-Parc de Salut Mar número 2020/9228.....	153
Annex 2. Programa de la I Jornada de Formació de Tancament de Paret Abdominal per a ginecòlegs: Tècnica de “Short Stitch” i col·locació de malla.....	155
Annex 3. Programa de la II Jornada de Formació de Tancament de Paret Abdominal per a ginecòlegs: Tècnica de “Short Stitch” i col·locació de malla.....	157
Annex 4. Programa de la III Jornada de Formació de Tancament de Paret Abdominal per a ginecòlegs: Tècnica de “Short Stitch” i col·locació de malla.....	161

1 INTRODUCCIÓ

1.1 CÀNCER D'OVARI

El càncer d'ovari constitueix un grup heterogeni de neoplàsies degut a la seva diferent epidemiologia, etiopatogènia, biologia, història natural i epidemiologia.

1.1.1 Epidemiologia

El carcinoma epitelial d'ovari representa el segon tumor ginecològic més freqüent en països occidentals i el cinquè tipus de càncer més freqüent en dones, essent la quarta causa de mort per càncer en població femenina [1]. Representa el 90% dels càncers d'ovari i d'entre aquests, els més freqüents són els d'histologia serosa (70% aproximadament). [2]

Segons les dades de l'any 2020 de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), la incidència a nivell mundial del càncer d'ovari és de 314.000 casos nous/any amb una mortalitat associada de 207.000 morts/any [3], essent la incidència en països desenvolupats superior a la de països en vies de desenvolupament. [1,4]

El risc de desenvolupar càncer d'ovari al llarg de la vida és del voltant del 2%, augmentant de forma progressiva amb l'edat (Figura1).

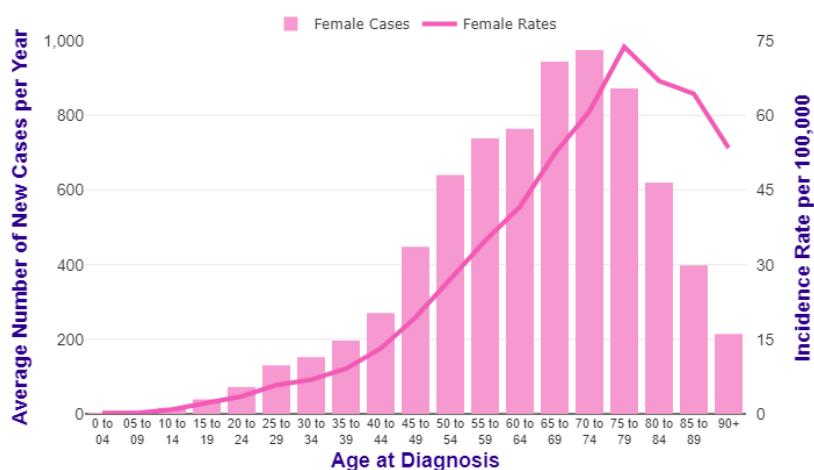


Figura 1. Incidència i mitjana de casos nous de càncer d'ovari per any a Regne Unit segons edat al diagnòstic, entre el 2016 i 2018. [5]

La supervivència global del càncer d'ovari als 5 anys s'aproxima al 50%, si bé varia en funció de diferents factors pronòstics, el més important d'ells és l'extensió de la malaltia en el moment del diagnòstic; en estadis avançats (estadis III i IV) on la malaltia ja s'ha estès a distància, la supervivència és d'entre un 13-27% (Figura 2). La baixa supervivència global de les pacients amb càncer d'ovari ve determinada pel fet que entre el 70-75% de les pacients són diagnosticades en estadis avançats de la malaltia (estadi III, IV). [5]

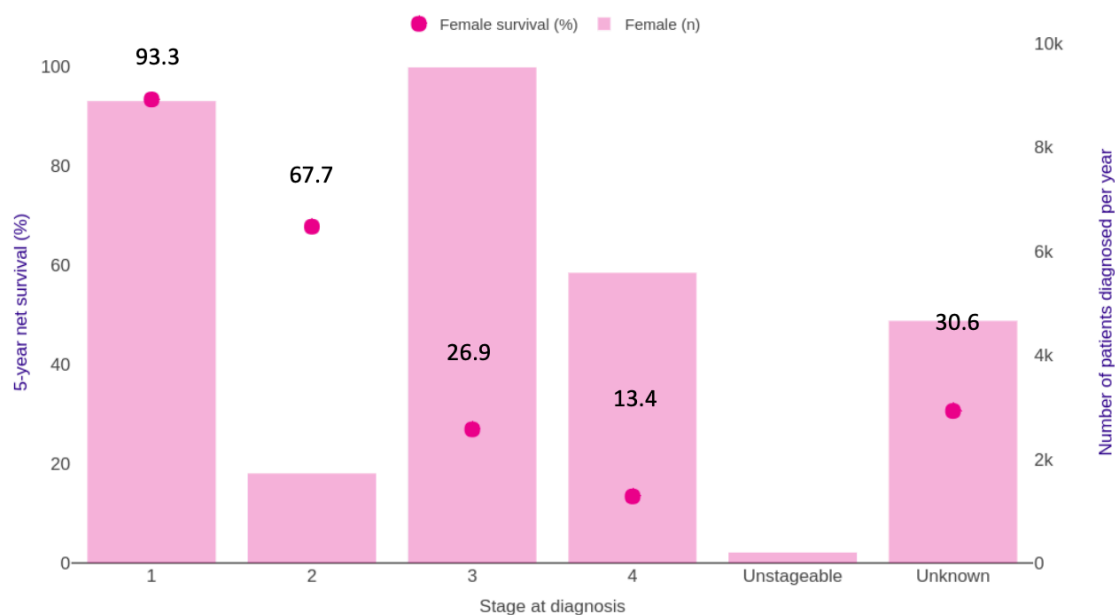


Figura 2. Supervivència global del càncer d'ovari a 5 anys segons estadi, amb incidència global per estadi (adults diagnosticats entre 2013-2017, seguits fins al 2018). [5]

1.1.2 Clínica i diagnòstic

La majoria de dones diagnosticades de càncer d'ovari han presentat un dels següents símptomes abans del diagnòstic: dolor o distensió abdominal, estrenyiment, sagnat vaginal, alteracions de la menstruació, dispareúnia, astènia, anorèxia, nàusees, dolor d'espatlla o pol·laciúria [1]. Aquesta simptomatologia en estadis inicials del càncer d'ovari és molt inespecífica, fet que explica que entre el 70- 75% dels diagnòstics es realitzin en estadis avançats de la malaltia, quan s'ha produït ja una disseminació peritoneal. En la malaltia més avançada sol haver-hi ascites, associada a distensió abdominal, nàusees i plenitud postprandial. El vessament pleural pot estar també present. [1]

Respecte a l'exploració física en pacients amb diagnòstic de càncer d'ovari, a més de l'ascites o vessament pleural, és freqüent la palpació d'una massa pèlvica [1]. Durant el procés diagnòstic, a banda d'una exhaustiva valoració clínica, els marcadors tumorals, poden ajudar al diagnòstic diferencial del càncer i a la distinció de masses ovàriques amb sospita intermèdia de malignitat. El marcador més àmpliament estudiat i utilitzat en el càncer d'ovari és el CA-125, que ajuda en la orientació diagnòstica i també en el seguiment del tractament i monitorització de possibles recurrències del càncer epitelial d'ovari. Si bé, el seu valor diagnòstic i de seguiment no està tant avaluat en histologies diferents a les seroses, i a més a més, no és específic de càncer d'ovari ni de càncer en general. Val a dir també que la sensibilitat d'aquest marcador és baixa, ja que només es troba elevat en un 50% dels casos de malaltia en estadi FIGO1(tumors confinats als ovaris o trompes) [1,6]. Altres marcadors tumorals que s'han utilitzat en el procés

diagnòstic d'una massa ovàrica són el CEA i CA19.9, especialment quan l'origen de la massa és dubtós (ovari vs. gastrointestinal) o existeix la sospita d'un possible tumor mucinos d'ovari [1]. En els últims anys, la Proteïna Epididimal Humana 4 (HE-4) ha estat considerada un marcador prometedori en carcinoma d'ovari, amb una sensibilitat similar i una especificitat augmentada respecte el CA-125, pel que la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprovat la determinació d'aquest marcador per a la monitorització i la detecció de recurrències de pacients amb càncer d'ovari. [7,8]

A dia d'avui, la Tomografia Axial Computaritzada (TAC) es considera la tècnica d'elecció durant l'estudi d'extensió de la malaltia i es realitza de forma rutinària amb l'objectiu d'identificar totes les localitzacions tumorals i avaluar així, les possibilitats de resecció. [1]

L'estadificació final del càncer d'ovari és quirúrgica i anatomo-patològica, ja que es realitza mitjançant l'ús de dos sistemes: el sistema *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) i el sistema de classificació del càncer TNM de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). L'objectiu d'aquests sistemes és estandarditzar la terminologia a nivell mundial. La taula 1 mostra l'estadificació segons sistema FIGO i TNM del càncer d'ovari, el càncer peritoneal primari i trompes de Fal·lopi, sent aquestes dues últimes, dues entitats rares que comparteixen similituds i maneig clínic amb el càncer d'ovari. [9]

Stage I. Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s) T1-N0-M0 IA: tumor limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings T1a-N0-M0 IB: tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings T1b-N0-M0 IC: tumor limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following: IC1: surgical spill T1c1-N0-M0 IC2: capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface T1c2-N0-M0 IC3: malignant cells in the ascites or peritoneal washings T1c3-N0-M0
Stage II. Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or primary peritoneal cancer T2-N0-M0 IIA: extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries T2a-N0-M0 IIB: extension to other pelvic intraperitoneal tissues T2b-N0-M0
Stage III. Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes T1/T2-N1-M0 IIIA1: positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven): IIIA1 (i) Metastasis up to 10 mm in greatest dimension IIIA1 (ii) Metastasis more than 10 mm in greatest dimension IIIA2: microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes T3a2-N0/N1-M0 IIIB: macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis up to 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes T3b-N0/N1-M0 IIIC: macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ) T3c-N0/N1-M0
Stage IV. Distant metastasis excluding peritoneal metastases Stage IVA: pleural effusion with positive cytology Stage IVB: parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity) Any T, any N, M1

Taula 1. Estadiatge del càncer d'ovari, trompes de Fal·lopi i peritoneal segons estadiatge FIGO i el corresponent TNM de l'any 2014 (FIGO's staging classification). [9]

1.1.3 Tractament

El tractament del càncer d'ovari requereix un enfoc multidisciplinari ja que implica la combinació d'un abordatge quirúrgic i un tractament sistèmic.

1.1.3.1 Cirurgia en el càncer d'ovari

La cirurgia té un rol fonamental en el maneig terapèutic del càncer d'ovari [10]. L'objectiu, el moment òptim i l'abast de la cirurgia, dependrà de l'extensió tumoral en el moment del diagnòstic.

En estadis inicials, la cirurgia tindrà per objectiu estadificar la malaltia, fet que significa intentar identificar l'extensió tumoral no sospitada macroscòpicament amb la finalitat d'identificar pacients tributàries de rebre tractament adjuvant sistèmic, i per tant haurà de ressegar totes aquelles estructures i òrgans abdominals a on metastatitza més freqüentment el càncer d'ovari. L'estadificació comportarà per tant, realitzar una histerectomia total, annexectomia bilateral, biòpsia d'oment i peritoneals i

limfadenectomia pèlvica i paraòrtica en la majoria dels casos on no es detecti evidència de malaltia macroscòpica intra-abdominal. En casos molt seleccionats de pacients amb càncer d'ovari localitzat i desig genèsic, es pot considerar una cirurgia de preservació de la fertilitat. [11]

Respecte als estadis avançats (FIGO>IIB), la cirurgia té una finalitat citorredutora. La exèresis completa de tota la malaltia macroscòpica ha demostrat ser el factor pronòstic independent més important en el càncer d'ovari avançat [2,12]. Si la resecció de tota la malaltia macroscòpica és factible d'acord amb l'estadiatge preoperatori i assumint una morbiditat quirúrgica acceptable, la cirurgia de citorreducció primària via laparotomia mitja seguida de quimioteràpia a base de carboplatí/paclitaxel configura actualment, "*l'standard of care*" en el tractament del càncer d'ovari avançat [2,13]. Molts cops, el repte en la cirurgia del càncer d'ovari radica en la malaltia localitzada a abdomen superior i al retroperitoni. És per això que per a garantir la correcte exploració i accés a la cavitat abdominal, l'abordatge és en la majoria dels casos a través d'una laparotomia mitja. La presència de tumor pot requerir la realització de reseccions intestinals, colecistectomies, esplenectomies i peritonectomies extenses amb reseccions diafragmàtiques, drenatges pleurals i excisions de ganglis patològics, per tal d'assolir la citorreducció completa [10]. En els casos d'estadis avançats i arrel dels resultats de l'estudi LION, que incloïa nous diagnòstics de càncer d'ovari en estadi IIB-IV [14], on es va evidenciar que la quimioteràpia adjuvant podia controlar l'afectació microscòpica ganglionar, s'accepta obviar l'estadificació ganglionar mitjançant limfadenectomia sistemàtica en els casos en que no hi ha sospita radiològica i/o clínica d'afectació ganglionar [13,15]. També s'accepta no realitzar l'estadificació ganglionar en alguns subtipus histològics on la prevalença d'afectació ganglionar és molt baixa, com els estadis inicials de carcinomes mucinosos de tipus expansiu o carcinomes serosos de baix grau. [11]

Tenint en compte la magnitud de les cirurgies de citorreducció, i reprenent el concepte de morbiditat quirúrgica acceptable, és fonamental una correcte valoració prèvia dels factors relacionats amb la pròpia pacient, la malaltia i factors relacionats amb l'acte quirúrgic, per tal d'estimar i en la mesura del possible controlar, els potencials riscos i complicacions derivats d'aquest tipus de cirurgia. L'objectiu és decidir el moment més òptim per a realitzar la citorreducció, incrementant la taxa de citorreduccions completes amb un control de la morbiditat derivada [13]. Alguns investigadors, suggereixen la incorporació de la laparoscòpia diagnòstica durant aquesta avaluació [16]. Així doncs, determinats equips mitjançant una laparoscòpia exploradora, han intentat quantificar la càrrega tumoral de les pacients amb càncer d'ovari i correlacionar-la amb les possibilitats de citorreducció i morbiditat acceptable, mitjançant puntatges en funció de la mida de la malaltia en cada una de les regions abdominals pre-establertes. En altres paraules, intenten identificar a aquelles dones que no es beneficiaran d'una cirurgia de citorreducció de manera primària. [17–19]

La figura 3 demostra el valor pronòstic de la cirurgia de citorreducció completa o òptima respecte la cirurgia subòptima. Els pacients del grup amb citorreducció completa (malaltia residual de 0mm) presenten una millor supervivència lliure de malaltia i supervivència global que els pacients amb malaltia residual d'entre 1-10mm o els pacients amb malaltia macroscòpica (>10mm).

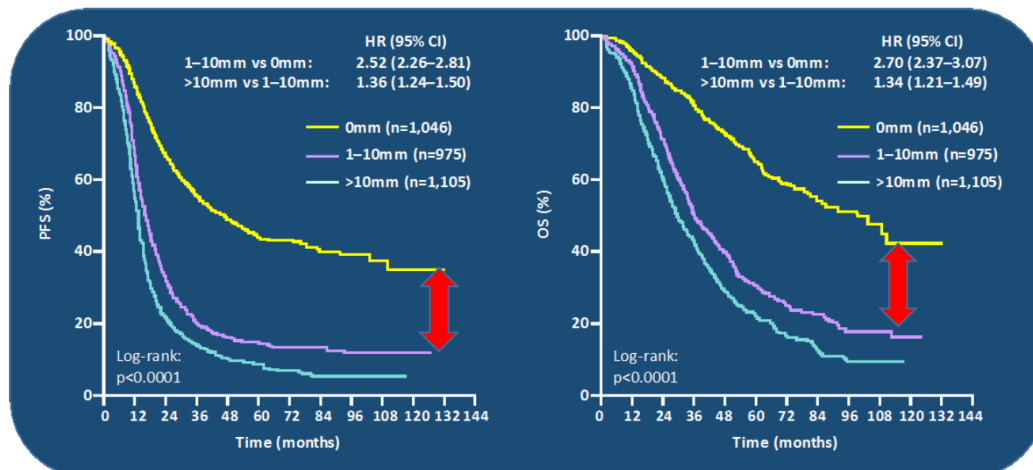


Figura 3. Supervivència lliure de progressió (esquerre) i global (dreta) en funció de la malaltia residual després de cirurgia citorreductora [12].

Alguns assajos, com el EORTC55971 [20] i CHORUS [21] han demostrat taxes de supervivència lliure de progressió i supervivència global similars en pacients amb càncer d'ovari estadi IIIC o IV rebent neoadjuvència i cirurgia d'interval en comparació amb cirurgia de citorreducció primària i adjuvència. Si bé, aquests estudis han estat criticats pel baix percentatge de citorreducció òptima primària (<20%). Tot i així, s'han identificat criteris de no ressecabilitat tumoral i que contraindiquen una cirurgia primària de citorreducció (Taula 2).

Criteris de contraindicació per a citorreducció primària
Infiltració difusa de l'arrel del mesenterí
Carcinomatosis difusa de l'intestí prim afectant tals parts, que una resecció comportaria un síndrome d'intestí curt (intestí romanent <1.5m)
Infiltració difusa de: estómac/duodè, cap o cos del pàncrees
Afectació de tronc celíac, artèries hepàtiques o artèria gàstrica esquerra
Metàstasis hepàtiques parenquimatoses multiseegmentàries o centrals
Metàstasis pulmonars parenquimatoses
Afectació limfàtica no resecable
Metàstasis cerebrals

Taula 2. Criteris de contraindicació per a citorreducció primària. Adaptació de [13].

Així doncs, de forma alternativa, quan la malaltia es considera irresecable, l'estat de la pacient no ho permet o la morbiditat quirúrgica no és considerada acceptable, es pot optar per a iniciar un tractament sistèmic neoadjuvant i posteriorment, optar per a cirurgia de citorreducció d'interval, seguida de quimioteràpia addicional.

1.1.3.2 Tractament sistèmic

Tractament adjuvant en primera línia

La teràpia adjuvant es defineix com aquells fàrmacs o tractament suplementari després de cirurgia primària que pretén disminuir el risc de recurrència de la malaltia o tractar directament malaltia residual, sigui macro- o microscòpica després de cirurgia primària. D'acord amb els resultats dels assajos ICON-1 [22] i ACTION [23], la majoria de pacients amb carcinoma epitelial d'ovari en estadis inicials (I-IIA) hauran de rebre quimioteràpia sistèmica adjuvant després de cirurgia primària a excepció de: [11]

- Carcinomes serosos de baix grau estadi IA
- Carcinomes endometrioides estadi IA G1 o G2
- Carcinomes mucinosos estadi IA amb patró expansiu, G1 o G2

Pel que fa a la malaltia en estadis avançats, val a dir que la quimioteràpia combinada pel tractament del càncer d'ovari ha evolucionat i són molts, els assajos clínics randomitzats que han analitzat diferents opcions pel que fa al tractament sistèmic en pacients amb carcinoma epitelial d'ovari avançat (Figura 4). Avui en dia, el règim de quimioteràpia utilitzat més comú és Paclitaxel 175mg/m² endovenós durant 3 hores seguit de Carboplatí AUC 5-6mg/ml*min endovenós durant 30-60minuts a dia1, cada 3 setmanes amb un total de 6 cicles [15], donat el seu millor perfil de seguretat [24].

Tal i com s'ha comentat en apartats anteriors i d'acord amb els criteris recollits a la taula 2, en les pacients on no es considera probable una citorreducció òptima primària, es

recomana administrar 3-4 cicles de quimioteràpia neoadjuvant seguit de cirurgia d'interval i posteriorment complementar el tractament amb 2-3 cicles post-intervenció.

La gran revolució en el tractament sistèmic del càncer d'ovari, està tenint lloc en els últims anys donat el millor coneixement de la biologia d'aquesta malaltia i la incorporació de nous tractaments com els fàrmacs antiangiogènics i els Inhibidors de Poli ADP-Ribosa Polimerasa (PARP).

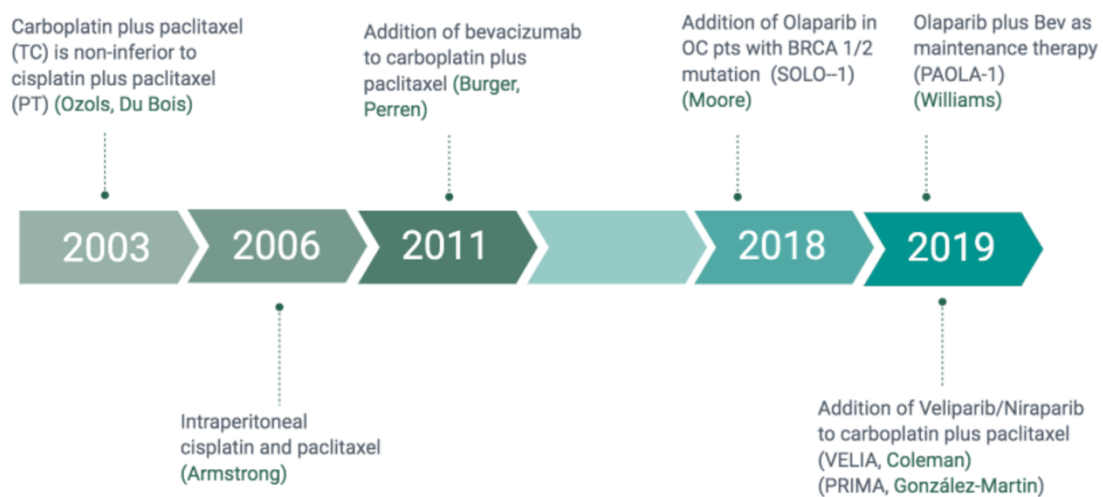


Figura 4. Avanços en el tractament adjuvant del càncer d'ovari en estadi avançat

Un dels avanços més rellevants va ser l'any 2011 quan es va identificar el *Bevacizumab* com el primer antiangiogènic actiu en càncer d'ovari [25,26]. El *Bevacizumab* és un anticòs monoclonal que s'uneix i inhibeix l'activitat del factor de creixement endotelial vascular (VEGF). Ha demostrat eficàcia com a tractament adjuvant de primera línia juntament amb la quimioteràpia basada en platins i com a tractament de manteniment després de primera línia de quimioteràpia [25,26].

L'altre gran avanç en el tractament sistèmic del càncer d'ovari ha estat l'aparició dels inhibidors de PARP. La PARP és un enzim nuclear que participa en nombroses funcions cel·lulars, entre les quals destaca la reparació del ADN i la mort cel·lular programada. Els fàrmacs que inhibeixen aquest enzim (iPARP) tenen la seva racionalitat en el concepte de letalitat sintètica. Per entendre aquest concepte, la figura 5 mostra el mecanisme de mort cel·lular a través de la letalitat sintètica, induïda per la inhibició de PARP1.

Breument, en cèl·lules normals, la recombinació homòloga i el mecanisme de reparació per escissió de bases són capaços de reparar el dany en el ADN. No obstant, en cèl·lules cancerígenes de pacients portadores de mutacions, la funció de BRCA1 o 2 és absent, pel que quan s'inhibeix PARP1, les cèl·lules cancerígenes són incapaces de reparar el dany al ADN, fet que condueix a la mort cel·lular (Figura 5) [27].

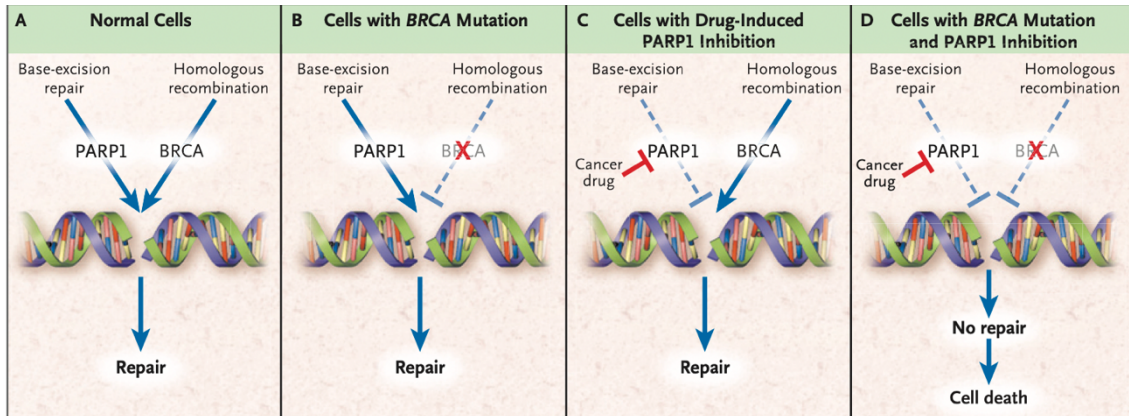


Figura 5. Mecanisme de mort cel·lular a través de la letalitat sintètica, induïda per la inhibició de PARP1 [27].

Els gens BRCA1 i BRCA2 actuen com a gens supressors de tumors i les proteïnes corresponents, són claus en el mecanisme de la recombinaïó homòloga. Les cèl·lules portadores d'una mutació BRCA en heterozigosi poden perdre l'al·lel remanent *wild-type*, resultant en una recombinaïó homòloga del ADN deficient. Sembla que la inactivació de l'al·lel *wild-type* en el tumor, és una condició obligada en el procés de carcinogènesis.

Així doncs, conèixer l'estat de BRCA1 i 2 presenta suma importància:

- Actua com a factor pronòstic.
- Actua com a predictor de la sensibilitat als platins i especialment dels inhibidors de PARP.

Les mutacions en BRCA1 i 2 s'associen a un risc acumulat de càncer d'ovari als 80 anys del 44 i 17% respectivament [28]. Es sap que entre un 10-13% de les pacients amb càncer d'ovari són portadores d'una mutació germinal en BRCA1 o 2. Les mutacions somàtiques també poden contribuir a la pèrdua de funcionalitat d'aquests gens i aproximadament s'identifiquen en un 5-7% de les pacients amb càncer d'ovari. La història familiar pot ser absent en un 30% dels càncers d'ovari amb mutacions a BRCA [29].

Cal remarcar però, que aproximadament el 50% dels carcinomes serosos d'ovari d'alt grau presenten alteracions en els gens de la via de la recombinaïó homòloga, independent de la mutació BRCA. La figura 6 mostra la freqüència d'alteracions genètiques i epigenètiques relacionades amb la via de la recombinaïó homòloga.

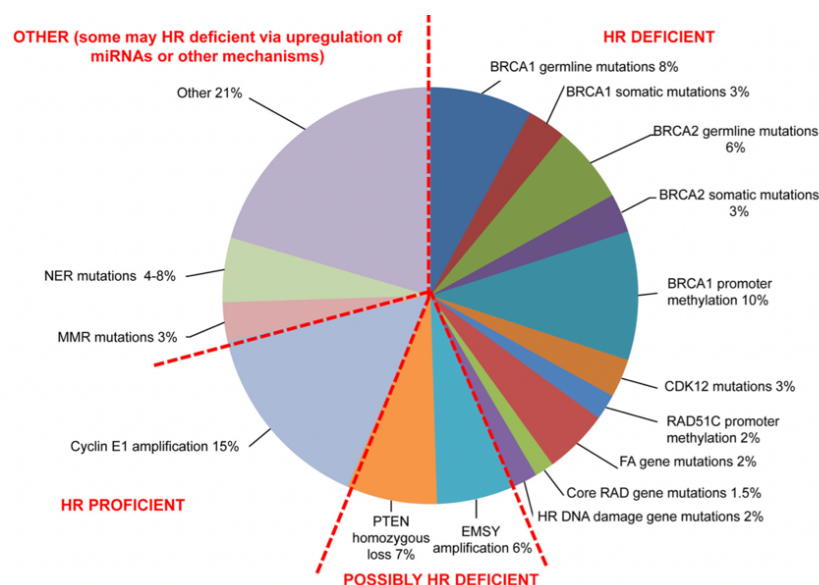


Figura 6. Freqüència d'alteracions genètiques i epigenètiques que involucren gens de la via de la recombinació homòloga o gens que modulen la mateixa via [30].

Diferents estudis avalen l'ús d'iPARPs com a tractament de manteniment de primera línia del càncer d'ovari en estadis avançat. L'*Olaparib* ha estat el primer inhibidor de PARP aprovat per la FDA en pacients amb mutació a BRCA1/2 en línia germinal [31]. Posteriorment, s'ha demostrat l'eficàcia d'afegir *Olaparib* de manteniment, juntament amb *Bevacizumab* a pacients independentment de l'estat de BRCA [32]. El *Niraparib*, és un altre iPARP que ha estat avaluat, demostrant un augment de supervivència lliure de malaltia tan en població amb dèficit de recombinació homòloga i mutacions en BRCA com en població general, després de resposta a una primera línia de quimioteràpia [33].

1.1.3.3 Tractament de la recidiva en càncer d'ovari

Paper de la cirurgia en la recidiva

Malauradament, entre un 70-80% de pacients en estadi II-IV presentarà una recidiva dins els 5 primers anys. Les localitzacions més freqüents de recidiva del carcinoma epitelial d'ovari és la cavitat peritoneal i els ganglis limfàtics infra-diafragmàtics, mentre que fora de la cavitat abdominal, les localitzacions més freqüents són les pleurals i la dels ganglis del mediastí [34].

La taula 3 mostra els diferents factors pronòstics en la recidiva del càncer d'ovari que poden tenir pes alhora de decidir el tractament de la recurrència [35]:

BON PRONÒSTIC	MAL PRONÒSTIC
Mutació BRCA	Tumors mucinosos o de cèl·lules clares
Histologia serosa	Interval lliure de platí <6mesos
Interval lliure de platí >6mesos	Malaltia múltiple o voluminosa
Recaiguda localitzada	CA125>35
Absència d'ascites (<500ml)	Mala puntuació a l'escala <i>Eastern Cooperative Oncologic Group</i> (ECOG)
CA125<34	Presència d'ascites (>500ml)
Bona puntuació a l'escala <i>Eastern Cooperative Oncologic Group</i> (ECOG)	

Taula 3. Factors pronòstics en la recidiva del càncer d'ovari. Adaptació de [35].

El maneig dels casos de pacients amb recidiva està en controvèrsia i depèn de determinats factors pronòstics i de l'extensió de la recidiva.

En aquest sentit, els estudis DESKTOP I [36] de l'any 2006 i DESKTOP II [37] de l'any 2011, van intentar validar el paper de la cirurgia en la recidiva del càncer d'ovari. Es van identificar uns criteris i validar l'AGO-score (*Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Score*), amb l'objectiu de trobar aquells factors que permetessin preveure una citorreducció secundària completa. L'AGO-score tenia en compte:

- Resecció completa en la primera cirurgia de citorreducció.
- Bon estat general en l'escala ECOG.
- Ascites<500ml en la recaiguda.

En les pacients que van complir l'AGO-score, es va aconseguir una taxa de resecció completa en el 79% dels casos de puntuació favorable, el que confirma la validesa de la puntuació per a predir la ressecabilitat completa. Posteriorment, en l'estudi DESKTOP III [38], es va demostrar que en pacients amb primera recaiguda platino-sensible (interval lliure de platí>6mesos) i AGO-score positiu, una citorreducció secundària completa s'associava a una major supervivència lliure de progressió i a una major supervivència global respecte al tractament sistèmic.

D'altra banda, en l'estudi GOG-213 [39] es van randomitzar 485 pacients amb càncer d'ovari recurrent que presentaven malaltia ressecable i un interval lliure de platí de 6 mesos o més, a cirurgia de citorreducció secundària seguida de quimioteràpia o quimioteràpia sola amb o sense *Bevacizumab*. La citorreducció completa es va assolir en el 67% dels pacients del braç de cirurgia, tot i que no es va poder demostrar avantatge en supervivència global o lliure de malaltia.

L'ús de la cirurgia mínimament invasiva en les recidives està en actual discussió. Els últims estudis no descarten aquesta via d'abordatge en casos en pacients amb recidives

úniques o oligometastàtiques, ja que no s'han trobat diferències en quan a taxes de recurrències posteriors en funció de la via d'abordatge [40,41].

A manca de dades prospectives, la decisió de recórrer a la cirurgia de citorreducció secundària s'ha d'individualitzar en cada pacient i s'ha de valorar en comitès multidisciplinars, limitant-se probablement a aquelles pacients on és possible aconseguir una resecció completa [11]. Tot i així, igual que en la cirurgia primària, l'objectiu de la citorreducció secundària és la resecció completa del tumor, ja que la malaltia residual té un impacte en supervivència.

Tractament sistèmic en la recidiva

Pel que fa al tractament sistèmic en la recidiva del càncer d'ovari, es considera que les pacients que han respòs prèviament a un tractament amb platins, poden seguir responent a aquest.

En la recidiva també s'han estudiat els fàrmacs antiangiogènics i actualment, es pot utilitzar *Bevacizumab* tan en combinació amb Carboplatí-Gemcitabina [42] com Carboplatí -Paclitaxel [39].

Respecte a l'administració d'iPARP, s'ha objectivat que en pacients amb resposta a platins, aquests augmenten la supervivència lliure de progressió (independentment de l'estat de BRCA) [43–45].

Les pacients platino-resistents (pacients que recauen abans de 6 mesos d'haver completat el tractament amb platins) o refractàries (pacients que progressen durant el tractament amb platins), es consideren de mal pronòstic amb taxes de resposta a la quimioteràpia inferiors al 20%. En aquest context, el tractament amb monoteràpia sol ser la millor opció (Doxorrubicina Liposomal Pegilada o DLP, Paclitaxel) [46]. S'ha estudiat també l'efecte d'afegir *Bevacizumab* a quimioteràpia en pacients amb recaigudes platino-resistents, demostrant-se un augment en la supervivència lliure de progressió respecte la monoquimioteràpia (6,7 mesos respecte 3,4 p<0.001) segons RECIST i un increment en la taxa de respostes del 15% [47].

1.1.3.4 Efectes del tractament sobre la pacient amb càncer d'ovari

Els propis factors que deriven dels tumors com la biologia, la seva història natural, la histologia, el grau i les característiques moleculars són punts clau que afecten de *per se* a la pacient, i al futur maneig de la seva malaltia [2]. Aquests factors, junt amb els derivats del propi tractament com la cirurgia i el tractament sistèmic, s'interrelacionen i poden condicionar la homeòstasis de la pacient amb càncer d'ovari. (Figura 7)

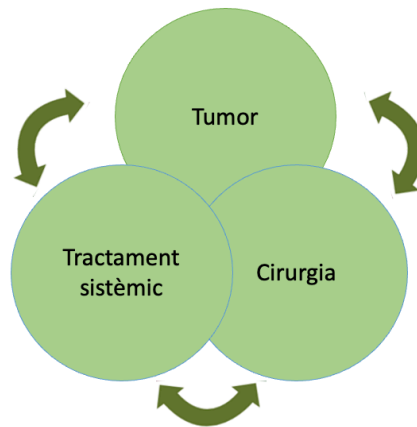


Figura 7. Factors que poden influenciar la homeòstasi de la pacient tractada per càncer d'ovari. Figura adaptada [48].

Per aquest motiu, el maneig terapèutic de les pacients amb càncer d'ovari d'acord amb les característiques del tumor, suposa un repte.

Per una banda, s'ha estudiat que el propi tumor i components derivats del mateix, tenen un efecte directe i indirecte sobre el múscul esquelètic i teixit adipós de la pacient. Es sap que hi ha factors presents al líquid ascític de les pacients amb càncer d'ovari que afecten negativament al balanç de proteïnes del múscul esquelètic, contribuint a situacions de caquèxia i sarcopènia entre aquestes pacients [49].

D'altra banda, la cirurgia en el càncer d'ovari i la morbiditat derivada d'aquesta, repercuteixen de forma important sobre la integritat de la pacient. Respecte al maneig quirúrgic, cal trobar el balanç entre aconseguir una citorreducció completa per a millorar supervivència i la possible aparició de complicacions en el post-operatori que poden resultar fatals per a la pacient [50]. La pròpia cirurgia suposa una alteració del balanç fisiològic i genera una resposta general estressora capaç d'alterar la homeòstasi hormonal, metabòlica i immunològica del pacient. Se sap que fins i tot en absència de complicacions peri-operatòries, aquesta resposta s'associa amb una davallada d'entre el 20-40% de la capacitat funcional d'un individu. L'estat nutricional del pacient pot veure's afectat també en context d'una cirurgia major, portant a situacions de desnutrició i hipoalbuminèmia. És per això que en els últims anys, s'ha posat èmfasi en la preparació d'estratègies prèvies a la cirurgia que tenen com a objectiu millorar la capacitat funcional del pacient i optimitzar el post-operatori com són el consell nutricional, l'exercici físic o el suport psicològic [51].

L'accessibilitat a la cavitat abdominal, el temps quirúrgic, i algunes de les complicacions post-operatòries venen determinades pel tipus d'incisió utilitzat en la cirurgia. Com s'ha comentat prèviament, per a poder realitzar un tractament quirúrgic i aconseguir una citorreducció òptima, en les cirurgies del càncer d'ovari, la majoria de vegades es requereix un abordatge via laparotomia mitja que permeti un bon accés a tota la cavitat abdominal.

La laparotomia mitja presenta algunes avantatges respecte altres laparotomies i és que és ràpida i fàcil de realitzar, poc hemorràgica, aporta un molt bon accés a la cavitat abdominal i es pot estendre caudal i cranealment des del xifoides fins a la sínfisis púbica.

Tot i així, les complicacions d'aquest abordatge generen comorbiditats no despreciables a la pacient, entre les més rellevants estan: dehiscències de ferida i defectes de paret abdominal com les hèrnies incisionals o les evisceracions.

Finalment, la quimioteràpia pot causar canvis permanents en la pacient que alteri el perfil de tolerància a futures línies de tractament i alhora, pot causar efectes adversos que poden tenir un impacte negatiu en la qualitat de vida (Taula 4).

Agent	Mecanisme d'acció	Efectes adversos més significatius per freqüència o gravetat
Carboplatí	Agent alquilant bifuncional que forma enllaços covalents irreversibles que inhibeixen la replicació del ADN, transcripció del ARN i la síntesis de proteïnes.	Nàusees i vòmits ($\geq 1/10$) Trombocitopènia, neutropènia, leucopènia, anèmia ($\geq 1/10$) Trastorn urogenital ($\geq 1/10$) Neurotoxicitat ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Reaccions d'hipersensibilitat ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Paclitaxel	Fàrmac antimicrotúbul que inhibeix la formació del fus mitòtic. Promou la unió i estabilització dels microtúbuls a partir de dímers de tubulina.	Nàusees i vòmits ($\geq 1/10$) Diarrea ($\geq 1/10$) Mucositis ($\geq 1/10$) Neuropatia perifèrica ($\geq 1/10$) Artromiàlgies ($\geq 1/10$) Mielosupressió ($\geq 1/10$)
Bevacizumab	Anticòs monoclonal dirigit a VEGF	Insuficiència cardíaca ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Hemorràgia ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Perforació intestinal ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Hipertensió arterial ($\geq 1/10$) Neutropènia ($\geq 1/10$) Tromboembolisme arterial ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Olaparib	Inhibidor de PARP	Nàusees i vòmits ($\geq 1/10$) Dispèpsia ($\geq 1/10$) Diarrea ($\geq 1/10$) Fatiga ($\geq 1/10$) Toxicitat hematològica ($\geq 1/10$) Exantema ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Tromboembolisme venós ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Sd. Mielodisplàsic ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Taula 4. Mecanisme d'acció i efectes adversos dels principals agents utilitzats en el tractament sistèmic del càncer d'ovari [52–57].

Els agents quimioteràpics també han estat descrits *per se* com a factors disruptors del procés normal de cicatrització de ferides [58]. Aquests, actuen contra les cèl·lules que presenten una alta replicació i una taxa de divisió cel·lular alta, pel que els macròfags i fibroblasts involucrats en el procés de cicatrització, es poden veure afectats. Així doncs, s'altera la migració cel·lular a l'àrea de la ferida, restringint-se la proliferació de fibroblasts i per tan, disminuint la producció de matriu extracel·lular i de col·lagen. Al mateix temps, la quimioteràpia afecta el sistema immune del pacient, augmentant *de per se* el risc d'infecció del lloc quirúrgic [59].

El procés fisiològic de cicatrització també es pot veure alterat pel *Bevacizumab*, ja que aquest actua directament sobre l'angiogènesi, que resulta clau pel procés de reparació de ferides [53]. Finalment, hi ha alguns estudis que relacionen l'enzim PARP amb

processos de regeneració tissular. Es sap que l'enzim PARP es troba sobre-activat en condicions d'isquèmia i ferides en pacients diabètics, pel que la seva hiperactivitat retarda el procés de curació de les ferides en aquests dos escenaris. Sembla que la inhibició de PARP s'ha demostrat eficaç en la cicatrització de ferides ja que promou l'angiogènesis. Tot i així, cal un millor coneixement del rol de PARP pel que fa a aquest procés [60].

Així doncs, els pilars del tractament del càncer d'ovari que són la pròpia cirurgia i la quimioteràpia, influencien de forma concomitant la capacitat de cicatrització de les ferides, transformant a la pacient amb càncer d'ovari, en una pacient d'alt risc per a l'aparició de defectes de paret abdominal i complicacions de ferida quirúrgica.

1.2 HÈRNIA INCISIONAL

1.2.1 Anatomia de la paret abdominal

La paret abdominal s'ha d'entendre com a una unitat funcional dinàmica sotmesa a una important activitat contràctil que: [61]

- Participa en el suport estructural a les vísceres abdominals
- Exerceix un control dels canvis de pressió intra-abdominals, coordinats amb la respiració i el sol pelvià
- Possibilita moviments del tronc
- Manté una acció postural sobre la columna i posició

Està constituïda per diferents capes (pell, fàscia, músculs, fàscies associades i peritoneu parietal) tal i com es mostra en les figures 8 i 9 [61]. D'entre aquestes estructures, cal destacar els 5 músculs antero-laterals de l'abdomen, les característiques dels quals es recullen a la taula 5, i les fàscies de l'abdomen.

Just per sota la pell, es distingeix una de les fàscies de la paret abdominal, que és la fàscia superficial. Aquesta, constitueix una capa de teixit connectiu gras que alberga diferents vasos superficials de drenatge de l'abdomen. En la major part de l'abdomen, la fàscia superficial és una capa única que es continua amb la fàscia de les regions de la resta del cos. Si bé, per sota el melic sol desdoblar-se en dues capes:

- Capa superficial o fàscia de Camper: fàscia de teixit connectiu gras que es continua amb la fàscia superficial d'altres regions del cos.
- Capa profunda o fàscia de Scarpa: capa membranosa que a nivell de línia mitja, s'insereix a la línia alba i a la sínfisis del pubis i es prolonga fins al perineu.

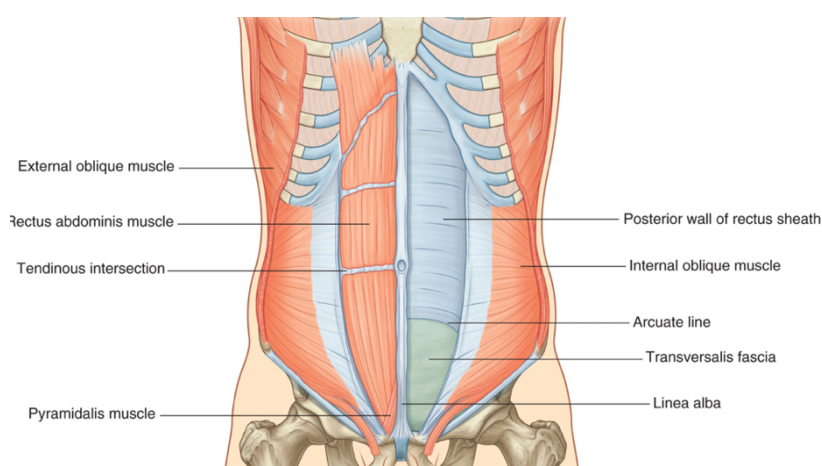


Figura 8. Línia arcuada o semicircular i fàscia transversal, que correspon a la fàscia de revestiment més profunda del múscul transvers de l'abdomen [61].

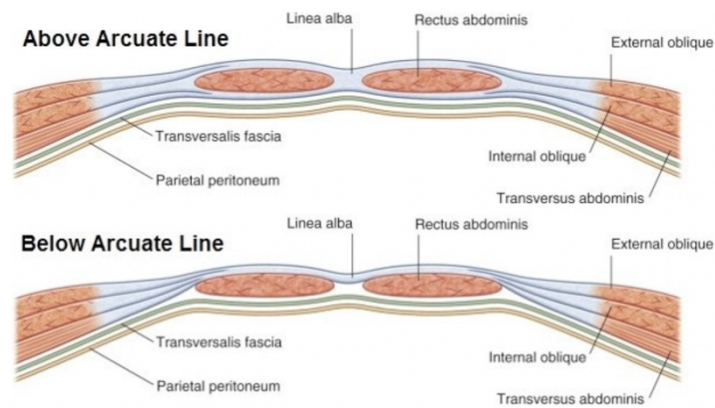


Figura 9. Secció transversal de la paret abdominal anterior de l'abdomen amb les capes de la beina dels músculs rectes [61].

MÚSCUL	ORIGEN	INSERCIÓ	INNERVACIÓ	ACCIÓ	IRRIGACIÓ
Oblic extern	Cara externa costelles 5-12	Cresta ilíaca, tubercle pubis, línia alba, xifoides	T7-T11 N. subcostal (T12), ili-hipogàstric i ili-inguinal (L1)	Rotació i flexió de tronc. Compressió contingut abdominal	Art. epigàstriques superiors i inferiors
Oblic intern	Lligament inguinal, cresta ilíaca, fàscia toraco-lumbar	Quatre cartílags costals inferiors, línia alba, cresta pubis, i línia pectínia	T7-T11 N. subcostal (T12), ili-hipogàstric i ili-inguinal (L1)	Rotació i flexió de tronc. Compressió contingut abdominal	Art. epigàstriques superiors i inferiors Art. circumflexa profunda
Transvers	Sis cartílags costals inferiors, fàscia toraco-lumbar, cresta ilíaca, lligament inguinal	Xifoides, línia alba, cresta pubis, línia pectínia	T7-T11 N. subcostal (T12), ili-hipogàstric i ili-inguinal (L1)	Compressió contingut abdominal	Art. epigàstriques inferiors Art. circumflexa profunda
Recte	Cresta púbica, sínfisis púbica	Xifoides, cartílags costals 5-7	T7-T11 N. subcostal (T12)	Flexió de tronc. Compressió contingut abdominal	Art. epigàstriques superiors i inferiors
Piramidal	Cos del pubis	Línia alba	N. subcostal (T12)	Tensor línia alba	Art. epigàstriques inferiors

Taula 5. Músculs antero-laterals de la paret de l'abdomen [61].

Els músculs laterals de l'abdomen s'estenen des de la part postero-lateral de l'abdomen fins a l'anterior, creuant-se unes fibres amb les altres i formant amb les seves aponeurosis, la beina dels músculs rectes.

La línia arcuada o semicircular, situada entre el melic i la sínfisis del pubis, marca la separació entre la part superior i la inferior de la beina dels rectes. En la part superior, el múscul oblic major i la fulla anterior del oblic menor passen per davant el recte de l'abdomen, mentre que la part posterior de l'oblic menor i el transvers de l'abdomen passen per darrere. En la porció inferior de la beina dels rectes, les tres aponeurosis dels tres músculs passen per davant el recte de l'abdomen [61].

La línia alba és l'estructura tendinosa formada per la fusió de la aponeurosi dels músculs rectes de l'abdomen amb fibres procedents dels músculs laterals de la paret abdominal. Discorre de manera descendent la línia mitja de l'abdomen [61].

1.2.2 Definició i classificació d'hèrnia incisional

La paraula hèrnia es defineix segons la Real Acadèmia Espanyola de la Llengua com la protrusió o sortida de part d'un òrgan, com l'intestí, de l'estructura anatòmica que normalment la fixa.

L'hèrnia de paret abdominal es pot produir a través d'un orifici anatòmic de la paret antero-lateral de l'abdomen, que probablement s'ha debilitat (hèrnia de paret abdominal primària) o bé, a través d'un orifici no anatòmic, generalment a l'àrea d'una cicatriu post-operatòria (hèrnia incisional) [62].

El terme eventració va ser descrit per primera vegada el 1840 per J.R.Petit i sovint s'ha utilitzat com a sinònim d'hèrnia incisional. No obstant, aquest terme junt amb el de evisceració, ha portat a confusions [62].

- Hèrnia incisional aguda o evisceració: dehiscència de la cicatriu quirúrgica que té lloc els primers 30 dies del post-operatori i que resulta en la protrusió del contingut intra-abdominal a través del defecte fascial, generalment sense presència de sac peritoneal.

La dehiscència pot ser parcial o total:

- Parcial: cedeixen els plans anatòmics profunds (peritoneu, múscul i aponeurosi) però es manté indemne la pell. És coneguda també com a eventració aguda coberta. La figura 10 mostra una evisceració parcial amb integritat de la pell.
 - Total: és aquella on tots els plans de la paret abdominal s'han separat, inclús la pell i constitueix la evisceració pròpiament dita. La figura 11 mostra una evisceració total.
- Hèrnia incisional crònica: tenint en compte el procés de cicatrització de ferida quirúrgica, és la que apareix després dels 30 primers dies.

La literatura anglesa evita parlar de termes com eventració i evisceració i es limita a utilitzar el terme de dehiscència aguda de cicatriu quirúrgica [63].

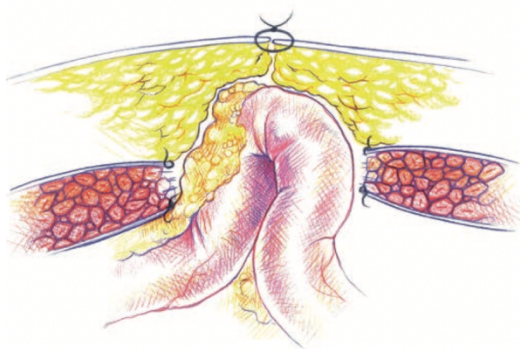


Figura 10. Evisceració parcial [62]

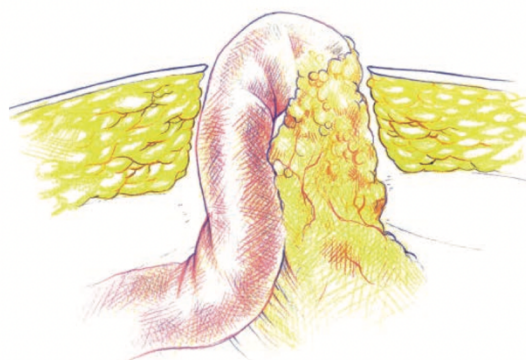


Figura 11. Evisceració total [62]

D'acord amb la *European Hernia Society* (EHS) [64], les hèrnies incisionals es poden classificar segons:

- Localització: es divideix l'abdomen en zona mitja i zona lateral (Figura 12).
 - Zona mitja: limitada pel xifoides, pubis i vores laterals dels músculs rectes de l'abdomen. S'hi defineixen 5 possibles tipus d'hèrnia incisional: subxifoidea (M1), epigàstrica (M2), umbilical (M3), infraumbilical (M4), i suprapúbica (M5).
 - Zona lateral: limitada per la vora costal, la regió inguinal, la vora externa dels músculs rectes de l'abdomen i la regió lumbar. Es diferencien 4 tipus d'hèrnia incisional lateral: subcostal (L1), flanc (L2), ilíaca (L3), i lumbar (L4)

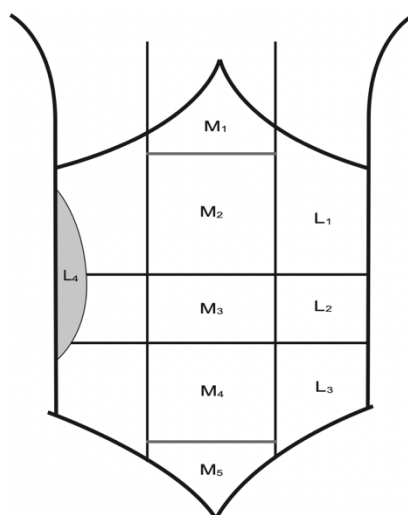


Figura 12. Esquema gràfic de la classificació de les hèrnies incisionals segons localització [65]

- Mida: tenint en compte principalment l'amplada (*W-width*). Es diferencia: amplada de <4cm (W1), entre 4-10cm (W2) i >10cm (W3).
- Nombre de recidives.

La taula 6 mostra una classificació simple i pràctica de les hèrnies incisionals proposada per la EHS.

Clasificación EHS Hernia <u>Incisional</u>		M	L	Recidiva		Largo cm	Ancho (W) cm	Ancho (Width)		
				Si	No			W1	W2	W3
								< 4 cm	4-10cm	>10 cm
Medial	Subxifoidea M1									
	Epigástrica M2									
	Umbilical M3									
	Infraumbilical M4									
	Suprapública M5									
Lateral	Subcostal L1									
	Fianco L2									
	Iliaca L3									
	Lumbar L4									

Taula 6. Classificació segons *European Hernia Society* de la hèrnia incisional abdominal [64]

1.2.3 Incidència de defectes de paret abdominal

La incidència de defectes de paret abdominal pot variar entre un 9-20% després de laparotomies mitges, percentatge que pot augmentar fins el 68% en grups d'alt risc, com per exemple en pacients sotmesos a cirurgia vascular per aneurisma d'aorta [66–68]. Aquest rang tan ampli pel que fa a la incidència d'hèrnia incisional, s'explica en part per la heterogeneïtat en les definicions dels conceptes i dissenys d'estudi, com per exemple els anys de seguiment o el mètode de detecció dels defectes de paret [69,70].

Un dels principals problemes en l'estudi de la incidència de defectes de paret ha estat la manca de registres nacionals o internacionals d'aquestes complicacions. A nivell europeu, els primers intents de crear registres nacionals va emergir de països nòrdics. Així, el 2002 el grup suec liderat per *Israelsson* va identificar un total de 869 cirurgies per a reparació d'hèrnia incisional en 40 hospitals suecs [71]. A Espanya, l'any 2012 es va iniciar el Registre Espanyol de Cirurgia de la Paret Abdominal (EVEREG). Des de juliol de 2012 a març de 2015 es van registrar a Espanya un total de 4501 hèrnies incisionals (1636 hèrnies/any), el 66,9% d'elles després de laparotomia mitja [72]. A Holanda, es practica un total de 100.000 laparotomies per any aproximadament i s'ha registrat un total de 4000 cirurgies per a reparació d'hèrnia incisional per any, amb una taxa de recurrència després de la primera cirurgia de reparació de fins el 63% [73]. Respecte a Estats Units, es realitza un total d'entre tres i quatre milions de laparotomies a l'any i s'estima que es diagnostiquen i tracten quirúrgicament unes 200.000 hèrnies incisionals/any [74].

1.2.3.1 Incidència d'hèrnia incisional en pacients oncològics

L'enfoc holístic de l'atenció al malalt oncològic no només va encaminat a millorar la seva supervivència, sinó també a garantir una qualitat de vida adequada, fent èmfasis en aspectes com les complicacions a mig i llarg termini derivades dels tractaments.

D'aquesta manera, i donat l'increment de la supervivència d'aquests malalts, en el plantejament terapèutic inicial s'ha de tenir present, les possibles complicacions que podran presentar en el futur. En aquest sentit, s'ha descrit una incidència del 41% d'hèrnies incisionals després de cirurgies abdominals per malaltia neoplàsica, incloent processos ginecològics, urològics, de cirurgia colorectal i altres del tracte gastro-intestinal; la majoria de les quals després d'una cirurgia laparotòmica (43%), principalment d'abordatge a línia mitja [75]. Centrat únicament en cirurgia oncològica colorectal i en aquesta mateixa línia, s'ha descrit una incidència d'hèrnia incisional de fins al 35%, la majoria de les quals s'han diagnosticat també en pacients sotmesos a cirurgia oberta (81.7%) [76].

La figura 13 mostra la incidència d'hèrnia segons tipus de cirurgia oncològica de diferents localitzacions.

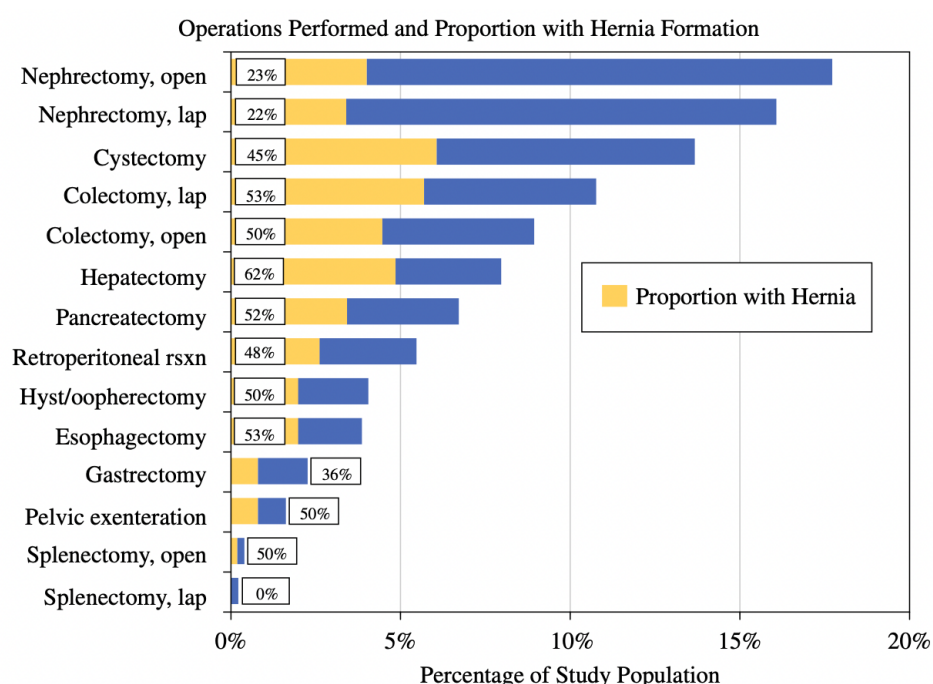


Figura 13. Incidència d'hèrnia segons tipus de cirurgia en pacients oncològics [75].

S'han publicat poques dades respecte a la incidència d'hèrnia incisional després de cirurgies abdominals per a càncer ginecològic. Els estudis descriuen una taxa d'hèrnia incisional que sol variar entre el 8-9% fins al 16,9% segons tipus de localització tumoral, anys de seguiment i mètode de diagnòstic de la hernia [77,78]. Cal destacar, l'estudi publicat per *Spencer et al.* amb pacients sotmesos a laparotomia mitja per càncer d'ovari, que reporta una incidència d'hèrnia incisional diagnosticada per exploració

física i TAC abdomino-pèlvic de 9,8% en el primer any i posteriorment de 7,9% addicional als dos anys de seguiment [79].

1.2.4 Implicacions clíniques i socioeconòmiques de les hèrnies incisionals

El 60% de les hèrnies son asimptomàtiques i poden no ocasionar mai cap problema clínic. Si bé el 40% restant, pot donar des de problemes estètics, dolor i desconfort fins a condicions greus com estrangulació (2,5%) o incarceració (7-14%) del contingut de la hèrnia amb una afectació en la qualitat de vida i una morbiditat importants [73,80].

La indicació de tractament dels defectes de paret és la simptomatologia clínica donat que les cirurgies reparadores poden presentar taxes de recurrència d'entre el 31-44% en casos de reparació primària. L'ús de material protèsic per a la reparació d'hèrnies pot reduir aquest percentatge fins a un 10% [81]. Algunes complicacions secundàries a la cirurgia de reparació com les fístules entero-cutànies o obstruccions intestinals secundàries a adherències poden resultar en una greu afectació de la qualitat de vida del pacient. També s'ha descrit una mortalitat associada a aquestes intervencions de fins el 5,3%, pel que resulta fonamental determinar els motius i la indicació de reparació de les hèrnies tenint en compte qualitat de vida i morbi-mortalitat associada [73].

A banda de la gran repercussió mèdica que representa l'hèrnia incisional, aquesta comporta també un impacte important a nivell socioeconòmic. L'any 2003 a Estats Units, es va realitzar un total de 105.000 cirurgies per a correcció d'hèrnia incisional, amb un cost aproximat d'entre \$4200 i \$6200 per cas [67,82]. Està descrit que una reducció de l'1% en la taxa de recurrència d'hèrnia, suposaria \$32milions d'estalvi per any [83].

1.2.5 Fisiopatologia i factors de risc de les hèrnies incisionals

El mecanisme fonamental per a la formació d'una hèrnia és la pèrdua d'integritat dels teixits que formen la paret abdominal. Estudis recents demostren que l'aparició d'hèrnia incisional es relaciona amb una disrupció mecànica de la laparotomia durant el procés agut de cicatrització de la ferida quirúrgica [84].

Tal i com mostra la figura 14, la cicatrització involucra una sèrie de fases on participen cèl·lules i microambients específics:

- Fase d'inflamació: s'inicia amb una primera fase d'hemostàsia amb activació de plaquetes i del sistema del complement. Una hemostàsia inadequada per mala tècnica o per disfunció plaquetària, pot induir a la formació d'un hematoma que alteri la mecànica de la matriu provisional. Posteriorment, les cèl·lules inflamàtores migren a la superfície de la ferida i un flux de leucòcits i proteïnes plasmàtiques entren en joc. La resposta inflamatòria tardana pot resultar en una contaminació o infecció de la ferida amb un retràs en la progressió a la fase proliferativa i una conseqüent activació deficient dels fibroblasts.

- Fase de proliferació i reparació tissular: formació de cicatriu amb augment de fibroblasts i dipòsit de matriu extracel·lular. És on té lloc la síntesis de col·lagen tipus III. Una resposta inadequada en aquesta fase, impedeix la síntesis provisional d'una matriu extracel·lular.
- Fase de remodelació: fase on té lloc la maduració de la cicatriu i la organització de les fibres de col·lagen amb la conversió de col·lagen tipus III a tipus I, el qual proporciona major força i tensió al teixit.

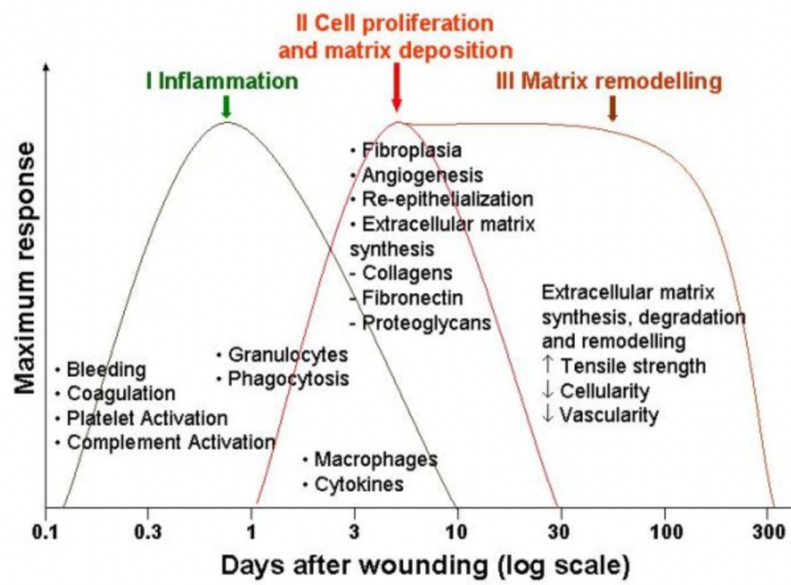


Figura 14. Fases de la reparació tissular aguda [85].

Qualsevol alteració dels processos de cicatrització a nivell fascial, comportarà un risc augmentat d'aparició d'hèrnia incisional. A més, hi ha una sèrie de factors de risc, tan relacionats amb el propi pacient com amb la cirurgia que també es troben directament implicats en l'aparició d'hèrnia incisional. La figura 15 resumeix tan els factors biològics com els factors de risc individuals que poden contribuir a l'aparició d'un defecte de paret.

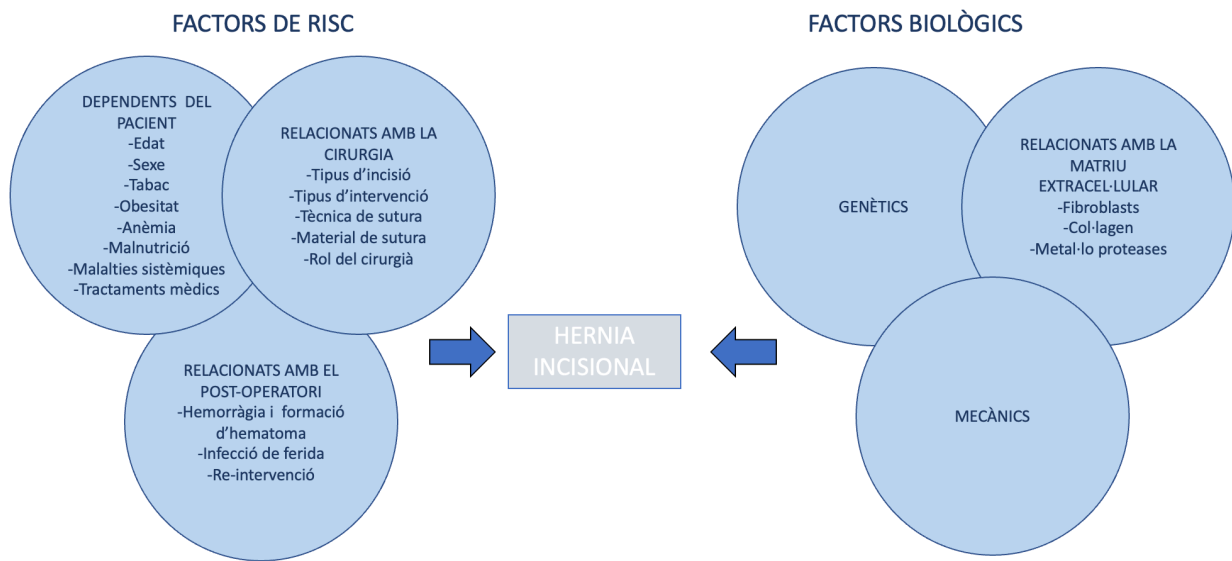


Figura 15. Factors de risc implicats en l'aparició d'hèrnia incisional.

1.2.5.1 Factors genètics

L'estudi de *Calaluce et al.* [86] mitjançant l'anàlisi del genoma, ha identificat diferents patrons d'expressió gènica en pacients amb hèrnia incisional recurrent respecte població control, que podrien arribar a actuar com a marcadors subrogats per a estratificar pacients en grups de risc previ a cirurgia. Entre els diferents gens analitzats, s'ha trobat diferències en l'expressió de gens involucrats amb la síntesis de col·lagen (PCOLCE2, CTHRC1, COL1A1, COL3A1, COL4A1, COL5A1, CPL5A2, COL6A3) i amb aquells associats amb síndrome d'Ehlers-Danlos i Marfan, com FBN1. Aquest estudi a més, és el primer que reporta l'associació entre la disminució en l'expressió del gen GREM1 i l'aparició d'hèrnia incisional. El gen GREM1 és un regulador important en el desenvolupament de les extremitats que intervé en el procés d'organogènesis així com de diferenciació de teixits. S'ha suggerit també que pot estar involucrat en la proliferació de cèl·lules mesangials. S'ha objectivat que en la pell de pacients amb hèrnia incisional recurrent, el gen GREM1 té una expressió disminuïda en un 50% respecte als pacients control [86].

1.2.5.2 Factors relacionats amb la matriu extracel·lular tissular

Els mecanismes de reparació i regeneració tissular són fonamentals per a una cicatrització correcta:

Fibroblasts

Els fibroblasts representen la major font de síntesis i renovació de col·lagen; migren a la ferida als 2 dies i són les cèl·lules predominants en el teixit de granulació al voltant del dia 4. Defectes en la funció dels fibroblasts es tradueixen en alteracions de les fibres de

col·lagen. Una de les hipòtesis que s'han postulat és que l'absència d'un procés de cicatrització correcte en els primers dies post-laparotomia, indueix a una selecció anormal de fibroblasts, amb la conseqüent expressió anòmala de col·lagen [84].

Col·lagen

És la proteïna estructural fonamental de la fàscia de l'abdomen. Es sap que el col·lagen tipus I proporciona força i tensió al teixit connectiu, mentre que el col·lagen tipus III, que es sol trobar en les ferides recents, és més immadur i dèbil. S'ha demostrat que en pacients afectes d'hèrnia, existeix una disminució de la *ratio* de col·lagen I/III, a expenses d'un increment en la síntesis de col·lagen tipus III [87].

Metal·lo proteases

Les metal·loproteïnes són enzims reguladors dels components de la matriu extracel·lular que tenen un paper important en el procés de cicatrització. S'ha demostrat una disminució de l'activitat de la metal·lo proteasa MP-1 en pacients amb hèrnia incisional i hèrnia incisional recidivant, que podria ser responsable del des balanç en la producció de col·lagen I/III [87].

1.2.5.3 Factors mecànics

Se sap que en el post-operatori existeixen canvis de pressió a nivell intra-abdominal (despertar anestèsic, vòmits, tos...) que poden tenir una repercussió en la unitat funcional dinàmica que representa la paret abdominal.

La figura 16 mostra l'evolució en la resistència mecànica del procés de cicatrització de ferida quirúrgica. És habitualment en els primers 30 dies del post-operatori on poden aparèixer disrupcions a nivell de la fàscia i concretament, les dues primeres setmanes constitueixen el període de més risc, ja que en aquest temps la única resistència a la pressió és la sutura utilitzada. Un error en la sutura o en el procés de cicatrització pot donar lloc a una evisceració. Posteriorment, poden aparèixer defectes de paret inadvertits que amb el temps donen lloc a eventracions, fet que explicaria que moltes hèrnies incisionals es diagnostiquen al cap d'un any de la laparotomia en ferides aparentment ben cicatritzades [88].

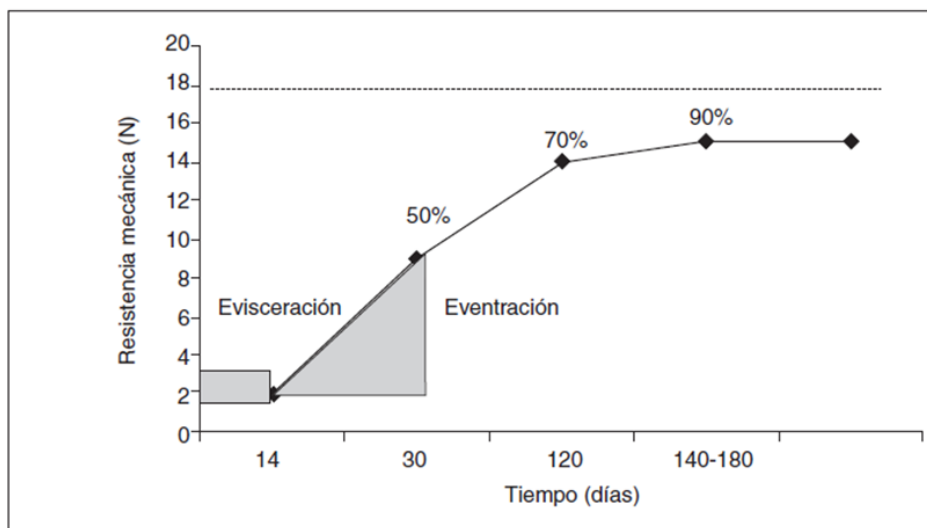


Figura 16. Guany de resistència mecànica en el procés de cicatriçació d'una laparotomia [88].

1.2.5.4 Factors de risc dependents del pacient

Edat

Diversos estudis han demostrat que l'edat >65-70 anys representa un factor de risc pel desenvolupament d'hèrnia incisional [89–91].

La incidència més elevada és probablement degut a varis factors [92,93]:

- Comorbiditats associades i *American Society of Anesthesiologists* (ASA) score més elevat.
- Disminució en la síntesis de col·lagen.
- Major debilitat de la paret abdominal: disminució del gruix dels músculs rectes abdominals i augment de l'amplada de la línia alba en >45 anys.

Sexe

El sexe masculí s'ha descrit també com a factor de risc per a hèrnia incisional en algunes publicacions [89,94]. S'ha demostrat que els dipòsits de col·lagen després d'una cirurgia disminueixen significativament amb l'edat en el cas dels homes, mentre que es mantenen invariables en el cas de les dones [95].

No obstant, existeixen discrepàncies en la literatura pel que fa al sexe com a factor de risc per a hèrnia incisional. Aquestes diferències s'atribueixen probablement a una anàlisi en diferents poblacions, amb variacions en índex de massa corporal, estil de vida i genètica en les vies de reparació de cicatrius i metabolisme del col·lagen [90,96].

Tabac

Els fumadors tenen un risc d'hèrnia incisional 4 vegades superior als no fumadors [89]. Entre els mecanismes patològics que poden explicar aquest augment de risc, s'han identificat:

- Hipòxia tissular perifèrica secundària a l'hàbit tabàquic, que al mateix temps comporta un augment del risc d'infecció de cicatriu i dehiscència a través de la reducció dels mecanismes oxidatius dels neutròfils.
- Disminució dels dipòsits de col·lagen en fumadors.
- Augment de la degradació del teixit connectiu per un augment de l'activitat de proteases.
- Tos crònica en pacients fumadors: la línia alba rep fibres procedents de la porció esternocostal del diafragma, pel que la tos crònica pot produir distensions severes de la aponeurosi afavorint l'aparició d'hèrnia incisional.

Obesitat

La obesitat és un factor de risc independent per a la formació d'hèrnia incisional que pot arribar al 39% en alguns casos [97], alhora que es relaciona també amb un augment de les recurrències després de cirurgia correctora [90,91,97,98].

Els mecanismes que expliquen la relació de la obesitat amb l'increment de la incidència dels defectes de paret abdominal són múltiples:

- Crea un estat inflamatori crònic que al mateix temps es relaciona amb múltiples comorbiditats (diabetis mellitus tipus 2, hipertensió, malaltia coronària...) que poden interferir en la correcta cicatrització dels teixits a través de mecanismes d'hipoperfusió i alteració de la migració cel·lular [99,100].
- Augmenta la pressió intra-abdominal: aquesta dificulta la reducció del contingut de la hèrnia, fet que podria explicar la major taxa d'hèrnies encarcerades a mesura que augmenta l'índex de massa corporal i una expansió del defecte herniari per una major debilitat dels teixits [98].
- Augmenta el risc d'infecció de ferida quirúrgica: el mecanisme pel qual la obesitat augmenta el risc d'infecció del lloc quirúrgic sembla multifactorial. S'ha objectivat que el teixit subcutani dels pacients amb obesitat, rep un menor subministrament d'oxigen i alhora aquests pacients, requereixen d'una major fracció d'oxigen inspirada per aconseguir la mateixa pressió arterial d'oxigen que pacients amb normo-pes. La hipòxia a nivell de la cicatriu dificulta la cicatrització de la ferida, predisposant a un augment d'infeccions de lloc quirúrgic [101].
- Disminueix la concentració d'antibiòtics profilàctics que arriba als teixits: els antibiòtics presenten una farmacocinètica diferent en aquest tipus de pacients, ja que tan els components hidròfobs com hidrofílics presenten un volum de distribució superior, requerint dosis superiors per tal d'aconseguir la mateixa concentració plasmàtica que en pacients no obesos. D'altra banda, l'aclariment hepàtic també pot veure's incrementat en pacients obesos [101].

Anèmia

L'anèmia <10g/dL i les pèrdues hemàtiques intra-quirúrgiques >1000mL s'associen a una disminució de l'oxigenació a nivell de la ferida, fet que s'ha relacionat amb un increment en la incidència d'hèrnia incisional [94,102]. La transfusió de sang al·logènica alhora, s'ha relacionat amb un augment de la infecció del lloc quirúrgic, cicatrització deficient i conseqüents defectes de paret abdominal. El mecanisme proposat és un efecte immunomodulador de la pròpia transfusió al·logènica que implicaria canvis a nivell cel·lular alterant la funció dels macròfags i altres cèl·lules implicades en la reparació de ferides quirúrgiques [58,103].

Malnutrició

S'estima que entre un 40-80% dels pacients oncològics estan malnodrits, ja sigui per la biologia de la pròpia malaltia, intervencions quirúrgiques, tractament sistèmics o factors psicològics. Un marcador de malnutrició és la hipoalbuminèmia, definida com una albúmina sèrica <3.5g/dL. La hipoalbuminèmia es considera un fort predictor de complicacions post-operatòries, com infeccions i dehiscències de ferida quirúrgica.

En les ferides quirúrgiques, la reparació és estimulada per citokines pro-inflamatòries i per l'expressió de factors de creixement que al mateix temps, indueixen un augment en la permeabilitat capil·lar i en el procés d'angiogènesis, afavorint el pas d'albúmina i fibrinogen a l'àrea afectada. A part del propi efecte de l'albúmina sobre la cicatrització de ferides, la dificultat en la biosíntesis de proteïnes i altres factors necessaris per a la reparació de ferides que poden tenir els pacients amb hipoalbuminèmia, explicaria la relació amb les alteracions de la cicatrització i/o aparició de posteriors defectes de paret [104,105].

Malalties sistèmiques

Existeixen diferents condicionants crònics que poden incrementar el risc de defectes de paret abdominal entre els quals destacarien:

- Malaltia pulmonar obstructiva crònica: tot i que el mecanisme no és del tot conegut, sembla que la hipòxia tissular secundària a la malaltia confereix un augment de risc de dehiscència de cicatriu i hèrnia incisional. La malaltia pulmonar obstructiva crònica ha estat descrita com a un factor de risc independent per a infecció de ferida i prolongació d'estada hospitalària. A més, la tos crònica associada a la malaltia pulmonar obstructiva, és un factor d'augment de pressió intra-abdominal, relacionat també amb un increment dels defectes de paret abdominal [58,90,106,107].
- Diabetis mellitus tipus 2: a través de diversos mecanismes fisiopatològics secundaris a hiperglucèmia, inflamació crònica, macro i micro-angiopatia diabètica, hipòxia i neuropatia de tipus sensorial, la DM s'ha relacionat amb una cicatrització anòmla de ferides. A més, pot alterar també la resposta immune,

disminuint així la resistència a la infecció. Hi ha estudis que han demostrat que glicèmies per-operatòries >200mg/dL en pacients diabètics es comportaven com a factor de risc independent per a infecció de ferida quirúrgica [108]. La combinació d'aquests mecanismes patològics explica que s'hagi considerat un factor de risc important per a l'aparició d'hèrnia incisional [58,90,107,109].

- Insuficiència renal crònica: alguns estudis afirmen que la urèmia secundària a un deteriorament de la funció renal pot alterar la proliferació de fibroblasts a través de mecanismes com la micro-inflamació, l'estrès oxidatiu i la acidosis. Alguns d'aquests mecanismes es poden trobar ja alterats en estadis més precoços d'insuficiència renal [96].
- Hepatopatia: en pacients amb cirrosi hepàtica, la incidència d'hèrnies abdominals és superior a la població general, arribant a ser del 20-40% en presència d'ascites.

Probablement aquest fet sigui conseqüència d'un cúmul de característiques que presenten aquests pacients com [110]:

- Augment de la pressió intra-abdominal secundària a l'ascites.
- Debilitat de les fàscies i musculatura de la paret abdominal secundària a la deficiència nutricional i hipoalbuminèmia.

L'ascites al mateix temps, ha estat associada amb un increment del risc d'infecció de ferida quirúrgica [109].

- Malalties del teixit connectiu: degut a una alteració en la síntesis i degradació del col·lagen, aquells pacients afectes de síndrome d'Ehlers-Danlos, osteogènesis imperfecta o síndrome de Marfan tenen una predisposició augmentada a la formació d'hèrnies [86].
- Aneurismes: diferents estudis han correlacionat l'alta incidència d'aneurisma d'aorta i hèrnia incisional, probablement com a expressió d'una alteració en els components de la matriu extracel·lular [88,111,112]. S'han descrit alteracions en l'activitat de metal·lo proteases en pacients afectes d'aneurisma d'aorta abdominal, com la sobre-expressió de MMP-2 i MMP-9 [113].

Tractaments mèdics

Els tractaments mèdics que s'exposen a continuació han demostrat augmentar el risc de defectes de paret abdominal a través de diferents mecanismes.

Per una banda, els anticoagulants a l'eleva el risc d'hematoma i d'infecció en el post-operatori, han estat descrits com a fàrmacs que poden augmentar el risc d'hèrnia incisional [58]. Els corticoesteroides, per altre banda, son capaços de disminuir la resposta inflamatòria necessària en els processos de cicatrització de ferides [58,90]. La incidència de dehiscència de ferida en pacients sotmesos a cirurgia abdominal sota

tractament amb esteroides de forma concurrent ,varia entre el 0,35-3,5% i sembla que retardar l'administració de corticoides almenys després de la fase inflamatòria del procés de cicatrització, podria minimitzar aquest impacte [105,114].

Finalment, com s'ha comentat prèviament, tot i que els agents quimioteràpics actuen principalment sobre cèl·lules en ràpida divisió, qualsevol teixit pot veure's afectat per aquests tractaments. Així, els fibroblasts i els macròfags involucrats en processos de cicatrització de ferides són igual de susceptibles que les cèl·lules cancerígenes a l'acció dels quimioteràpics/fàrmacs antineoplàstics . Pel que fa als quimioteràpics habitualment utilitzats en pacients amb carcinoma d'ovari, el Cisplatí ha demostrat en varis estudis animals tenir un impacte en el procés de cicatrització de ferides ja que és capaç d'alterar la proliferació de fibroblasts, redueix la proliferació de teixit connectiu i inhibeix la neovascularització [105]. Pel que fa al Carboplatí, estudis en model animal han evidenciat que l'administració intraperitoneal de Carboplatí redueix significativament la força i resistència mecànica de la ferida, evidenciant des del punt de vista histològic una alteració en el procés de cicatrització de ferides. A més, contribueix significativament a la formació d'adherències [115].

Per la seva banda, els taxans actuen inhibint la funció del microtúbul, que resulta essencial per a la divisió cel·lular, pel que interfereixen amb el procés de mitosis cel·lular. En aquesta línia, hi ha estudis que han demostrat que el Paclitaxel inhibeix la proliferació i l'habilitat funcional de les cèl·lules mare específiques de teixits locals, crítiques per a processos de cicatrització de ferides [116].

1.2.5.5 Factors de risc relacionats amb la cirurgia

Tipus d'incisió

El tipus d'incisió determina l'accessibilitat a la cavitat abdominal, el temps quirúrgic, i les complicacions post-operatòries relacionades amb la via d'abordatge. Aquests trets influeixen directament al propi pacient i també determinen el seu retorn a un estat funcional basal. Des del punt de vista econòmic, la via d'abordatge està relacionada amb el temps quirúrgic, el temps d'estada hospitalari i amb costos indirectes per a la societat.

En cirurgia abdominal, generalment el tipus d'incisió depèn principalment de la finalitat de la cirurgia, condicions del pacient i també, del criteri del cirurgià. Generalment, les incisions a línia mitja s'utilitzen quan el cirurgià precisa un bon accés a la cavitat abdominal. Si bé se sap que cap cirurgia està exempta d'una complicació com és la hèrnia incisional, la laparotomia mitja s'associa a taxes més elevades de defectes de paret. S'ha descrit fins a un risc d'hèrnia incisional 14 vegades superior després de laparotomia mitja en comparació a laparoscòpia [117].

Diferents estudis han demostrat també un augment del risc d'hèrnia abdominal amb incisions a línia mitja respecte a aquelles fora de la línia mitja (Figura 17), de fet les

incisions transverses tenen menys probabilitat de desenvolupar hèrnia incisional que les incisions a línia mitja (OR 0.3 CI95%[0.14-0.62]) [90,118].

Analysis 6.2. Comparison 6 Incisional hernia, Outcome 2 Incisional hernia rate (studies with >1 year follow up).

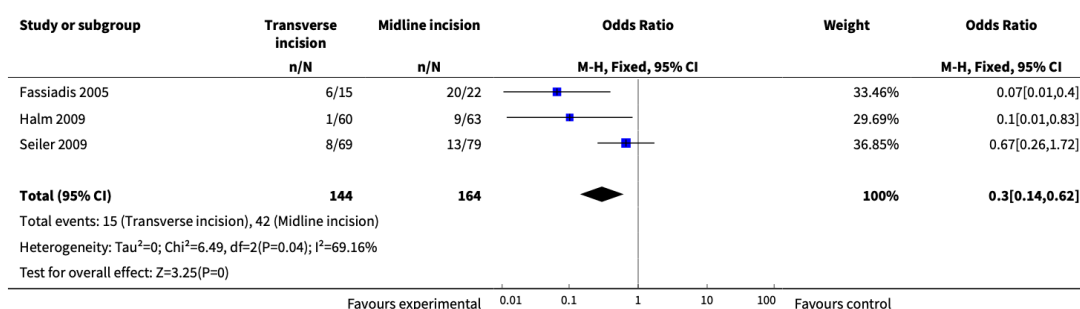


Figura 17. Comparació d'incidència d'hèrnia incisional en incisions transverses i a línia mitja [118].

Fisiopatologia

L'elevada incidència d'hèrnia incisional en laparotomies mitges es pot atribuir a les propietats i a la biomecànica de la línia alba. Segons estudis biomecànics [119], la línia mitja ofereix una resistència menor a la tracció aplicada al llarg d'un eix transversal, observació que es podria explicar a través de la llei de *Laplace*, representada a la figura 18. Si es contempla la cavitat abdominal com a un cilindre, els vectors de distribució seguirien un eix transversal repartint la força sobre les parets del cilindre i tractant de separar les seves vores medials (línia alba).

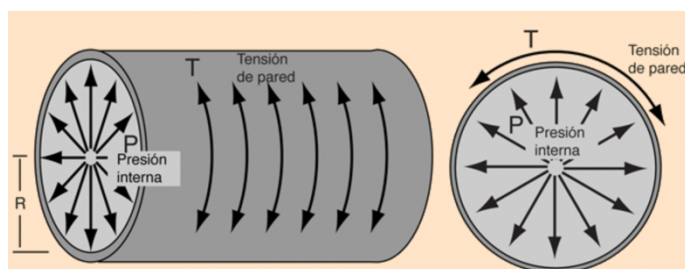


Figura 18. Llei de *Laplace*: com major és el radi del vas, major és la tensió de la paret per a suportar una determinada pressió interna.

Aquest fet juntament amb la pressió intra-abdominal i les forces dels músculs antero-laterals de la paret de l'abdomen poden explicar la debilitat en la línia mitja i per tan, l'elevada incidència de defectes de paret objectivats.

Tipus d'intervenció

El tipus de cirurgia també condiciona el risc de complicacions com l'aparició de defectes de paret. Tal és així, que les cirurgies urgents presenten una incidència de complicacions de ferida quirúrgica i de defectes de paret abdominal superiors a la cirurgia electiva

[120,121]. Entre les cirurgies urgents, les cirurgies per peritonitis suposen un risc incrementat d'infeccions de paret abdominal i deficient cicatrització de la ferida secundària a una resposta inflamatòria sistèmica, fet que provoca una susceptibilitat a desenvolupar hèrnia incisional. Segons alguns autors, en aquestes circumstàncies, la incidència d'hèrnia pot arribar fins al 54,3% [122].

Rol del cirurgià

L'experiència del cirurgià és un factor a tenir en compte de cara a possibles complicacions relacionades amb el tancament de la paret abdominal. Hi ha evidència publicada que les complicacions de ferida i defectes de paret abdominal són superiors en mans de cirurgians no especialitzats en Cirurgia de Paret Abdominal respecte a aquells cirurgians subespecialistes en Cirurgia de Paret Abdominal, així com també ho és, el percentatge de recidives en cirurgies correctores d'hèrnia incisional (28.9% vs. 12%) [123,124].

Tècnica de sutura

La tècnica de sutura va encaminada a afrontar els teixits separats per a compensar les diferents forces i així garantir l'adequada oxigenació dels teixits, que permeti una correcta cicatrització.

Ja a l'any 4000a.C es mencionava l'ús de sutures per a aproximar els marges de les ferides, si bé aquestes tècniques han anat variant al llarg dels anys coincidint amb un millor coneixement de la fisiologia de la cicatrització i amb un avanç dels materials quirúrgics.

Al mateix temps, la tècnica ideal de sutura i el material utilitzat pel tancament de la paret abdominal ha constituït un ampli tema de debat entre la comunitat mèdica, demostrant falta de consens al llarg dels anys [125]. L'estudi metanàlisi INLINE de *Diener* [67] recull l'anàlisi de 5 revisions sistemàtiques existents fins l'any 2010 que avaluen l'ús de sutura continua respecte interrompuda i l'ús de sutures d'absorció ràpida, lentes i no-reabsorbibles pel que fa l'aparició d'hèrnia incisional, mostrant disparitat entre els diferents estudis inclosos (Taula 7). El grup de *Diener* conclou que en cirurgia electiva, la probabilitat d'hèrnia incisional és menor si s'utilitza una sutura continua d'absorció lenta.

	Laparotomia mitja	Electiva vs. Urgència	Continua vs. Interrompuda	Absorbible vs. No absorbible	Seguiment	Resultats d'hèrnia incisional posterior a laparotomia mitja
Weiland (1998)	X	x	√	√	x	No diferències
Hodgson (2000)	X	x	x	√	X	No absorbible és superior a absorbible (OR:0.64;95% CI:0.48-0.86)
Rucinski (2007)	√	x	x	√	x	No absorbible és superior a absorbible (RR:0.52;95%CI: 0.36-0.74; P<0.0001)
Van't Riet (2002)	√	x	√	√	√ 12mesos	Continua no absorbible és superior a continua d'absorció ràpida (P=0.001) Continua d'absorció lenta és superior a continua d'absorció ràpida (P<0.009)
Gupta (2008)	x	x	√	x	x	

X=No reportat √=Indica analitzat. OR=Odds Ratio CI=Interval de Confiança RR=Risc relatiu

Taula 7. Resum de les revisions sistemàtiques existents fins l'any 2010 analitzant tipus de sutura i forma de tancament de laparotomia mitja. Adaptació de [67].

Els principals punts de controvèrsia pel que fa a la tècnica de sutura, han estat els següents:

Sutura continua vs. interrompuda

A partir dels resultats del metaanàlisi INLINE de *Diener* i de *Van't Riet* [67,126] que demostraven que la sutura continua presentava millors resultats que la interrompuda, les guies europees pel tancament de la paret abdominal publicades el 2015 i actualitzades el 2022 [66,127], van recollir la recomanació d'utilitzar la sutura continua pel tancament de paret abdominal en cirurgia electiva. Els millors resultats de les sutures continues s'atribueixen principalment a la distribució homogènia de la tensió al llarg de la ferida de laparotomia, al contrari que la sutura interrompuda, que tot i que no depèn

d'un sol nus quirúrgic, presenta una tensió heterogènia al estar formada per diferents nusos que pot induir a fenòmens d'isquèmia i dehiscències de ferida [128].

Sutura en bloc vs. per plans

Diferents estudis han avaluat el tancament de les capes de l'abdomen en bloc respecte el tancament per plans, trobant-se resultats oposats. Alguns estudis avalen el tancament en bloc, afirmant que d'aquesta forma es disminueix la tensió a la línia mitja i hi ha menys taxes de dehiscències de cicatriu quirúrgica [129]. No obstant, les últimes evidències van a favor de l'ancoratge dels punts de sutura únicament a l'aponeurosi [130,131]. No hi ha cap base que recolzi el tancament del peritoneu per separat.

Longitud de sutura. Tècnica de Small Bites vs. Large Bites

L'any 1976 Jenkins va publicar una anàlisi teòric avaluant l'efecte de les forces intra-abdominals sobre les cicatrius quirúrgiques, amb una conseqüent aplicació pràctica sobre el tancament de la paret abdominal. Va definir dos conceptes bàsics dependents del cirurgià que condicionaven la força i resistència d'una cicatriu: l'interval entre punts i la longitud d'aquests. Aquests dos factors venien determinats per tres variables: quantitat de sutura utilitzada, longitud de ferida i numero de punts. La relació d'aquestes variables va ser expressada com a longitud de la sutura (SL) inserida en la longitud de la ferida (WL) : SL/WL . Jenkins va concloure que el risc de defectes de paret s'associava amb una relació $SL/WL \leq 2/1$ i que com més baixa era la relació, major era el risc de dehiscència de cicatriu quirúrgica [132].

Anys més tard, el 1993 Israelsson va definir la relació SL/WL com a un factor de risc independent pel desenvolupament d'hèrnia. Els seus resultats mostraven un risc d'hèrnia del 23,7% quan la relació SL/WL era <4 , mentre que disminuïa al 9% quan la relació era ≥ 4 [133]. Tal i com mostra la figura 19, una relació $SL/WL >4$ es pot aconseguir amb molts punts petits a una distància curta entre ells o bé incorporant més quantitat de teixit amb punts separats per més distància.

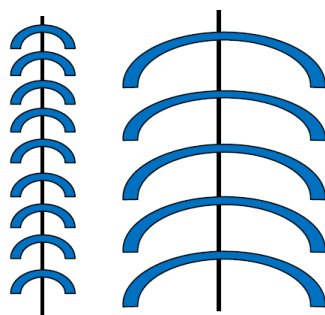


Figura 19. Relació longitud de sutura/longitud de ferida: esquerre)major nombre de punts petits situats a una distància curta, dreta)incorporació de més teixit amb punts separats a més distància [134].

Estudis inicials publicats per *Sanders* i *Högström* [135,136] apuntaven al fet que si els punts es situaven a una distància de 10mm de la vora de la ferida, oferien una major resistència a la dehiscència de la ferida, si bé no es va tenir en consideració en cap dels estudis mencionats la relació SL/WL. No va ser fins l'any 2009, on *Millbourn* va publicar un assaig clínic randomitzat per a estudiar l'efecte de la distància entre els punts de sutura respecte la vora de la ferida, tenint en compte la relació SL/WL. Es va descriure per primer cop la tècnica de punts petits (tècnica de *Small Bites*), on la fàscia es suturava en una sola capa, amb punts situats a uns 5-8mm respecte la vora de la ferida i a una distància de 5mm cada un d'ells, demostrant una disminució en la taxa d'hèrnia incisional (18% vs. 5,6%), en comparació amb els punts grans o *Large Bites*, que col·locaven els punts a 10mm de la vora de la ferida. La tècnica de punts grans es va relacionar també amb major risc d'infecció de ferida (10,2% vs. 5,2%) [137]. Aquesta tècnica, que suggeria canviar la pràctica clínica realitzada fins al moment ha estat corroborada a posteriori per diferents autors [138,139]. En aquesta línia, el 2015, *Deeremberg et al.* van publicar a la revista *The Lancet* un estudi multicèntric amb 560 pacients comparant la tècnica de punts petits (*Small Bites*) respecte punts grans (*Large Bites*) a un any de seguiment, conclouent que en el grup de punts petits, la incidència d'hèrnia era del 13%, mentre que en el grup de punts grans era del 21% [140].

Material de sutura

Els diferents materials de sutura es poden classificar segons el seu origen, absorció i acabat industrial (Taula 8).

ORIGEN	Natural	Seda, catgut
	Sintètic	Polièster, àcid poliglicòlic, poliglactina, poliglecaprona, polidioxanona, polipropilè, nylon, poli-4-hidroxibutirat.
ABSORCIÓ	No absorbible	Seda, nylon, polipropilè.
	Absorció lenta	Polidioxanona, poli-4-hidroxibutirat.
	Absorció ràpida	Àcid poliglicòlic, poliglecaprona, poliglactina.
ACABAT INDUSTRIAL	Monofilament	Nylon, polipropilè, polidioxanona, , poli-4-hidroxibutirat, polièster, àcid poliglicòlic, poliglecaprona.
	Multifilament	Seda, catgut, poliglactina.

Taula 8. Classificació dels materials de sutura segons origen, absorció i acabat industrial.

S'han publicat varis estudis avaluant els diferents tipus de sutura segons la seva absorció. La taula 9 mostra els resultats del metaanàlisi de *Van't Riet* [126], comentat anteriorment, on s'objectiva que la sutura d'absorció lenta és la més òptima per tal de disminuir la incidència d'hèrnia incisional sense augmentar el nombre de complicacions relacionades amb la sutura. Pel que fa a la sutura d'absorció ràpida, cal dir que s'ha

relacionat amb una major incidència de defectes de paret abdominal ja que aquestes sutures perden la seva tensió entre els 14 i 21 dies, que coincideix encara amb la fase de proliferació i reparació tissular del procés de cicatrització. Tot i que la sutura no reabsorbible presenta menor taxa d'hèrnies incisionals que la sutura d'absorció ràpida, s'ha vinculat en diferents estudis amb una incidència superior de complicacions en la ferida quirúrgica com dolor, i sinus [126,141,142].

Tipus de sutura	Número de pacients	Hèrnia incisional	Dehiscència de ferida	Infecció de ferida	Sinus	Dolor en la ferida
Continua d'absorció ràpida vs. no absorbible (Wissing, 1987)	379 vs. 372	60 vs. 31 (P=0.001)	6 vs. 8 (n.s)	34 vs. 27 (n.s)	4 vs. 23 (P<0.001)	25 vs. 50 (P=0.003)
Continua d'absorció lenta vs. no absorbible (Wissing,1987; Gys, 1989; Israelsson, 1994; Carlson, 1995; Krukowski 1987)	1330 vs. 1339	119 vs. 117 (n.s)	17 vs. 17 (n.s)	106 vs. 107 (n.s)	12 vs. 28 (P=0.02)	46 vs. 85 (P<0.005)
Continua d'absorció ràpida vs. d'absorció lenta (Wissing, 1987)	379 vs. 370	60 vs. 37 (P<0.009)	6 vs. 13 (n.s)	34 vs. 43 (n.s)	4 vs. 11 (n.s)	25 vs. 23 (n.s)

Taula 9. Anàlisi de diferents tipus de sutura en funció de la seva absorció pel tancament de laparotomies mitges. Adaptat de [126]. N.S=no significatiu

Resumint, el material de sutura ideal és aquell que:

- Presenta fermesa i facilitat de manipulació
- Presenta una elasticitat i flexibilitat idònies
- No resulta traumàtic pel teixit
- Reuneix condicions d'esterilitat
- Té el menor cost possible (eficiència)
- Presenta resultats constants i previsibles
- Presenta una resistència i força tensil elevada
- No es tòxic ni al·lèrgic
- Té un calibre petit
- Manté les propietats constants al llarg del temps

Així doncs, el material de sutura òptim per a tancar una laparotomia mitja és una sutura monofilament, continua i d'absorció lenta [67,126]. Aquest tipus de sutura ofereix una superfície llisa que llisca fàcilment al teixit, fet que fa que la tensió es reparteixi al llarg de tota la sutura continua, reduint així la possibilitat de necrosis tissular i minimitzant les complicacions relacionades amb la sutura.

Tècnica de tancament. Com s'ha de tancar una laparotomia mitja?

La taula 10 mostra les recomanacions sobre com tancar una laparotomia mitja per tal de minimitzar la taxa de complicacions relacionades amb la ferida quirúrgica, tenint en compte tots els factors anteriors.

Evidència sobre com tancar una laparotomia mitja per a minimitzar les complicacions relacionades amb la ferida quirúrgica
Ús de sutura monofilament d'absorció lenta o no-absorbible
Ús de sutura USP 2/0 sobre una agulla petita
Ús d'una tècnica de sutura continua i nus d'autoblocatge
Tancament de la ferida en una sola capa
Evitar tensió a nivell de la ferida
Ancoratge dels punts de sutura únicament a l'aponeurosi, entre 5-8mm respecte la vora de la ferida i a 5mm de distància entre ells.
Mesura de la longitud de la ferida i romanents de sutura pel càlcul del <i>ratio</i> SL/WL
Documentar el <i>ratio</i> SL/WL
No acceptar un <i>ratio</i> SL/WL<4

Taula 10. Recomanacions pel tancament d'incisions en línia mitja. Adaptat de [130].

1.2.5.6 Factors de risc relacionats amb el postoperatori

Complicacions de ferida: infecció i dehiscència.

Probablement el factor de risc més important per l'aparició de defectes de paret abdominal sigui la infecció de la ferida quirúrgica.

La presència de bacteris als teixits de la ferida comporta una alteració en la síntesis de col·lagen i alliberació d'enzims proteolítics que al seu temps, disminueixen la capacitat tensil dels teixits i de la sutura, afavorint així, la dehiscència de la ferida [121].

Els pacients amb infecció de ferida quirúrgica tenen el doble de risc de desenvolupar hèrnia incisional respecte aquells pacients sense infecció de ferida. A més, si la infecció és òrgan-cavitària, el risc es multiplica per 4 [143].

Si bé algunes publicacions avalen l'ús de sutures amb antisèptic [144], les guies europees de la EHS [66] no recomanen l'ús de sutures impregnades amb antibiòtic per

falta de dades i evidència sobre el seu paper en la reducció d'infeccions del lloc quirúrgic i hèrnia incisional.

També amb l'objectiu de disminuir el risc d'infecció, afavorir la cicatrització, disminuir l'edema i augmentar el teixit de granulació, s'ha utilitzat la teràpia de pressió negativa per a tancaments de ferida de difícil curació. La teràpia de pressió negativa convencional o VAC (*Vacuum Assisted Closure*) s'aconsegueix mitjançant la col·locació d'una escuma de poliuretà o alcohol polivinil sobre la cavitat de la ferida, i a sobre una làmina adhesiva que segella la ferida i un sistema de drenatge connectat a un màquina que aplica una pressió negativa continua o bé intermitent al lloc de la ferida (veure Figura 20). Existeixen també sistemes de teràpia de pressió negativa d'un sol ús i sense dispositiu de recollida, que funcionen amb piles, com el sistema PICO, que proporciona 80mmHg sobre la ferida. Es tracta d'un apòsit format per 4 capes: un adhesiu de silicona, una capa d'aire, una capa molt absorbent que manté allunyat l'exsudat del llit de la ferida i una capa semipermeable que actua com a barrera bacteriana i permet l'evaporació del 80% de l'exsudat (veure Figura 21). En un meta-anàlisi realitzat per la Organització Mundial de la Salut (OMS), on s'inclouen 20 estudis, es va objectivar una reducció en la incidència d'infecció del lloc quirúrgic amb l'aplicació de sistemes de teràpia de pressió negativa respecte a apòsits convencionals [145].

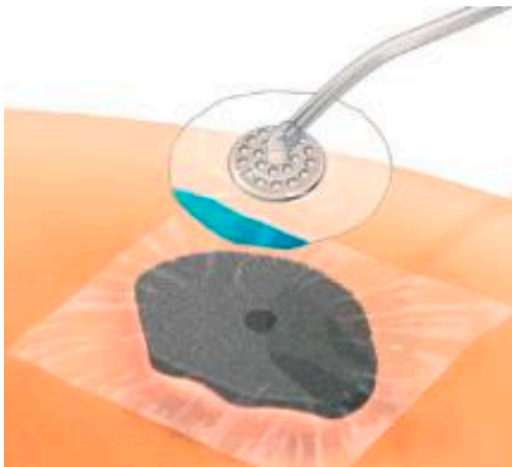


Figura 20: Teràpia de pressió negativa convencional tipus VAC

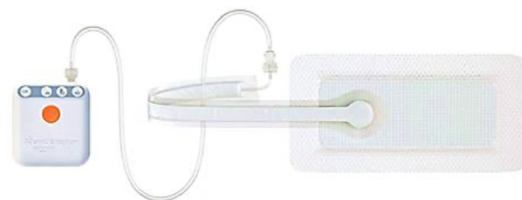


Figura 21: Teràpia de pressió negativa d'un sol ús tipus PICO

Re-intervenció

Una re-intervenció immediata s'ha relacionat també amb un augment del risc d'hèrnia incisional. D'entre els pacients sotmesos a laparotomia mitja que precisen una re-intervenció, s'han descrit incidències d'hèrnia de fins al 63% [146].

1.2.6 Malles profilàctiques d'hèrnia incisional en pacients de risc

Malgrat els múltiples esforços en identificar factors de risc modificables que evitin situacions d'hipòxia i infecció, i d'analitzar aspectes tècnics de la cirurgia com la tècnica i material de sutura o l'experiència del cirurgià, en els darrers anys, l'ús de biomaterials protèsics o malles, han demostrat eficàcia en la prevenció d'hèrnia incisional en pacients de risc després de cirurgia vascular per aneurismes [147], cirurgia bariàtrica [148] o cirurgia colorectal [149,150].

S'han descrit diferents tècniques quirúrgiques i de col·locació de malles segons els plans anatòmics. La figura 22 mostra un diagrama de les diferents posicions anatòmiques on es pot col·locar la malla seguint la nomenclatura internacional estandarditzada proposada per Parker et al. l'any 2019 [151].

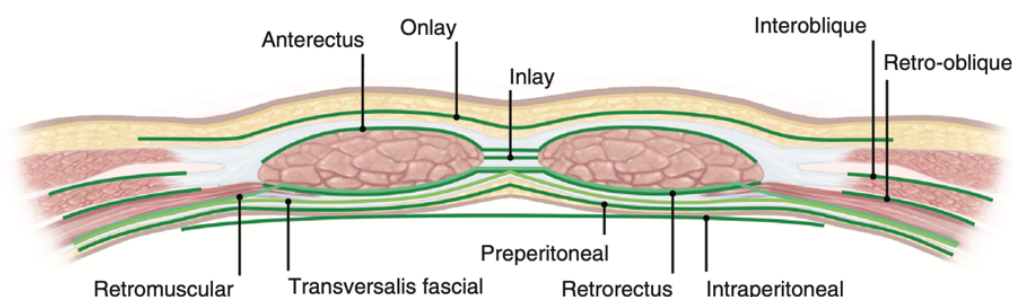


Figura 22. Diagrama dels plans anatòmics per a la col·locació de malla [151].

Cal notar també que existeixen diferents tipus de malles protèsiques, segons la seva composició i característiques inherents. La taula 11 mostra la classificació de les malles quirúrgiques segons porositat i adherència a l'hoste.

	Característiques	Material
Reticulars, macroporoses o tipus I	-Porus >75µm -No absorbibles, monofilament -Alta adherència a l'intestí: evitar contacte visceral	PP; PE
Laminars, microporoses o tipus II	-Porus 10-75µm -Menys adherències a l'intestí -No aconsellable en camps contaminats	ePTFE
Mixtes o tipus III	-Cara parietal: integració a la paret abdominal -Cara visceral: fenomen adherencial mínim -Disminució de la recurrència d'hèrnia	PP/PE+silicona/ePTFE
Orgàniques o tipus IV	-No tenen matriu ni porus -Òptima integració tissular	MDA;MIP; CDP; PB

PP=Polipropilè, PE=Polietàter, ePTFE=Politetrafluoretil expandit, MDA=Matriu dèrmica acel·lular, MIP=Mucosa intestinal porcina, CDP=Col·lagen dèrmic porcí, PB=Pericardi boví

Taula 11. Classificació de les malles quirúrgiques segons porositat i adherència a l'hoste [152].

Les malles també es poden classificar segons la densitat de les mateixes, que vindria a ser la quantitat final de material protèsic inclòs dins la cicatriu de cada malla. La taula 12 mostra la classificació dels diferents tipus de malla segons la seva densitat.

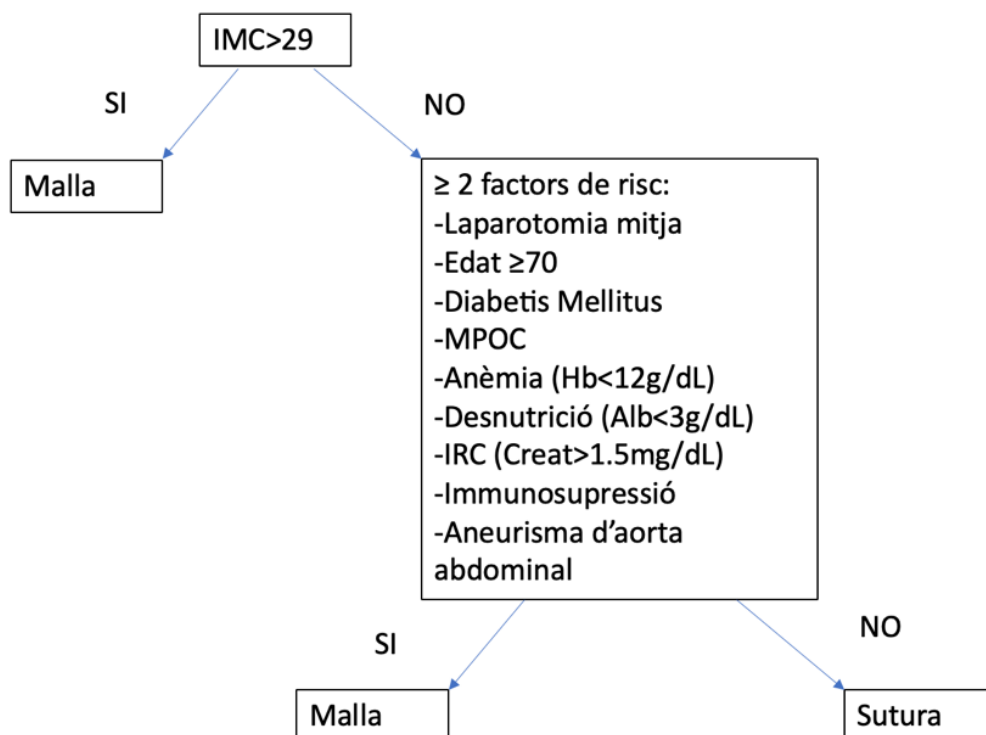
Densitat de la malla	Quantitat final de material protèsic	Material
Alta	-95-110g/m2	PP cristal·litzat
Mitja	-45-90g/m2	PP convencional
Baixa	-35-38g/m2 -Redueix la inflamació, menor integració a teixits circumdants	PGP, PP

PP=Polipropilè, PGP=Poliglecaprona25

Taula 12. Classificació de les malles quirúrgiques segons densitat [152].

No existeix evidència sobre quin és el millor tipus de malla, la posició òptima ni el mètode de fixació [66]. El que si ha quedat demostrat és la col·locació de la malla de manera profilàctica en pacients considerats de risc tals com cirurgia per aneurisma aòrtic [147], pacients obesos [148] i en ostomies [149]. No existeixen dades per a indicar la col·locació de malla de manera sistemàtica en altres tipus de cirurgia com la cirurgia ginecològica oncològica.

Degut a aquesta manca d'estandardització en indicació de la col·locació de malla profilàctica, des del Servei de Cirurgia General de l'hospital del Mar es va dissenyar i publicar un algoritme basat en factors de risc per tal d'ajudar al cirurgià a decidir quin tipus de pacient sotmès a laparotomia mitja per neoplàsia colorectal havia de rebre malla profilàctica [153], que ve representat a l'algoritme 1.



MPOC=Malaltia pulmonar obstructiva crònica. Hb=Hemoglobina. Alb=Albúmina. IRC=Insuficiència renal crònica. Creat=creatinina.

Algoritme 1. Algoritme de col·locació de malla profilàctica del “Programa Hospitalario de Actualización del Cierre de Pared Abdominal”-PHACA. Adaptat de [153].

Aquest algoritme es va proposar com a guia d’actuació per tots els serveis quirúrgics de l’hospital i alhora es van realitzar formacions específiques per a estandarditzar criteris i tècnica de tancament, d’acord amb les recomanacions de les guies europees de Tancament de Paret Abdominal [66]. Així doncs, a partir de juny de 2016, es va començar a aplicar aquest protocol a les pacients intervingudes per càncer ginecològic a la Unitat de Ginecologia Oncològica de l’Hospital del Mar. Al llarg d’aquesta tesis, ens referirem a aquest protocol amb l’acrònim de PHACA (*Programa Hospitalario de Actualización del Cierre de Pared Abdominal*).

2 HIPÒTESIS

El tractament estàndard del carcinoma d'ovari avançat es fonamenta en una cirurgia de citorreducció i quimioteràpia, si bé l'ordre s'estableix segons l'extensió i possibilitats de citorreducció de la malaltia i de l'estat de la pacient. L'objectiu de la citorreducció és la resecció completa de tota la malaltia macroscòpica, pel que la majoria de vegades, es requereix un abordatge laparotòmic que garanteixi la correcte exploració i accés a la cavitat abdominal [11].

L'abordatge per laparotomia mitja, els efectes del tractament sistèmic i comorbiditats o factors de risc inherents a la pròpia pacient i a la malaltia, fan que les dones amb càncer d'ovari estiguin sotmeses a un major risc de defectes de paret en forma d'hèrnia incisional.

Per a evitar complicacions relacionades amb l'hèrnia incisional s'han estudiat múltiples estratègies basades en la modificació de factors de risc del pacient, innovacions en el material de sutura i la tècnica quirúrgica (tècnica de *Small Bites*) així com l'ús de malles profilàctiques sintètiques en aquells pacients d'alt risc [66].

A dia d'avui, existeix una manca d'evidència de l'ús de malla profilàctica en pacients d'alt risc sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari i la tècnica de *Small Bites* no està estandarditzada entre ginecòlegs-oncòlegs.

La hipòtesis d'aquesta tesi planteja que l'ús de malla profilàctica en pacients amb càncer d'ovari i alt risc d'hèrnia incisional, juntament amb la utilització sistemàtica de la tècnica de *Small Bites* podria esdevenir el *gold standard* en el tancament de paret abdominal de pacients sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari.

3 OBJECTIUS

3.1 PRINCIPAL

- ANALITZAR l'impacte de l'ús de malla profilàctica en la incidència d'hèrnia incisional en pacients sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari.

3.2 SECUNDARIS

- AVALUAR la seguretat de l'ús de la malla en termes de complicacions quirúrgiques.
- DETERMINAR la seguretat de la col·locació profilàctica de la malla des del punt de vista oncològic, pel que fa a recidiva, localització de les mateixes i inici de tractament adjuvant.
- DEFINIR factors de risc d'aparició d'hèrnia incisional en les pacients amb càncer d'ovari sotmeses a cirurgia laparotòmica.
- CORRELACIONAR l'ús de la malla i la tècnica de tancament de la fàscia en la incidència d'hèrnia incisional.
- IDENTIFICAR les implicacions clíniques del diagnòstic d'hèrnia incisional en les pacients amb càncer d'ovari.
- ESTIMAR l'efecte del compliment del protocol PHACA en pacients sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari.

4 MATERIAL I MÈTODES

4.1 DISSENY DE L'ESTUDI

Es va dissenyar un estudi retrospectiu observacional de cohorts per a avaluar l'impacte de l'ús de la malla profilàctica en la incidència d'hèrnia incisional en pacients sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari.

L'estudi es va realitzar a l'Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, de Barcelona. Totes les pacients incloses en la anàlisi van ser intervingudes en aquest centre. El període d'estudi va ser de gener de 2008 a març de 2021.

Abans del 2016, la decisió de col·locar malla profilàctica i la tècnica de sutura de la fàscia depenia del criteri del cirurgià. A partir de juny de 2016, la Unitat de Ginecologia Oncològica va començar a seguir les recomanacions de les guies de la EHS [66], on es recomanava l'ús de *Small Bites* pel tancament de la fàscia en totes les pacients, així com la col·locació de malla profilàctica en pacients d'alt risc. D'acord amb aquestes recomanacions i els resultats d'un treball anterior on es van determinar 2 grups de pacients d'alt risc [154]: pacients amb obesitat i pacients no obesos amb una combinació de factors de risc per hèrnia incisional, es va crear l'algoritme i el Protocol *PHACA*, que van ser seguits per la nostra unitat [153]. La taula 13 mostra els factors de risc que s'han considerat per a la col·locació de malla profilàctica a la nostra Unitat:

IMC>29	
*Laparotomia mitja	*Edat≥70
*Diabetis Mellitus	*Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica
*Anèmia (Hb<12g/dL)	*Desnutrició (Albúmina<3g/dL)
*Insuficiència Renal Crònica (Creatinina>1.5mg/dL)	*Ús d'immunosupressors
*Aneurisma d'aorta abdominal	

IMC=Índex de Massa Corporal. Hb=Hemoglobina.

Taula 13. Factors de risc per a valorar la col·locació de malla profilàctica: d'acord amb protocol *PHACA*, es col·loca malla a totes les pacients amb IMC>29 o bé amb ≥2 factors de risc (*). Adaptat de [153].

Les pacients incloses van ser identificades a través d'una base de dades institucional i es van registrar les variables recollides en la història clínica electrònica. Es van revisar consultes, informes d'intervenció quirúrgica, informes del servei d'Anatomia Patològica i Radiologia, curs clínic d'hospitalització, admissions i informes d'alta del servei de ginecologia, urgències i altres serveis quirúrgics.

Totes les pacients van tenir un seguiment clínic amb exploració física completa i seguiment radiològic amb proves d'imatge, majoritàriament mitjançant un TAC abdomino-pèlvic seguint les guies de seguiment del càncer d'ovari en cada moment.

Totes les imatges radiològiques es van revisar, independentment del primer informe emès, per tal d'identificar l'hèrnia incisional.

4.1.1 Població d'estudi

4.1.1.1 Criteris d'inclusió

Es van incloure totes les pacients majors de 18 anys sotmeses a laparotomia mitja en context de cirurgia primària, d'interval o rescat, per càncer d'ovari o tumor *borderline* d'ovari entre el període comprès d'estudi. No hi va haver restricció ni per nombre ni complexitat dels procediments associats a la cirurgia de base.

4.1.1.2 Criteris d'exclusió

Les pacients van quedar excloses de l'estudi en cas que:

- La incisió s'hagués realitzat fora de la línia mitja
- L'abordatge fos via laparoscòpica
- La pacient hagués tingut un seguiment inferior a 12 mesos
- La pacient hagués presentat un diagnòstic previ d'hèrnia incisional

4.1.2 Variables de l'estudi

La variable principal d'estudi va ser el diagnòstic d'hèrnia incisional, definida com a qualsevol defecte de paret abdominal, associat o no a una massa palpable, en l'àrea d'una cicatriu operatòria, objectivada durant l'exploració clínica/física de la pacient o bé mitjançant proves d'imatge [66].

Les variables secundàries van ser les complicacions derivades del tractament quirúrgic, segons la classificació de Clavien-Dindo, la qual permet classificar les complicacions post-quirúrgiques segons dades objectives, en funció dels recursos mèdics que s'han requerit per a tractar-les (Taula 14) [155]. Donat l'objectiu de la tesis, les complicacions de ferida quirúrgica, s'han considerat apart de les complicacions post-operatòries i s'han entès com:

- Seroma: entès com a una acumulació anormal de fluids serosos en una àrea del cos on s'ha produït un traumatisme o s'ha practicat una cirurgia
- Dehiscència de ferida: separació post-operatòria de la vores de la incisió [156].
- Infecció superficial de ferida quirúrgica: infecció que té lloc els primers 30 dies posteriors a la cirurgia i compromet únicament la pell i els teixits tou subcutanis a la incisió. Ha de reunir almenys una de les següents condicions: 1)Drenatge purulent, amb o sense confirmació microbiològica per a la incisió superficial. 2) Aïllament del microorganisme en un fluid o teixit. 3)Mínim un dels següents signes o símptomes d'infecció: dolor, inflamació, eritema, calor o que el cirurgià

hagi obert la ferida quirúrgica, excepte si el cultiu és negatiu. 4)Diagnòstic per part del cirurgià [157].

- Infecció profunda de ferida quirúrgica: infecció que té lloc en els 30 dies posteriors a la cirurgia i fins a un any en cas d'implant relacionat amb la cirurgia. La infecció involucra teixits tous profunds (fàscia i pla muscular). Ha de reunir almenys una de les següents condicions: 1)Drenatge purulent de la zona, sense que afecti infeccions d'òrgan i espai del lloc operatori. 2)Dehiscència de sutures profundes espontànies o deliberadament per part del cirurgià quan el pacient presenti almenys un signe o símptoma: febre, dolor localitzat, irritabilitat a la palpació, a menys que el cultiu sigui negatiu. 3)Abscés o evidència que la infecció afecti a la incisió profunda en l'examen directe, re-intervenció o per proves d'imatge. 4)Diagnòstic per part del cirurgià [157].
- Evisceració: protrusió del contingut intra-abdominal a través de la ferida quirúrgica.

GRAU	
I	Complicacions que requereixen fàrmacs habituals per via oral (analgèsia, antiemètics, antipirètics, diürètics, electrolits...)
II	Complicacions que requereixen fàrmacs per via endovenosa, transfusions o nutrició parenteral
III	Complicacions que requereixen intervenció quirúrgica, endoscòpica o radiològica
IIIa	Intervenció que no es realitza sota anestèsia general
IIIb	Intervenció sota anestèsia general
IV	Complicacions crítiques, que amenacen la vida
Iva	Disfunció d'un únic òrgan (inclosa la diàlisi)
Ivb	Disfunció multiorgànica
V	Mort

Taula 14. Classificació Clavien-Dindo de complicacions post-operatòries

La resta de variables analitzades durant l'estudi van incloure:

- Variables demogràfiques: edat, índex de massa corporal.
- Hàbits tòxics: consum tabàquic, alcohol.
- Comorbiditats: diabetis, factors de risc cardiovascular, història de malaltia pulmonar obstructiva crònica, aneurisma, malalties del teixit connectiu, cirurgies prèvies.
- Consum de fàrmacs: corticoesteroides, anticoagulants o immunosupressors.
- Variables relacionades amb el diagnòstic de neoplàsia: histologia, estadi, tipus de citorreducció (primària, interval o de rescat), tractament adjuvant, citorreducció òptima vs. subòptima.
- Variables pre-operatòries: hemoglobina, creatinina, albúmina, ASA score.

- Variables quirúrgiques: temps quirúrgic, necessitat de transfusió, resecció intestinal, col·locació de malla profilàctica, ús de tècnica de *Small Bites* (relació SL/WL 4/1) vs. *Large Bites*
- Control post-quirúrgic i seguiment: complicacions d'acord amb classificació Clavien-Dindo, control de ferida quirúrgica, aparició d'hèrnia incisional, recidiva, estat d'últim control, entès com a la última informació que es té recollida de la pacient i estada hospitalària.

En cas de diagnòstic d'hèrnia incisional es va recollir el moment en què aquesta va estar diagnosticada, la clínica i necessitat o no de cirurgia de reparació.

En els diagnòstics de recidiva de la neoplàsia, es va analitzar la seva localització i el moment de la recidiva.

4.1.3 Consideracions ètiques

L'estudi va estar aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital del Mar-CEICm Parc de Salut MAR amb expedient 2020-9928 i es va realitzar seguint en tot moment els principis ètics recollits en la Declaració de Helsinki, Fortaleza, Brazil, 2013 (Annex 1).

4.1.4 Declaració del conflicte d'interessos

L'autora d'aquestes tesis, així com els directors i professionals dels serveis assistencials del servei de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital del Mar que han participat en el disseny i realització d'aquest projecte, no presenten cap conflicte d'interès a declarar.

4.2 CARACTERÍSTIQUES DEL PROCEDIMENT

Totes les cirurgies es van realitzar a través de laparotomia mitja xifo-púbica i tan la incisió com el tancament de paret abdominal es van realitzar per adjunts ginecòlegs-oncòlegs o ginecòlegs en formació, sota supervisió directa.

El tancament de la fàscia es va realitzar segons:

- Tècnica de *Small Bites*: sutura continua amb punts petits, incloent 5mm de teixit a cada costat i deixant un espai de 5mm en cada una d'elles (Figura 23).

La sutura utilitzada va ser una sutura monofilament composta per Polidioxanona, absorbible de llarga duració de 2-0 i agulla de 26mm amb un perfil d'absorció d'entre 180-210 dies (Monoplus. B. Braun®, Melsungen. Germany).

- Tècnica de *Large Bites*: sutura continua amb punts grans, incloent 1cm de teixit a cada costat i deixant un espai de 1cm a cada una d'elles.

La sutura utilitzada va ser una sutura monofilament composta de Polidioxanona, absorbible, de llarga duració, de 2-0 i agulla de 48mm amb un perfil d'absorció d'entre 182-238 dies (PDS II. Ethicon®, Somerville, NJ, USA).

En els casos de col·locació de malla profilàctica, aquesta es va col·locar en el pla supra-aponeuròtic, després de dissecar l'espai subcutani 3cm a cada costat de la incisió (veure figura 24). Es va utilitzar una malla composta per monofilament de Fluorur de Polivinilidè (PVDF) amb una porositat efectiva del 61% (DynaMesh®-CICAT) que es va adaptar en cada cas a la longitud de la incisió. La malla es va fixar a la fàscia a través de 4 punts cardinals i d'una sutura continua en corona, amb monofilament de 2-0, no reabsorbible composta de Polipropilè i agulla circular (Prolene. Ethicon®, Somerville, NJ, USA). A tots els pacients que se'ls va col·locar malla, es va deixar un drenatge aspiratiu subcutani. Pel tancament de pell es van utilitzar grapes.

En tots els casos es va administrar profilaxis antibiòtica a totes les pacients en forma de amoxicil·lina-clavulànic seguint el protocol de la institució, així com profilaxis anti-trombòtica amb heparina de baix pes molecular junt amb mesures físiques (mitges compressives).

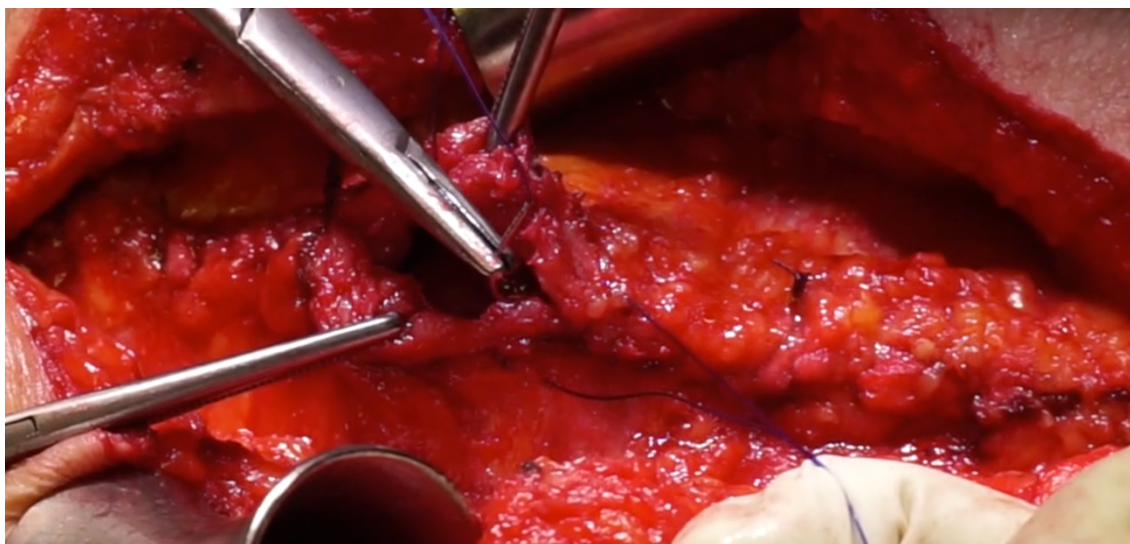


Figura 23. Tècnica de *Small Bites* amb sutura que inclou 5mm de teixit a cada costat amb una separació entre punts de 5mm.



Figura 24. Col·locació de malla profilàctica en posició supra-aponeuròtica amb sutura en corona de la mateixa a la fàscia per a una correcta fixació.

4.3 DEFINICIONS I GRUPS D'ESTUDI

El grup d'estudi va estar format per totes aquelles pacients a qui se'ls va col·locar malla profilàctica (M), mentre el grup control va estar format per aquelles pacients que no van rebre malla (NM). Al mateix temps, dins de cada grup, les pacients van estar subdividides segons la tècnica de sutura de la fàscia: *Small bites* (SB) o *Large bites* (LB), creant-se així els següents grups:

- MSB: malla i *Small Bites*
- MLB: malla i *Large Bites*
- NMSB: no malla i *Small Bites*
- NMLB: no malla i *Large Bites*

Per a la indicació o no de col·locació de malla es van fer servir els mateixos criteris del Protocol PHACA. Les pacients intervingudes per carcinoma d'ovari es van estratificar en alt o baix risc d'aparició d'hèrnia d'acord amb l'esmentat protocol (veure Algoritme 1 i Taula 13).

S'ha considerat un compliment excel·lent del protocol en la nostre cohort a aquelles pacients d'alt risc d'hèrnia del grup MSB i a aquelles de baix risc que s'han inclòs dins el grup NMSB.

El temps de seguiment fins a hèrnia ha estat des de la data de cirurgia fins a la data del diagnòstic d'hèrnia, la data d'últim control o la data de fi d'estudi.

4.4 ANÀLISI ESTADÍSTIC

Per a l'anàlisi de dades i anàlisi estadístic es va utilitzar el paquet estadístic *Statistical Package for the Social Sciences* s v. 18.0 (SPSS, Chicago, IL). Es va realitzar una anàlisi descriptiva de les característiques demogràfiques, peri-operatòries i quirúrgiques de les pacients. Per a variables quantitatives de distribució normal es va utilitzar la mitjana i desviació estàndard, mentre que per a variables categòriques es van utilitzar nombres absoluts i percentatges. Per a variables que no seguien una distribució normal, es va utilitzar la mediana i el Rang Interquartílic.

Per a l'anàlisi d'associació de variables qualitatives, es van crear taules de contingència i es va utilitzar el test de Chi-quadrat o Fisher segons oportú. Per a variables quantitatives es va utilitzar la prova de T-Student (test paramètric) o Mann-Whitney (test no paramètric per a comparar 2 grups).

Es van realitzar models de regressió logística multivariants mitjançant un mètode jeràrquic fins a assolir el millor model predictiu final, avaluant la bondat d'ajust a través del Test de Hosmer-Lemeshow per a la calibració i corbes ROC per tal de representar de forma gràfica la capacitat de discriminació del model multivariat de regressió logística.

Per a estudiar la probabilitat d'hèrnia entre grups d'estudi es va utilitzar una anàlisi de supervivència a través de l'estimador no-paramètric de Kaplan-Meier i l'aplicació del test Log-Rank. Amb l'objectiu d'estudiar la probabilitat en el temps de risc d'hèrnia ajustada per diferents variables, es va utilitzar el model de Cox de riscos proporcionals amb el Hazard-Ratio com a mesura de l'efecte.

La significació estadística es va considerar davant valors de $P < 0.05$. El codi de l'anàlisi estadístic està disponible i per tan, és reproduïble.

4.5 APLICABILITAT

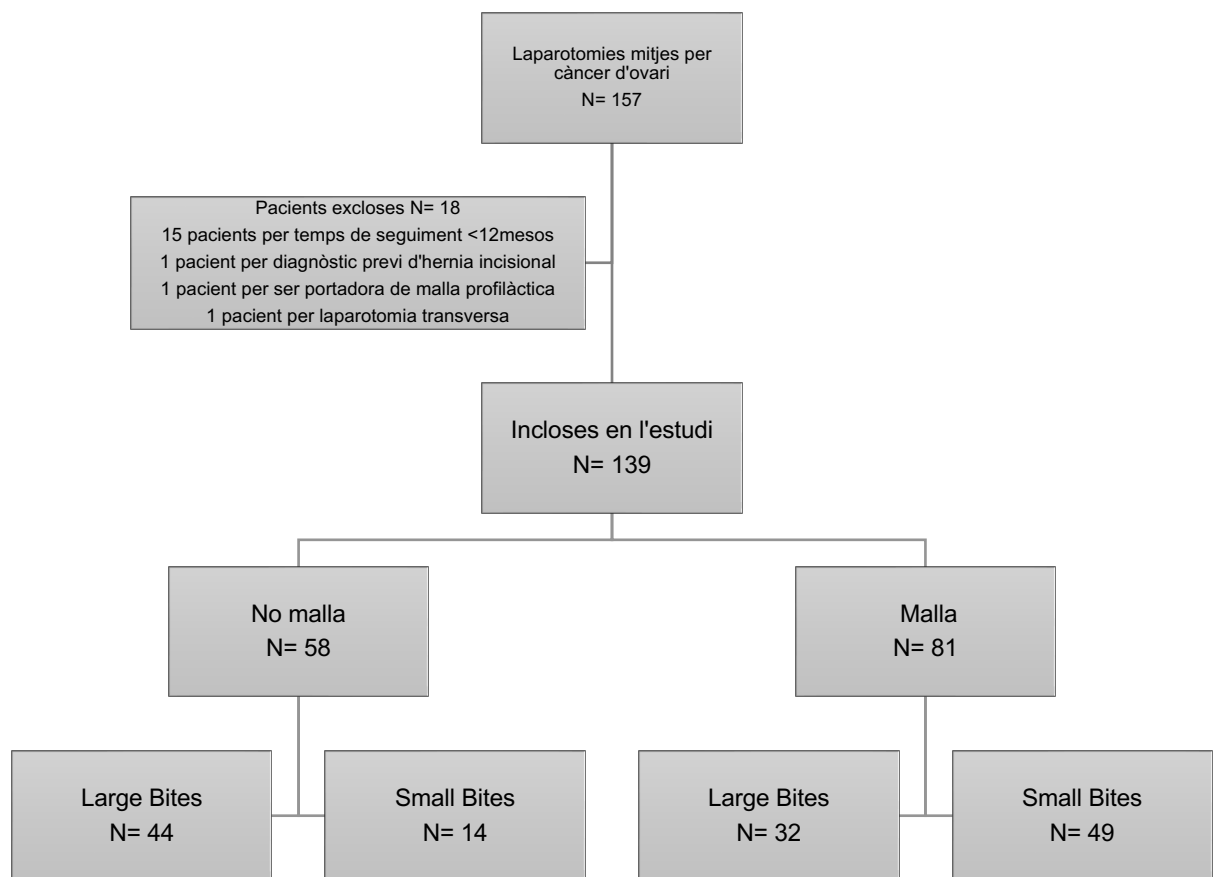
Si es confirma la hipòtesis de l'estudi, caldria identificar a totes les pacients d'alt risc d'hèrnia incisional sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari tributàries de col·locació de malla i estandarditzar la tècnica de la seva aplicació. A més, caldria realitzar un canvi definitiu del nostre estàndard de sutura i assolir una implementació total de la tècnica de *Small Bites*.

5 RESULTATS

5.1 POBLACIÓ D'ESTUDI

Un total de 157 pacients van ser sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari des del mes de gener de 2008 a març de 2021 a l'hospital del Mar. 139 pacients van complir els criteris d'inclusió i van entrar a formar part de l'estudi. De les pacients incloses, 81 d'elles se'ls havia col·locat malla profilàctica i a 58 pacients no. D'entre les pacients amb malla, a 49 d'elles s'havia utilitzat la tècnica de *Small Bites* pel tancament de la fàscia i a la resta, s'havia tancat d'acord amb la tècnica de *Large Bites*. Pel que fa al grup sense malla, a 14 pacients s'havia aplicat la tècnica de *Small Bites*, mentre que el *Large Bites* s'havia utilitzat en les 44 pacients restants.

El diagrama de flux de la població de l'estudi queda representat en l'algoritme 2.



Algoritme 2. Diagrama de flux de la població d'estudi inclosa

5.2 DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA

Les característiques demogràfiques i pre-operatòries de les 139 pacients incloses en l'estudi es recullen a la taula 15.

	Població total (N=139)	Malla (N= 81)	No Malla (N= 58)	P
Edat (anys). Mitjana(DE)	60,04 (13,97)	62,84(12,83)	56,13(14,66)	0,005
IMC (Kg/m ²) Mitjana(DE)	27,19(5,00)	28,08(5,49)	25,94(3,94)	0,01
Estadi FIGO. N(%)				
-I-II	42(30,2)	17(21)	25(43,1)	0,005
-III-IV	97(69,8)	64(79)	33(56,9)	
Histologia N(%)				
-Borderline	11(7,9)	1(1,2)	10(17,2)	<0,001
-Carcinoma serós d'alt grau	91(65,5)	64(79)	27(46,6)	
-Altres histologies	37(26,6)	16(19,8)	21(36,2)	
Tipus de cirurgia N(%)				
-Primària	71(51,1)	34(42)	37(63,8)	0,014
-Interval	50(36)	32(39,5)	18(31)	
-Rescat	18(12,9)	15(18,5)	3(5,2)	
Citorreducció N(%)				
-Òptima	135(97,1)	77(95,1)	58(100)	0,14
-Subòptima	4(2,9)	4(4,9)	0(0)	
Diabetes mellitus N(%)	17(12,2)	12(14,8)	5(8,6)	0,272
Alcohol N(%)	6(4,3)	2(2,5)	4(6,9)	0,235
Hàbit tabàquic N(%)	30(21,6)	10(12,3)	20(34,5)	0,002
Factors de risc cardiovascular N(%)	15(10,8)	10(12,3)	5(8,6)	0,485
Hipertensió N(%)	50(36)	34(42)	16(27,6)	0,081
Anticoagulació N(%)	10(7,2)	6(7,4)	4(7)	1
Us de corticoesteroides N(%)	1(0,7)	0(0)	1(1,7)	0,417
Quimioteràpia neoadjuvant N(%)	68(48,9)	47(58)	21(36,2)	0,011
Intervenció quirúrgica prèvia N(%)				
-No	26(18,7)	14(17,3)	12(20,7)	0,802
-Laparotomia mitja	16(11,5)	9(11,1)	7(12,1)	
-Laparoscòpia	65(46,8)	37(45,7)	28(48,3)	
-Altres laparotomies	32(23)	21(25,9)	11(19)	
Classificació ASA N(%)				
-I-II	92(66,2)	48(59,3)	44(75,9)	0,041
-III-IV	47(33,8)	33(40,7)	14(24,1)	
Albúmina pre-operatòria (g/dL). Mitjana(DE)	4,20(0,54)	4,27(0,48)	4,11(0,61)	0,115
Hemoglobina pre-operatòria (g/dL). Mitjana(DE)	11,88(1,66)	11,85(1,67)	11,92(1,64)	0,798
Creatinina pre-operatòria (mg/dL). Mitjana(DE)	0,78(0,29)	0,76(0,27)	0,82(0,30)	0,25

DE=Desviació Estàndard. IMC=Índex de Massa Corporal. FIGO=International Federation of Gynecology and Obstetrics. ASA=American Society of Anesthesiologists.

Taula 15. Característiques demogràfiques i pre-operatòries de la població d'estudi

Segons les dades de la taula 15, es pot observar que les dones a les que se'ls hi va col·locar malla, eren més grans (62,84 vs. 56,13 P=0,005), tenien major IMC (28,08 vs. 25,94 P=0,01) i habitualment presentaven un estadi més avançat de la malaltia (79% vs.

56,9% diagnòstics en estadi avançat $P=0,005$). Per aquest motiu també observem que les pacients portadores de malla havien estat més freqüentment sotmeses a cirurgies d'interval o rescat i per tan havien rebut més quimioteràpia neoadjuvant que les pacients no portadores de malla (58% vs. 36,2% $P=0,011$). Entre les pacients portadores de malla, l'hàbit tabàquic era menys freqüent (12,3 vs. 34,5 $P=0,002$) i les pacients presentaven un risc segons la classificació ASA major (III-IV) (40,7 vs. 24,1 $P=0,041$) respecte a aquelles pacients no portadores de malla.

Aquestes diferències entre el dos grups d'estudi es tindran en compte alhora de valorar la variable malla/no malla com a factor en els diferents models.

La taula 16 recull les característiques quirúrgiques de la població inclosa en l'estudi, on destaca que la col·locació de malla va allargar el temps quirúrgic 57 minuts (302,16 vs. 245,10 $P=0,001$). En aquesta línia, també cal tenir en compte que el 60,5% de les pacients portadores de malla se'ls havia realitzat la tècnica de *Small Bites* per a la sutura de fàscia, en comparació al 24,1% en les pacients no portadores de malla ($P<0,001$).

	Població total (N=139)	Malla (N= 81)	No Malla (N=58)	P
Transfusió N(%)	63(45,3)	42(51,9)	21(36,2)	0,068
Resecció intestinal N(%)	34(24,5)	22(27,2)	12(20,7)	0,381
Tècnica de sutura de fàscia N(%)				
- <i>Small Bites</i>	63(45,3)	49(60,5)	14(24,1)	<0,001
- <i>Large Bites</i>	76(54,7)	32(39,5)	44(75,9)	
Temps quirúrgic (min) Mitjana(DE)	278,35(105,48)	302,16(100,94)	245,10(103,46)	0,001
Estada hospitalària (dies) Mediana(RIQ)	7(5)	7(5)	8(5)	0,845

DE=Desviació Estàndard. RIQ=Rang Interquartílic

Taula 16. Característiques quirúrgiques de la població inclosa en l'estudi

5.3 ANÀLISI DE LES COMPLICACIONS OPERATÒRIES, POST-OPERATÒRIES I DE FERIDA QUIRÚRGICA SEGONS COL·LOCACIÓ DE MALLA PROFILÀCTICA

5.3.1 Anàlisi de les complicacions intra-operatòries

Les complicacions intra-operatòries de les pacients agrupades segons la col·locació de la malla es troben recollides a la taula 17.

Existeix un 33,1% de complicacions intra-operatòries dins la nostra cohort que es van distribuir homogèniament entre els dos grups d'estudi. La complicacions intra-operatòries més freqüents van ser les complicacions vasculars (15,1%), entenent-les com a qualsevol lesió de vas que va requerir de mesures addicionals per el control de l'hemostàsia per part del cirurgià, amb o sense compromís hemodinàmic.

	Població total (N=139)	Malla (N= 81)	No Malla (N= 58)	P
Absència de complicacions N (%)	93(66,9)	55(67,9)	38(65,5)	0,768
Presència de complicacions N (%)	46(33,1)	26(32,1)	20(34,5)	
-Lesió vascular N (%)	21(15,1)	11(13,6)	10(17,2)	
-Obertura de diafragma N (%)	7(5)	5(6,2)	2(3,4)	
-Xoc hipovolèmic N (%)	6(4,3)	6(7,4)	0(0)	
-Lesió intestinal N (%)	4(2,9)	0(0)	4(6,9)	
-Xoc distributiu N (%)	4(2,9)	2(2,5)	2(3,4)	
-Lesió bufeta urinària N (%)	3(2,2)	1(1,2)	2(3,4)	
-Xoc cardiogènic N (%)	1(0,7)	1(1,2)	0(0)	

Taula 17. Complicacions intra-operatòries

5.3.2 Anàlisi de les complicacions post-operatòries

5.3.2.1 Complicacions d'acord amb Classificació Clavien-Dindo

La taula 18 representa les complicacions post-operatòries de les dones del nostre estudi, d'acord amb la Classificació de Clavien-Dindo. Com es pot observar el 89% de les pacients van presentar complicacions lleus (grau I-II), sense observar diferències significatives respecte l'aparició de les mateixes en funció de la col·locació de malla o no.

	Població total (N=139)	Malla (N= 81)	No Malla (N= 58)	P
Absència de complicació N (%)	3(2,1)	2(2,5)	1(1,7)	0,373
I N(%)	59(42,4)	29(35,8)	30(51,7)	
II N (%)	65(46,8)	44(54,3)	21(36,2)	
IIIA N (%)	4(2,9)	2(2,5)	2(3,5)	
IIIB N (%)	3(2,2)	2(2,5)	1(1,7)	
IVA N (%)	5(3,6)	2(2,5)	3(5,2)	

Taula 18. Complicacions segons classificació Clavien-Dindo

5.3.2.2 Complicacions post-operatòries en el 1r mes

Un 19,4% de pacients incloses a l'estudi van presentar complicacions postoperatòries en el 1er mes, sense observar diferències estadísticament significatives entre els dos grups d'estudi. Les complicacions més freqüents van ser les infeccions abdominals, incloent peritonitis, abscess i qualsevol altre infecció intra-abdominal, i el diagnòstic d'ili paralític post-operatori (Taula 19).

	Població total (N=139)	Malla (N= 81)	No Malla (N= 58)	P
Absència de complicacions N (%)	112(80,6)	65(80,2)	47(81)	0,908
Presència de complicacions N (%)	27(19,4)	16(19,8)	11(19)	
-Infecció intra-abdominal N (%)	10(7,2)	5(6,2)	5(8,6)	
-Ili paralític N (%)	8(5,8)	5(6,2)	3(5,2)	
-Dolor persistent N (%)	3(2,2)	2(2,4)	1(1,7)	
-Infecció respiratòria N (%)	2(1,4)	1(1,2)	1(1,7)	
-Malnutrició N (%)	1(0,7)	0(0)	1(1,7)	
-Bacterièmia N (%)	1(0,7)	1(1,2)	0(0)	
-Xoc sèptic/Fallida multi orgànica N (%)	1(0,7)	1(1,2)	0(0)	
-Oclusió intestinal N (%)	1(0,7)	1(1,2)	0(0)	

Taula 19. Complicacions post-operatòries al 1r mes

5.3.3 Anàlisi de les complicacions de ferida quirúrgica

5.3.3.1 Anàlisi de complicacions de ferida quirúrgica segons la col·locació de malla

En la taula 20, s'ha analitzat la incidència de complicacions de ferida en la nostre cohort, estratificant segons si s'havia col·locat malla profilàctica o no. Entre les pacients portadores de malla, la incidència de complicacions de ferida quirúrgica va ser d'un 43,2% mentre que en pacients sense malla va ser d'un 19% (P=0,003). Cal destacar que de les 35 pacients portadores de malla a qui se'ls va complicar la ferida quirúrgica, en 12 casos (14,8%) va aparèixer una dehiscència de ferida. Dels 5 diagnòstics d'infecció de ferida profunda en pacients portadors de malla, en 2 d'ells es va requerir ús de teràpia VAC (*Vacuum Assisted Closure*) i en 1 cas es va requerir de tractament antibiòtic endovenós durant 14 dies per lo que va ser ingressat a càrrec de la Unitat d'hospitalització domiciliària del nostre centre. En referència a les evisceracions, observem que en el grup de malla no hi va haver cap cas, mentre que si que hi va haver 2 pacients amb aquest diagnòstic en el grup de no malla.

	Població total (N=139)	Malla (N= 81)	No Malla (N= 58)	P
Absència de complicació N(%)	93(66,9)	46(56,8)	47(81)	0,003
Presència de complicació N(%)	46(33,1)	35(43,2)	11(19)	
-Dehiscència N(%)	16(11,5)	12(14,8)	4(6,9)	1
-Seroma N(%)	15(10,8)	12(14,8)	3(5,2)	1
-Infecció de ferida quirúrgica N(%)	13(9,4)	11(13,6)	2(3,4)	0,473
Superficial N(%)	8(5,8)	6(7,4)	2(3,4)	
Profunda N(%)	5(3,6)	5(6,2)	0(0)	
-Evisceració N(%)	2(1,4)	0(0)	2(3,4)	0,054

Taula 20. Complicacions de ferida quirúrgica

5.3.3.2 Resultats de l'anàlisi univariant i multivariant dels factors de risc relacionats amb complicacions de ferida quirúrgica

Per analitzar els factors de risc per a l'aparició de complicacions de ferida quirúrgica, es va realitzar una anàlisi univariant. Tal i com mostra la taula 21, l'IMC major a 29, el fet de tenir altres laparotomies prèvies no realitzades en línia mitja, i la presència o no de malla són els tres factors que es van relacionar de forma estadísticament significativa amb complicacions de ferida quirúrgica dins la nostra cohort.

La Diabetis mellitus i la re-intervenció al primer mes, si bé no van assolir la significació estadística van mostrar un *Odds Ratio* de risc no despreciable.

	Odds Ratio (CI 95%)	P
Edat>70	0,565(0,241-1,325)	0,189
IMC>29	3,025(1,408-6,500)	0,005
Albumina<3	*	0,999
Hb<12	1,272(0,625-2,590)	0,507
Insuficiència renal Creat>1,5	0,682(0,069-6,744)	0,743
Estadi FIGO III-IV	1,349(0,613-2,969)	0,457
Carcinoma serós d'alt grau	1,317(0,618-2,807)	0,475
Diabetis mellitus	2,584(0,925-7,222)	0,070
Alcohol	0,391(0,044-3,449)	0,398
Hàbit tabàquic	1,014(0,430-2,390)	0,975
Factors de risc cardiovascular	1,012(0,325-3,155)	0,983
Hipertensió	1,407(0,679-2,915)	0,358
Anticoagulació	0,847(0,209-3,440)	0,817
Quimioteràpia neoadjuvant	0,822(0,405-1,670)	0,588
Altres laparotomies	2,567(1,140-5,777)	0,023
ASA≥III	1,231(0,587-2,580)	0,582
Resecció intestinal	0,439(0,175-1,102)	0,079
Transfusió	1,020(0,502-2,074)	0,956
Re-intervenció al primer mes	3,159(0,944-10,572)	0,062
No malla	0,308(0,140-0,678)	0,003
*No estimable per caselles buides		

CI=Interval de confiança. IMC=Índex de Massa Corporal. Hb=Hemoglobina. Creat=Creatinina. FIGO= International Federation of Gynecology and Obstetrics. ASA= American Society of Anesthesiologists

Taula 21: Factors de risc associats a complicacions de ferida quirúrgica

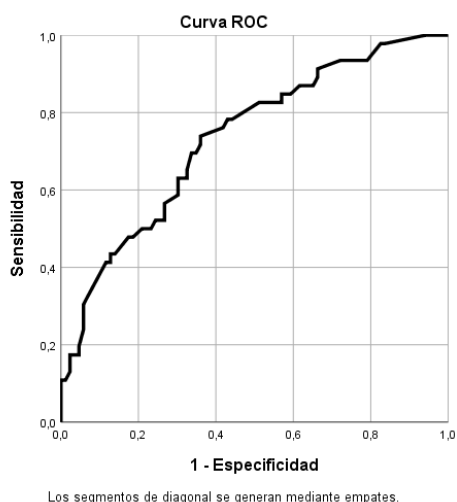
Amb l'objectiu d'explicar i predir el grau de relació que existeix entre variables independents i les complicacions de ferida quirúrgica, s'ha realitzat un model multivariant, tenint en compte aquelles variables significatives en el model anterior i aquelles considerades clínicament rellevants. El model s'ha calculat mitjançant el mètode jeràrquic on es va eliminant una a una les variables no significatives fins a assolir el millor model predictiu final. La taula 22 mostra l'anàlisi multivariant.

	Odds Ratio (CI 95%)	P
Malla	3,375(1,301-8,758)	0,012
Altres laparotomies	2,615(1,055-6,483)	0,038
IMC $\geq$ 29	2,083(0,891-4,872)	0,090
Edat $\geq$ 70	0,628(0,225-1,754)	0,374
Tabac	1,54(0,551-4,301)	0,410
HTA	1,478(0,627-3,484)	0,371

Model ajustat per estadi tumoral, histologia. CI=Interval de Confiança. IMC=Índex de Massa Corporal. HTA=Hipertensió arterial.

Taula 22: Model multivariant dels factors de risc relacionats amb complicacions de ferida quirúrgica

La corba ROC (Gràfic 1) mostra una àrea sota la corba de 0,733, el que indica un model predictiu bo. Respecte la calibració del model, s'ha analitzat mitjançant el test de Hosmer-Lemeshow: 3,238 (P=0,919).



Gràfic 1. Corba ROC de la capacitat de discriminació del model multivariat de complicacions de ferida quirúrgica.

5.3.4 Descripció de les complicacions relacionades directament amb l'ús de la malla profilàctica

De les 81 pacients a qui se'ls va col·locar malla profilàctica, 77 (95%) no van presentar cap complicació atribuïble directament a la malla protèsica. En 4 persones (5%) es van notificar:

- 2 casos de dolor crònic
- 1 hematoma subcutani per sobre la malla
- 1 infecció crònica de la malla amb retirada de la mateixa

5.4 ANÀLISI DE LES COMPLICACIONS A LLARG TERMINI: HÈRNIA INCISIONAL

5.4.1 Incidència d'hèrnia incisional i anàlisi de les característiques peri-operatòries de les pacients

Dins la cohort d'estudi, s'ha diagnosticat un total de 26 hèrnies incisionals, amb una incidència acumulada d'hèrnia del 18,7% (IC95%;12,22-25,19), amb una mediana de seguiment de 35,8 mesos (RIQ 43,88).

La taula 23 mostra les característiques epidemiològiques i pre-operatòries de les pacients segons el diagnòstic o no d'hèrnia incisional. No hi va haver diferències significatives entre les variables estudiades, a excepció de l'albumina pre-operatòria que era menor en el grup amb diagnòstic d'hèrnia respecte aquelles pacients que no se'ls hi va diagnosticar un defecte de paret: 3,77g/dL vs. 4,29g/dL (P=0,003).

Tot i que no ha resultat significatiu, les pacients amb diagnòstic d'hèrnia van presentar una mitjana d'edat al diagnòstic de 62,84(12,71) mentre que les pacients sense diagnòstic d'hèrnia aquesta va ser de 59,40(14,22) i presentaven un IMC mig de 28,21(4,00) mentre que les pacients sense hèrnia de 26,94(5,20) .

	Població total (N=139)	Hèrnia (N= 26)	No hèrnia (N= 113)	P
Edat (anys). <i>Mitjana(DE)</i>	60,04 (13,97)	62,84(12,71)	59,40(14,22)	0,259
IMC (Kg/m ²) <i>Mitjana(DE)</i>	27,19(5,00)	28,21(4,00)	26,94(5,20)	0,249
Estadi FIGO <i>N(%)</i>				0,379
-I-II	42(30,2)	6(23,1)	36(31,9)	
-III-IV	97(69,8)	20(76,9)	77(68,1)	
Histologia <i>N(%)</i>				0,895
- <i>Borderline</i>	11(7,9)	2(7,7)	9(8)	
-Serós d'alt grau	91(65,5)	18(69,2)	73(64,6)	
-Altres histologies	37(26,6)	6(23,1)	31(27,4)	
Tipus de cirurgia <i>N(%)</i>				0,691
-Primària	71(51,1)	15(57,7)	56(49,6)	
-Interval	50(36)	10(38,5)	40(35,4)	
-Rescat	18(12,9)	1(3,8)	17(15)	
Citorreducció <i>N(%)</i>				1
-Òptima	135(97,1)	26(100)	109(96,5)	
-Subòptima	4(2,9)	0(0)	4(3,5)	
Diabetis mellitus <i>N(%)</i>	17(12,2)	3(11,5)	14(12,4)	1
Alcohol <i>N(%)</i>	6(4,3)	3(11,5)	3(2,7)	0,079
Hàbit tabàquic <i>N(%)</i>	30(21,6)	6(23,1)	24(21,2)	0,837
Factors de risc cardiovascular <i>N(%)</i>	15(10,8)	2(7,7)	13(11,5)	0,737
Hipertensió <i>N(%)</i>	50(36)	8(30,8)	42(37,2)	0,54
Anticoagulació <i>N(%)</i>	10(7,2)	2(7,7)	8(7,1)	1
Us de corticoesteroides <i>N(%)</i>	1(0,7)	0(0)	1(3,8)	0,187
Quimioteràpia neoadjuvant <i>N(%)</i>	68(48,9)	11(42,3)	57(50,4)	0,454
Intervenció quirúrgica prèvia <i>N(%)</i>				0,813
-No	26(18,7)	5(19,2)	21(18,6)	
-Laparotomia mitja	16(11,5)	2(7,7)	14(12,4)	
-Laparoscòpia	65(46,8)	14(53,8)	51(45,1)	
-Altres laparotomies	32(23)	5(19,2)	27(23,9)	
Classificació ASA <i>N(%)</i>				0,716
-I-II	92(66,2)	18(69,2)	74(65,5)	
-III-IV	47(33,8)	8(30,8)	39(34,5)	
Albúmina pre-operatòria (g/dL). <i>Mitjana(DE)</i>	4,20(0,54)	3,77(0,72)	4,29(0,45)	0,003
Hemoglobina pre-operatòria (g/dL). <i>Mitjana(DE)</i>	11,88(1,66)	11,76(1,26)	11,90(1,74)	0,687
Creatinina pre-operatòria (mg/dL). <i>Mitjana(DE)</i>	0,78(0,29)	0,88(0,36)	0,76(0,26)	0,061

DE=Desviació Estàndard. IMC=Índex de Massa Corporal. FIGO=International Federation of Gynecology and Obstetrics. ASA=American Society of Anesthesiologists

Taula 23. Característiques demogràfiques i pre-operatòries de les pacients segons el diagnòstic d'hèrnia incisional

Les característiques quirúrgiques de les pacients segons diagnòstic d'hèrnia incisional es mostren a la taula 24. No es va observar diferències en quan a transfusió, ni resecció intestinal ni temps quirúrgic ni estada hospitalària.

	Població total (N=139)	Hèrnia (N= 26)	No hèrnia (N= 113)	P
Transfusió N(%)	63(45,3)	12(46,2)	51(45,1)	0,925
Resecció intestinal N(%)	34(24,5)	6(23,1)	28(24,8)	0,856
Temps quirúrgic (min) <i>Mitjana(DE)</i>	278,35(105,48)	270,92(98,63)	280,06(107,33)	0,692
Estada hospitalària (dies) <i>Mediana(RIQ)</i>	7(5)	7,5(7)	7(5)	0,469

DE=Desviació Estàndard. RIQ=Rang Interquartilic

Taula 24. Característiques quirúrgiques en funció del diagnòstic d'hèrnia

5.4.2 Factors de risc relacionats amb hèrnia incisional

Es va realitzar una anàlisi univariant per a avaluar possibles factors de risc que poguessin contribuir a l'aparició d'hèrnia incisional (Taula 25).

Els factors que van resultar significatius en aquesta anàlisi, van ser l'albumina < 2,9mg/dL, el fet de no portar malla profilàctica i l'ús de la tècnica de *Large Bites*.

	Odds ratio (CI 95%)	P
Edat>70	1,607(0,644-4,008)	0,309
IMC>29	1,774(0,733-4,292)	0,203
Albúmina<3g/dL	16,350(1,618-165,186)	0,018
Hb<12g/dL	0,883(0,376-2,073)	0,776
Insuficiència renal (Creat>1.5mg/dL)	4,826(0,646-36,045)	0,125
Estadi FIGO III-IV	1,558(0,577-4,213)	0,382
Carcinoma serós d'alt grau	1,233(0,492-3,087)	0,655
Diabetis mellitus	0,922(0,245-3,477)	0,905
Alcohol	4,783(0,907-25,209)	0,065
Hàbit tabàquic	1,112(0,402-3,078)	0,837
Factors de risc cardiovascular	0,641(0,136-3,032)	0,575
Hipertensió	0,751(0,301-1,878)	0,541
Anticoagulació	1,083(0,216-5,429)	0,922
Quimioteràpia neoadjuvant	0,720(0,305-1,704)	0,455
Intervenció quirúrgica prèvia		
-Sense IQ prèvia	1	
-Laparotomia mitja	0,6(0,102-3,536)	0,572
-Laparoscòpia	1,153(0,369-3,607)	0,807
-Altres laparotomies	0,778(0,199-3,044)	0,718
ASA≥III	0,843(0,337-2,113)	0,716
Resecció intestinal	0,911(0,333-2,494)	0,856
Transfusió	1,042(0,443-2,451)	0,925
Infecció de lloc quirúrgic	2,311(0,648-8,240)	0,197
No malla	4,106(1,640-10,281)	0,002
<i>Large Bites</i>	3,393(1,268-9,077)	0,015

CI=Interval de Confiança. IMC=Índex de Massa Corporal. Hb=Hemoglobina. Creat=Creatinina FIGO=International Federation of Gynecology and Obstetrics. IQ=Intervenció Quirúrgica. ASA=American Society of Anesthesiologists

Taula 25. Anàlisi univariant de factors de risc d'hèrnia incisional

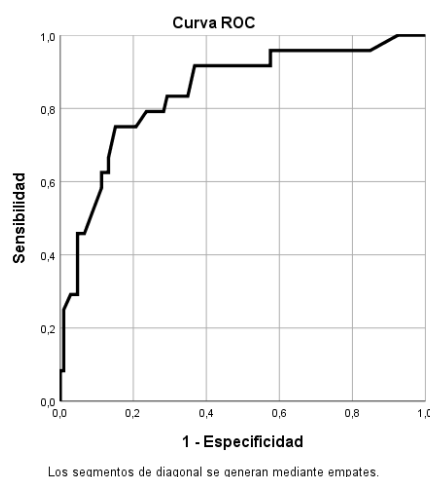
Amb la intenció d'ajustar les diferències entre els grups (malla i no malla), s'ha realitzat un model de regressió logística múltiple, per a poder avaluar la contribució específica de les variables independents. S'ha tingut en compte també aquells factors rellevants des del punt de vista clínic. Degut a la multicol·linealitat entre variables no distribuïdes de forma igual, s'ha ajustat el model segons estadi tumoral, histologia, hipertensió i tabac. El model es troba representat a la Taula 26. Es pot observar que el fet de no posar malla, és el major factor de risc independent d'hèrnia, augmentant el risc d'aquesta 11 vegades. En la mateixa línia, l'ús de la tècnica *Large Bites*, la infecció de lloc quirúrgic, l'IMC≥29 i l'edat ≥70, han resultat també factors de risc independents per a l'aparició del defecte de paret.

	Odds Ratio (CI 95%)	P
No malla	11,905(2,684-52,817)	0,001
Sutura <i>Large Bites</i>	3,623(1,015-12,929)	0,047
Infecció de lloc quirúrgic	8,046(1,441-44,925)	0,017
IMC≥29	7,111(1,822-27,757)	0,005
Edat≥70	5,731(1,309-25,084)	0,020

Model ajustat per estadi tumoral, histologia, hipertensió i tabac. CI=Interval de Confiança IMC=Índex de Massa Corporal

Taula 26. Anàlisi multivariant de factors de risc d'hèrnia incisional

Amb l'objectiu d'analitzar la bondat d'ajust del model de regressió multivariat del risc d'hèrnia, s'ha estudiat la calibració d'aquest model amb el test de *Hosmer-Lemeshow*, amb un resultat de 5,926 ($P=0,548$). La discriminació s'ha analitzat mitjançant la corba ROC, amb un resultat de àrea sota la corba de 0,845 (Gràfic 2). Aquests tests ens indiquen que estem davant un model predictiu per a l'aparició d'hèrnia, molt bo.



Gràfic 2. Corba ROC de la capacitat de la discriminació del model multivariat de risc d'hèrnia incisional

5.4.3 Anàlisi de la incidència d'hèrnia segons aplicació de mesures profilàctiques

5.4.3.1 Incidència d'hèrnia incisional segons ús de malla profilàctica

Com ja hem dit anteriorment, la incidència d'hèrnia incisional en les pacients amb càncer d'ovari de la nostra població d'estudi és del 18,7%. Quan analitzem la incidència d'hèrnia en funció de si s'ha col·locat malla, observem que un 9,9% de pacients del grup portador de malla van presentar hèrnia incisional comparat amb el 31% en el grup sense malla (Taula 27), el que significa que no col·locar malla implica un risc de 4,106 ($P=0,002$).

	Població total (N=139)	Hèrnia (N= 26)	No hèrnia (N= 113)	P
Col·locació de malla profilàctica				
Grup Malla N(%)	81(58,3)	8(9,9)	73(90,1)	0,002
Grup No Malla N(%)	58(41,7)	18(31)	40(69)	

Taula 27. Incidència d'hèrnia incisional segons ús de malla profilàctica

5.4.3.2 Risc d'hèrnia segons col·locació de malla profilàctica i tècnica de sutura

Per a veure l'efecte que hi ha amb la combinació de l'ús de malla i tècnica de sutura de la fàscia, s'ha creat una nova variable (malla-sutura). La distribució de les hèrnies tenint en compte la combinació de l'ús o no de malla profilàctica i la tècnica de tancament de la paret abdominal es troba representada a la taula 28.

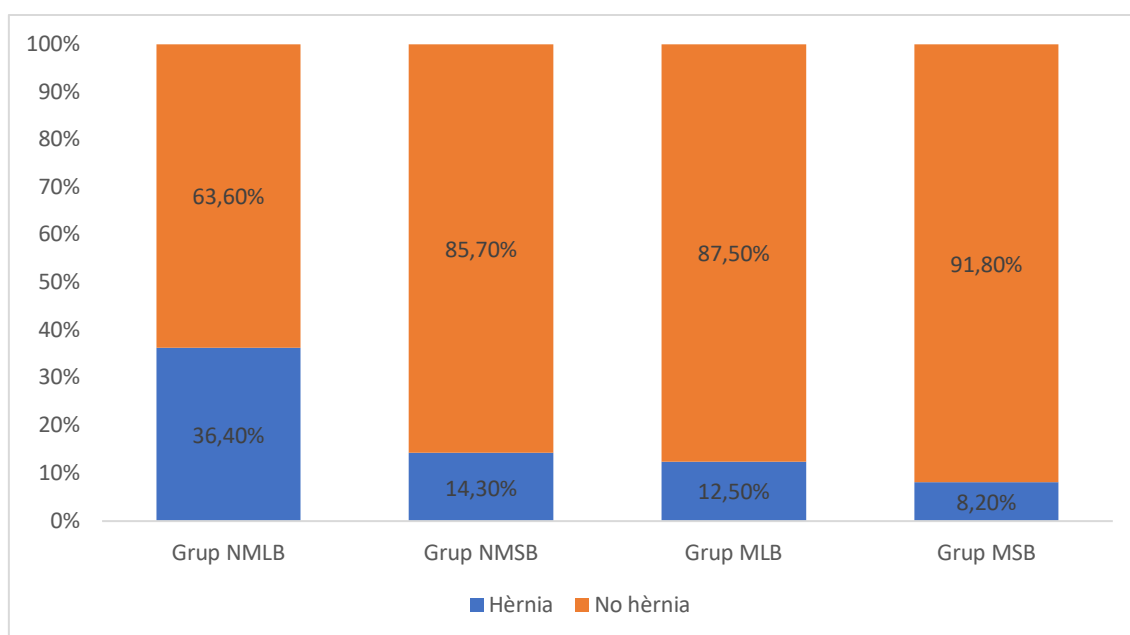
Entre les pacients a qui no se'ls va col·locar malla, en el grup de *Large Bites* es van diagnosticar un total de 16 hèrnies (36,4%), mentre que utilitzant la tècnica de *Small Bites*, se'n van diagnosticar 2(14,3%). Respecte a les pacients on es va col·locar malla profilàctica, la tècnica de sutura va determinar una incidència d'hèrnia del 12,5% en el grup de *Large Bites* i d'un 8,2% en el grup de *Small Bites*.

	Població total (N=139)	Hèrnia (N= 26)	No hèrnia (N= 113)	P
Grup NMLB N (%)	44(31,7)	16(36,4)	28(63,6)	0,004
Grup NMSB N (%)	14(10,1)	2(14,3)	12(85,7)	
Grup MLB N (%)	32(23)	4(12,5)	28(87,5)	
Grup MSB N (%)	49(35,3)	4(8,2)	45(91,8)	

NMLB=No malla-*Large Bites*. NMSB=No malla-*Small Bites*. MLB=Malla-*Large Bites*. MSB=Malla-*Small Bites*.

Taula 28. Incidència d'hèrnia incisional segons tècnica de sutura i ús de malla profilàctica

El gràfic 3 mostra una representació de la incidència d'hèrnia incisional per cada grup d'estudi, demostrant que el grup amb major incidència d'hèrnia incisional és aquell a qui no es col·loca malla i s'utilitza la tècnica de *Large Bites* (NMLB), mentre que la menor incidència d'hèrnia la trobem en aquelles pacients portadores de malla on s'ha utilitzat la tècnica de *Small Bites* (MSB).



NMLB=No malla-*Large Bites*. NMSB=No malla-*Small Bites*. MLB=Malla-*Large Bites*. MSB=Malla-*Small Bites*.

Gràfic 3. Incidència d'hèrnia incisional segons ús de malla profilàctica i tècnica de sutura

La taula 29 mostra una anàlisi univariant del risc d'hèrnia incisional segons els diferents grups d'estudi, prenent com a categoria de referència el grup MSB. S'observa com les pacients sense malla i amb tècnica de *Large Bites* (NMLB), presenten 6,429 vegades més de risc de desenvolupar hèrnia incisional que aquelles a qui se'ls ha col·locat malla i se'ls ha tancat la fàscia amb *Small Bites*. La comparació de la resta de grups amb la categoria de referència resulta no significativa.

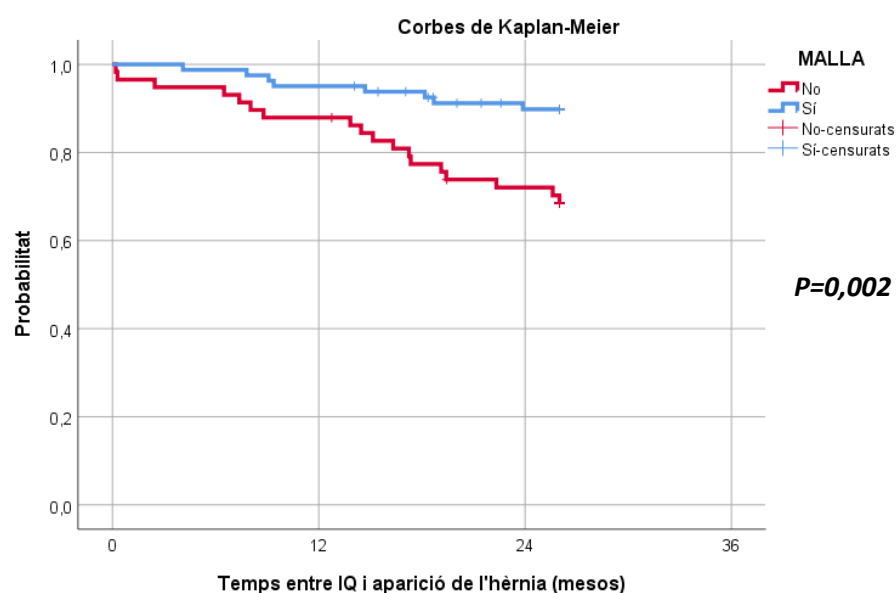
	Odds ratio (CI 95%)	P
Grup NMLB	6,429(1,950-21,193)	0,002
Grup NMSB	1,875(0,306-11,490)	0,497
Grup MLB	1,607(0,372-6,948)	0,525
Grup MSB	1(categoria de referència)	

CI=Interval de Confiança. NMLB=No malla-*Large Bites*. NMSB=No malla-*Small Bites*. MLB=Malla-*Large Bites*. MSB=Malla-*Small Bites*.

Taula 29. Anàlisi univariant de risc d'hèrnia incisional segons tècnica de tancament de fàscia i ús de malla profilàctica

Amb la finalitat d'estimar si existeixen diferències en la probabilitat de desenvolupar hèrnia incisional dins els diferents grups d'estudi, s'han realitzat corbes de supervivència amb els seus models estadístics respectius.

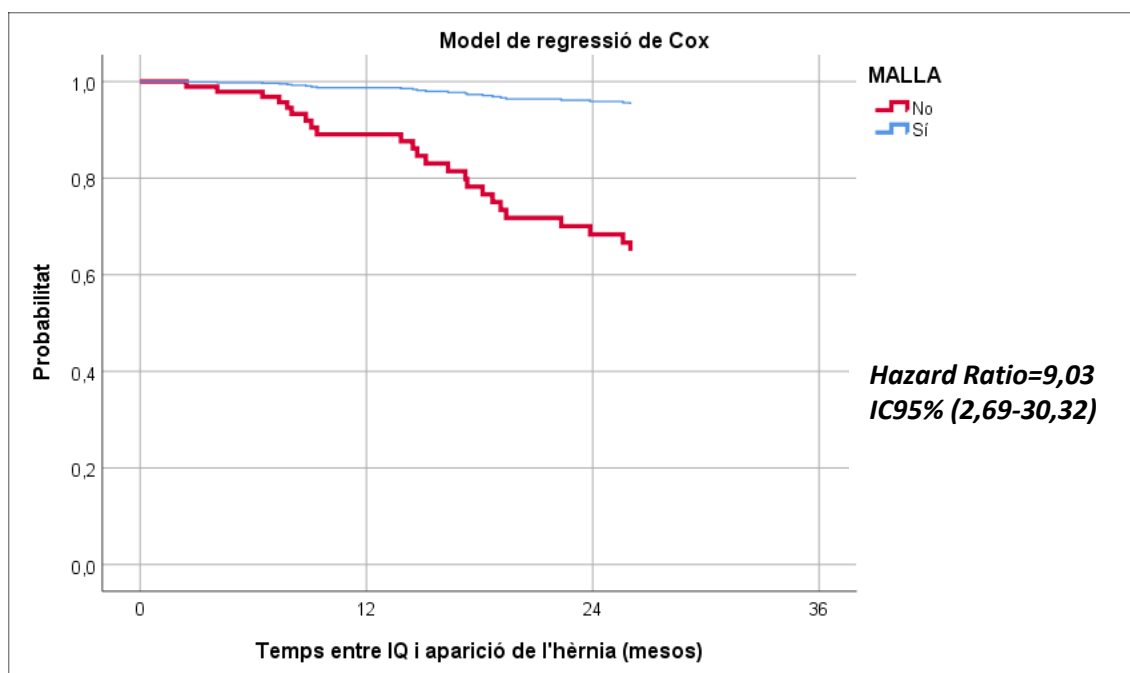
El gràfic 4 mostra la funció de supervivència amb corba de Kaplan-Meier analitzant el temps d'aparició d'hèrnia incisional en les pacients segons eren portadores o no de malla. En la representació gràfica, s'observa una separació entre les dues corbes, posant de manifest que les dones que no portaven malla, presentaven més hèrnies incisionals de manera estadísticament significativa ($P=0,002$).



IQ=Intervenció quirúrgica

Gràfic 4. Corba de Kaplan-Meier amb la probabilitat de no desenvolupar hèrnia al llarg del temps en funció de l'ús de malla profilàctica.

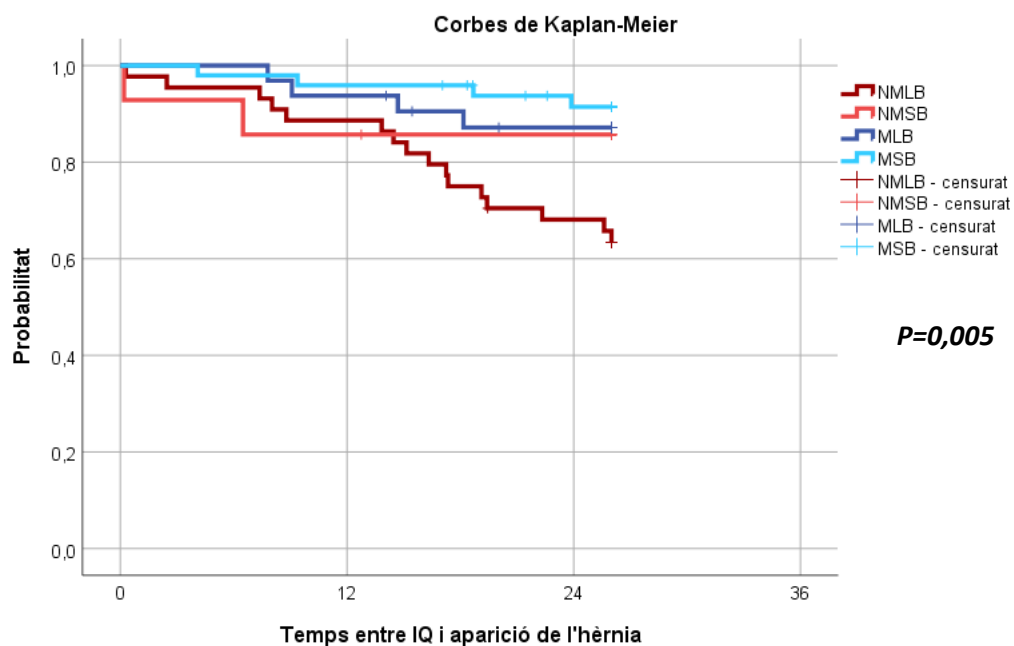
La diferència objectivada en la corba de Kaplan-Meier es pot ajustar a través d'una regressió de Cox per les variables analitzades en el model multivariat de risc d'hèrnia (veure Taula 26). D'aquesta forma, el risc de presentar hèrnia incisional en el temps en pacients no portadors de malla augmenta 9,03 vegades (*Hazard ratio*), tal i com es veu representat en el gràfic 5.



Model ajustat per: tipus de sutura, infecció de ferida, IMC, edat, estadi tumoral, histologia, hipertensió i tabac. IQ=Intervenció quirúrgica.

Gràfic 5. Regressió de Cox amb la probabilitat de no desenvolupar hèrnia al llarg del temps en funció de l'ús de malla profilàctica ajustada per les variables mencionades.

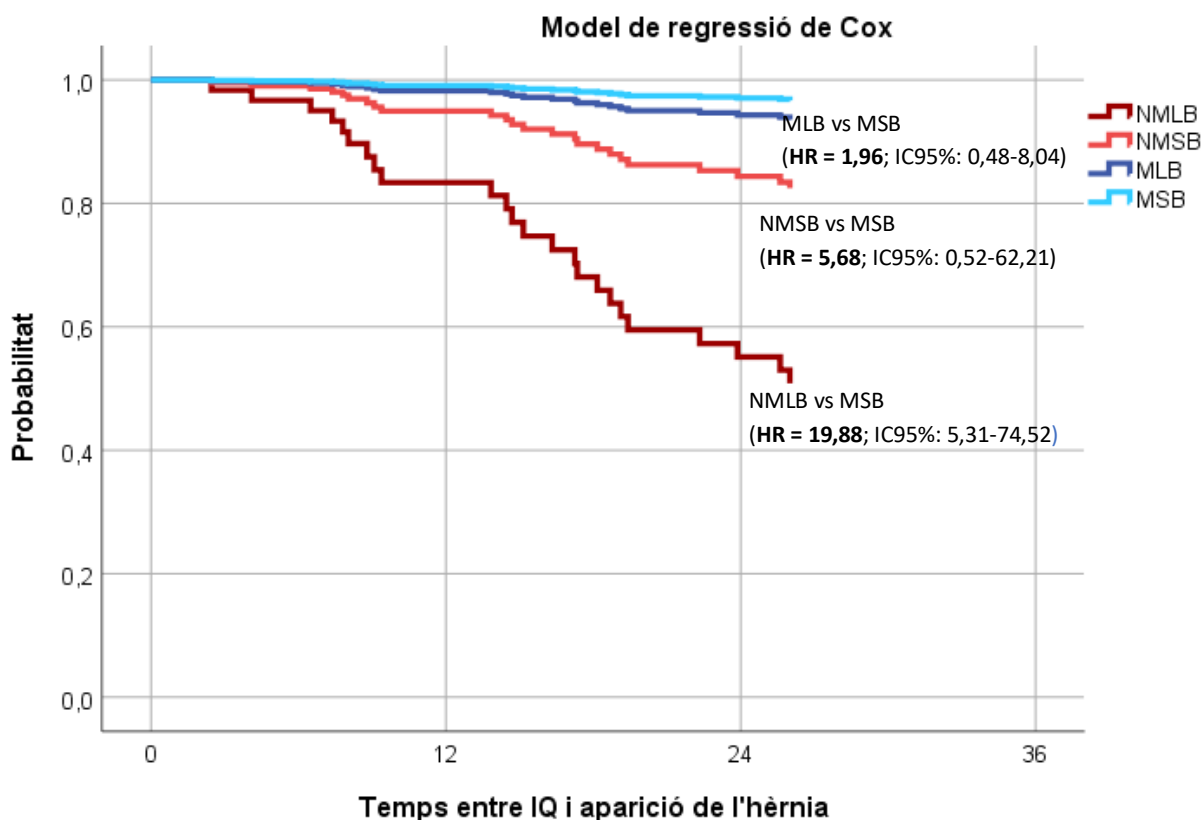
Si tenim en compte la col·locació de malla profilàctica junt amb la tècnica de sutura de la fàscia i l'aparició d'hèrnia incisional, es pot construir una funció de supervivència a través de corba de Kaplan-Meier objectivant la probabilitat d'hèrnia en cada un dels 4 grups d'estudi. En el gràfic 6 s'observa l'efecte protector de la malla i *Small Bites* respecte als altres grups en quant a l'aparició d'hèrnia ($P=0,005$).



NMLB=No malla-*Large Bites*. NMSB=No malla-*Small Bites*. MLB=Malla-*Large Bites*. MSB=Malla-*Small Bites*. IQ=Intervenció Quirúrgica

Gràfic 6. Corba de Kaplan-Meier amb la probabilitat de no desenvolupar hèrnia al llarg del temps en funció de l'ús de malla profilàctica i tècnica de sutura de la fàscia (*Large Bites* vs. *Small Bites*).

El gràfic 7, representa l'anàlisi de regressió de Cox amb la probabilitat de desenvolupar hèrnia de cada grup d'estudi ajustada per totes les variables incloses en la regressió logística del risc d'hèrnia (veure Taula 26).



Model ajustat per: infecció de ferida, IMC, edat, estadi tumoral, histologia, hipertensió i tabac.

NMLB=No malla-Large Bites. NMSB=No malla-Small Bites. MLB=Malla-Large Bites. MSB=Malla-Small Bites. HR=Hazard Ratio.

IQ=Intervenció Quirúrgica

Gràfic 7. Regressió de Cox amb la probabilitat de no desenvolupar hèrnia al llarg del temps en funció de l'ús de malla profilàctica i tècnica de sutura ajustada per les variables mencionades.

Així doncs, en el temps el grup NMLB presenta un risc de 19,88 vegades superior a les pacients del grup MSB de presentar un defecte de paret, diferència que resulta estadísticament significativa. El grup de NMSB i MLB tot i que el valor de *Hazard Ratio* >1 no s'han pogut demostrar diferències significatives del risc temporal de desenvolupar hèrnia al incloure l'interval de confiança el valor 1.

5.4.3.3 Incidència d'hèrnia segons nombre de factors de risc i grau de compliment del protocol

Per tal d'explicar els resultats obtinguts sobre incidència d'hèrnia en la nostre cohort, s'ha analitzat la població segons factors de risc i segons grau de compliment del protocol de Tancament de Paret Abdominal (PHACA).

La taula 30 i gràfic 8, mostren la incidència d'hèrnia incisional tenint en compte factors de risc i ús o no de malla profilàctica:

- IMC>29: segons el nostre protocol, un factor de risc d'hèrnia incisional i per tant on està indicat col·locar malla és en aquelles pacients amb càncer que presentin un IMC major a 29. En la nostra cohort, observem que 42 pacients (30,2%) presenten un IMC>29, i per tan són tributaris de rebre malla profilàctica. La

incidència d'hèrnia incisional entre aquestes pacients és del 26,2%. En la nostra població d'estudi, s'ha col·locat malla a 32 pacients (76,2%) mentre que no se'ls ha col·locat a 10 d'elles (23,8%). Un 60% (6 de 10) de les pacients amb IMC>29 a qui no se'ls ha col·locat malla, han estat diagnosticades d'hèrnia incisional. A més, en totes aquestes 6 pacients la fàscia ha estat suturada mitjançant la tècnica de *Large Bites*. Mentre que a les 32 pacients amb IMC>29 a les quals se'ls ha col·locat malla, 5(15,6%) han presentat hèrnia. A la taula 30 s'observen aquests resultats.

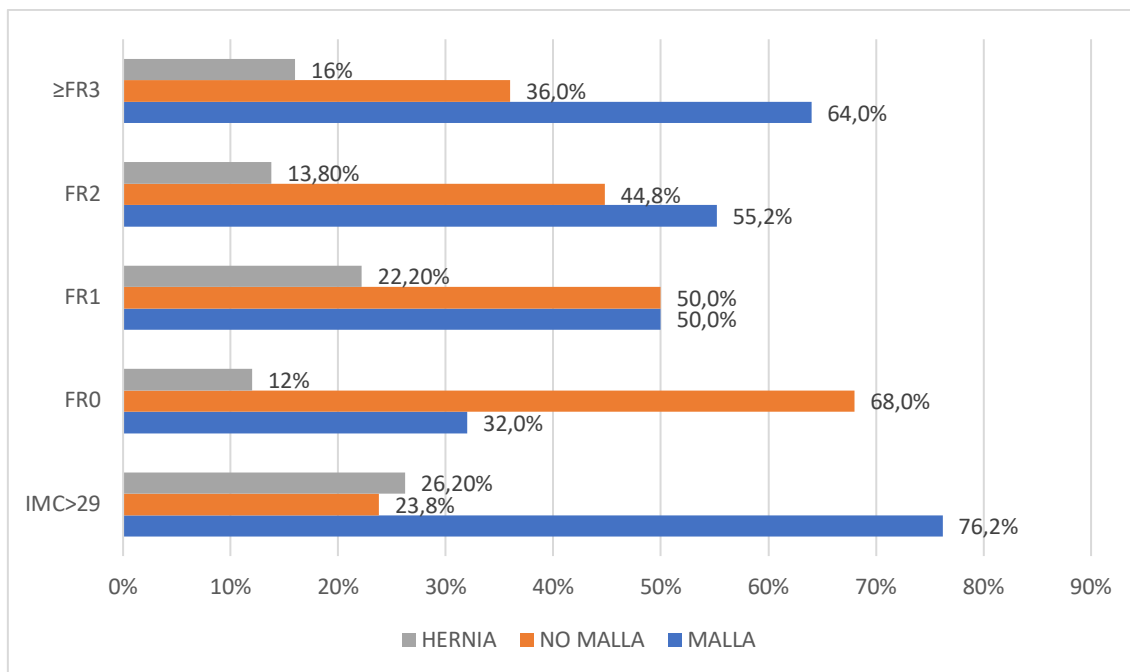
- 0 factors de risc: segons el protocol en aquest grup no estaria indicat col·locar malla. D'entre la distribució de la resta de factors de risc (no s'inclou IMC), 25 pacients (18%) no presentaven cap factor de risc i per tan no eren tributaries d'ús de malla. La incidència d'hèrnia global entre pacients sense cap factor de risc ha estat de 12%, similar a la de la pacient obesa a qui es col·loca malla. Si en el grup sense factors de risc es col·loca malla profilàctica (8 casos), la incidència d'hèrnia és del 0%.
- 1 factor de risc: segons el protocol en aquest grup de pacients no estaria indicat col·locar malla. Respecte a pacients amb 1 sol factor de risc, s'han comptabilitzat 18 persones (13%), 9 de les quals s'ha col·locat malla sense seguir les recomanacions del protocol (50%) i a 9 no se'ls ha col·locat (50%). D'entre les 18 pacients, s'han diagnosticat un total de 4 hèrnies (22,2%), totes elles en el grup sense malla. No s'ha diagnosticat cap hèrnia en pacients amb 1 sol factor de risc a qui se'ls ha col·locat malla profilàctica.
- 2 factors de risc: en aquest grup de pacients estaria indicat col·locar malla segons el protocol. Pel que fa als 29 pacients amb 2 factors de risc i per tan tributaries de malla profilàctica, la incidència global d'hèrnia entre el grup ha estat de 13,8%, si bé en 13 pacients no s'ha col·locat malla (44,8%) i s'han diagnosticat un total de 2 hèrnies (15,4%).
- 3 o més factors de risc: finalment, en els 25 pacients amb 3 o més factors de risc també tributaries d'ús de malla, objectivem que en el cas que no es col·loqui (9 casos), la incidència d'hèrnia és del 33,3%, mentre que baixa fins a un 6,3% en pacients amb igual de risc a qui s'ha col·locat malla.

Tenint en compte el protocol *PHACA* i algoritme utilitzat per la nostra unitat, un total de 96 pacients (69%) requeriria ús de malla profilàctica i en la pràctica clínica, s'ha col·locat a 64 d'elles (66,7%). D'altra banda, a 43 pacients (31%) no és necessària la col·locació de la malla d'acord amb el protocol utilitzat, si bé, s'ha col·locat en 17 d'aquestes pacients (39,5%) (Taula 30).

	Població total (N=139)	Hèrnia (N= 26)
	N (%)	N (%)
IMC>29	42(30,2)	11(26,2)
MALLA	32(76,2)	5(15,6)
<i>-Small Bites</i>	19(59,4)	3(15,8)
<i>-Large Bites</i>	13(40,6)	2(15,4)
NO MALLA	10(23,8)	6(60)
<i>-Small Bites</i>	2(20)	0(0)
<i>-Large Bites</i>	8(80)	6(75)
Altres factors de risc:		
0	25(18)	3(12)
MALLA	8(32)	0(0)
NO MALLA	17(68)	3(17,6)
1	18(13)	4(22,2)
MALLA	9(50)	0(0)
NO MALLA	9(50)	4(44,4)
2	29(20,9)	4(13,8)
MALLA	16(55,2)	2(12,5)
NO MALLA	13(44,8)	2(15,4)
≥3	25(17,9)	4(16)
MALLA	16(64)	1(6,3)
NO MALLA	9(36)	3(33,3)

IMC=Índex de Massa Corporal

Taula 30. Incidència d'hèrnia incisional segons factors de risc



FR=Factor de risc . IMC=Índex de Massa Corporal

Gràfic 8. Percentatge d'ús de malla i incidència d'hèrnia incisional segons factors de risc.

Si tenim en compte l'evolució temporal de la incidència de les hèrnies en funció de la implementació del protocol, de les 139 pacients incloses a l'estudi, 78 formaven part del període comprès entre gener de 2008 i maig 2016 (abans de la creació i aplicació del protocol PHACA), mentre que 61 pacients formaven part del període comprès entre juny de 2016 i març de 2021, quan ja estava implementat el protocol d'ús de tècnica de *Small Bites* en laparotomies mitges i ús de malla profilàctica segons factors de risc individuals.

En el primer període, de les 78 pacients, 32 pacients (41%) van rebre malla i a 2 pacients (2,6%) se'ls va suturar la fàscia amb tècnica de *Small Bites*. Pel contrari, en el segon període, de les 61 pacients, 49(80,3%) van rebre malla i a totes les pacients (100%) es va utilitzar la tècnica de *Small Bites* pel tancament de la fàscia.

De manera global, és a dir, independentment dels factors de risc, el percentatge d'hèrnia incisional en el primer període va ser d'un 20,5%, mentre que en el segon període va ser de 16,4%. (P=0,536) (Taula 31).

	Població total (N=139)	Hèrnia (N= 26)	P
Gener 2008-Maig 2016 <i>N(%)</i>	78(56,1)	16(20,5)	0,536
Juny 2016-Març 2021 <i>N(%)</i>	61(43,9)	10(16,4)	

Taula 31. Incidència d'hèrnia incisional segons períodes

La taula 32 mostra la incidència d'hèrnia entre aquelles persones que se'ls ha col·locat malla o no segons factors de risc descrits pel Protocol PHACA i segons tècnica de sutura.

D'entre les pacients d'alt risc, la incidència d'hèrnia incisional ha estat del 19,8%. Entre les pacients d'alt risc on no s'ha col·locat malla profilàctica, s'ha diagnosticat un total de 11 hèrnies, amb una incidència del 34,4%. Cal destacar que dels 11 diagnòstics d'hèrnia, en 10 d'ells s'ha utilitzat la tècnica de *Large Bites* per a la sutura de la fàscia. Per contra, s'han diagnosticat només 8 hèrnies en pacients que si se'ls ha col·locat malla, disminuint la incidència fins a un 12,5%.

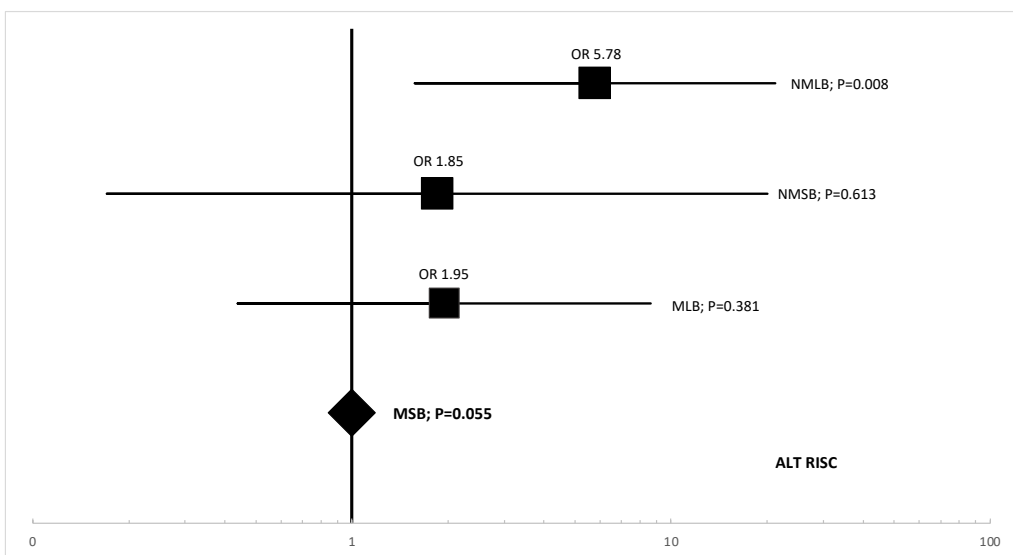
Respecte als pacients de baix risc, la incidència d'hèrnia ha estat d'un 16,3% . S'han diagnosticat 7 casos (26,9%) d'hèrnia en pacients de baix risc on no s'ha col·locat malla profilàctica, 6 d'ells amb sutura de *Large Bites*. Com hem vist anteriorment, no hi ha hagut cap diagnòstic d'hèrnia en pacients de baix risc a qui se'ls ha col·locat malla profilàctica.

	Població total (N=139)	Hèrnia (N= 26)	P
	N(%)	N (%)	
Risc ALT: Pacients amb IMC>29 o presència de ≥2FR	96(69,1)	19(19,8)	
MALLA	64(66,7)	8(12,5)	0,038
-Small Bites	41(64,1)	4(9,8)	
-Large Bites	23(35,9)	4(17,40)	
NO MALLA	32(33,3)	11(34,4)	
-Small Bites	6(18,7)	1(16,7)	
-Large Bites	26(81,3)	10(38,5)	
Risc BAIX: Pacients amb IMC<29 i 0/1FR	43(30,9)	7(16,3)	
MALLA	17(12,2)	0(0)	0,065
-Small Bites	8(47,1)	0(0)	
-Large Bites	9(52,9)	0(0)	
NO MALLA	26(18,7)	7(26,9)	
-Small Bites	8(30,8)	1(12,5)	
-Large Bites	18(69,2)	6(33,3)	

FR=Factor de risc . IMC=Índex de Massa Corporal

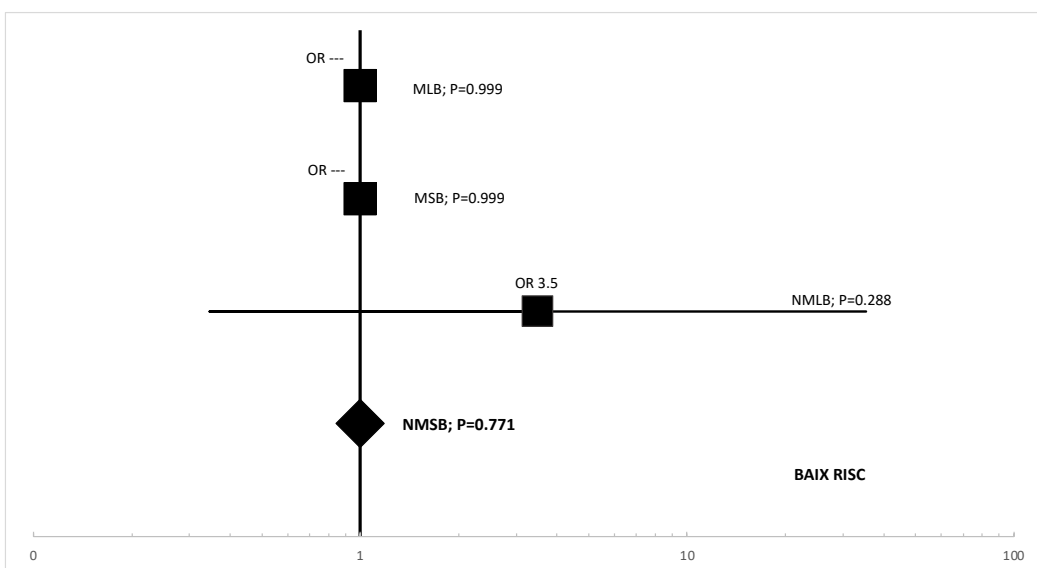
Taula 32. Incidència d'hèrnia incisional segons grau de compliment del protocol

Si es realitza una comparació entre els diferents subgrups d'estudi, es pot calcular l'*Odds Ratio* de cada subgrup respecte la categoria de referència (MSB en pacients d'alt risc i NMSB en pacients de baix risc). Els gràfics 9 i 10 mostren els diferents escenaris. Cal notar que en pacients de baix risc, l'*Odds Ratio* dels grups portadors de malla no es pot calcular, donat que no hi ha cap pacient amb diagnòstic d'hèrnia i per tant el valor de P és proper a 1.



NMLB=No malla-*Large Bites*. NMSB=No malla-*Small Bites*. MLB=Malla-*Large Bites*. MSB=Malla-*Small Bites*.

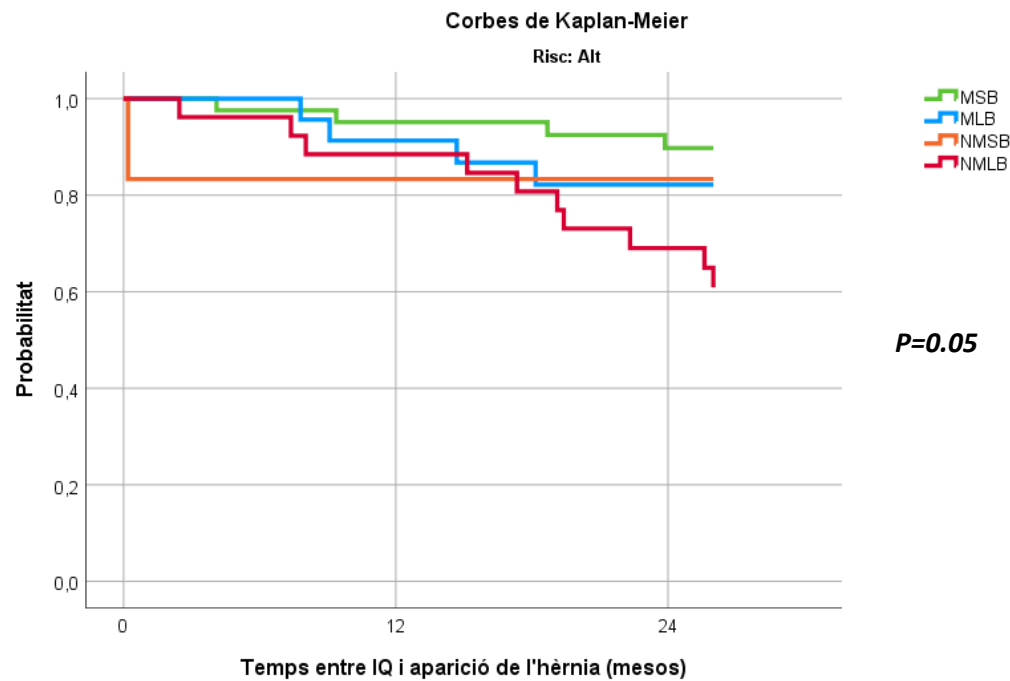
Gràfic 9. Anàlisi tipus Forest Plot d'hèrnia incisional per a subgrups de pacients d'alt risc, utilitzant el grup MSB com a categoria de referència.



NMLB=No malla-*Large Bites*. NMSB=No malla-*Small Bites*. MLB=Malla-*Large Bites*. MSB=Malla-*Small Bites*.

Gràfic 10. Anàlisi tipus Forest Plot d'hèrnia incisional per a subgrups de pacients de baix risc, utilitzant el grup NMSB com a categoria de referència.

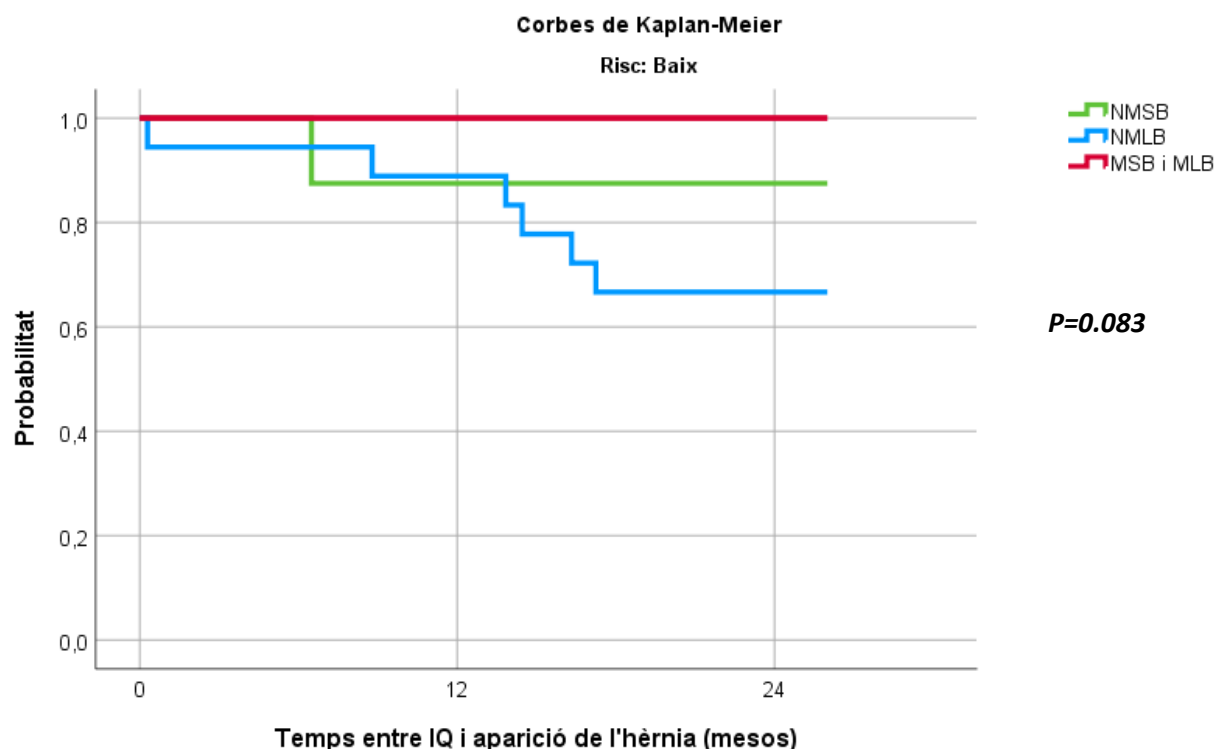
La supervivència acumulada entesa com a la probabilitat de no desenvolupar hèrnia al llarg del temps també es pot analitzar a través de corbes de Kaplan-Meier pels diferents subgrups d'estudi. Els gràfics 11 i 12 mostren les corbes de Kaplan-Meier pels pacients d'alt risc i baix risc respectivament, distribuïts segons els factors de risc marcats pel protocol PHACA.



NMLB=No malla-*Large Bites*. NMSB=No malla-*Small Bites*. MLB=Malla-*Large Bites*. MSB=Malla-*Small Bites*. IQ=Intervenció Quirúrgica

Gràfic 11. Corba de Kaplan-Meier per pacients d'alt risc: temps al diagnòstic d'hèrnia segons grau de compliment del protocol.

D'acord amb el gràfic 11, en pacients d'alt risc, la col·locació de malla mostra uns resultats satisfactoris en comparació als pacients on no s'ha col·locat malla profilàctica, si bé, existeix també diferència entre aquelles pacients on no s'ha col·locat malla però s'ha utilitzat la tècnica de *Small Bites*, respecte a aquelles on s'ha realitzat la sutura de *Large Bites* aïllada (pitjors resultats).



NMLB=No malla-*Large Bites*. NMSB=No malla-*Small Bites*. MLB=Malla-*Large Bites*. MSB=Malla-*Small Bites*. IQ=Intervenció Quirúrgica

Gràfic 12. Corba de Kaplan-Meier per pacients de baix risc: temps al diagnòstic d'hèrnia segons grau de compliment del protocol.

Tal i com mostra el gràfic 12, en pacients de baix risc, l'efecte de col·locar malla és molt protector (corbes paral·leles). Si no es col·loca malla, tal i com indica el protocol, la menor probabilitat d'hèrnia s'assoleix amb l'ús de la tècnica de *Small Bites*, mentre que els pitjors resultats en pacients de baix risc els trobem en aquelles pacients sense malla on s'ha suturat la fàscia amb tècnica de *Large Bites*.

5.4.4 Tractament de les hèrnies diagnosticades

La taula 33 mostra les implicacions clíniques de les hèrnies diagnosticades en la nostra cohort. Del total de les 26 hèrnies, 12 (46,2%) van resultar simptomàtiques i d'entre aquestes últimes, el 66,7% es van diagnosticar en pacients no portadores de malla. De totes les hèrnies, 13(50%) tenien indicació de reparació quirúrgica, de les quals finalment 11(42,3%) van ser operades. Es va desestimar la cirurgia correctora d'hèrnia en 2 pacients per fragilitat. El 72,7% de les hèrnies finalment operades van ser en pacients no portadores de malla. La taxa de recidiva d'hèrnia post cirurgia correctora va ser del 27,3%.

	Hèrnia (N=26)	Malla (N= 81)	No Malla (N= 58)	P
Simptomatologia N (%)	12(46,2)	4(33,3)	8(66,7)	0,067
Hèrnies amb indicació de reparació quirúrgica N (%)	13(50)	3(23,1)	10(76,9)	0,007
Hèrnies finalment operades N (%)	11(42,3)	3(27,3)	8(72,7)	0,052
Recurrència de les hèrnies operades N (%)	3(27,3)	1(33,3)	2(66,7)	0,571

Taula 33. Implicacions clíniques de les hèrnies diagnosticades

5.5 ANÀLISI COMPARATIU DEL SEGUIMENT I RECIDIVA DE LA NEOPLÀSIA

La taula 34 mostra les taxes de re-intervenció al mes, recidiva de la neoplàsia i taxes d'èxits en funció de si s'ha col·locat malla o no, objectivant que no hi ha diferències significatives entre els dos grups amb un temps de seguiment mig de 28,95 mesos pel grup de malla i 53,90 mesos pel grup no malla. De forma global, el 8,6% de les pacients es van re-intervenir al mes de la primera cirurgia i el 64,7% de les pacients van ser diagnosticades de recidiva de la malaltia al llarg del temps d'estudi.

S'ha realitzat també un anàlisi de la localització de la recidiva de la neoplàsia, prestant especial atenció en aquelles possibles recidives a nivell de la paret abdominal o de la malla protèsica. Cal esmentar que no hi va haver cap cas de recidiva de la neoplàsia a nivell de la paret abdominal o de la malla. La localització de la recidiva del càncer d'ovari més freqüent va ser la intraperitoneal. La taxa d'èxits en la nostra cohort durant el temps d'estudi va ser del 34,5%.

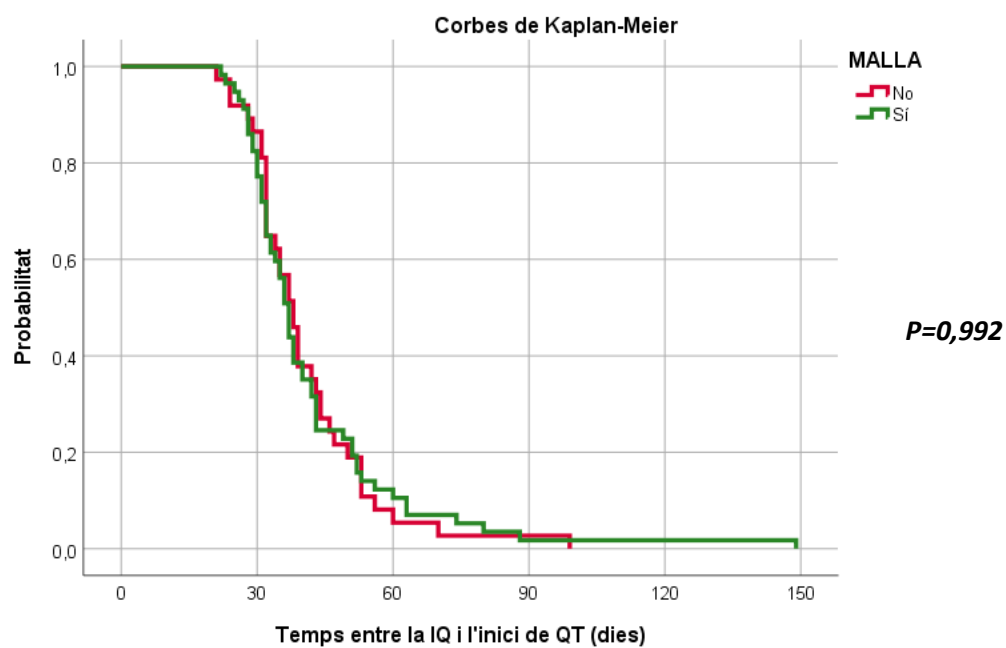
	Població total (N=139)	Malla (N= 81)	No Malla (N= 58)	P
Temps de seguiment Mediana(RIQ)	35,83(43,88)	28,95(33,74)	53,90(51,67)	<0,001
Re-intervenció al mes N (%)	12(8,6)	7(8,6)	5(8,6)	0,996
Recidiva N (%)	90(64,7)	56(69,1)	34(58,6)	0,201
-Intraperitoneal	46(33,1)	32(39,5)	14(24,1)	
-Retroperitoneal/Ganglionar	18(12,9)	8(9,9)	10(17,2)	
-Recidives múltiples	18(12,9)	11(13,6)	7(12,1)	
-Hematògena	8(5,8)	5(6,2)	3(5,2)	
-Paret abdominal/malla	0	0(0)	0(0)	
Èxitus N (%)	48(34,5)	28(34,6)	20(34,5)	0,992
-Càncer	46(33,1)	27(33,3)	19(32,8)	
-Altres	2(1,4)	1(1,23)	1(1,7)	

RIQ:Rang Interquartílic

Taula 34. Seguiment i recidiva de la neoplàsia

5.5.1 Anàlisi de l'impacte de l'ús de la malla en inici de la quimioteràpia adjuvant

Per tal d'analitzar si la col·locació de la malla profilàctica ha pogut retardar l'inici de la quimioteràpia adjuvant en les seves portadores, s'ha realitzat un estudi amb corbes de Kaplan-Meier comparant el temps d'inici a la quimioteràpia des de la cirurgia. S'han inclòs aquelles pacients que havien estat sotmeses a cirurgies primàries o bé d'interval. El gràfic 13 mostra els resultats d'aquesta anàlisi. S'objectiva una superposició de les corbes entre les dues poblacions, demostrant que, no hi ha diferències estadísticament significatives pel que fa al temps entre la cirurgia i l'inici de l'adjuvència entre pacients portadores de malla respecte les que no (P=0,992).



IQ=Intervenció Quirúrgica. QT=Quimioteràpia

Gràfic 13. Corba de Kaplan-Meier entre el temps des de la intervenció quirúrgica (IQ) a l'inici de la quimioteràpia (QT) adjuvant segons grup malla vs. no malla

6 DISCUSSIÓ

El present estudi ha permès analitzar l'impacte de l'ús de la malla profilàctica en la incidència d'hèrnies incisionals en pacients sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari. A més, l'anàlisi de les complicacions intra-operatòries i post-operatòries ha aportat major coneixement de la seguretat relacionada amb l'ús de la malla. A través de l'estudi de variables demogràfiques, quirúrgiques i post-operatòries s'ha pogut també identificar factors de risc per a l'aparició d'hèrnia incisional.

Estratificant la població segons el risc individualitzat d'hèrnia i el grau de compliment del protocol PHACA del servei de Cirurgia Colorectal de l'Hospital del Mar, s'ha analitzat la incidència d'hèrnia incisional dins la cohort de pacients i d'aquesta forma, s'ha avaluat l'efecte del compliment del protocol inicial a les pacients amb càncer d'ovari.

Aquest és el primer estudi que correlaciona l'impacte de l'ús de la malla profilàctica i la tècnica de tancament de la fàscia en pacients amb càncer d'ovari sotmeses a laparotomia mitja. Si aquest sistema de tancament es demostra el més eficient per a evitar hèrnies laparotòmiques, podria esdevenir la tècnica "*gold standard*" en aquests casos.

6.1 POBLACIÓ D'ESTUDI

En el present treball es pretenia estudiar la incidència d'hèrnia incisional entre pacients sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari.

S'ha inclòs un total de 139 pacients a l'estudi amb diagnòstic de càncer d'ovari, amb una incidència global d'hèrnia incisional del 18,7%. En analitzar la literatura prèvia, observem que la taxa d'hèrnia incisional després de laparotomia mitja per diferents cirurgies varia entre el 9-20% [67], arribant a incidències del 30% en pacients d'alt risc, com pacients sotmesos a cirurgia vascular per aneurismes o inclús al 70%, en pacients obesos sotmesos a cirurgia abdominal laparotòmica [147,148,158]. Cal destacar que la incidència en cirurgia colorectal que podria ser més similar a la realitzada en carcinoma d'ovari, tot i que amb una major freqüència de contaminació i infecció del lloc quirúrgic, també oscil·la al voltant del 30% [76,149].

Existeixen pocs estudis centrats en incidència de defectes de paret en població ginecològica i gairebé no es disposa de dades centrades en pacients amb diagnòstic de càncer d'ovari. Un dels primers estudis, a l'any 2001, que va avaluar la incidència d'hèrnia incisional en dones amb càncer ginecològic, va ser el de *Franchi i col.* en 455 dones amb diagnòstic de càncer d'endometri o cèrvix sotmeses a histerectomia abdominal a través d'una incisió longitudinal. Després de 10 anys de seguiment van reportar una incidència d'hèrnia incisional diagnosticada únicament per exploració física del 16,9% [77]. En aquest estudi, cap pacient era portadora de malla profilàctica i la fàscia va ser tancada d'acord amb la tècnica de *Large Bites*.

Més tard a l'any 2010, *Berreta et al.* va reportar en un estudi prospectiu una incidència d'hèrnia, diagnosticada per exploració física, del 8% en 191 pacients sotmeses a

laparotomia mitja per càncer ginecològic, incloent 49 pacients amb carcinoma d'ovari. Tot i que no s'inclouen pacients portadores de malla, la fàscia es tancava d'acord amb la tècnica de *Small Bites* [78]. Un any després, el grup de *C.Long et al.* va realitzar un estudi retrospectiu, incloent 239 pacients sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari amb 12 mesos de seguiment, reportant una incidència d'hèrnia incisional del 8,8%, amb un diagnòstic a través d'exploració física i proves radiològiques (TAC abdomino-pèlvic). En la anàlisi a 2 anys de seguiment, es van incloure 167 pacients, amb una incidència d'hèrnia als 2 anys del 23,4%. És important remarcar que en aquest estudi, tampoc s'inclouen pacients portadores de malla i la tècnica de tancament de la fàscia no estava estandarditzada [159].

L'any 2012, el grup de Bewo, va reportar una incidència acumulada d'hèrnia incisional després de cirurgia ginecològica relativament baixa d'un 2% si bé, incloïa incisions tan a línia mitja com fora la línia mitja i el mètode de diagnòstic d'hèrnia era a través d'un anàlisi retrospectiu del Registre Nacional Suec d'Hèrnies [69]. Més recentment el grup de *Spencer et al.* va realitzar un estudi retrospectiu en 265 pacients sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari seguides 1 any, reportant una incidència d'hèrnia incisional, diagnosticada a través d'exploració física i/o prova d'imatge radiològica (TAC abdomino-pèlvic) de 9.8% en el primer any [79]. Si bé, no es van incloure pacients portadores de malla ni es va descriure la tècnica utilitzada pel tancament de la fàscia.

Així doncs, els articles publicats reporten dades variades i sensiblement inferiors a les trobades en la nostra població, que es poden explicar pel tipus de població seleccionada, els anys de seguiment dels estudis i el mètode de diagnòstic de les hèrnies incisionals.

En el nostre estudi, la mitjana d'edat de totes les pacients incloses és de 60 anys, mentre que l'IMC mig és de $27,19 \pm 5.00$. El 69,8% de les neoplàsies d'ovari han estat diagnosticades en estadi avançat (estadi FIGO III o IV) i el 65,5% dels casos corresponien a carcinomes serosos d'alt grau. En 135 de 139 pacients incloses (97,1%) s'ha assolit una citorreducció completa, essent la mitjana de temps quirúrgic de $278,35 \pm 105,48$ minuts.

Aquesta descripció de la cohort de pacients amb càncer d'ovari mostra unes dades similars a les publicades en l'estudi de *Spencer et al.* on a més va avaluar possibles factors de risc d'aparició d'hèrnia incisional [79], trobant que la desnutrició, la cirurgia de citorreducció subòptima i l'edat avançada s'associaven de forma estadísticament significativa amb l'aparició d'hèrnia. Aquest grup reporta una taxa de citorreducció completa del 82%, definida com malaltia residual <1cm, mentre que en la nostra cohort s'ha assolit en un 97,1% dels casos i s'ha definit la citorreducció òptima com a absència de malaltia macroscòpica. Aquesta diferència es pot atribuir possiblement perquè en el nostre cas, s'inclou la laparoscòpia prèvia durant la valoració de les possibilitats de citorreducció.

6.1.1 Característiques de la població malla vs. no malla

Pel que fa a les característiques demogràfiques i quirúrgiques de les pacients del grup de malla i no-malla, destacar que a les pacients a qui se'ls ha col·locat malla, han estat pacients de més edat, amb un IMC més elevat i amb una malaltia més avançada. Resulta interessant i lògic trobar aquestes diferències, ja que són factors pre-operatoris no modificables de risc d'hèrnia que segons les guies Europees de Tancament de Paret abdominal [66] poden requerir l'ús de malla profilàctica. En la mateixa línia, la distribució d'aquests factors, va en concordança amb l'algoritme publicat pel grup de Pereira [153] i el protocol PHACA seguit a la nostra unitat des de 2016, que recomana col·locar malla profilàctica d'acord a factors de risc d'hèrnia incisional individualitzats.

La col·locació de malla va allargar el temps quirúrgic en 57 minuts, tot i que possiblement aquest temps no es pugui atribuir únicament a la col·locació de la malla ja que no es registra de manera independent i la majoria dels casos també havien estat sotmesos a un tancament de paret segons la tècnica de *Small Bites*.

6.2 ANÀLISI DE LA SEGURETAT DE L'ÚS DE LA MALLA PROFILÀCTICA

En el present estudi no s'han objectivat diferències entre el grup portador de malla respecte a les pacients sense malla pel que fa a complicacions intra-operatòries, o al 1r mes post-operatori.

Aquestes troballes van en congruència amb estudis previs on demostren que la col·locació de la malla no augmenta les complicacions intra i post-operatòries [153]. Aquest fet sembla lògic donat que la col·locació de la malla és la última maniobra quirúrgica que es realitza abans de procedir al tancament de la pell i el fet de col·locar-la en posició supra-aponeuròtica no ha d'influir en les complicacions a nivell abdominal.

En la nostra cohort les complicacions a nivell del post-operatori més freqüents han estat: les infeccions abdominals (7,2%), l'ili paralític (5,8%), el dolor persistent (2,2%) i complicacions respiratòries (1,4%), sent algun d'aquests factors, factors de risc d'hèrnia incisional al augmentar la pressió intra-abdominal. Com s'ha comentat, no hi ha hagut diferències en quan a complicacions post-operatòries respecte els dos grups.

6.2.1 Complicacions a nivell de ferida quirúrgica i ús de la malla

El present estudi també ha analitzat les possibles complicacions a nivell de ferida quirúrgica i els factors de risc relacionats amb l'aparició d'aquestes en funció de la col·locació o no de la malla. Després de la col·locació d'un implant protèsic, una de les principals preocupacions del cirurgià radica en les complicacions relacionades amb la ferida. La incidència global de complicacions de ferida en la nostra cohort (independentment de la presència de malla o no) ha estat del 33,1%. Aquesta dada està en concordança amb estudis previs que reporten una taxa de complicacions de ferida

quirúrgica entre 31,3-34% en pacients sotmesos a laparotomia mitja per càncer ginecològic i no portadores de malla [160,161]. En el nostre cas, la incidència de complicacions de ferida quirúrgica entre pacients no portadores de malla ha estat del 19%, més baixa a les reportades pel grup de *Nugent*, que va descriure un 34% de complicacions de ferida quirúrgica associades a laparotomia mitja per càncer ginecològic en pacients no portadores de malla [160]. Aquestes dades es poden explicar probablement degut a diferències en la població d'estudi seleccionada, doncs el grup de *Nugent*, va incloure 373 pacients amb càncer ginecològic amb un IMC mig superior al de la nostra cohort (32,3 vs. 27,19) i major taxa de pacients amb comorbiditats associades (Diabetis mellitus, hipoalbuminèmia i factors de risc cardiovascular).

D'altra banda, la col·locació de malla incrementa el risc en particular d'infecció fins a un 3-6% [162] i de seroma entre 20-30% [163].

En el nostre estudi, la taxa de complicacions s'ha analitzat comparant el grup portador de malla (43,2%) en comparació al grup sense malla (19%), mostrant una diferència estadísticament significativa. De fet, els pacients portadors de malla han presentat un risc de complicació de ferida quirúrgica de 3,4 vegades superior. En aquest grup es van diagnosticar un total de 12 seromes, 12 dehiscències de ferida, 6 infeccions superficials del lloc quirúrgic i 5 infeccions profundes.

La major incidència de complicacions de ferida operatòria entre les dones portadores de malla, va en correlació amb lo reportat per altres autors.

La col·locació de la malla a nivell supra-aponeuròtic s'ha descrit com una tècnica quirúrgicament més senzilla, reproduïble i amb resultats similars a altres posicions com la retromuscular, sense objectivar un augment en el perfil de complicacions intra-abdominals però si en les complicacions de ferida quirúrgica que pot arribar al 20-30% [164], tot i que sembla ser que s'integra millor i de manera més ràpida quan es col·loca en aquesta posició [165,166].

Entre les complicacions de ferida operatòria destacar que la incidència global de dehiscències superficials de ferida ha estat del 11,5%, inferior a lo reportat per altres estudis realitzats amb pacients amb càncer ginecològic i no portadores de malla i que notifiquen unes taxes globals de dehiscència superficial de ferida del 18% [161]. De fet, la incidència entre les pacients portadores de malla dins la nostra cohort ha estat del 14,8%, mentre que en les pacients no portadores de malla ha estat del 6,9%. Els principals mecanismes que expliquen la dehiscència de la ferida quirúrgica són una distribució inadequada de les forces al llarg de la línia de tensió de la ferida, un error en el nus o estrip del teixit en el lloc d'inserció de la sutura o bé un error en el material o tècnica quirúrgica.

En la tècnica quirúrgica emprada en el tancament de la ferida en el present estudi, la malla s'ha col·locat en posició supra-aponeuròtica, s'ha realitzat hemostàsia del teixit subcutani i s'ha col·locat un drenatge aspiratiu, per a finalment tancar la pell amb

grapes. En cas de pacients sense malla, s'ha suturat la fàscia i després de revisar l'hemostàsia de teixit subcutani també s'ha tancat la pell amb grapes. Tot i així, i malgrat les nostres dades tant afavoridores, en un esforç de disminuir encara més la incidència de dehiscències de ferida, hem introduït canvis a la tècnica quirúrgica de tancament basant-nos en resultats de revisions sistemàtiques que afirmen que la sutura intradèrmica pot reduir la incidència de complicacions de ferida en comparació amb l'ús de grapes [167], si bé aquest aspecte no s'ha tingut en compte durant el període d'estudi.

L'altra complicació important de la ferida quirúrgica és l'aparició de seromes. La incidència global de seromes dins la cohort d'estudi, ha estat del 10,8%, sent la incidència entre el grup portador de malla del 14,8% respecte a un 5,2% a qui no se'ls ha col·locat malla, sensiblement inferior a lo reportat per altres estudis principalment amb pacients de cirurgia colorectal i que varia entre el 20-30% [162,163].

La diferència en quan a la incidència de seromes entre les dues cohorts del nostre estudi, probablement es pugi atribuir a una major dissecció del teixit subcutani per a facilitar la col·locació de la malla junt a una possible reacció de cos estrany del material de sutura amb què es fixa la malla a la aponeurosi. De fet, segons alguns autors la col·locació supra-aponeuròtica de la malla incrementa el risc de seroma 2,43 vegades en comparació a la col·locació en altres posicions (retromuscular o preperitoneal) [166].

Cal esmentar que en totes les pacients portadores de malla del present estudi, se'ls va col·locar un drenatge aspiratiu durant la cirurgia, fet que possiblement ha evitat un cúmul de fluids i detritus a nivell subcutani, i ha pogut influir en la incidència posterior de seromes. Alguns autors suggereixen a més a més, l'aproximació del teixit subcutani per a afavorir el drenatge subcutani limfàtic i reduir la incidència d'hemorràgia i seroma [168].

Pel que fa a les infeccions de lloc quirúrgic, la incidència global en la nostre cohort ha estat de 9,4%, sent la incidència superior en el grup portador de malla (13,6%) respecte el no-malla (3,4%). La literatura reporta taxes d'infeccions en pacients portadors de malla similars a la del nostre estudi; per exemple l'estudi PRIMA, que reporta un 13,9% de complicacions de tipus infecció en pacients portadors de malla [169]. Aquest darrer estudi va avaluar l'efectivitat de la malla en 480 pacients d'alt risc per hèrnia incisional (afectes d'aneurisma d'aorta abdominal o amb $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) sotmesos a laparotomia mitja per diferents tipus de cirurgia, pel que únicament el 14% dels pacients inclosos eren cirurgies ginecològiques, el que limita la comparació amb les nostres dades. Es va reportar una disminució significativa de la incidència d'hèrnia entre els pacients portadors de malla (30% d'hèrnia incisional entre no portadors de malla vs. 13% en pacients portadors de malla supraaponeuròtica) [169].

En el nostre estudi, en el grup portador de malla es van diagnosticar un total 6 infeccions superficials (7,4%) i 5 profundes (6,2%) mentre que en el grup sense malla únicament 2

infeccions superficials (3,4%). El grup de *Caro-Tarrago*, en un anàlisi prospectiu amb 160 pacients, on s'avaluava la prevenció d'hèrnia incisional després de laparotomia mitja amb ús de malla profilàctica, publica dades d'incidències d'infecció superficial de ferida en pacients portadors de malla del 6,3% i profundes del 3,8% [162]. La major taxa d'infecció profunda en la nostra sèrie pot explicar-se per les diferències en la població inclosa i tipus de cirurgia, doncs la sèrie de *Caro-Tarrago* incloïa tan patologia benigne com maligne de diferents localitzacions (patologia colo-rectal, gàstrica i de la melsa) i diferents graus de contaminació [162].

Respecte a l'objectiu principal de la col·locació de malla profilàctica, que és l'evitació de l'aparició de defectes de paret, cal remarcar que en el nostre estudi, cap dona del grup portador de malla va presentar una eventració o evisceració aguda, mentre que en el grup no portador de malla es van diagnosticar 2 eventracions dins els primers tres mesos post-cirurgia, fet que resulta en una incidència del 3,4%. En tots dos casos es va requerir cirurgia d'urgència. En revisar les possibles causes, es va comprovar que no s'havia seguit de manera adequada el protocol sobre Tancament de Paret. En un cas l'eventració va aparèixer en una pacient de baix risc on es va realitzar la tècnica de *Large Bites* i a l'altre va aparèixer en una pacient d'alt risc (IMC 30) on no es va col·locar malla profilàctica. Així doncs, la importància del seguiment en el compliment i adherència als protocols existents, és fonamental de cara a evitar unes complicacions amb una morbidimortalitat associada pel pacient, que pot ser millorada.

D'acord amb la literatura, la incidència d'evisceració es situa entre el 0,4-3,5%, i implica una prolongació de l'estada hospitalària, endarreriment d'inici de tractaments posteriors i unes xifres de mortalitat que arriben fins al 45%, sense comptar el cost socioeconòmic derivat [170].

Finalment, també s'ha descrit un augment del risc de fístula entero-cutània després de la col·locació de malla protèsica, amb incidències d'entre el 2-5,7% segons el tipus de material de la malla, la col·locació d'aquesta i el mètode de fixació de la malla a la paret abdominal [171]. En la nostra cohort, no s'ha diagnosticat cap fístula secundària a l'ús de malla protèsica, possiblement pel fet que totes les malles s'han col·locat en posició supra-aponeuròtica.

En un pas més enllà, en el nostre estudi, a més de la presència de malla, s'han identificat altres factors que confereixen un risc augmentat per a l'aparició de complicacions a nivell de la ferida quirúrgica. L'antecedent de laparotomia prèvia no realitzada a línia mitja, implica 2,61 vegades més de risc de complicació de ferida, mentre que l'IMC ≥ 29 , confereix un risc de complicació de ferida de 2,08.

El fet d'haver tingut una laparotomia prèvia (fora de la línia mitja) ha resultat un factor de risc important en el nostre estudi. Aquesta troballa, discrepa amb les dades publicades per Hempel et al [172] on la re-laparotomia no sembla incrementar les complicacions de ferida quirúrgica, si bé aquest fet es podria explicar perquè en l'últim

estudi únicament es va avaluar les infeccions de lloc quirúrgic i la dehiscència de la fàscia amb necessitat de re-intervenció com a complicació de ferida quirúrgica.

Pel que fa a la obesitat, està descrit que aquesta, pot alterar i afectar el procés de cicatrització de les ferides, degut a una hipoperfusió tissular secundària a un augment en la proporció de teixit adipós, que és pràcticament avascular [98,109]. El nostre estudi mostra un increment de les complicacions de ferida quirúrgica en pacients obesos de 2 vegades més respecte a pacients amb normo-pes. En l'estudi de Thelwall on es pretenia avaluar l'impacte de l'IMC sobre les infeccions de lloc quirúrgic en pacients sotmesos a cirurgia de pròtesis de cadera, genoll, cirurgia de derivació coronària, cirurgia colorectal o histerectomia abdominal, es va objectivar que la obesitat implicava de forma global un risc entre 1,1 i 4,4 vegades superior d'infecció del lloc quirúrgic respecte a pacients amb normo-pes, variant en funció del tipus de cirurgia. En histerectomies abdominals, el risc d'infecció del lloc quirúrgic incrementava gairebé de forma lineal respecte a l'increment de l'IMC, resultant amb riscos molt diferents el de les pacients amb normopes respecte a aquelles amb IMC>40 (1,14% vs. 3,55%) [101].

Per tal de disminuir la incidència de complicacions de ferida en pacients obesos, existeix evidència a favor de l'aproximació de teixit subcutani >2cm [173].

En un intent de reduir les complicacions de ferida quirúrgica, alguns autors suggereixen l'ús de teràpies de pressió negativa en pacients amb càncer ginecològic, ja que es tracta de pacients sovint amb comorbiditats associades on moltes vegades es requereixen d'incisions longitudinals superiors als 18cm per a un correcte abordatge de la cavitat abdominal. Tot i així, la literatura mostra resultats controvertits sobre l'ús d'aquests dispositius [161,174].

En aquesta mateixa línia i seguint amb l'objectiu de disminuir la taxa d'infeccions del lloc quirúrgic, s'han publicat les Recomanacions Peri-operatòries per a la prevenció de la Infecció del Lloc Quirúrgic. Aquestes recomanacions suggereixen canviar de guants quirúrgics abans de procedir al tancament de la ferida, així com l'instrumental quirúrgic i material auxiliar, pràctiques habituals en el nostre centre des de la implementació del protocol PHACA. Respecte a la teràpia de pressió negativa, es suggereix, amb un grau de recomanació dèbil, la utilització d'aquests dispositius en pacients amb alt risc d'infecció incisional o aparició de seromes, o en el seu defecte també es recomana col·locar un apòsit convencional cobrint la ferida durant 48hores [175].

6.2.2 Complicacions a llarg termini de l'ús de la malla

En la nostra cohort s'ha descrit un 5% de complicacions directament atribuïbles a l'ús de la malla profilàctica:

- **Dolor crònic:** l'estudi present reporta una incidència de dolor crònic associat a l'ús de la malla del 2,5%.

En la literatura s'ha descrit que els pacients portadors de malla tenen un risc de 1,70 vegades superior als pacients amb sutura primària de la fàscia d'experimentar dolor crònic si bé, per manca d'escalas estandarditzades i sistemàtica d'avaluació del dolor entre els diferents estudis publicats, és difícil saber la incidència real d'aquesta complicació [166].

Dues pacients portadores de malla del nostre estudi, van reportar dolor crònic després de la inserció de la malla profilàctica, descrivint-lo com un dolor tibant sobretot als laterals de l'extensió de la malla. En una de les pacients la sutura primària de la fàscia havia estat seguint la tècnica de *Large Bites* i l'altre segons *Small Bites*. Tot i que el dolor va requerir múltiples consultes i en un dels casos va necessitar derivació a la Unitat del Dolor, en cap dels casos es va requerir una segona re-intervenció. El fet d'experimentar dolor es pot atribuir a una diferent força i tensió en els diferents punts d'ancoratge de la malla i la fàscia. Seria interessant valorar en futurs estudis prospectius si el fet d'utilitzar grapes per anclar la malla pot reduir l'aparició de dolor crònic secundari a la malla al realitzar una força homogènia sobre l'aponeurosi.

- **Infecció de la malla:** en una pacient (1,2%) es va diagnosticar una dehiscència i infecció de ferida amb conseqüent infecció crònica de la malla que va requerir intervenció quirúrgica per a retirada de la mateixa i posterior col·locació de teràpia de pressió negativa. Com s'ha comentat, un dels desavantatges descrits en la utilització de material protèsic, és el potencial risc d'infecció, sobretot en cirurgies netes-contaminades o contaminades [176]. Tot i així, existeixen dades que avalen l'ús de la col·locació de malla supra-aponeuròtica en aquests escenaris [177,178]. D'acord amb la literatura, el fet de retirar una malla profilàctica per una infecció és una complicació rara, que sol ocórrer en un 5,3% dels casos en que la malla es col·loca per sobre la aponeurosi [169].
- **Hematoma:** la incidència d'hematomes en la nostra sèrie és de 1,2%. Aquesta dada és equiparable a la publicada en la literatura on la taxa d'hematomes d'estudis que suturen la malla a nivell de l'aponeurosi es situa al voltant del 1,5%-13,5% [162,179,180].

6.2.3 Perfil de seguretat oncològica de les malles profilàctiques

Un dels aspectes condicionants de la seguretat de la col·locació de malles en pacients tractades quirúrgicament per carcinoma d'ovari, és que aquest procediment no endarrereixi l'inici posterior del tractament adjuvant. Com ja hem dit el càncer d'ovari es tracta amb la combinació de cirurgia i quimioteràpia.

Es important un cop realitzada la cirurgia, que el tractament adjuvant no es demori més enllà de les 4-6 setmanes, donat el risc de proliferació tumoral i aparició de clones resistents als quimioteràpics en el cas de les cirurgies d'interval. És per aquesta raó que es va considerar rellevant avaluar si les complicacions derivades de la col·locació de la

mallà profilàctica podien retardar l'inici de la quimioteràpia. Si bé l'ús de la mallà ha implicat un augment a nivell de complicacions de ferida quirúrgica, es pot concloure que aquestes no retarden l'inici del tractament adjuvant. En la nostra cohort, la mediana de de temps d'inici de l'adjuvència posterior a la cirurgia primària o d'interval ha estat de 5 setmanes, sense diferències significatives respecte el grup de mallà i no mallà. Aquest interval de temps pot explicar-se pel fet que aquest estudi inclou pacients fora de zona que requereixen trasllat als seus centres hospitalaris de referència per a rebre l'adjuvència. També cal tenir en compte que la majoria no estaven incloses dins de programes de prehabilitació multimodal, que posteriorment s'han implementat.

Un altre "concern" oncològic, respecte a la col·locació de material protèsic en pacients amb carcinomatosis, és la possibilitat que aquest material pugui augmentar el risc de metàstasis locals. En aquest aspecte, les dades existents sobre el possible risc de carcinogènesis i l'ús de material protèsic és controvertit. Una de les principals hipòtesis és que la inflamació crònica té un paper important en la carcinogènesis ja que quan s'insereix un cos estrany, s'inicia una cascada de processos inflamatoris aguts que amb el temps poden esdevenir crònics i persistir mentre el cos estrany està present. L'alliberació de radicals lliures d'oxigen durant aquest procés, incrementa el risc de mutacions al ADN per alteració directe i alhora, per alteració dels mecanismes de reparació d'aquest, induint un possible efecte oncogènic [181].

Existeixen publicats alguns estudis que avaluen el possible efecte carcinogènic local de l'ús de malles sobretot les utilitzades en el camp de la uro-ginecologia i en el tractament de la incontinència d'orina [182,183].

Hi ha evidència d'alguns casos clínics publicats de diagnòstic de neoplàsies després de la implantació de material protèsic. El grup de Biroloni va publicar l'any 2014, 2 casos de carcinoma escamós després de cirurgia per reparació d'hèrnia abdominal amb ús de mallà de polièster amb posterior infecció crònica de la mateixa [182]. En la mateixa línia, també a l'any 2014 es va publicar una sèrie de casos on s'analitzaven 2361 pacients a qui se'ls havia col·locat *slings* sintètics amb una troballa d'un cas de càncer de bufeta i un de vagina, reportant una incidència total de 0,02%. Els autors van concloure que donada la localització, histologia i freqüència esperada d'aquest tipus de càncer, no es podia atribuir a la col·locació de la banda [183].

No obstant, s'ha argumentat que davant el possible dubte o preocupació d'una possible associació entre materials protèsics i càncer, s'hauria de demostrar amb evidència superior a la que poden aportar els casos clínics. Donada aquesta plausibilitat biològica, tot i la escassa evidència a favor i en contra, vam analitzar els casos de recidives de les pacients incloses a la cohort i les localitzacions de les mateixes. No es va trobar cap cas de recidiva de la neoplàsia a nivell de la paret abdominal o de la mallà profilàctica.

6.3 CARACTERÍSTIQUES DE LA POBLACIÓ I FACTORS DE RISC RELACIONATS AMB EL DIAGNÒSTIC D'HÈRNIA INCISIONAL

La incidència global d'hèrnia incisional en la nostre cohort ha estat de 18,7%, amb una mediana de seguiment de 35,83 mesos. Aquesta taxa ha estat prèviament contrastada respecte les publicades en la literatura on a mode de resum, s'objectiva un variació important de dades en funció del tipus de població analitzada, tipus de cirurgia, anys de seguiment i mètode diagnòstic.

Tenir un temps de seguiment llarg és essencial per a estudiar la incidència d'hèrnia incisional ja que aquesta pot tenir lloc passats els 3 anys des de la cirurgia [70]. La majoria de treballs publicats analitzen la incidència d'hèrnia a 1-2anys de seguiment, fet que poden infra-estimar la incidència de defectes de paret més tardans, mentre que el nostre estudi amb un major seguiment, hauria evitat [163]. D'altra banda, tal i com hem comentat la incidència d'hèrnia també varia en funció del mètode de diagnòstic que en el nostre cas mitjançant exploració física i prova d'imatge, ha permès diagnosticar tan a les pacients del grup malla com no-malla, fet que assegura un grau d'homogeneïtat important pel que fa al diagnòstic. En un estudi publicat el 2001 es va comparar el valor del TAC respecte la exploració física pel que fa al diagnòstic d'hèrnia, demostrant una sensibilitat de 1 i 0,75 respectivament [184]. No obstant, altres estudis diagnostiquen la hèrnia incisional únicament a través d'exploració física [78].

En el nostre anàlisi, les pacients amb diagnòstic d'hèrnia (26 de 139) van tendir a tenir més edat i un IMC més elevat, sense que aquesta diferència hagi resultat estadísticament significativa respecte a les pacients sense hèrnia. Aquesta observació va en concordança a múltiples estudis publicats amb anterioritat on s'ha descrit l'edat i l'obesitat com a factors de risc d'hèrnia incisional [89,90].

De manera interessant, la única variable clínica modificable de manera operatòria i dependent de les pacients va ser el nivell d'albumina sèrica. El grup de pacients amb hèrnia va presentar un nivell d'albumina pre-operatòria inferior al grup sense hèrnia ($3,77 \pm 0,72$ vs. $4,29 \pm 0,45$; $p=0,003$). L'albumina sèrica inferior a 3g/dL s'ha descrit com un factor de risc per a evisceració o dehiscència completa de ferida. En l'estudi de Malone et al. on s'avaluaven factors de risc per a infecció de lloc quirúrgic entre 5301 pacients sotmesos a cirurgia no cardíaca, es va demostrar l'associació entre malnutrició i infecció de lloc quirúrgic, recolzant el fet que millorar l'estat nutricional dels pacients quirúrgics, disminueix la incidència d'infeccions quirúrgiques, un dels factors més importants per a l'aparició de defectes de paret abdominal [109]. En aquesta línia, en l'actualitat un dels pilars de la prehabilitació quirúrgica és la optimització nutricional, que pretén disminuir l'impacte del catabolisme muscular associat a l'estrès quirúrgic. Diversos estudis han publicat els beneficis de diferents intervencions nutricionals, com la presa de batuts hiperproteics, sobre la recuperació post-operatòria dels pacients [185,186].

En analitzar els factors de risc d'hèrnia incisional en l'anàlisi univariant, l'albumina < 3g/dL també ha demostrat ser un factor de risc d'hèrnia, igual que el fet de no portar malla profilàctica i usar la tècnica de *Large Bites*, tot i que va perdre la seva significança en la anàlisi multivariant. Aquesta anàlisi va identificar que els factors que contribuïen de forma estadísticament significativa en l'aparició d'hèrnia incisional eren el fet de no portar malla (augment de 11,9 vegades el risc), la infecció del lloc quirúrgic (augment de 8 vegades el risc), l'IMC ≥ 29 (augment de 7,11 vegades el risc), l'edat ≥ 70 (augment de 5,7 vegades) i la sutura *Large Bites* (augment de 3,6 vegades).

Així doncs, veiem com dos dels factors independents més importants per a l'aparició d'hèrnia són dependents directament del cirurgià, com és la col·locació de malla profilàctica i la tècnica de tancament de la fàscia. Tot i que no sempre està relacionat amb el cirurgià, sinó que també pot dependre de les característiques de la pròpia pacient, realitzar un correcte tancament de la Paret Abdominal amb la major esterilitat possible, és fonamental doncs la infecció de lloc quirúrgic ha demostrat ser també un factor de risc independent per a l'aparició d'hèrnia. Finalment, l'edat resulta un factor de risc d'hèrnia on no es pot intervenir, a diferència de l'IMC, que és dels pocs factors de risc dependents del pacient que pot ser modificat per intentar reduir les complicacions post-operatòries.

Aquestes troballes estan en concordança a múltiples estudis on es demostra que tan l'edat avançada degut a una disminució de la perfusió tissular i formació de col·lagen, com la obesitat que implica una acumulació de comorbiditats junt amb un increment del risc d'infecció de ferida, s'han definit clàssicament com a factors de risc per a aparició d'hèrnia incisional [58,90,109].

6.4 EFICÀCIA DE L'ÚS DE LA MALLA PROFILÀCTICA

L'objectiu primari d'aquesta tesi ha estat analitzar l'impacte de l'ús de la malla profilàctica sobre la incidència d'hèrnia incisional en pacients sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari.

La incidència d'hèrnia incisional en el grup portador de malla ha estat de 9,9%, mentre que en el grup sense malla, la incidència ha estat del 31%, sent aquesta diferència estadísticament significativa.

Aquestes dades són similars a les publicades per altres grups i que varien totes del 30% al 13% entre els portadors de malla [149,187]. De fet, a la revisió sistemàtica i meta-anàlisi realitzada per *Borab*, es van incloure 14 estudis (11 assajos clínics randomitzats i 3 estudis prospectius de cohorts) que comparaven la col·locació de malla profilàctica a una sutura primària de la fàscia pel que fa a incidència d'hèrnia incisional en pacients sotmesos a laparotomia mitja electiva amb ≥ 1 factor de risc; en aquesta revisió, es va concloure que la col·locació de malla profilàctica es relacionava amb una reducció del

risc del 85% en comparació amb la sutura primària pel que fa el diagnòstic d'hèrnia [166].

En el nostre estudi, el risc d'hèrnia incisional en pacients no portadores de malla resulta 11,9 vegades superior resultat estadísticament significatiu i d'alta rellevància. Aquesta dada està en concordança amb l'estudi de Pereira et al. on es va demostrar en un estudi prospectiu que en pacients d'alt risc (mínim dos factors de risc d'hèrnia incisional) sotmesos a laparotomia mitja electiva per diferents tipus de cirurgia, incloent col·lorectal, urològica, ginecològica i vascular, el risc d'hèrnia incisional en pacients sense malla profilàctica es multiplicava per 11,7 [163].

6.4.1 Impacte de l'ús de la tècnica de Small Bites

Si s'analitza la incidència d'hèrnia per subgrups, tenint en compte si s'ha col·locat o no malla profilàctica i la tècnica de sutura de la fàscia (*Small Bites* vs. *Large Bites*), el nostre estudi demostra que la menor taxa d'hèrnia s'ha assolit quan s'ha col·locat malla i s'ha realitzat la tècnica de *Small Bites* (incidència d'hèrnia del 8,2%) mentre que en aquelles pacients on no s'ha col·locat malla i s'ha realitzat la tècnica de *Large Bites*, la incidència d'hèrnia ha estat del 36,4%. Entre aquests dos extrems, s'han situat les pacients sense malla però amb tècnica de *Small Bites* (incidència del 14,3%) i les pacients amb malla però tècnica de *Large Bites* (incidència del 12,5%).

En l'anàlisi univariant del risc d'hèrnia segons tècnica de sutura de la fàscia i col·locació o no de malla profilàctica s'ha objectivat que el grup que està exposat a un risc estadísticament significatiu d'hèrnia, és el grup NMLB (risc de 6,42 vegades respecte al grup MSB). Pel que fa al grup NMSB i MLB, tot i que el percentatge d'hèrnies de cada grup és superior al grup de referència (MSB), la diferència no ha resultat estadísticament significativa.

En el model de regressió de Cox de la anàlisi dels 4 subgrups, s'objectiva com el menor risc d'hèrnia en el temps s'aconsegueix en aquelles pacients portadores de malla, sent les corbes de risc entre el grup MSB i MLB casi paral·leles.

En les pacients on no es col·loca malla, el risc d'hèrnia en el temps augmenta 5,68 vegades si s'utilitza la tècnica de *Small Bites* (NMSB), resultat que no assoleix la significació estadística i fins a 19,88 vegades en aquelles pacients on s'utilitza la tècnica de *Large Bites* (NMLB), resultat significatiu i d'alta rellevància ja que depèn del cirurgia tan la tècnica de tancament de la fàscia com la valoració de col·locació de malla profilàctica.

Probablement, l'anàlisi d'aquests resultats i la seva discussió, passa per identificar que dins la nostre cohort, existeixen pacients amb diferents factors de risc d'hèrnia incisional i que cal tenir en compte el possible efecte de l'aplicació del protocol PHACA.

6.4.2 Avaluació de la incidència d'hèrnia segons factors de risc i efectivitat del protocol

6.4.2.1 Factors de risc

En la nostra sèrie, la incidència d'hèrnia incisional en una pacient sense cap factor de risc a qui no es col·loca malla ha estat del 17,6%. Aquesta dada està en concordança amb la xifra esperada segons la literatura d'incidència d'hèrnia incisional en pacients sans que es sotmeten a una intervenció quirúrgica abdominal on s'incideix en la aponeurosi [188].

Com hem vist, un dels principals factors de risc d'hèrnia és la obesitat. En la nostre cohort, l'ús de malla profilàctica en pacients amb IMC ≥ 29 , ha permès disminuir la incidència d'hèrnia d'aquest subgrup d'un 60% a un 15,6%, igualant pràcticament el risc d'hèrnia de la pacient obesa portadora de malla amb la de la pacient sana sense cap factor de risc que no se li col·loca malla (17,6%), el que demostra l'efectivitat de la malla en pacients obeses. Aquests percentatges són molt similars al que resulta de la pacient amb dos factors de risc on no es col·loca malla (15,4%) i canvia de forma rellevant si ens fixem en les pacients amb 3 factors de risc on no col·loquem malla, on el percentatge d'hèrnies s'eleva a un 33,3%. Aquestes dades poden suggerir la idea que en pacients no obesos sotmesos a laparotomia mitja per càncer d'ovari, es necessita la presència d'un altre factor de risc per a considerar la col·locació de malla profilàctica.

A més, en el nostre anàlisi multivariant, s'ha identificat el fet de tenir qualsevol laparotomia prèvia com a factor de risc significatiu per a desenvolupar hèrnia incisional. En la pràctica clínica, únicament s'ha tingut en compte com a factor de risc aquelles pacients amb laparotomia prèvia realitzada en línia mitja. Aquesta troballa, suggereix que possiblement s'hagi de tenir en compte qualsevol incisió prèvia a nivell abdominal i no únicament aquelles realitzades en línia mitja.

6.4.2.2 Avaluació de l'aplicació i dels resultats del protocol PHACA

Per a determinar l'aplicabilitat del protocol i tenint en compte que es col·loca malla a totes les pacients considerades d'alt risc és a dir, amb IMC ≥ 29 o presència de ≥ 2 factors de risc (laparotomia mitja, edat ≥ 70 , Diabetis mellitus, MPOC, Hb < 12 g/dL, Alb < 3 g/dL, Creat > 1.5 mg/dL, ús d'immunosupressors, aneurisma d'aorta abdominal) i que la tècnica de *Small Bites* és d'elecció pel tancament de la fàscia, s'ha analitzat la nostre cohort de pacients segons si portaven malla i segons la tècnica de sutura (*Small Bites* vs. *Large Bites*). Una aplicació perfecte del protocol ha estat a la pacient d'alt risc a qui s'ha col·locat malla i s'ha utilitzat la tècnica de *Small Bites* (MSB) i a la pacient de baix risc on no s'ha col·locat malla però s'ha realitzat *Small Bites* (NMSB).

En les pacients d'alt risc portadores de malla, s'han diagnosticat 8 hèrnies incisionals, sent la incidència global del 12,5%, mentre que en pacients d'alt risc sense malla, s'han diagnosticat 11 casos (34,4%). Si s'analitza els 11 casos de pacients d'alt risc on no s'ha col·locat malla, objectivem que 10 d'elles son pacients operades entre gener de 2008 i

maig de 2016, abans de la implementació del protocol, pel que possiblement amb un correcte compliment del protocol aquest percentatge hauria disminuït. La pacient restant, és una pacient amb data de cirurgia del febrer de 2017, quan es portava pocs mesos aplicant el protocol a la nostre institució, fet que explicaria que tot i complir factors de risc, no se li va col·locar malla per falta d'adherència de tots els professionals al protocol que recentment s'acabava d'instaurar al centre.

La col·locació de malla en les pacients d'alt risc i la tècnica de *Small Bites*, baixa la incidència d'hèrnia incisional (9,8%) pràcticament a la de la pacient de baix risc amb ús de tècnica de *Small Bites* (12,5%).

Les corbes de Kaplan-Meier en pacients d'alt risc, mostren com les pacients portadores de malla (tan tècnica de *Small bites* com *Large Bites*) presenten les menors incidències d'hèrnia, mostrant que el major factor determinant en les pacients d'alt risc és la utilització de la malla, si bé utilitzar la tècnica de *Small Bites* sense malla, dona millors resultats que no tenir en compte cap mesura profilàctica (grup NMLB) ja que en aquesta última situació, els percentatges d'hèrnia incisional són molt alts: 38,5%.

Respecte a pacients de baix risc, és a dir aquelles amb IMC<29 o bé 0 o 1 factor de risc d'hèrnia incisional, cal esmentar que de forma global les incidències d'hèrnia son baixes, però molt diferents entre els subgrups, el que obliga a realitzar-ne una anàlisi més exhaustiva.

En pacients de baix risc i portadores de malla, la incidència d'hèrnia va ser del 0%, mentre que en no portadores de malla, la incidència va ser del 26,9% al diagnosticar-se 7 hèrnies incisionals dins aquest subgrup. Davant aquesta dada es pot extreure que en aquests 7 casos de pacients de baix risc amb hèrnia, el protocol no ha ajudat a evitar l'aparició d'aquesta complicació. Però en fer una anàlisi més detallada, objectivem com en 6 dels 7 casos, la sutura de la fàscia empleada ha estat la tècnica de *Large Bites*. Únicament hi ha hagut una pacient de baix risc amb tècnica de *Small Bites* que ha estat diagnosticada d'hèrnia incisional.

En una anàlisi global dels nostres resultats de les pacients de baix risc s'objectiva que la incidència d'hèrnies en les pacients de baix risc amb tancament inadequat amb *Large Bites*, quedaria compensat quan es col·loca malla.

En l'anàlisi de les corbes de Kaplan-Meier dels pacients de baix risc, objectivem com els pitjors resultats apareixen quan únicament s'utilitza la tècnica de *Large Bites* per a la sutura de la fàscia. Així doncs, en un pacient de baix risc sembla que la tècnica de *Small Bites* és efectiva i permet evitar la col·locació d'una malla profilàctica.

Resulta interessant també objectivar que totes les 7 pacients de baix risc que s'han herniat, abans de sotmetre's a la cirurgia per laparotomia mitja, havien estat sotmeses a una laparoscòpia exploradora entre 7-20 dies abans de la cirurgia major, just en el punt màxim de cicatrització de la primera cirurgia i que d'aquestes, 5 pacients presentaven un IMC entre 25-29.

A diferència de pacients de cirurgia colorectal, moltes de les pacients sotmeses a cirurgia de citorreducció via laparotomia mitja per càncer d'ovari en el nostre centre, han estat sotmeses entre 7-20 dies abans, a una laparoscòpia exploradora on s'ha valorat els criteris de ressecabilitat. Aquest fet, porta implícit un augment del risc d'hèrniació al sotmetre a la pacient a una laparoscòpia i en menys de 20 dies, quan el procés de cicatrització no està completat, a una laparotomia mitja. No obstant, aquesta observació no s'ha tingut en compte en el protocol de Tancament de Paret Abdominal (PHACA) adoptat pel nostre servei. A més, tal i com s'ha comentat, la obesitat és un factor de risc clàssic pel desenvolupament d'hèrnia incisional i s'ha objectivat com en aquest subgrup és on l'impacte de la malla és més evident, traduint-se en una disminució important de l'aparició d'hèrnia. Existeixen escales validades de risc d'hèrnia, com el *RevisedHerniaScore* [189] on a través d'un sistema de puntuació, es determina el risc d'hèrnia de cada pacient. A diferència del nostre protocol, en aquest darrer cas, la laparoscòpia prèvia adquireix una importància rellevant en la suma de punts per a determinar el risc de cada pacient i l'IMC de risc es considera a partir de 25Kg/m². Així doncs, aplicant el *RevisedHerniaScore*, trobem que 2 de les 7 pacients que seguint el nostre protocol s'han considerat de baix risc però s'han herniat, es segueixen considerant de baix risc, 2 es consideren de risc mig i 3 pacients passen a ser d'alt risc, pel que incorporant la laparoscòpia prèvia i l'IMC>25, probablement hauríem disminuït la nostra taxa d'hèrnia al realitzar una millor selecció de les pacients entre grups de risc.

Així doncs, la correcta selecció de les pacients segons factors de risc d'hèrnia incisional és fonamental per identificar a aquelles pacients d'alt risc que es beneficiaran de l'ús de la malla profilàctica. Després de l'anàlisi de factors de risc i efectivitat del protocol, on s'ha evidenciat el benefici de l'ús de la malla en població seleccionada i la importància de la tècnica de *Small Bites*, cal esmentar que els factors de risc i l'algoritme adoptat del servei de Cirurgia Colorectal, hauria de ser adaptat per a la seva aplicació en pacients amb càncer d'ovari, doncs s'ha evidenciat una taxa d'hèrnia del 26,9% en pacients considerades de baix risc no tributaries de malla profilàctica segons l'algoritme actual. Després d'analitzar aquestes pacients, caldria reconsiderar el possible impacte de la laparoscòpia prèvia i la laparotomia no realitzada a línia mitja i valorar el punt de tall òptim respecte a IMC en aquesta població per a considerar l'ús de malla profilàctica, doncs 5 de les 7 pacients de baix risc herniades presentaven un IMC entre 25-29 i la mitjana i desviació estàndard de l'IMC de la nostra població herniada ha estat de 28,2 ±4.

Tot i així, l'anàlisi realitzat en la nostra cohort de pacients recolza la idea que l'ús de la malla en pacients d'alt risc permet igualar el risc d'hèrnia incisional al de pacients de baix risc, mentre que la tècnica de sutura *Small Bites* en pacients de baix risc és la indicada per a evitar la col·locació de malla en aquest subgrup.

6.5 DIAGNÒSTIC I MANEIG DE LES PACIENTS AMB HÈRNIA INCISIONAL

En la nostre cohort, el 46,2% de les hèrnies diagnosticades han estat simptomàtiques, i d'aquestes, la majoria (8/12 hèrnies) han estat diagnosticades en pacients no portadores de malla. Una altre dada rellevant és que el 42,3% de les hèrnies diagnosticades han requerit correcció quirúrgica i d'aquestes, el 72,7% corresponien a hèrnies en pacients no portadores de malla. Aquestes dades recolzen la idea que quan l'hèrnia es produeix en un pacient portador de malla, aquesta tendeix a ser més petita i a causar menys simptomatologia que en pacients sense malla [190].

En la nostra cohort la taxa de recurrència d'hèrnia incisional després de reparació quirúrgica ha estat del 27,3%. Aquesta xifra està en concordança amb les taxes publicades en la literatura si bé, les xifres publicades es mouen en un rang d'entre 8,7-32%, segons múltiples factors dependents del pacient, tècnica quirúrgica utilitzada, ús de malla per a la reparació i grau d'expertesa del cirurgià [191].

6.6 IMPLICACIONS PRÀCTIQUES

La tècnica de Tancament de Paret Abdominal sovint és considerada rutinària i es deixa en mans de professionals poc experimentats, sent en alguns àmbits, objecte de poca atenció en quant a formació. No obstant, el tancament de paret és un gest que tot cirurgia i ginecòleg realitza en la pràctica clínica.

En una enquesta realitzada a cirurgians espanyols es va objectivar una falta de coneixements bàsics sobre algun aspectes relacionats amb el tancament de paret [192].

Per tot això, amb els estudis encaminats a millorar la tècnica de tancament de les laparotomies mitjançant canvis en la tècnica, la introducció de la tècnica de *Small Bites*, l'ús de malla profilàctica en pacients d'alt risc, i amb les recomanacions de la EHS [66,127,137,187] es va creure oportú crear unes jornades de formació de Tancament de Paret Abdominal per a ginecòlegs amb el suport de la Unitat de Paret Abdominal del servei de Cirurgia General de l'Hospital del Mar. La formació va constar d'una part teòrica i una pràctica on cada alumne disposava d'una estació de treball amb el material de sutura necessari per a poder practicar les tècniques quirúrgiques apreses durant el curs. Al finalitzar les dues parts, es va realitzar una avaluació i es va revisar l'adequació de les tècniques practicades als nous estàndards. L'activitat va ser acreditada pel Consell Català de la Formació Continuada de les Professions Sanitàries i avalada per la Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia.

Es van celebrar tres edicions del curs (28 abril de 2022, 27 d'octubre del 2022 i 25 de maig de 2023) amb una assistència total de 41 alumnes. Les jornades van tenir lloc a les instal·lacions de l'Hospital del Mar amb assistència i valoracions molt positives, doncs

l'aplicació de les tècniques de Tancament de Paret Abdominal i l'ús de malla, resulten novadoses entre els ginecòlegs (Annexos 2,3,4).

6.7 LIMITACIONS

El treball actual presenta una sèrie de limitacions que cal tenir en compte alhora d'adoptar estratègies a la pràctica clínica habitual.

En primer lloc, es tracta d'un estudi retrospectiu on l'anàlisi dels objectius a través de les històries clíniques deixa oberta la possibilitat d'infra-estimar l'esdeveniment primari.

Tot i la exhaustiva revisió i el llarg període de seguiment, és possible que alguna pacient hagi presentat una hèrnia incisional atesa fora del nostre centre i no documentada, o fora del nostre període de seguiment. A més el caràcter retrospectiu de l'estudi porta implícit el possible biaix de selecció dels grups d'estudi.

La implementació del protocol PHACA a la unitat de Ginecologia Oncològica pot haver comportat una major notificació de complicacions operatòries i post-operatòries en comparació al període previ, causant així un possible biaix d'informació.

Tot i així considerem que realitzar un estudi randomitzat sobre l'ús de malla en pacients d'alt risc i ús de la tècnica de *Small Bites* pot resultar controvertit, doncs existeix prou evidència publicada sobre la millora significativa dels resultats amb l'aplicació de la tècnica de *Small Bites* i l'ús de malla profilàctica segons factors de risc individualitzats.

Tot i que no era un dels objectius del nostre estudi, pensem que hauria estat interessant realitzar un anàlisi de cost-efectivitat, comparant els costos de les tècniques quirúrgiques i l'ús de la malla en pacients seleccionats, amb aquells derivats de les complicacions de la eventual aparició d'hèrnia incisional i de la seva reparació, en pacients no tractats amb malla profilàctica.

6.8 LÍNIES FUTURES

El present estudi obre la porta a considerar la realització d'una anàlisi retrospectiu amb la intenció de crear un algoritme particular per a les pacients sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari, amb ús de la tècnica de *Small Bites* de forma estandarditzada i la col·locació de malla profilàctica segons factors de risc individuals. Posteriorment, un estudi prospectiu permetria testar i realitzar la validació del nou protocol.

7 CONCLUSIONS

- La incidència d'hèrnia incisional en pacients sotmeses a laparotomia mitja per càncer d'ovari va ser de 18,7%. El 9,9% de les pacients del grup portador de malla van presentar hèrnia incisional comparat amb el 31% en el grup sense malla. Aquesta diferència va ser estadísticament significativa.
- Respecte a la seguretat quirúrgica, l'ús de la malla va comportar un augment en la incidència de complicacions de ferida quirúrgica. No es van objectivar diferències en la resta de complicacions operatòries.
- En quan a la seguretat oncològica, no es van demostrar diferències estadísticament significatives respecte a la taxa de recidives ni a la localització d'aquestes associat a la col·locació de la malla. El temps d'inici dels tractaments adjuvants no va diferir entre els dos grups.
- L'edat ≥ 70 , la infecció de lloc quirúrgic, IMC ≥ 29 , la sutura *Large Bites*, i el fet de no portar malla van resultar factors independents de risc d'hèrnia.
- En correlacionar l'ús de la malla i la tècnica de tancament de la fàscia, es va demostrar que l'associació de malla i tècnica de tancament amb *Small Bites* disminuïa 6 vegades el risc d'hèrnia incisional.
- De les 26 hèrnies diagnosticades, el 46,2% van ser simptomàtiques i el 42,3% es van reparar quirúrgicament.
- L'aplicació del protocol *PHACA* va evidenciar el benefici de l'ús de la malla en població ginecològica i la importància de la tècnica de *Small Bites*, tot i que l'algoritme és adaptable a pacients amb càncer d'ovari.

8 BIBLIOGRAFIA

- [1]. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* octobre 2013;24:vi24-32.
- [2]. De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, Santandrea G, Palicelli A, Acquaviva G, et al. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagn Basel Switz.* 14 abril 2021;11(4):697.
- [3]. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [citat 13 maig 2023]. Disponible a: <https://gco.iarc.fr/>
- [4]. Delon C, Brown KF, Payne NWS, Kotrotsios Y, Vernon S, Shelton J. Differences in cancer incidence by broad ethnic group in England, 2013-2017. *Br J Cancer.* juny 2022;126(12):1765-73.
- [5]. Ovarian cancer statistics [Internet]. Cancer Research UK. 2015 [citat 13 maig 2023]. Disponible a: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer>
- [6]. Bristow R, Jordan. Ovarian cancer biomarkers as diagnostic triage tests. *Curr Biomark Find.* febrer 2013;35.
- [7]. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, Allende MT, Silveira M, Macuks R. Utility of human epididymis protein 4 serum marker for the detection of adnexal malignancy: a multicentric prospective study. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* juliol 2017;26(4):346-50.
- [8]. Chudecka-Głaz A, Strojna A, Michalczyk K, Wieder-Husla S, Safranow K, Skwirczyńska E, et al. Evaluation of HE4 Use in the Diagnosis of Ovarian Cancer: First and Second Recurrence, and an Analysis of HE4 Concentration during Second- and Third-Line Chemotherapy. *Diagnostics.* 26 gener 2023;13(3):452.
- [9]. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* gener 2014;124(1):1-5.
- [10]. Pomel C, Jeyarajah A, Oram D, Shepherd J, Milliken D, Dauplat J, et al. Cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 17 desembre 2007;7(1):210-5.
- [11]. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 maig 2019;30(5):672-705.
- [12]. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 15 març 2009;115(6):1234-44.
- [13]. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* setembre 2017;27(7):1534-42.
- [14]. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med.* 28 febrer 2019;380(9):822-32.
- [15]. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al.

Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. 2 febrer 2021;19(2):191-226.

[16]. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 juliol 2007;25(20):2873-83.

[17]. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. Ann Surg Oncol. agost 2006;13(8):1156-61.

[18]. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol. desembre 2008;199(6):642.e1-6.

[19]. Lluca A, Escrig J, MUAPOS working group (Multidisciplinary Unit of Abdominal Pelvic Oncology Surgery). Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. gener 2018;44(1):163-9.

[20]. Vergote I, Tropé 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. 2 setembre 2010;363(10):943-53.

[21]. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Lond Engl. 18 juliol 2015;386(9990):249-57.

[22]. Trimpos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 15 gener 2003;95(2):105-12.

[23]. Trimpos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. J Natl Cancer Inst. 15 gener 2003;95(2):113-25.

[24]. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 setembre 2003;21(17):3194-200.

[25]. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 29 desembre 2011;365(26):2473-83.

[26]. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 29 desembre 2011;365(26):2484-96.

[27]. Iglehart JD, Silver DP. Synthetic lethality--a new direction in cancer-drug development. N Engl J Med. 9 juliol 2009;361(2):189-91.

[28]. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. JAMA. 20 juny 2017;317(23):2402.

[29]. Oaknin A, Guarch R, Barretina P, Hardisson D, González-Martín A, Matías-Guiu X, et al. [Recommendations for biomarker testing in epithelial ovarian cancer. A national consensus statement by

the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology]. *Rev Espanola Patol Publicacion Of Soc Espanola Anat Patol Soc Espanola Citol.* 2018;51(2):84-96.

[30]. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* novembre 2015;5(11):1137-54.

[31]. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 27 desembre 2018;379(26):2495-505.

[32]. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 19 desembre 2019;381(25):2416-28.

[33]. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 19 desembre 2019;381(25):2391-402.

[34]. Cormio G, Rossi C, Cazzolla A, Resta L, Loverro G, Greco P, et al. Distant metastases in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2003;13(2):125-9.

[35]. ESMO ACADEMY Meetings. Oxford 1-3 September 2018.

[36]. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* desembre 2006;13(12):1702-10.

[37]. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* febrer 2011;21(2):289-95.

[38]. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol.* 20 maig 2017;35(15_suppl):5501-5501.

[39]. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 14 novembre 2019;381(20):1929-39.

[40]. Conte C, Marchetti C, Loverro M, Giudice MT, Rosati A, Gallotta V, et al. Role of minimally invasive secondary cytoreduction in patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 6 febrer 2023;33(2):137-44.

[41]. Gallotta V, Conte C, Giudice MT, Nero C, Vizzielli G, Gueli Alletti S, et al. Secondary Laparoscopic Cytoreduction in Recurrent Ovarian Cancer: A Large, Single-Institution Experience. *J Minim Invasive Gynecol.* maig 2018;25(4):644-50.

[42]. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juny 2012;30(17):2039-45.

[43]. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* setembre 2017;18(9):1274-84.

- [44]. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 1 desembre 2016;375(22):2154-64.
- [45]. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 28 octubre 2017;390(10106):1949-61.
- [46]. Cervantes Sánchez Guadalupe PRAA. Quimioterapia en cáncer epitelial de ovario; revisión de la bibliografía. *Gac Mex Oncol*. agost 2010;9(4):161-74.
- [47]. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 maig 2014;32(13):1302-8.
- [48]. Kim SI, Kim JW. Role of surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *ESMO Open*. juny 2021;6(3):100149.
- [49]. Ubachs J, van de Worp WRPH, Vaes RDW, Pasmans K, Langen RC, Meex RCR, et al. Ovarian cancer ascites induces skeletal muscle wasting in vitro and reflects sarcopenia in patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. febrer 2022;13(1):311-24.
- [50]. Chéreau E, Ballester M, Selle F, Rouzier R, Daraï E. Ovarian cancer in the elderly: impact of surgery on morbidity and survival. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. juny 2011;37(6):537-42.
- [51]. Miralpeix E, Mancebo G, Gayete S, Corcoy M, Solé-Sedeño JM. Role and impact of multimodal prehabilitation for gynecologic oncology patients in an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program. *Int J Gynecol Cancer*. octubre 2019;29(8):1235-43.
- [52]. Dunton CJ. Management of treatment-related toxicity in advanced ovarian cancer. *The Oncologist*. 2002;7 Suppl 5:11-9.
- [53]. Zhang H, Huang Z, Zou X, Liu T. Bevacizumab and wound-healing complications: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 13 desembre 2016;7(50):82473-81.
- [54]. Fitxa tècnica Avastin [Internet]. [citat 13 maig 2023]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf
- [55]. Fitxa tècnica Carboplatí [Internet]. [citat 13 maig 2023]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70707/FichaTecnica_70707.html.pdf
- [56]. Fitxa tècnica Paclitaxel [Internet]. [citat 13 maig 2023]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73010/FT_73010.pdf
- [57]. Fitxa tècnica Lynparza [Internet]. [citat 28 maig 2023]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114959004/FT_114959004.pdf
- [58]. Yahchouchy-Chouillard E, Aura T, Picone O, Etienne JC, Fingerhut A. Incisional hernias. I. Related risk factors. *Dig Surg*. 2003;20(1):3-9.
- [59]. Deptuła M, Zieliński J, Wardowska A, Pikuła M. Wound healing complications in oncological patients: perspectives for cellular therapy. *Postepy Dermatol Alergol*. abril 2019;36(2):139-46.
- [60]. Zhou X, Patel D, Sen S, Shanmugam V, Sidawy A, Mishra L, et al. Poly-ADP-ribose polymerase

inhibition enhances ischemic and diabetic wound healing by promoting angiogenesis. *J Vasc Surg.* abril 2017;65(4):1161-9.

[61]. Mitchell MB BS FRCS FRCR RLDP, A. Wayne Vogl PhD. *Gray's Anatomy for Students: With Student Consult Online Access* 4th Edition. 4a ed. Elsevier; 2019.

[62]. Carbonell-Tatay, Fernando. *Eventraciones. Otras Hernias de Pared y Cavidad Abdominal*. Vimar (Valencia); 2012.

[63]. Carlson MA. Acute wound failure. *Surg Clin North Am.* juny 1997;77(3):607-36.

[64]. Miserez M, Alexandre JH, Campanelli G, Corcione F, Cuccurullo D, Pascual MH, et al. The European hernia society groin hernia classification: simple and easy to remember. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg.* abril 2007;11(2):113-6.

[65]. Padilla Herrera CJ, Vega Peña NV, José Barrios AJ, Juan Pablo Ruiz JPR, Lora A. Análisis multicéntrico del reparo de la hernia ventral en instituciones de IV nivel, 2015-2019. *Rev Colomb Cir.* 27 març 2020;35(1):43-50.

[66]. Muysoms FE, Antoniou SA, Bury K, Campanelli G, Conze J, Cuccurullo D, et al. European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg.* febrer 2015;19(1):1-24.

[67]. Diener MK, Voss S, Jensen K, Büchler MW, Seiler CM. Elective midline laparotomy closure: the INLINE systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* maig 2010;251(5):843-56.

[68]. Alnassar S, Bawahab M, Abdoh A, Guzman R, Al Tuwaijiri T, Louridas G. Incisional hernia postrepair of abdominal aortic occlusive and aneurysmal disease: five-year incidence. *Vascular.* octubre 2012;20(5):273-7.

[69]. Bewö K, Österberg J, Löfgren M, Sandblom G. Incisional hernias following open gynecological surgery: a population-based study. *Arch Gynecol Obstet.* maig 2019;299(5):1313-9.

[70]. Fink C, Baumann P, Wente MN, Knebel P, T Bruckner, Ulrich A, et al. Incisional hernia rate 3 years after midline laparotomy. *Br J Surg.* 23 desembre 2013;101(2):51-4.

[71]. Israelsson LA, Smedberg S, Montgomery A, Nordin P, Spangen L. Incisional hernia repair in Sweden 2002. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg.* juny 2006;10(3):258-61.

[72]. Pereira JA, López-Cano M, Hernández-Granados P, Feliu X, en representació del grup EVEREG. Initial results of the National Registry of Incisional Hernia. *Cirurgia Espanola.* desembre 2016;94(10):595-602.

[73]. Nieuwenhuizen J, Halm JA, Jeekel J, Lange JF. Natural course of incisional hernia and indications for repair. *Scand J Surg SJS Off Organ Finn Surg Soc Scand Surg Soc.* 2007;96(4):293-6.

[74]. Hodgson NC, Malthaner RA, Ostbye T. The search for an ideal method of abdominal fascial closure: a meta-analysis. *Ann Surg.* març 2000;231(3):436-42.

[75]. Baucom RB, Ousley J, Beveridge GB, Phillips SE, Pierce RA, Holzman MD, et al. Cancer Survivorship: Defining the Incidence of Incisional Hernia After Resection for Intra-Abdominal Malignancy. *Ann Surg Oncol.* desembre 2016;23(Suppl 5):764-71.

[76]. Claes K, Beckers R, Heindryckx E, Kyle-Leinhase I, Pletinckx P, Claeys D, et al. Retrospective observational study on the incidence of incisional hernias after colorectal carcinoma resection with follow-up CT scan. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg.* 2014;18(6):797-802.

- [77]. Franchi M, Ghezzi F, Buttarelli M, Tateo S, Balestreri D, Bolis P. Incisional hernia in gynecologic oncology patients: a 10-year study. *Obstet Gynecol.* maig 2001;97(5 Pt 1):696-700.
- [78]. Berretta R, Rolla M, Patrelli TS, Piantelli G, Merisio C, Melpignano M, et al. Randomised prospective study of abdominal wall closure in patients with gynaecological cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* agost 2010;50(4):391-6.
- [79]. Spencer RJ, Hayes KD, Rose S, Zhao Q, Rathouz PJ, Rice LW, et al. Risk factors for early-occurring and late-occurring incisional hernias after primary laparotomy for ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* febrer 2015;125(2):407-13.
- [80]. Katherine Angélica Sánchez Alcántara IRDL, Ana María Viteri Rojas, Jorge Luis Gaitan Jiménez, Karina Johana Cevallos Cárdenas. Prevalencia y factores de riesgo de hernias incisionales en adultos en el Hospital Abel Gilbert Pontón desde enero del 2014 a diciembre del 2017. *Rev Científica Mundo Investig El Conoc.* 3(2):251-63.
- [81]. Langer S, Christiansen J. Long-term results after incisional hernia repair. *Acta Chir Scand.* 1985;151(3):217-9.
- [82]. Nunez MF, Ortega G, Souza Mota LG, Olufajo OA, Altema DW, Fullum TM, et al. Socioeconomic disparities in the complexity of hernias evaluated at Emergency Departments across the United States. *Am J Surg.* setembre 2019;218(3):551-9.
- [83]. Poulouse BK, Shelton J, Phillips S, Moore D, Nealon W, Penson D, et al. Epidemiology and cost of ventral hernia repair: making the case for hernia research. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg.* abril 2012;16(2):179-83.
- [84]. Franz MG. The biology of hernias and the abdominal wall. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg.* desembre 2006;10(6):462-71.
- [85]. Patricia Price SE. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged [Internet]. 2004 [citad 13 maig 2023]. Disponible a: <http://www.worldwidewounds.com/2004/august/Enoch/Pathophysiology-Of-Healing.html>
- [86]. Calaluce R, Davis JW, Bachman SL, Gubin MM, Brown JA, Magee JD, et al. Incisional hernia recurrence through genomic profiling: a pilot study. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg.* abril 2013;17(2):193-202.
- [87]. Klinge U, Zheng H, Si ZY, Schumpelick V, Bhardwaj R, Klosterhalfen B. Synthesis of type I and III collagen, expression of fibronectin and matrix metalloproteinases-1 and -13 in hernial sac of patients with inguinal hernia. *Int J Surg Investig.* 1999;1(3):219-27.
- [88]. Bellón JM, Durán HJ. Factores biológicos implicados en la génesis de la hernia incisional. *Cir Esp.* gener 2008;83(1):3-7.
- [89]. Sørensen LT, Hemmingsen UB, Kirkeby LT, Kallehave F, Jørgensen LN. Smoking is a risk factor for incisional hernia. *Arch Surg Chic Ill 1960.* febrer 2005;140(2):119-23.
- [90]. Itatsu K, Yokoyama Y, Sugawara G, Kubota H, Tojima Y, Kurumiya Y, et al. Incidence of and risk factors for incisional hernia after abdominal surgery. *Br J Surg.* octubre 2014;101(11):1439-47.
- [91]. Sanders DL, Kingsnorth AN. The modern management of incisional hernias. *BMJ.* 9 maig 2012;344:e2843.
- [92]. Caglià P, Tracia A, Borzi L, Amodeo L, Tracia L, Veroux M, et al. Incisional hernia in the elderly: risk factors and clinical considerations. *Int J Surg Lond Engl.* 2014;12 Suppl 2:S164-9.

- [93]. Rath AM, Attali P, Dumas JL, Goldlust D, Zhang J, Chevrel JP. The abdominal linea alba: an anatomo-radiologic and biomechanical study. *Surg Radiol Anat SRA*. 1996;18(4):281-8.
- [94]. Höer J, Lawong G, Klinge U, Schumpelick V. [Factors influencing the development of incisional hernia. A retrospective study of 2,983 laparotomy patients over a period of 10 years]. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen*. maig 2002;73(5):474-80.
- [95]. Lenhardt R, Hopf HW, Marker E, Akça O, Kurz A, Scheuenstuhl H, et al. Perioperative collagen deposition in elderly and young men and women. *Arch Surg Chic Ill 1960*. gener 2000;135(1):71-4.
- [96]. Heller A, Westphal SE, Bartsch P, Haase M, Mertens PR. Chronic kidney disease is associated with high abdominal incisional hernia rates and wound healing disturbances. *Int Urol Nephrol*. juny 2014;46(6):1175-81.
- [97]. Puzifferri N, Austrheim-Smith IT, Wolfe BM, Wilson SE, Nguyen NT. Three-year follow-up of a prospective randomized trial comparing laparoscopic versus open gastric bypass. *Ann Surg*. febrer 2006;243(2):181-8.
- [98]. Lau B, Kim H, Haigh PI, Tejriran T. Obesity increases the odds of acquiring and incarcerating noninguinal abdominal wall hernias. *Am Surg*. octubre 2012;78(10):1118-21.
- [99]. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 25 maig 2021 [citat 13 maig 2023];143(21). Disponible a: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000973>
- [100]. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. gener 2013;15(1):14-33.
- [101]. Thelwall S, Harrington P, Sheridan E, Lamagni T. Impact of obesity on the risk of wound infection following surgery: results from a nationwide prospective multicentre cohort study in England. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. novembre 2015;21(11):1008.e1-8.
- [102]. Lord RS, Crozier JA, Snell J, Meek AC. Transverse abdominal incisions compared with midline incisions for elective infrarenal aortic reconstruction: predisposition to incisional hernia in patients with increased intraoperative blood loss. *J Vasc Surg*. juliol 1994;20(1):27-33.
- [103]. Prescott LS, Vergote I, Sun CC, Bodurka DC, Coleman RL. Transfusion use and effect on progression-free, overall survival, and quality of life in upfront treatment of advanced epithelial ovarian cancer: evaluation of the European Organization for Research and Treatment EORTC-55971 Cohort. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 3 gener 2023;33(1):1-9.
- [104]. Mabeza RM, Chervu N, Hadaya J, Lee C, Park M, MacQueen I, et al. Impact of malnutrition on outcomes following groin hernia repair: Insights from the ACS NSQIP. *Surgery*. novembre 2022;172(5):1456-62.
- [105]. Payne WG, Naidu DK, Wheeler CK, Barkoe D, Mentis M, Salas RE, et al. Wound healing in patients with cancer. *Eplasty*. 11 gener 2008;8:e9.
- [106]. Dunne JR, Malone DL, Tracy JK, Napolitano LM. Abdominal wall hernias: risk factors for infection and resource utilization. *J Surg Res*. 1 maig 2003;111(1):78-84.
- [107]. Spiliotis J, Tsiveriotis K, Datsis AD, Vaxevanidou A, Zacharis G, Gafis K, et al. Wound dehiscence: is still a problem in the 21th century: a retrospective study. *World J Emerg Surg WJES*. 3 abril 2009;4:12.
- [108]. Trick WE, Scheckler WE, Tokars JI, Jones KC, Smith EM, Reppen ML, et al. Risk factors for radial

artery harvest site infection following coronary artery bypass graft surgery. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* februar 2000;30(2):270-5.

[109]. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res.* març 2002;103(1):89-95.

[110]. Banu P, Socea B, Carâp A, Motofei I, Bălălaşu C, Bobic S, et al. The Current Surgical Management of the Parietal Defects in Patients with Liver Cirrhosis - Options and Limits. Our Experience and Review of Literature. *Chir Buchar Rom* 1990. 2019;114(1):29-38.

[111]. Stevick CA, Long JB, Jamasbi B, Nash M. Ventral hernia following abdominal aortic reconstruction. *Am Surg.* mai 1988;54(5):287-9.

[112]. Holland AJ, Castleden WM, Norman PE, Stacey MC. Incisional hernias are more common in aneurysmal arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* agost 1996;12(2):196-200.

[113]. Petersen E, Gineitis A, Wågberg F, Angquist KA. Activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 in abdominal aortic aneurysms. Relation to size and rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* novembre 2000;20(5):457-61.

[114]. Green JP. Steroid therapy and wound healing in surgical patients. *Br J Surg.* 8 desembre 2005;52(7):523-5.

[115]. Hopkins MP, Shellhaas C, Clark T, Stakleff KS, Jenison EL. The effect of immediate intraperitoneal carboplatinum on wound healing. *Gynecol Oncol.* novembre 1993;51(2):210-3.

[116]. Münz F, Lopez Perez R, Trinh T, Sisombath S, Weber KJ, Wuchter P, et al. Human mesenchymal stem cells lose their functional properties after paclitaxel treatment. *Sci Rep.* 10 gener 2018;8(1):312.

[117]. Le Huu Nho R, Mege D, Ouaïssi M, Sielezneff I, Sastre B. Incidence and prevention of ventral incisional hernia. *J Visc Surg.* octubre 2012;149(5 Suppl):e3-14.

[118]. Brown SR, Goodfellow PB. Transverse versus midline incisions for abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 octubre 2005;2005(4):CD005199.

[119]. Grässel D, Prescher A, Fitzek S, Keyserlingk DGV, Axer H. Anisotropy of human linea alba: a biomechanical study. *J Surg Res.* març 2005;124(1):118-25.

[120]. Mingoli A, Puggioni A, Sgarzini G, Luciani G, Corzani F, Ciccarone F, et al. Incidence of incisional hernia following emergency abdominal surgery. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31(6):449-53.

[121]. Sørensen LT, Hemmingsen U, Kallehave F, Wille-Jørgensen P, Kjaergaard J, Møller LN, et al. Risk factors for tissue and wound complications in gastrointestinal surgery. *Ann Surg.* abril 2005;241(4):654-8.

[122]. Moussavian MR, Schuld J, Dauer D, Justinger C, Kollmar O, Schilling MK, et al. Long term follow up for incisional hernia after severe secondary peritonitis-incidence and risk factors. *Am J Surg.* agost 2010;200(2):229-34.

[123]. Irvin TT, Koffman CG, Duthie HL. Layer closure of laparotomy wounds with absorbable and non-absorbable suture materials. *Br J Surg.* octubre 1976;63(10):793-6.

[124]. Pereira JA, Bravo-Salva A, Montcusí B, Pérez-Farre S, Fresno de Prado L, López-Cano M. Incisional hernia recurrence after open elective repair: expertise in abdominal wall surgery matters. *BMC Surg.* 7 agost 2019;19(1):103.

[125]. Rahbari NN, Knebel P, Diener MK, Seidlmayer C, Ridwelski K, Stöltzing H, et al. Current practice of abdominal wall closure in elective surgery - Is there any consensus? *BMC Surg.* 15 mai 2009;9:8.

- [126]. van 't Riet M, Steyerberg EW, Nellensteyn J, Bonjer HJ, Jeekel J. Meta-analysis of techniques for closure of midline abdominal incisions. *Br J Surg*. novembre 2002;89(11):1350-6.
- [127]. Deerenberg EB, Henriksen NA, Antoniou GA, Antoniou SA, Bramer WM, Fischer JP, et al. Updated guideline for closure of abdominal wall incisions from the European and American Hernia Societies. *Br J Surg*. 22 novembre 2022;109(12):1239-50.
- [128]. Chalya PL, Massinde AN, Kihunrwa A, Mabula JB. Abdominal fascia closure following elective midline laparotomy: a surgical experience at a tertiary care hospital in Tanzania. *BMC Res Notes*. 30 juny 2015;8:281.
- [129]. Bucknall TE, Cox PJ, Ellis H. Burst abdomen and incisional hernia: a prospective study of 1129 major laparotomies. *Br Med J Clin Res Ed*. 27 març 1982;284(6320):931-3.
- [130]. Israelsson LA, Millbourn D. Closing midline abdominal incisions. *Langenbecks Arch Surg*. desembre 2012;397(8):1201-7.
- [131]. Gurusamy KS, Cassar Delia E, Davidson BR. Peritoneal closure versus no peritoneal closure for patients undergoing non-obstetric abdominal operations. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 juliol 2013;2013(7):CD010424.
- [132]. Jenkins TP. The burst abdominal wound: a mechanical approach. *Br J Surg*. novembre 1976;63(11):873-6.
- [133]. Israelsson LA, Jonsson T. Suture length to wound length ratio and healing of midline laparotomy incisions. *Br J Surg*. octubre 1993;80(10):1284-6.
- [134]. Israelsson LA, Millbourn D. Prevention of Incisional Hernias. *Surg Clin North Am*. octubre 2013;93(5):1027-40.
- [135]. Sanders RJ, DiClementi D, Ireland K. Principles of abdominal wound closure. I. Animal studies. *Arch Surg Chic Ill 1960*. octubre 1977;112(10):1184-7.
- [136]. Höglström H, Haglund U, Zederfeldt B. Suture technique and early breaking strength of intestinal anastomoses and laparotomy wounds. *Acta Chir Scand*. 1985;151(5):441-3.
- [137]. Millbourn D, Cengiz Y, Israelsson LA. Effect of stitch length on wound complications after closure of midline incisions: a randomized controlled trial. *Arch Surg Chic Ill 1960*. novembre 2009;144(11):1056-9.
- [138]. Harlaar JJ, Deerenberg EB, van Ramshorst GH, Lont HE, van der Borst ECMH, Schouten WR, et al. A multicenter randomized controlled trial evaluating the effect of small stitches on the incidence of incisional hernia in midline incisions. *BMC Surg*. 26 agost 2011;11:20.
- [139]. van Ramshorst GH, Klop B, Hop WCJ, Israelsson LA, Lange JF. Closure of midline laparotomies by means of small stitches: practical aspects of a new technique. *Surg Technol Int*. setembre 2013;23:34-8.
- [140]. Deerenberg EB, Harlaar JJ, Steyerberg EW, Lont HE, van Doorn HC, Heisterkamp J, et al. Small bites versus large bites for closure of abdominal midline incisions (STITCH): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 26 setembre 2015;386(10000):1254-60.
- [141]. Wissing J, van Vroonhoven TJ, Schattenkerk ME, Veen HF, Ponsen RJ, Jeekel J. Fascia closure after midline laparotomy: results of a randomized trial. *Br J Surg*. agost 1987;74(8):738-41.
- [142]. Sajid MS, McFall MR, Whitehouse PA, Sains PS. Systematic review of absorbable vs non-absorbable sutures used for the closure of surgical incisions. *World J Gastrointest Surg*. 27 desembre 2014;6(12):241-7.

- [143]. Murray BW, Cipher DJ, Pham T, Anthony T. The impact of surgical site infection on the development of incisional hernia and small bowel obstruction in colorectal surgery. *Am J Surg.* novembre 2011;202(5):558-60.
- [144]. Henry-Stanley MJ, Hess DJ, Barnes AMT, Dunny GM, Wells CL. Bacterial contamination of surgical suture resembles a biofilm. *Surg Infect.* octubre 2010;11(5):433-9.
- [145]. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Kubilay NZ, De Jonge S, De Vries F, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* diciembre 2016;16(12):e288-303.
- [146]. Veljkovic R, Protic M, Gluhovic A, Potic Z, Milosevic Z, Stojadinovic A. Prospective clinical trial of factors predicting the early development of incisional hernia after midline laparotomy. *J Am Coll Surg.* febrero 2010;210(2):210-9.
- [147]. Bevis PM, Windhaber RAJ, Lear PA, Poskitt KR, Earnshaw JJ, Mitchell DC. Randomized clinical trial of mesh *versus* sutured wound closure after open abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Surg.* 1 septiembre 2010;97(10):1497-502.
- [148]. Abo-Ryia MH, El-Khadrawy OH, Abd-Allah HS. Prophylactic Preperitoneal Mesh Placement in Open Bariatric Surgery: a Guard Against Incisional Hernia Development. *Obes Surg.* octubre 2013;23(10):1571-4.
- [149]. García-Ureña MÁ, López-Monclús J, Hernando LAB, Montes DM, Valle de Lersundi AR, Pavón CC, et al. Randomized controlled trial of the use of a large-pore polypropylene mesh to prevent incisional hernia in colorectal surgery. *Ann Surg.* mayo 2015;261(5):876-81.
- [150]. Argudo N, Pereira JA, Sancho JJ, Membrilla E, Pons MJ, Grande L. Prophylactic synthetic mesh can be safely used to close emergency laparotomies, even in peritonitis. *Surgery.* noviembre 2014;156(5):1238-44.
- [151]. Parker SG, Halligan S, Liang MK, Muysoms FE, Adrales GL, Boutall A, et al. International classification of abdominal wall planes (ICAP) to describe mesh insertion for ventral hernia repair. *Br J Surg.* febrero 2020;107(3):209-17.
- [152]. Florentina Horno Ureña MDCC, Ma Rosa Cantudo Cuenca. Mallas quirúrgicas: clasificación, selección e implantación de un sistema de gestión [Internet]. 2015. Disponible a: https://gruposedetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/PAM_2015_382_334-337.pdf
- [153]. Argudo N, Iskra MP, Pera M, Sancho JJ, Grande L, López-Cano M, et al. Un algoritmo para la colocación de malla profiláctica en pacientes de riesgo reduce la incidencia de hernia incisional tras laparotomía por cáncer colorrectal. *Cir Esp.* abril 2017;95(4):222-8.
- [154]. Pereira JA, Pera M, Grande L. [Incidence of incisional hernia after open and laparoscopic colorectal cancer resection]. *Cirugia Espanola.* gener 2013;91(1):44-9.
- [155]. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* agosto 2004;240(2):205-13.
- [156]. Mann LS, Spinazzola AJ, Lindesmith GG, Levine MJ, Kuczerepa W. Disruption of abdominal wounds. *JAMA.* 23 juny 1962;180:1021-3.
- [157]. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* abril 1999;27(2):97-132; quiz 133-4; discussion 96.
- [158]. Adye B, Luna G. Incidence of abdominal wall hernia in aortic surgery. *Am J Surg.* mayo

1998;175(5):400-2.

[159]. Long KC, Levinson KL, Diaz JP, Gardner GJ, Chi DS, Barakat RR, et al. Ventral hernia following primary laparotomy for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *Gynecol Oncol.* gener 2011;120(1):33-7.

[160]. Nugent EK, Hoff JT, Gao F, Massad LS, Case A, Zigelboim I, et al. Wound complications after gynecologic cancer surgery. *Gynecol Oncol.* maig 2011;121(2):347-52.

[161]. Martí MTC, Fernandez-Gonzalez S, Martí MD, Pla MJ, Barahona M, Ponce J. Prophylactic incisional negative pressure wound therapy for gynaecologic malignancies. *Int Wound J.* febrer 2022;19(2):272-7.

[162]. Caro-Tarrago A, Olona Casas C, Jimenez Salido A, Duque Guilera E, Moreno Fernandez F, Vicente Guillen V. Prevention of incisional hernia in midline laparotomy with an onlay mesh: a randomized clinical trial. *World J Surg.* setembre 2014;38(9):2223-30.

[163]. Pereira-Rodríguez JA, Amador-Gil S, Bravo-Salva A, Montcusí-Ventura B, Sancho-Insenser J, Pera-Román M, et al. Implementing a protocol to prevent incisional hernia in high-risk patients: a mesh is a powerful tool. *Hernia.* abril 2022;26(2):457-66.

[164]. Lima HVG, Rasslan R, Novo FCF, Lima TMA, Damous SHB, Bernini CO, et al. Prevention of Fascial Dehiscence with Onlay Prophylactic Mesh in Emergency Laparotomy: A Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Surg.* gener 2020;230(1):76-87.

[165]. Ferrando JM, Vidal J, Armengol M, Huguet P, Gil J, Manero JM, et al. Early imaging of integration response to polypropylene mesh in abdominal wall by environmental scanning electron microscopy: comparison of two placement techniques and correlation with tensiometric studies. *World J Surg.* juliol 2001;25(7):840-7.

[166]. Borab ZM, Shakir S, Lanni MA, Tecce MG, MacDonald J, Hope WW, et al. Does prophylactic mesh placement in elective, midline laparotomy reduce the incidence of incisional hernia? A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* abril 2017;161(4):1149-63.

[167]. Goto S, Sakamoto T, Ganeko R, Hida K, Furukawa TA, Sakai Y. Subcuticular sutures for skin closure in non-obstetric surgery. *Cochrane Wounds Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 9 abril 2020 [citad 13 maig 2023];2020(4). Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012124.pub2>

[168]. Liang X, Han-Xin Z, Chang-E J, Chao W, Juan H, Guo-Quan G. Subcutaneous suture can accelerate wound healing of lower midline incision: a randomized controlled trial. *Am Surg.* gener 2015;81(1):23-30.

[169]. Van den Dop LM, Sneyders D, Kleinrensink GJ, Jeekel HJ, Lange JF, Timmermans L. Infectious Complication in Relation to the Prophylactic Mesh Position: The PRIMA Trial Revisited. *J Am Coll Surg.* maig 2021;232(5):738-45.

[170]. van Ramshorst GH, Nieuwenhuizen J, Hop WCJ, Arends P, Boom J, Jeekel J, et al. Abdominal wound dehiscence in adults: development and validation of a risk model. *World J Surg.* gener 2010;34(1):20-7.

[171]. Leber GE, Garb JL, Alexander AI, Reed WP. Long-term complications associated with prosthetic repair of incisional hernias. *Arch Surg Chic Ill 1960.* abril 1998;133(4):378-82.

[172]. Hempel S, Kalauch A, Oehme F, Wolk S, Welsch T, Weitz J, et al. Wound complications after primary and repeated midline, transverse and modified Makuuchi incision: A single-center experience in 696 patients. *Medicine (Baltimore).* 21 maig 2021;100(20):e25989.

- [173]. Kore S, Vyavaharkar M, Akolekar R, Toke A, AMBIYE V. Comparison of closure of subcutaneous tissue versus non-closure in relation to wound disruption after abdominal hysterectomy in obese patients. *J Postgrad Med.* 2000;46(1):26-8.
- [174]. Leitao MM, Zhou QC, Schiavone MB, Cowan RA, Smith ES, Iasonos A, et al. Prophylactic Negative Pressure Wound Therapy After Laparotomy for Gynecologic Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 1 febrer 2021;137(2):334-41.
- [175]. Badia JM, Del Toro MD, Navarro Gracia JF, Balibrea JM, Herruzo R, González Sánchez C, et al. Surgical Infection Reduction Program of the Observatory of Surgical Infection (PRIQ-O): Delphi prioritization and consensus document on recommendations for the prevention of surgical site infection. *Cir Esp Engl Ed.* abril 2023;101(4):238-51.
- [176]. Temudom T, Siadati M, Sarr MG. Repair of complex giant or recurrent ventral hernias by using tension-free intraparietal prosthetic mesh (Stoppa technique): lessons learned from our initial experience (fifty patients). *Surgery.* octubre 1996;120(4):738-43; discussion 743-744.
- [177]. Birolini C, Utiyama EM, Rodrigues AJ, Birolini D. Elective colonic operation and prosthetic repair of incisional hernia: does contamination contraindicate abdominal wall prosthesis use? *J Am Coll Surg.* octubre 2000;191(4):366-72.
- [178]. Geisler DJ, Reilly JC, Vaughan SG, Glennon EJ, Kondylis PD. Safety and outcome of use of nonabsorbable mesh for repair of fascial defects in the presence of open bowel. *Dis Colon Rectum.* agost 2003;46(8):1118-23.
- [179]. San Pio JR, Damsgaard TE, Momsen O, Villadsen I, Larsen J. Repair of giant incisional hernias with polypropylene mesh: a retrospective study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2003;37(2):102-6.
- [180]. Ohm J, Gross E. [Extraperitoneal cicatricial hernia repair with implantation of non-resorbable synthetic mesh]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressband Dtsch Ges Chir Kongr.* 1997;114:1139-41.
- [181]. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet Lond Engl.* 17 febrer 2001;357(9255):539-45.
- [182]. Birolini C, Minossi JG, Lima CF, Utiyama EM, Rasslan S. Mesh cancer: long-term mesh infection leading to squamous-cell carcinoma of the abdominal wall. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg.* 2014;18(6):897-901.
- [183]. King AB, Zampini A, Vasavada S, Moore C, Rackley RR, Goldman HB. Is there an association between polypropylene midurethral slings and malignancy? *Urology.* octubre 2014;84(4):789-92.
- [184]. Gutiérrez de la Peña C, Vargas Romero J, Diéguez García JA. The value of CT diagnosis of hernia recurrence after prosthetic repair of ventral incisional hernias. *Eur Radiol.* 2001;11(7):1161-4.
- [185]. Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC, Guilbert S, Kozar R, Pryor A, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Nutrition Screening and Therapy Within a Surgical Enhanced Recovery Pathway. *Anesth Analg.* juny 2018;126(6):1883-95.
- [186]. Miralpeix E, Sole-Sedeno JM, Rodriguez-Cosmen C, Taus A, Muns MD, Fabregó B, et al. Impact of prehabilitation during neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreductive surgery on ovarian cancer patients: a pilot study. *World J Surg Oncol.* 23 febrer 2022;20(1):46.
- [187]. Jairam AP, Timmermans L, Eker HH, Pierik REGJM, Van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Prevention of incisional hernia with prophylactic onlay and sublay mesh reinforcement versus primary suture only in midline laparotomies (PRIMA): 2-year follow-up of a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet.* agost 2017;390(10094):567-76.

- [188]. Goderich Lalán José Miguel APSA, Rodríguez Fernández Zenén, Pardo Olivares Elvis, Ojeda López Luis A. Consideraciones actuales sobre las hernias incisionales complejas. *Medisan*. maig 2012;16(5):753-72.
- [189]. Cherla DV, Moses ML, Mueck KM, Hannon C, Ko TC, Kao LS, et al. External Validation of the HERNIAScore: An Observational Study. *J Am Coll Surg*. setembre 2017;225(3):428-34.
- [190]. Brandsma HT, Hansson BME, Aufenacker TJ, van Geldere D, Lammeren FMV, Mahabier C, et al. Prophylactic Mesh Placement During Formation of an End-colostomy Reduces the Rate of Parastomal Hernia: Short-term Results of the Dutch PREVENT-trial. *Ann Surg*. abril 2017;265(4):663-9.
- [191]. van Silfhout L, Leenders L a. M, Heisterkamp J, Ibelings MS, Ventral Hernia Group Tilburg. Recurrent incisional hernia repair: surgical outcomes in correlation with body-mass index. *Hernia J Hernias Abdom Wall Surg*. febrer 2021;25(1):77-83.
- [192]. Pereira JA, López-Cano M, Marsal F, Feliu X. [Results of a national survey on abdominal wall closure]. *Cirugia Espanola*. desembre 2013;91(10):645-50.

9 ANNEXOS

ANNEX 1



Informe del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut Mar

Doña Cristina Llop Julià, secretaria técnica del **Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut MAR**,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor CONSORCI MAR PARC DE SALUT DE BARCELONA, para que se realice el estudio observacional núm. 2020/9228, titulado: *"Eficacia y seguridad del uso de malla profiláctica tras laparotomía media en pacientes con cáncer de ovario"*.

Versión de los documentos:

- **Protocolo versión 2.0 de fecha 19/07/2020**

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio
- Se considera adecuado el procedimiento previsto para información y obtención del consentimiento informado o, alternativamente, se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio observacional sea realizado en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital del Mar por la Dra. Berta Fabregó Capdevila y la Dra. Ester Miralpeix Rovira como investigadoras principales, tal como recoge el ACTA del día 31/07/2020.

Lo que firmo en Barcelona a 12 de agosto de 2020

Firmado digitalmente por LLOP JULIA CRISTINA - 53314050G
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, serialNumber=IDCES-53314050
G, givenName=CRISTINA, sn=LLOP JULIA, cn=LLOP JULIA CRISTINA - 53314050G
Fecha: 2020.08.12 13:05:16 +02'00'

Firmado:
Secretaria técnica CEIm-PSMAR

CEIm – Parc de Salut MAR

Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Telèfon 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@imim.es | www.parcdesalutmar.cat

ANNEX 2



JORNADA DE FORMACIÓN DE CIERRE DE PARED ABDOMINAL PARA GINECÓLOGOS: TÉCNICA “SHORT-STITCH” Y COLOCACIÓN DE MALLA



28 de abril de 2022

HOSPITAL DEL MAR, BARCELONA

La Unidad de Ginecología Oncológica junto con la Unidad de Pared Abdominal del Hospital del Mar organiza la primera Jornada de Formación de Cierre de Pared Abdominal.

El curso consta de una **parte teórica y una práctica** con un número de **20 plazas**. Está dirigido a aquellos ginecólogos que quieran adquirir una buena formación en el cierre correcto de la pared abdominal tras una laparotomía. Asimismo actualizamos la técnica quirúrgica y los materiales utilizados basados en las últimas evidencias disponibles que aseguran el mejor cierre: técnica de “puntos pequeños o short stitch” y colocación de malla profiláctica.

PROGRAMA

28 de abril de 2022

Aula 302. Universidad Pompeu Fabra - Facultad de Medicina. Hospital del Mar.

10:00-10:10 h. Presentación del curso

Dra. Gemma Mancebo (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

10:10-10:30 h. Técnica de cierre de laparotomías basado en la evidencia: puntos "short-stich"

Dr. Alejandro Bravo (Servicio de Cirugía General, Hospital del Mar)

10:30-10:50 h. Factores de riesgo de evisceración/eventración

Dra. Ester Miralpeix (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

10:50-11:10 h. Guías de Cierre de Pared Abdominal de la European Hernia Society

Dr. José Antonio Pereira (Servicio de Cirugía General, Hospital del Mar)

11:10-11:30 h. Implementación del protocolo PHACPA en la Unidad de Ginecología Oncológica

Dra. Berta Fabregó (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

11:30-12:00 h. DESCANSO

12:00-13:30 h. Vídeo demostrativo de la técnica 4:1 y del nudo autoblocante (15 minutos)

Dr. Josep-Maria Solé Sedeño (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

Taller práctico de cierre de pared abdominal

13:30-14:00 h. COMIDA

15:00-15:30 h. Maniobras preventivas en pacientes de riesgo: Colocación de mallas profilácticas

Dr. José Antonio Pereira (Servicio de Cirugía General, Hospital del Mar)

15:30-17:00 h. Vídeo demostrativo de colocación de malla (15 minutos)

Dr. Josep-Maria Solé Sedeño (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

Taller práctico de colocación de malla profiláctica.

[INSCRÍBETE AQUÍ](#)

Acreditado por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Los asistentes recibirán un certificado acreditativo de su asistencia.

Avalado por la Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia.



ANNEX 3



CIERRE DE PARED ABDOMINAL: TÉCNICA “SHORT-STITCH” Y COLOCACIÓN DE MALLA



27 de octubre de 2022

HOSPITAL DEL MAR, BARCELONA

El servicio de Ginecología junto con la Unidad de Pared Abdominal del Hospital del Mar organiza la segunda Jornada de Formación de Cierre de Pared Abdominal.

El curso consta de una **parte teórica y una práctica** con un número de **15 plazas**. Está dirigido a aquellos ginecólogos que quieran adquirir una buena formación en el cierre correcto de la pared abdominal tras diferentes tipos de cirugía ginecológica. Se actualizará la técnica quirúrgica y los materiales utilizados, basados en las últimas evidencias disponibles que aseguran el mejor cierre: técnica de “puntos pequeños o short stitch” y colocación de malla profiláctica. Cada alumno dispondrá de una estación de trabajo donde realizar la técnica de cierre.

PROGRAMA

27 de octubre de 2022

09:00-09:10 h. Presentación del curso

Dra. Gemma Mancebo (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

09:10-09:30 h. Técnica de cierre de laparotomías basado en la evidencia: puntos "short-stich"

Dr. Alejandro Bravo (Servicio de Cirugía General, Hospital del Mar)

09:30-09:50 h. Factores de riesgo de evisceración/eventración

Dra. Ester Miralpeix (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

09:50-10:10 h. Guías de Cierre de Pared Abdominal de la European Hernia Society

Dr. José Antonio Pereira (Servicio de Cirugía General, Hospital del Mar)

10:10-10:30 h. Implementación del protocolo PHACPA en la Unidad de Ginecología Oncológica

Dra. Berta Fabregó (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

10:30-11:00 h. DESCANSO

11:00-11:10h. Incidencia de defectos de pared abdominal tras cesárea.

Dra. Silvia Espuelas (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar).

11:10-13:00 h. Vídeo demostrativo de la técnica 4:1 y del nudo autoblocante (15 minutos)

Dra. Gemma Mancebo (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

Taller práctico de cierre de pared abdominal

13:00-15:00 h. COMIDA

15:00-15:30 h. Mallas profilácticas: criterios para la selección de pacientes.

Dr. José Antonio Pereira (Servicio de Cirugía General, Hospital del Mar)

15:30-17:00 h. Vídeo demostrativo de colocación de malla (15 minutos)

Dra. Gemma Mancebo (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

Taller práctico de colocación de malla profiláctica.

INSCRIPCIONES

-Médico residente: 60€

-Médico adjunto: 75€

*La inscripción incluye: asistencia, material del curso, documentación oficial, comida y café.

Plazas limitadas.

ACREDITACIÓN

Pendiente de acreditación por el Consell Català de la Formació Continuada de les Professions Sanitàries (CCFCPS) con créditos CCFCPS. Los asistentes recibirán un certificado de su asistencia.

Curso avalado por la Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia.



Lugar de realización

Hospital del Mar

Edificio B- Primera planta (Ginecología y Obstetrícia). SALA 3

Passeig Marítim de la Barceloneta, 25-29.
08003. Barcelona

INSCRÍBETE AQUÍ

Con el patrocinio de:



ANNEX 4



CIERRE DE PARED ABDOMINAL: TÉCNICA “SHORT-STITCH” Y COLOCACIÓN DE MALLA



25 de mayo de 2023

HOSPITAL DEL MAR, BARCELONA

El servicio de Ginecología junto con la Unidad de Pared Abdominal del Hospital del Mar organiza la tercera Jornada de Formación de Cierre de Pared Abdominal.

El curso consta de una **parte teórica y una práctica** con un número de **15 plazas**. Está dirigido a aquellos ginecólogos que quieran adquirir una buena formación en el cierre correcto de la pared abdominal tras diferentes tipos de cirugía ginecológica. Se actualizará la técnica quirúrgica y los materiales utilizados, basados en las últimas evidencias disponibles que aseguran el mejor cierre: técnica de “puntos pequeños o short stitch” y colocación de malla profiláctica. Cada alumno dispondrá de una estación de trabajo donde realizar la técnica de cierre.

PROGRAMA

25 de mayo de 2023

09:00-09:10 h. Presentación del curso

Dra. Gemma Mancebo (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

09:10-09:30 h. Técnica de cierre de laparotomías basado en la evidencia: puntos "short-stich"

Dr. Alejandro Bravo (Servicio de Cirugía General, Hospital del Mar)

09:30-09:50 h. Factores de riesgo de evisceración/eventración

Dra. Ester Miralpeix (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

09:50-10:10 h. Guías de Cierre de Pared Abdominal de la European Hernia Society

Dr. José Antonio Pereira (Servicio de Cirugía General, Hospital del Mar)

10:10-10:30 h. Implementación del protocolo PHACPA en la Unidad de Ginecología Oncológica

Dra. Berta Fabregó (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

10:30-11:00 h. DESCANSO

11:00-11:10h. Incidencia de defectos de pared abdominal tras cesárea.

Dra. Silvia Espuelas (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar).

11:10-13:00 h. Vídeo demostrativo de la técnica 4:1 y del nudo autobloqueante (15 minutos)

Dr. Josep Maria Solé-Sedeño (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

Taller práctico de cierre de pared abdominal

13:00-15:00 h. COMIDA

15:00-15:30 h. Mallas profilácticas: criterios para la selección de pacientes.

Dr. José Antonio Pereira (Servicio de Cirugía General, Hospital del Mar)

15:30-17:00 h. Vídeo demostrativo de colocación de malla (15 minutos)

Dra. Gemma Mancebo (Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar)

Taller práctico de colocación de malla profiláctica.

INSCRIPCIONES

-Médico residente: 60€

-Médico adjunto: 80€

*La inscripción incluye: asistencia, material del curso, documentación oficial, comida y café.

Plazas limitadas.

ACREDITACIÓN

Pendiente de acreditación por el Consell Català de la Formació Continuada de les Professions Sanitàries (CCFCPS) con créditos CCFCPS. Los asistentes recibirán un certificado de su asistencia.

Curso avalado por la Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia.



Lugar de realización

Hospital del Mar

Edificio B- Primera planta (Ginecología y Obstetrícia). SALA 3

Passeig Marítim de la Barceloneta, 25-29.
08003. Barcelona

Para inscripciones, enviar nombre del alumno y e-mail a:

OncogineHMar@gmail.com

Con el patrocinio de:



