

UNIVERSITAT
JAUME·I

TESIS DOCTORAL

**Validación externa de modelo predictivo de
cirugía subóptima en cáncer de ovario
avanzado**

Doctoranda: Anna Serra Rubert

Director/es: Antoni Lluca Abella
Javier Escrig Sos †

Enero de 2025



UNIVERSITAT
JAUME·I

Programa de doctorado en Ciencias Biomédicas y Salud

Escuela de Doctorado de la Universitat Jaume I

Validación externa de modelo predictivo de cirugía subóptima en cáncer de ovario avanzado

Memoria presentada por Anna Serra Rubert para optar al grado
de doctora por la Universitat Jaume I

Doctoranda: Anna Serra Rubert

*Director/es: Antoni Lluca Abella
Javier Escrig Sos †*

Castelló de la Plana, Enero 2025



Licencia CC Reconocimiento - No comercial - Compartir igual (BY-NC-SA)

Financiación recibida

Esta tesis doctoral no ha recibido financiación de ninguna institución o ente.

Agradecimientos

A mis padres, Jose Antonio Serra Llorens (1940-2022) y Concepción Rubert Batalla por haber estimulado y animado mi vocación médica.

A mis hermanas Beatriz, Susana y Lucila y mis sobrinos Sara, Victoria, Laura, Carla, Ferran y Marina por estar siempre ahí y dar ánimos y ayuda en las diferentes etapas de consecución de esta tesis.

Al doctor Javier Escrig Sos (1954-2021), gran cirujano y estadístico y codirector póstumo de esta tesis, por inculcarme el germen de la investigación y construir el modelo en que se basa este trabajo.

Al doctor Jose Antonio Lluca Abella, tanto por dirigir esta tesis como ser el principal culpable de que me dedique a la ginecología oncológica. Gracias por tu estímulo constante y tus valiosas enseñanzas.

A la doctora Maite Climent Martí, amiga y compañera, por el soporte incondicional tanto laboral como personal.

A la profesora Maria Victoria Ibáñez Gual por su gran ayuda en el estudio estadístico y en los últimos pasos de consecución de esta tesis.

A los compañeros de los hospitales colaboradores: los doctores Vicente Bebia, Blanca Díaz-Feijoo, Nadia Veiga y Goyo López por su implicación en el proyecto.

A los componentes de la Unidad de Cirugía Oncológica Abdomino-Pélvica del Hospital General Universitario de Castellón, por su buen hacer en el tratamiento de estas pacientes, su soporte y ayuda en la recogida de datos.

A los componentes del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Universitario de Castellón, por el apoyo recibido durante estos años.

Resumen

A pesar de los avances en los tratamientos, el cáncer de ovario es la principal causa de muerte relacionada con cáncer ginecológico, siendo responsable del 5 % de los cánceres femeninos, presentándolo 8 de cada 100,000 mujeres al año en España. Hasta el 80 % de este tipo de cáncer se diagnostica en estadios avanzados (III y IV), siendo su supervivencia menor al 20-30 % a los 5 años.

Su tratamiento estándar ha sido el mismo durante las últimas décadas, consistiendo en una citorreducción primaria para reseca la mayor parte de tejido tumoral posible seguida de quimioterapia basada en platino.

Uno de los principales factores de supervivencia de estas pacientes es obtener en esta cirugía primaria una citorreducción completa, es decir, reseca todo el tejido tumoral visible. Por lo tanto, uno de los puntos clave del tratamiento quirúrgico es predecir si el equipo quirúrgico es capaz de realizar una citorreducción completa según las características previas de la paciente. En este contexto varios modelos predictivos de citorreducción se han descrito los últimos años.

Basándose en los datos recogidos de las cirugías de citorreducción realizadas en la unidad de cirugía oncológica abdomino-pélvica del Hospital General de Castellón entre 2013 y 2019, los doctores Escrig y Lluca crearon un modelo predictivo de citorreducción subóptima, es decir, clasificar a las pacientes de manera prequirúrgica haciendo una predicción de la posibilidad de no poder realizar la cirugía completa.

Este modelo presenta dos modelos predictivos; el R3 con información predictiva obtenida sólo de pruebas prequirúrgicas (ICP del TC, ICP laparoscópico y presencia de suboclusión intestinal), y el R4 que incluye también la evaluación intraquirúrgica (ICP intraquirúrgico), presentando el modelo R3 una sensibilidad del 45 % y especificidad del 91 % y una sensibilidad del 82 % y una especificidad del 75 % el modelo R4.

El objetivo de esta tesis ha sido intentar validar este modelo con datos recogidos de manera prospectiva por varios hospitales colaboradores españoles, todos centros referentes de este tipo de cirugías.

Se han recogido datos de un total de 83 pacientes con sus respectivas cirugías. Hemos registrado diferencias entre esta nueva población (grupo experimental) y la población que se usó para realizar el modelo (grupo control), obteniendo diferencias estadísticamente significativas en: la citorreducción conseguida (p-valor de 0,049, favorable al grupo experimental), la presencia de ascitis (p-valor = 0,002 a favor del grupo experimental) y la presencia de suboclusión intestinal (p-valor = 0,002 favorable al grupo control). Solamente se han obtenido en el grupo experimental 3 cirugías subóptimas, cuando la predicción a priori para el tamaño muestral considerado era

de encontrar por lo menos 13. Dados estos resultados de no homogeneidad en las características clínicas de las pacientes del grupo experimental y del grupo control, y dada la falta de datos de pacientes de cirugía subóptima, no se ha podido realizar la validación externa del modelo.

La cantidad de cirugías subóptimas remitidas por muchos de los hospitales colaboradores es del 0 %, y además la muestra experimental presenta un número significativamente menor de suboclusiones intestinales que la muestra control, siendo éste un factor de riesgo importante en los modelos R3 y R4. La aplicación de los dos modelos predictivos en las pacientes del grupo experimental ha resultado en predicciones de riesgos bajos e intermedios, cosa que nos hace pensar que no se han incluido en la recogida pacientes con alto riesgo de cirugía subóptima, ya que con muy buen criterio se habrán remitido a neoadyuvancia. Se ha incurrido en un sesgo de selección.

Palabras clave

Cáncer ovario avanzado; Carcinomatosis Peritoneal; Enterografía TC; Índice Carcinomatosis Peritoneal; Cuantificación carcinomatosis; Modelo predictivo; Cirugía primaria

Keywords

Advanced ovarian cancer; peritoneal carcinomatosis; CT enterography; Peritoneal Carcinomatosis Index, Carcinomatosis quantification; Predictive model; Primary cytoreductive surgery

Índice general

1. Introducción	23
1.1. Epidemiología	23
1.1.1. Epidemiología descriptiva	24
1.1.2. Epidemiología analítica	29
1.2. ETIOPATOGENIA	31
1.2.1. TEORIA DE LA OVULACIÓN INCESANTE.	31
1.2.2. TEORÍA DEL EXCESO DE GONADOTROPINAS	31
1.2.3. MODELO DUALISTA DE LA CARCINOGENESIS	32
1.3. GRADO DIFERENCIACIÓN	33
1.4. CLASIFICACIÓN MOLECULAR Y GRADOS HISTOLÓGICOS	33
1.4.1. La clasificación clásica de la OMS	33
1.5. CLASIFICACIÓN MOLECULAR	37
1.5.1. Tumores tipo I	37
1.5.2. Tumores tipo II	39
1.6. SCREENING DEL CÁNCER DE OVARIO	40

1.7. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO	41
1.7.1. ANAMNESIS	42
1.7.2. CLÍNICA	42
1.7.3. EXPLORACIÓN FÍSICA	42
1.7.4. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL/ABDOMINAL	43
1.7.5. Resonancia Magnética (RM)	44
1.7.6. Tomografía Computerizada (TC)	44
1.7.7. ENTEROGRAFÍA POR TC	44
1.7.8. PET-TC	45
1.7.9. MARCADORES TUMORALES:	45
1.8. ESTADIAJE	47
1.9. CIRUGÍA EN CÁNCER DE OVARIO INICIAL	48
1.10. CIRUGÍA DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD	49
1.11. CIRUGÍA EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO	50
1.11.1. LAPAROSCOPIA DIAGNÓSTICA	51
1.11.2. Cirugía de Citorreducción Primaria	51
1.11.3. CIRUGÍA DE INTERVALO	52
1.12. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO	54
1.12.1. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	54
1.12.2. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE	55
1.13. ANTIANGIOGÉNICOS: BEVACIZUMAB	55

1.14. INHIBIDORES DEL PARP (IPARP)	56
1.14.1. OLAPARIB	56
1.14.2. NIRAPARIB	57
1.14.3. RUCAPARIB	57
1.15. QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL	58
1.15.1. QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL NORMOTÉRMICA	58
1.15.2. Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC)	59
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	61
3. HIPÓTESIS	63
4. OBJETIVOS	65
4.1. Objetivos secundarios	65
5. MATERIAL Y MÉTODOS	67
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	67
5.2. POBLACIÓN	68
5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/RECOGIDA DE DATOS	68
5.4. INTERVENCIONES/PROCEDIMIENTOS REALIZADOS	69
5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	70
6. RESULTADOS	71
6.1. Tabla Resumen Resultados	71

6.2. Comparativa poblaciones	72
6.2.1. Edad	73
6.2.2. Estadio FIGO	73
6.2.3. Citorreducción	73
6.2.4. ICP del TC categorizado	74
6.2.5. ICP laparoscópico Categorizado	75
6.2.6. ICP intraoperatorio categorizado	75
6.2.7. Número de resecciones viscerales por paciente	76
6.2.8. Número de ganglios	76
6.2.9. Derrame pleural	77
6.2.10. Ascitis	77
6.2.11. Suboclusión intestinal	78
6.2.12. Éxitus ingreso	78
6.3. Estudio de validación del modelo	78
7. DISCUSIÓN	83
7.1. COMPARATIVA POBLACIONES	83
7.1.1. CITORREDUCCIÓN CONSEGUIDA	83
7.1.2. ASCITIS	84
7.1.3. SUBOCLUSIÓN	85
7.2. MODELO ESTADISTICO	85
7.3. ¿QUÉ SON LOS SESGOS?	87

7.4. ¿POR QUÉ TC-ICP?	88
7.5. ¿POR QUÉ TENEMOS QUE APOYARNOS EN MODELOS DE VALIDACIÓN CLÍNICA?	90
7.6. GRADO DE CONSECUCIÓN DE LOS OBJETIVOS PROPUESTOS EN LA TESIS	91
7.7. CONCLUSIONES	92
Anexos	95
Anexo A. Protocolo de Enterografía-TC	97
A.1. Preparación previa (48 horas)	97
A.2. En la Sala de Radiología	97
A.2.1. Adquisición de estudio:	98
A.2.2. Contraste intravenoso:	98
A.3. Protocolo administración contraste intravenoso - Bomba de inyección	98
A.4. Protocolo de adquisición de imagen	99
Anexo B. Consentimiento informado	101
Anexo C. Libro de recogida de datos	105

Índice de figuras

1.1. Tasas de incidencia de cáncer en mujeres a nivel mundial en 2020. Fuente: [Can, 2024]	23
1.2. Tasas mundiales de incidencia de cáncer de ovario en 2020. Fuente: [Can, 2024] .	24
1.3. Tasas mundiales de mortalidad por cáncer de ovario en 2020. Fuente: [Can, 2024]	24
1.4. Variación porcentual anual de las tasas de incidencia de cáncer de ovario ajustadas por edad desde 1973-1977 hasta 2003-2007 por la tasa ajustada por edad en 2003- 2007.Extraída de: Ref. [Coburn et al., 2017]	25
1.5. Tasas de incidencia y mortalidad en cáncer de ovario por regiones en 2020. Fuente: [Can, 2024]	26
1.6. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2021. Mujeres. Fuente: [Red, 2021]	26
1.7. (De: [Guevara et al., 2019])	27
1.8. Incidencia de cáncer de ovario por edad, SEER [Web, 2023]	28
1.9. Clasificación histopatológica de los tumores de ovario. Adaptado de: [WHO classification of Tumours Editorial Board, 2020]	37
1.10. Clasificación FIGO-TNM. Fuente: [Berek et al., 2021]	48

Índice de tablas

1.1. Adaptado de [Amor et al., 2011]	44
5.1. Determinación del tamaño muestral para varios valores de error tipo I y tipo II. La tabla muestra número de pacientes con cirugía subóptima + número de pacientes con cirugía completa/óptima	68
6.1. Tabla resumen resultados grupo experimental	71
6.2. Tabla resumen resultados grupo control	72
6.3. Comparación de la edad de las mujeres de ambas poblaciones	73
6.4. Comparación del estadio FIGO de las mujeres de ambas poblaciones	73
6.5. Comparación del porcentaje de mujeres con reducción subóptima en ambas poblaciones	74
6.6. Comparación del porcentaje de mujeres en las distintas categorías de TC-ICP en ambas poblaciones	74
6.7. Comparación del porcentaje de mujeres en las distintas categorías de TC-ICP en ambas poblaciones	74
6.8. Comparación del porcentaje de mujeres en las distintas categorías de Laparoscopic-ICP en ambas poblaciones	75
6.9. Comparación del porcentaje de mujeres en las distintas categorías de Laparoscopic-ICP en ambas poblaciones	75

6.10. Comparación del porcentaje de mujeres en las distintas categorías de ICP intraquirúrgico categorizado en ambas poblaciones	76
6.11. Comparación del porcentaje de mujeres en las distintas categorías de ICP intraquirúrgico categorizado en ambas poblaciones	76
6.12. Comparación del número de resecciones viscerales por paciente en ambas poblaciones	76
6.13. Comparación del número de ganglios por paciente en ambas poblaciones	77
6.14. Comparación del porcentaje de pacientes con derrame pleural en ambas poblaciones	77
6.15. Comparación del porcentaje de pacientes con ascitis en ambas poblaciones	77
6.16. Comparación del porcentaje de pacientes con suboclusión intestinal en ambas poblaciones	78
6.17. Comparación del porcentaje de pacientes con éxitus durante el ingreso en ambas poblaciones	78
6.18. Puntuaciones finales por presencia o ausencia de factores de riesgo. Fuente: [Llueca et al., 2019]	79
6.19. Puntuación modelos R3 y R4	79
6.20. Puntuaciones obtenidas en el modelo R3 de predicción de riesgo junto con la citorreducción lograda en cada caso	80
6.21. Puntuaciones obtenidas en el modelo R4 de predicción de riesgo junto con la citorreducción lograda en cada caso	80
6.22. Grupos de riesgo. (a) Según R3. (b) Según R4	80
6.23. Distribución de los niveles de los factores de riesgo en las mujeres con cirugía completa/óptima o con cirugía subóptima	81
6.24. Curvas ROC	82

Lista de abreviaturas

- ACOG** Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. 41
- ADN** Acido Desoxirribonucleico. 19, 29, 56, 84
- ADNct** ADN tumoral circulante. 84
- ADNEX** Assessment of Different NEoplasias in the adneXa. 43
- AUC** Area bajo la Curva. 47, 54, 67, 70, 82
- BI-RADS** Breast Imaging Reporting and Data System. 43
- BRCA** Breast Cancer. 29, 39, 56, 57
- CA125** Cancer Antigen 125. 38, 40, 43, 45–47, 91
- CCC** Cirugía de Citorreducción Completa. 62, 83
- CCO** Cirugía de Citorreducción Óptima. 62, 83
- COA** Cáncer de Ovario Avanzado. 62, 83–85, 88
- CRSH** Cirugia Citorreductora de intervalo con HIPEC. 53
- CRSnoH** Cirugia Citorreductora de intervalo sin HIPEC. 53
- dPCR** PCR digital. 84
- ESMO** European Society for Medical Oncology. 59
- ETC** Enterografía. 44, 88
- ETS** Enfermedades de Transmisión Sexual. 30, 31
- FDA** Food Drug Administration. 55

FDG 18-Fluorodesoxiglucosa. 45, 89

FIGO Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. 15, 24, 33, 47, 48, 50, 51, 68, 85

GI-RADS Gynecologic Imaging Reporting and Data System. 43, 44

HE4 Human Epididymis protein 4. 46, 47

HGSC Carcinoma Seroso Alto Grado. 32, 39, 40

HIPEC Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica. 11, 19, 53, 59, 60, 89

HNPCC Cáncer Colorrectal Hereditario no Polipósico. 29

HR Hazard Ratio. 53, 58

HRD alteración de la HRR. 57

HRR Homologous Recombination Repair. 20, 29, 57

IARC International Agency for Research on Cancer. 30

IC Intervalo de Confianza. 53

ICP Índice de Carcinomatosis Peritoneal. 12, 13, 17, 18, 51, 62, 69, 71, 72, 74–76, 78, 79, 81, 86, 88–92

ICS Cirugía Citorreductora de Intervalo. 50

IOTA International Ovarian Tumor Analysis. 43

IP Intraperitoneal. 59

IPARP inhibidor de PARP. 11, 56

LGSC Carcinoma Seroso Bajo Grado. 32, 37

LION Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms. 52, 76

LN Logaritmo Neperiano. 47

NACT Quimioterapia Neoadyuvante. 50, 91

NCCN National Comprehensive Cancer Network. 59

OMS Organización Mundial de la Salud. 9, 24, 33, 37

PARP Poli-(ADP-Ribosa)–Polimerasa. 11, 29, 56, 57

PCS Cirugía de Citorreducción Primaria. 10, 50, 51

PET Tomografía por Emisión de Positrones. 10, 45, 89

RDC Regla de Decisión Clínica. 90

REDcap Research Electronic Data Capture. 68, 69

REDECAN Red Española de Registros de Cáncer. 25, 27

RM Resonancia Magnética. 10, 44, 89

RMD Resonancia Magnética de Difusión. 88

RMI Risk of Malignancy Index. 43, 46, 47

ROCA Risk of Ovarian Cancer Algorithm. 40

ROMA Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. 47

RR Riesgo Relativo. 30

SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results, National Cancer Institute, USA. 15, 27, 28

STIC Carcinoma Intraepitelial Tubárico Seroso. 32

TC Tomografía Computerizada. 10, 12, 13, 17, 44, 45, 51, 59, 69, 71, 72, 74, 77–79, 81, 84, 86, 88, 89, 91, 92, 97

TCC Tomografía Computerizada Convencional. 44, 88, 89

TCMD Tomografía Computerizada MultiDetector. 44

TNM medida del tumor primario (T), afectación de los ganglios linfáticos (N) y la presencia de metastasis (M). 15, 47, 48

TP53 Tumoral Protein 53. 32, 33, 39

UCI Unidades de Cuidados Intensivos. 87

UMCOAP Unidad Multidisciplinar de Cirugía Oncológica Abdomino Pélvica. 62, 63, 67

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor. 55

VPN Valor Predictivo Negativo. 86

VPP Valor Predictivo Positivo. 86

Capítulo 1

Introducción

1.1. Epidemiología

El cáncer de ovario es un cáncer relativamente poco frecuente, con 295 414 casos nuevos estimados en el mundo en 2018, siendo el 3,4% de la incidencia total de cánceres femeninos (Fig. 1.1). Es la octava causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial y la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres en Australia, América del Norte y Europa Oriental [Bray et al., 2018].

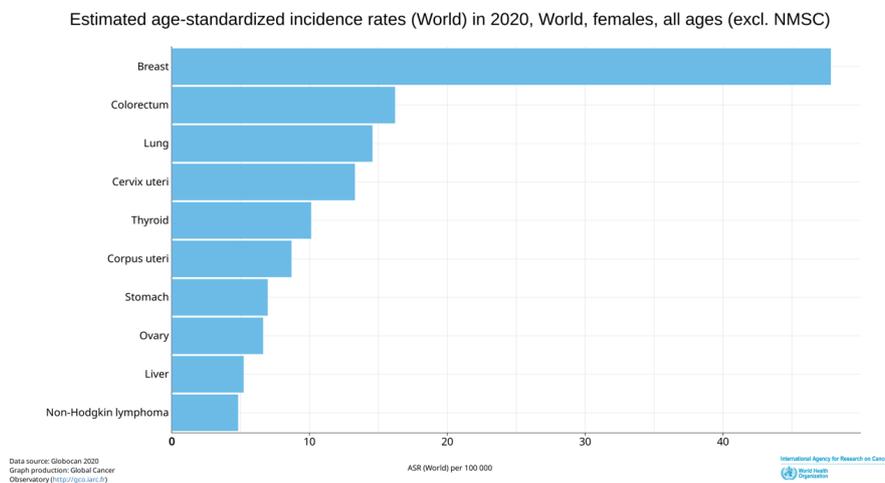


Figura 1.1: Tasas de incidencia de cáncer en mujeres a nivel mundial en 2020.
Fuente: [Can, 2024]

Es una patología letal porque es asintomática en estadios iniciales, lo que explica lo poco común que es su detección precoz. Se diagnostica predominantemente en estadios avanzados (III y IV) de la FIGO¹, por lo que presenta una baja supervivencia y una alta tasa de mortalidad [Llueca Abella et al., 2014].

1.1.1. Epidemiología descriptiva

La incidencia del cáncer de ovario difiere por regiones: la más baja (4,7 por 100 000) se presenta en la región africana de la OMS², y las más altas (9,1 por 100 000) en la región europea de la OMS (Fig. 1.2). Las tasas de mortalidad también son variables a lo largo del mundo (Fig. 1.3) [Bray et al., 2018].

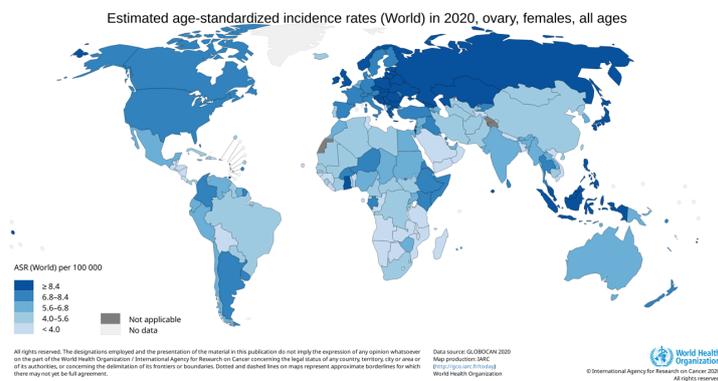


Figura 1.2: Tasas mundiales de incidencia de cáncer de ovario en 2020. Fuente: [Can, 2024]

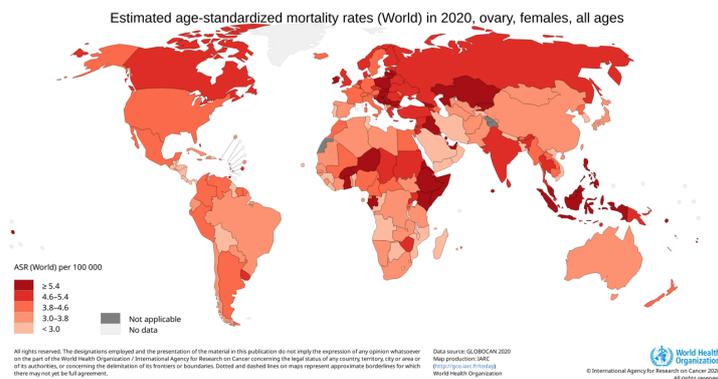


Figura 1.3: Tasas mundiales de mortalidad por cáncer de ovario en 2020. Fuente: [Can, 2024]

¹Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

²Organización Mundial de la Salud

Las tasas de incidencia (Fig. 1.4), se han mantenido estables a lo largo de los últimos años con una ligera disminución en América del Norte y en el Norte y Oeste de Europa, y elevaciones en Europa del Este (Letonia y Polonia) [Coburn et al., 2017].

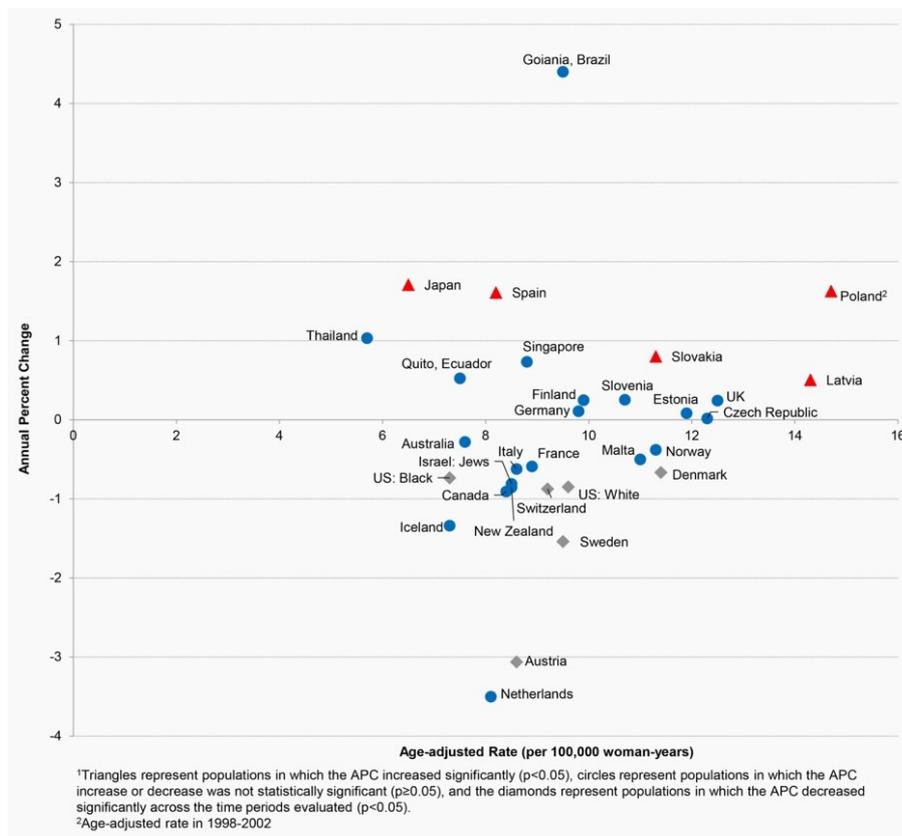


Figura 1.4: Variación porcentual anual de las tasas de incidencia de cáncer de ovario ajustadas por edad desde 1973-1977 hasta 2003-2007 por la tasa ajustada por edad en 2003-2007. Extraída de: Ref. [Coburn et al., 2017]

Según la estimación de la REDECAN la incidencia de cáncer de Ovario en España en 2021 fue de una tasa bruta de 15,2 por 100 000 habitantes, que representa ajustada a nivel mundial una tasa de 7,6 por 100 000 habitantes y a nivel europeo una tasa de 13,5 ajustada a la nueva población Europea [Red, 2021] (Fig. 1.6).

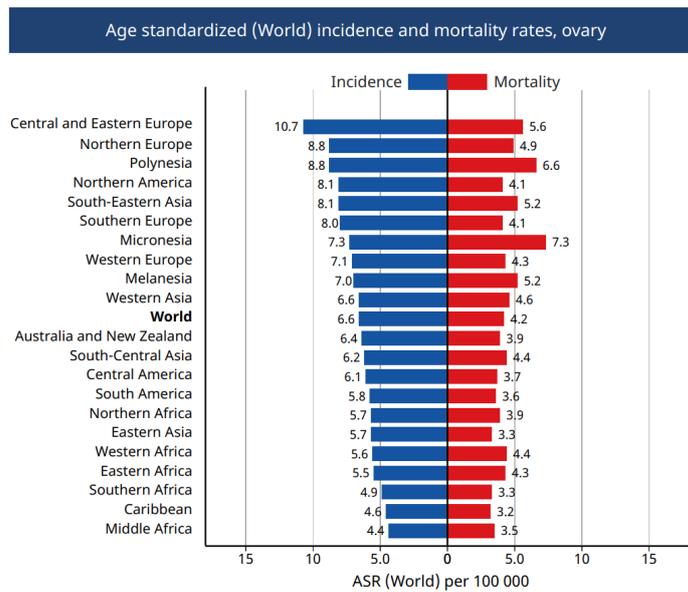
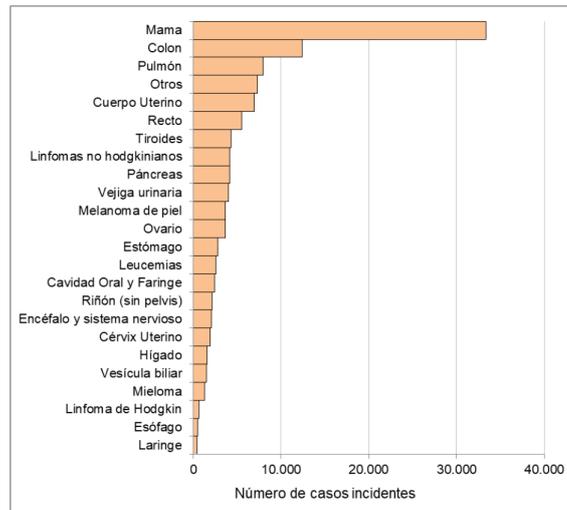


Figura 1.5: Tasas de incidencia y mortalidad en cáncer de ovario por regiones en 2020. Fuente: [Can, 2024]

Figura 3. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2021. Mujeres



Fuente: Red Española de Registros de Cáncer

Figura 1.6: Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2021. Mujeres. Fuente: [Red, 2021]

La supervivencia observada a nivel español para los últimos cinco años revisados por el REDECAN (2008-2013) presenta un ligero aumento respecto a los cinco años anteriores (2002-2007)[Guevara et al., 2019] (Fig. 1.7)

Tabla 4.17a. Supervivencia observada y neta (%) a 1, 3 y 5 años de cáncer de ovario y anejos uterinos por grupo de edad y periodo diagnóstico. REDECAN, España

SEXO	EDAD	TIEMPO	2002-2007						2008-2013						p		
			CASOS	SO	IC95%	SN	IC95%	CASOS	SO	IC95%	SN	IC95%					
Mujeres	15-44	1	581	89,2	86,3	91,4	89,2	86,7	91,7	496	90,7	87,8	93,0	90,8	88,2	93,3	0,401
		3	518	75,2	71,5	78,5	75,4	71,9	78,9	448	78,7	74,8	82,1	78,9	75,2	82,5	0,177
		5	437	67,5	63,5	71,1	67,7	63,9	71,5	345	71,0	66,5	75,0	71,2	67,0	75,5	0,231
Mujeres	45-54	1	797	87,7	85,2	89,8	87,9	85,6	90,1	810	88,8	86,4	90,8	88,9	86,7	91,1	0,505
		3	698	70,0	66,7	73,0	70,4	67,2	73,6	718	72,1	68,8	75,1	72,5	69,3	75,6	0,364
		5	557	59,1	55,5	62,4	59,7	56,2	63,1	506	62,3	58,6	65,8	63,0	59,4	66,6	0,194
Mujeres	55-64	1	898	80,8	78,1	83,3	81,1	78,5	83,7	891	84,3	81,7	86,5	84,6	82,2	87,0	0,056
		3	725	56,1	52,8	59,3	56,7	53,4	60,0	750	62,8	59,5	65,9	63,5	60,2	66,7	0,004
		5	503	45,3	42,0	48,5	46,2	42,9	49,5	487	50,2	46,6	53,6	51,2	47,6	54,8	0,046
Mujeres	65-74	1	979	68,4	65,4	71,3	69,1	66,2	72,1	850	72,8	69,7	75,7	73,4	70,4	76,5	0,044
		3	670	44,1	41,0	47,2	45,6	42,3	48,8	619	48,2	44,8	51,6	49,6	46,1	53,1	0,096
		5	431	33,3	30,3	36,2	35,3	32,1	38,4	353	36,2	32,7	39,7	38,2	34,5	41,9	0,237
Mujeres	75-99	1	1.048	40,1	37,1	43,1	42,2	39,0	45,3	1.094	42,0	39,1	45,0	43,7	40,6	46,7	0,493
		3	420	19,2	16,9	21,6	22,3	19,4	25,1	459	23,3	20,8	25,8	26,2	23,3	29,1	0,054
		5	201	12,2	10,3	14,3	16,3	13,5	19,1	220	15,3	13,1	17,7	19,1	16,1	22,1	0,178
Mujeres	15-99	1	4.303	70,5	69,1	71,8	71,2	69,9	72,6	4.141	72,4	71,0	73,8	73,1	71,7	74,5	0,066
		3	3.031	49,5	48,0	51,0	50,9	49,3	52,4	2.994	53,1	51,5	54,6	54,4	52,8	56,0	0,002
		5	2.129	40,0	38,6	41,5	41,8	40,2	43,4	1.911	43,0	41,3	44,6	44,7	43,0	46,5	0,014
Mujeres	15-99*	1	4.303	66,8	65,4	68,2	67,7	66,3	69,1	4.141	69,7	68,3	71,0	70,4	69,0	71,8	0,007
		3	3.031	44,9	43,5	46,3	46,4	44,9	48,0	2.994	49,3	47,8	50,8	50,8	49,2	52,4	<0,000
		5	2.129	35,4	34,0	36,8	37,5	35,9	39,0	1.911	38,9	37,4	40,5	40,9	39,2	42,6	0,003

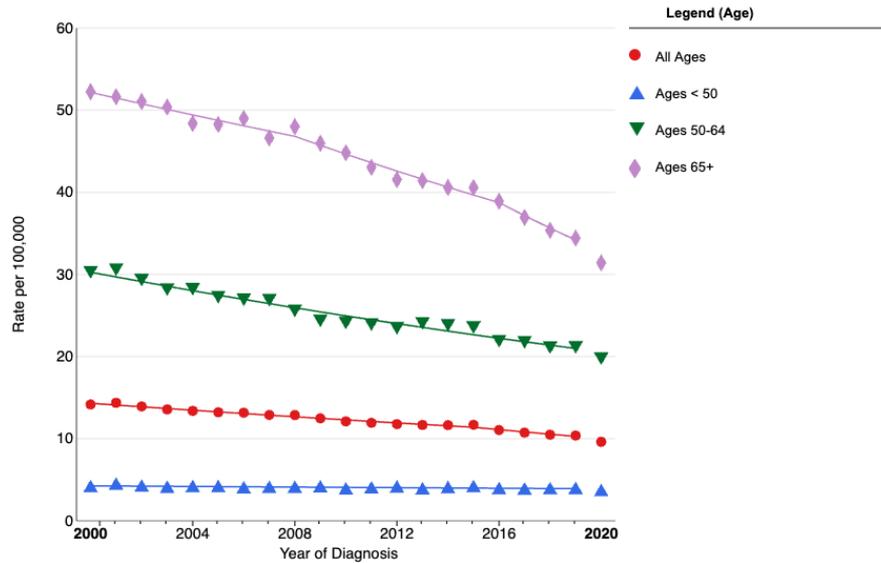
Tiempo: años desde el diagnóstico; SO: supervivencia observada; IC: intervalo de confianza; SN: supervivencia neta. *Estimadores estandarizados por edad.

Figura 1.7: (De: [Guevara et al., 2019])

La edad al diagnóstico se ha descrito como un factor de riesgo independiente para cáncer de ovario. Según la SEER [SEER, 2013], la incidencia por edad para el grupo de mayores de 65 años en 2020 fue de casi el doble que los grupos de < 50 años y de 51-64 años (31,4 versus 19,8 por 100 000 habitantes) (Fig. 1.8).

El histotipo predominante a nivel mundial es el carcinoma seroso invasor. No obstante hay variaciones en la distribución histológica de los tumores de ovario a nivel regional, con una mayor proporción de carcinomas de células claras y una menor proporción de carcinomas serosos en países asiáticos comparado con otras regiones [Coburn et al., 2017].

Ovary
Recent Trends in SEER Age-Adjusted Incidence Rates, 2000-2020
Female By Age, Delay-adjusted SEER Incidence Rate, All Races / Ethnicities, All
Stages



Data Source:
 • SEER Incidence Data, November 2022 Submission (1975-2020), SEER 22 registries (<https://seer.cancer.gov/registries/terms.html>).
Methodology:
 • Rates are per 100,000 and are age-adjusted to the 2000 US Std Population (19 age groups - Census P25-1130).
 • The Annual Percent Change (APC) and Average Annual Percent Change (AAPC) estimates were calculated from the underlying rates using the Joinpoint Trend Analysis Software (<https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>), Version 4.9, March 2021, National Cancer Institute using the default settings.
 • The APC's/AAPC's direction is "Rising" (↑) when the entire 95% confidence interval (C.I.) is above 0, "Falling" (↓) when the entire 95% C.I. is lower than 0, otherwise, the trend is considered "Not Significant".
 • The 2020 incidence rate is displayed but not used in the fit of the trend line(s). Impact of COVID on SEER Cancer Incidence 2020 data (<https://seer.cancer.gov/data/covid-impact.html>)
Race/Ethnicity Coding:
 • For more details on SEER race/ethnicity groupings and changes made to the grouping for this year's data release, please see Race and Hispanic Ethnicity Changes (https://seer.cancer.gov/seerstat/variables/seer/race_ethnicity/)
 • Rates for American Indians/Alaska Natives only include cases that are in a Purchased/Referred Care Delivery Area (PRCDA).
 • Incidence data for Hispanics and Non-Hispanics are based on the NWACCR Hispanic Latino Identification Algorithm (NHIA).
Cancer Site Coding:
 • See SEER Explorer Cancer Site Definitions (<https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/cancer-sites.html>) for details about the cancer site coding used for SEER incidence data.
 Created by <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/> on Sun Jan 07 2024.

Figura 1.8: Incidencia de cáncer de ovario por edad, SEER [Web, 2023]

1.1.2. Epidemiología analítica

Independientemente de los factores de riesgo asociados a alteraciones genéticas (que se comentarán en el apartado de “tipos histológicos”) existen diferentes factores clásicos, de riesgo y protectores, para la aparición de cáncer de ovario, pero los últimos estudios de grandes cohortes presentan una gran heterogeneidad en base a los diferentes histotipos del tumor, como la paridad y el uso de anticonceptivos hormonales.

Factores de riesgo establecidos

- Factores genéticos: Tener un historial familiar de cáncer de ovario es uno de los mayores factores de riesgo para padecer la enfermedad. Los familiares de primer grado de las pacientes con cáncer de ovario tienen entre 3 y 7 veces más riesgo, y éste se ve incrementado si son múltiples familiares los que presentan la enfermedad y más si ésta se diagnostica a una edad temprana [Negri et al., 2003, Parazzini et al., 1992, Stratton et al., 1998, Sutcliffe et al., 2000, Ziogas et al., 2000]

Dentro de las mutaciones conocidas, hasta el 40 % de los casos familiares de cáncer de ovario (15 % del total) se relacionan con las de los genes Breast Cancer (BRCA) 1 y 2 [Negri et al., 2003] y aproximadamente el 6 % del total de los casos se relacionan con alteraciones de otros genes, incluidos los asociados con la anemia de Fanconi o otros relacionados con recombinación homóloga o HRR³. Las neoplasias con mutaciones relacionadas con la HRR son susceptibles de ser tratados con inhibidores del PARP [Walsh et al., 2011].

El síndrome de Lynch II o Cáncer Colorrectal Hereditario no Polipósico (HNPCC), que incluye el cáncer de colon no polipoideo y un alto riesgo de cáncer de endometrio, ovario, hepatobiliar, gastrointestinal alto o genitorurinario, constituye del 8 al 10 % de todos los casos y es de transmisión autosómica dominante [Walsh et al., 2011].

Según [Reid et al., 2017], las mujeres con mutaciones de los genes de reparación del ADN, como BRIP1, RAD51C, and RAD51D tienen un riesgo estimado del 5,8 %, 5,2 %, y 12 % respectivamente.

Los síndromes hereditarios familiares conocidos relacionados con el cáncer de ovario representan un 36 % del total del riesgo relativo de padecer la enfermedad. Se han descrito en varios estudios de asociación de genoma hasta 22 alelos de susceptibilidad para la aparición de cáncer de ovario invasor, con efectos de leves a moderados en la población europea [Reid et al., 2017].

- Factores hormonales y reproductivos: Excepto la lactancia materna, la mayoría de factores hormonales y reproductivos se asocian con el riesgo de cáncer de ovario. La paridad se asocia claramente con una gran disminución de cánceres de tipo endometriode y de

³Homologous Recombination Repair

células claras (hasta un 65 % y de manera menos potente con el adenocarcinoma seroso (aproximadamente un 20 %) [Wentzensen et al., 2016].

El uso prolongado de anticonceptivos orales combinados es un factor protector de la aparición de cánceres de ovario de los tipos seroso, endometriode y de células claras, aproximadamente un 20 % a partir de 5 años de uso, pero no del tipo mucinoso. Un uso de más de 10 años se asoció con una reducción del riesgo entre el 36 y el 49 % de tumor seroso, endometriode o células claras [Beral et al., 2008, Wentzensen et al., 2016]. El uso de terapia hormonal sustitutiva se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de ovario seroso y endometriode de un 40-70 %, pero disminuye el riesgo de cáncer de células claras en un 30 % [Beral et al., 2015, Wentzensen et al., 2016]. Este aumento de riesgo se evidencia incluso en periodos cortos de uso (menos de 5 años) y tanto para formulaciones de sólo estrógeno como combinadas estrógeno-progestágeno. No obstante el riesgo disminuye con el tiempo desde la interrupción del tratamiento, pero depende del tiempo previo de uso [Beral et al., 2015]. La ligadura tubárica se asocia con una reducción de aproximadamente un 60 % del riesgo de cáncer de ovario endometriode y 35 % de células claras, pero no de otros subtipos. La histerectomía se relacionó con una reducción del riesgo de carcinoma de células claras casi un 40 %. La asociación de estos determinados subtipos se puede relacionar con la teoría de la “menstruación retrógrada” o el reflujo de tejido endometrial, ya que la ligadura la bloquearía este fenómeno, y con que la endometriosis aumenta el riesgo de cáncer de ovario de tipo endometriode y células claras [Reid et al., 2017, Wentzensen et al., 2016].

La endometriosis se asoció solamente con un aumento del riesgo de carcinoma endometriode (RR 2.32) y de células claras (RR 2.87) [Wentzensen et al., 2016].

- Otros factores de riesgo establecidos: Un alto índice de masa corporal se asocia con un aumento de aproximadamente un 8-15 % por cada 5kg/m² del riesgo de carcinoma mucinoso y un 8 % cada 5kg/m² de carcinoma endometriode [Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2012, Wentzensen et al., 2016].

Factores de riesgo emergentes

La nueva evidencia sugiere que la exposición prolongada a inflamación, incluido el uso de talco en zona genital, las Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS), la Enfermedad Pélvica inflamatoria, el uso de antiinflamatorios no esteroideos y el uso de tratamiento con estatinas pueden afectar el riesgo de cáncer de ovario.

El uso de polvos de talco a nivel genital se ha clasificado en las Monografías de la IARC como un posible carcinógeno para seres humanos (Grupo 2B), pero se requieren estudios prospectivos para aclarar esta asociación, ya que la evidencia es limitada y los datos escasos [Penninkilampi and Eslick, 2018].

La infección por *Chlamydia trachomatis* se ha asociado recientemente con un aumento del riesgo de cáncer de ovario, seguramente por la inflamación producida a nivel tubárico por esta ETS, aunque los resultados para otras ETS no son consistentes [Trabert et al., 2019b].

El uso frecuente (más de seis tomas a la semana) de ácido acetilsalicílico se ha asociado con ligeras disminuciones del riesgo de cáncer de ovario, tanto en estudios prospectivos como en estudios caso-control, pero los efectos de su uso a largo plazo y el de otros analgésicos no se han descrito para los diferentes histotipos [Trabert et al., 2014, Trabert et al., 2019a].

La toma de estatinas como tratamiento hipolipemiente se ha asociado en diferentes estudios como factor protector del cáncer de ovario [Irvin et al., 2020, Mohammadian-Hafshejani et al., 2020].

1.2. ETIOPATOGENIA

En el cáncer de ovario la etiología es desconocida y probablemente multicausal. Las dos teorías más relevantes son:

1.2.1. TEORIA DE LA OVULACIÓN INCESANTE.

Fathalla, en 1971 ya describe esta teoría. Defiende que la ovulación produce microtraumas en la superficie ovárica y exposición de estas células a líquido folicular rico en estrógenos. La ovulación, al causar esta pérdida de integridad del epitelio superficial, puede provocar una secuencia gradual de alteración genética [Fathalla, 1971]. Como un estudio in vitro de carcinogénesis del ovario, recientemente se establecieron varias líneas celulares neoplásicas a partir de las células epiteliales superficiales del ovario humano [Katabuchi and Okamura, 2003].

Fathalla se basó también en datos epidemiológicos, ya que en ausencia de ovulación las neoplasias ováricas de origen epitelial son extremadamente raras, produciéndose en éstas pacientes (prepúberes y con disgenesias gonadales) más frecuentemente tumores mesenquimales y de los cordones sexuales; y en pacientes sin períodos de anovulación (pacientes nulíparas o infértiles) un aumento de esta patología [Fathalla, 1971].

1.2.2. TEORÍA DEL EXCESO DE GONADOTROPINAS

La hipótesis de las gonadotropinas sugiere que la exposición a concentraciones excesivas de hormonas puede ser un facilitador independiente de la transformación maligna del epitelio de la

superficie ovárica. La hipótesis de la estimulación hormonal considera que los andrógenos elevados son un factor predisponente, mientras que la progesterona es un factor protector. Es probable que una combinación de varios aspectos de estos modelos contribuyen a la transformación del epitelio de la superficie ovárica y el desarrollo de carcinomas de ovario [Choi et al., 2007].

1.2.3. MODELO DUALISTA DE LA CARCINOGENÉISIS

En el año 2000 varios grupos de estudio describieron el modelo dualista de la carcinogénesis, agrupando en dos grupos de enfermedades diferenciados por la clínica, factores epidemiológicos y patrones de supervivencia [Singer et al., 2002].

Esta hipótesis defiende que los tumores pélvicos implican de manera secundaria al ovario, originándose en otros órganos pélvicos. Los tumores de tipo I (Carcinoma Seroso Bajo Grado (LGSC), el carcinoma mucinoso, el carcinoma endometriode de bajo grado, el de células claras y el transicional o tumor de Brenner). Estos tumores generalmente se comportan de manera indolente, se diagnostican en estadios iniciales y, como grupo, son relativamente estables genéticamente. Carecen de mutaciones de TP53 pero cada tipo histológico exhibe un perfil genético molecular distinto. Además, los carcinomas exhiben un linaje compartido con la neoplasia quística benigna correspondiente a menudo a través de un paso intermedio (tumor borderline), lo que respalda el continuo morfológico de la progresión del tumor.

En cambio, los tumores de tipo II son muy agresivos, evolucionan rápidamente y casi siempre se presentan en estadios avanzados. Los tumores de tipo II incluyen el Carcinoma Seroso Alto Grado (HGSC), el carcinoma indiferenciado y los tumores mesodérmicos mixtos malignos (carcinosarcoma). Muestran mutaciones de TP53 en más del 80 % de los casos y rara vez presentan las mutaciones que se encuentran en los tumores de tipo I [Kurman and Shih, 2010].

Actualmente está bien establecido que una mayoría significativa de los tumores serosos de alto grado ováricos surgen de la zona distal de la fimbria tubárica de una lesión precursora conocida como Carcinoma Intraepitelial Tubárico Seroso (STIC) [WHO classification of Tumours Editorial Board, 2020]. Se observó que más del 70 % de los carcinomas ováricos y peritoneales serosos de alto grado esporádicos (no hereditarios) mostraban afectación de la mucosa tubárica, incluidos los STIC. Esta observación dio un apoyo sustancial a la propuesta de que los STIC, casi siempre detectados en la fimbria, pueden ser el origen del carcinoma seroso de alto grado de ovario tanto en mujeres BRCA mutadas como aquellas sin predisposición genética conocida. La identificación de lesiones intraepiteliales focales no contiguas en muestras profilácticas de mujeres con predisposición hereditaria al cáncer de ovario, en las que la evaluación microscópica completa de las trompas de Falopio y los ovarios no permitió identificar un carcinoma invasivo en estos órganos, aporta un apoyo adicional al concepto de que el proceso neoplásico seroso podría comenzar en la trompa de Falopio y no en el ovario. Un apoyo adicional para este argumento es el hallazgo de que casi todas las STIC sobreexpresan

TP53 de manera similar al carcinoma seroso de alto grado [Kurman and Shih, 2010].

1.3. GRADO DIFERENCIACIÓN

Tradicionalmente el abordaje del cáncer de ovario ha sido considerarlo una sola enfermedad, para la cual el grado tumoral es un importante factor pronóstico. Sin embargo, no se ha utilizado ningún sistema universal para realizar esta tarea. Se han utilizado diferentes sistemas para clasificar estas neoplasias, independientemente del histotipo tumoral [Malpica, 2008]. Hasta el momento, los sistemas más utilizados son:

- El sistema de clasificación de la FIGO, que se basa en características arquitectónicas (es decir, el grado del tumor depende de la proporción de estructuras glandulares o papilares respecto a áreas sólidas) y tiene 3 grados:
 - grado 1, tumores con menos del 5 % de componente sólido;
 - grado 2, tumores entre 5 % a 50 % de componente sólido;
 - grado 3, tumores con más del 95 % de componente sólido [Malpica, 2008].
- El sistema de la Organización Mundial de la Salud, que se basa en la impresión del patólogo tanto de características arquitectónicas como citológicas y también contiene 3 grados, aunque estos no están definidos en un manera cuantitativa [Malpica, 2008].

En la actualidad, se está produciendo un cambio conceptual ya que, como hemos comentado en el apartado de modelos histológicos, el abordaje del carcinoma de ovario tiene en cuenta la heterogeneidad de esta enfermedad. El uso de parámetros individualizados para los diferentes tipos histológicos puede reflejar mejor la naturaleza de estos tumores.

1.4. CLASIFICACIÓN MOLECULAR Y GRADOS HISTOLÓGICOS

1.4.1. La clasificación clásica de la OMS

Adjunto la clasificación de la OMS según tipo histológico (Fig. 1.9) [WHO classification of Tumours Editorial Board, 2020]:

TUMORES EPITELIALES

Tumores Serosos

Cistoadenoma seroso, adenofibroma y papiloma seroso superficial

Tumor seroso borderline

Tumor seroso borderline, variante micropapilar

Carcinoma seroso bajo grado

Carcinoma seroso alto grado

Tumores Mucinosos

Cistoadenoma y adenofibroma mucinoso

Tumor Mucinoso Borderline

Carcinoma Mucinoso

Tumores Endometrioides

Cistoadenoma y adenofibroma endometrioides

Tumor Endometrioides Borderline

Carcinoma Endometrioides

Tumores de Células Claras

Cistoadenoma y adenofibroma de células claras

Tumor Borderline de Células Claras

Carcinoma de Células Claras

Tumores Seromucinosos

Cistoadenoma y adenofibroma Seromucinoso

Tumor Seromucinoso Borderline

Tumor de Brenner

Tumor de Brenner

Tumor de Brenner Borderline

Tumor de Brenner Maligno

Otros Carcinomas

Adenocarcinoma Mesonéfrico-like

Carcinoma indiferenciado y dediferenciado

Carcinosarcoma

Carcinoma Mixto

TUMORES MESENQUIMALES

Sarcomas del estroma endometrial

bajo grado

alto grado

Tumores de músculo liso

Leiomioma

Tumor músculo liso bajo potencial maligno

Leiomiosarcoma

Mixoma ovárico

TUMORES EPITELIALES Y MESENQUIMALES MIXTOS

Adenosarcoma

TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES

Tumores Estromales Puros

Fibroma, NOS

 Fibroma celular

Tecoma

Tecoma luteinizado asociado a peritonitis esclerosante

Tumor esclerosante estromal

Tumor estromal microquístico

Fibroma ovárico con células estromales en anillo de sello

Tumor de células de Leydig

Tumor de células esteotideas

Tumor maligno de células esteroideas

Fibrosarcoma

Tumores Puros de los cordones sexuales

Tumor de células de la granulosa del adulto

Tumor de células de la granulosa juvenil

Tumor de células de Sertoli

Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares

Tumores Mixtos de los cordones sexuales

Tumor de Sertoli-Leydig

 Bien diferenciado

 Moderadamente diferenciado

 Pobremente diferenciado

 Reticular

Tumor de Estroma de Cordón Sexual

Ginandroblastoma

TUMORES CÉLULAS GERMINALES
<i>Teratoma benigno</i>
<i>Teratoma Inmaduro</i>
<i>Disgerminoma</i>
<i>Tumor del seno endodérmico (yolk-sac)</i>
<i>Carcinoma embrionario</i>
<i>Coriocarcinoma</i>
<i>Tumor mixto de células germinales</i>
<i>Tumor monodérmico y tumor derivado de quiste dermoide</i>
Struma ovarii
Struma ovarii maligno
Carcinoma estromal
Teratoma con transformación maligna
Teratoma quístico
<i>Tumor del estroma de cordón sexual y células germinales</i>
Gonadoblastoma
Gonadoblastoma disecante
Tejido gonadal indiferenciado
Tumor mixto del estroma de cordón sexual y células germinales
TUMORES MISCELÁNEOS
<i>Tumores Estromales Puros</i>
<i>Cistoadenoma, adenomioma y adenocarcinoma de la rete-testis</i>
<i>Tumor Wolffiano</i>
<i>Tumor Sólido pseudopapilar</i>
<i>Carcinoma de célula pequeña del ovario, hipercalcémico</i>
<i>Tumor de Wilms</i>
LESIONES SIMILARES A TUMORES
<i>Quiste folicular</i>
<i>Cuerpo luteo</i>
<i>Gran quiste folicular luteinizado</i>
<i>Hiperreactio Luteinalis</i>
<i>Luteoma del embarazo</i>
<i>Hiperplasia estromal e hipertecosis</i>
<i>Fibromatosis y edema masivo</i>
<i>Hiperplasia de células de Leydig</i>

1.5. CLASIFICACIÓN MOLECULAR

En 2014, la Organización Mundial de la Salud actualizó la clasificación histopatológica de los tumores de ovario. El nuevo modelo tiene en cuenta la clasificación histopatológica actual y la integra con los hallazgos genéticos moleculares emergentes para proporcionar un puente hacia el futuro [Kurman and Shih, 2016].

En la última clasificación se han separado como entes diferentes los tumores serosos de bajo y alto grado por sus características histopatológicas y pronóstico diferentes [WHO classification of Tumours Editorial Board, 2020].

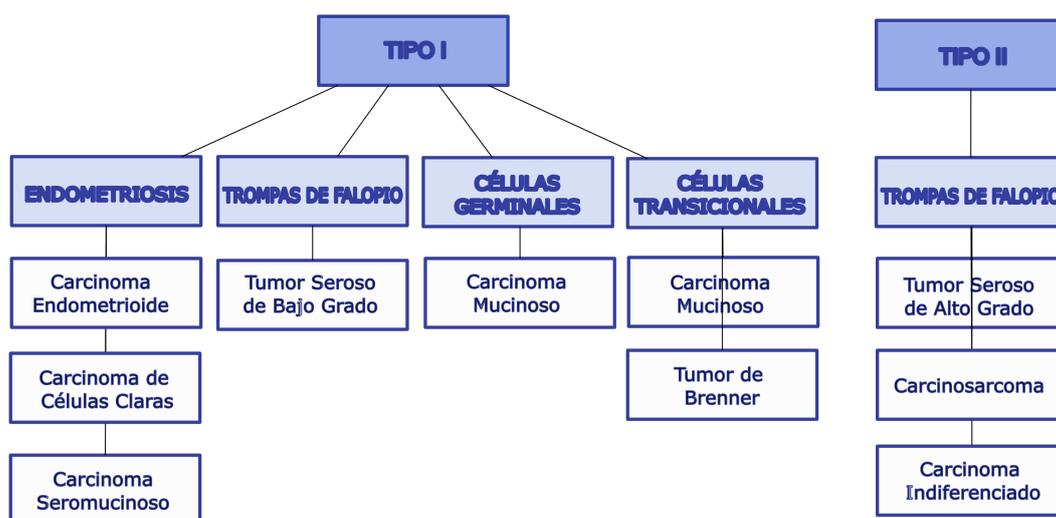


Figura 1.9: Clasificación histopatológica de los tumores de ovario. Adaptado de: [WHO classification of Tumours Editorial Board, 2020]

1.5.1. Tumores tipo I

Carcinoma Seroso Bajo Grado

Estos tumores pueden ser invasivos. El tipo no invasivo se distingue de un tumor seroso proliferativo atípico o tumor seroso borderline según la arquitectura y, lo que es más importante, según las características nucleares. A diferencia de los borderline, los no invasivos tienen una atipia nuclear que es idéntica a la del LGSC invasivo [Kurman and Shih, 2016].

Tumores endometriodes y carcinoma de células claras

La mayoría de los carcinomas endometriodes son bien diferenciados, pero ocasionalmente se observan carcinomas moderadamente o pobremente diferenciados. El hallazgo frecuente de áreas bien diferenciadas en las neoplasias moderadas y poco diferenciadas sugiere que estas últimas se desdiferenciaron de los carcinomas de bajo grado. A diferencia de los otros tumores de tipo I, los carcinomas de células claras no se clasifican. Generalmente se consideran de alto grado, a diferencia de los otros tumores tipo I. Ocasionalmente, los componentes endometriodes y de carcinoma de células claras coexisten en un tumor de ovario [Kurman and Shih, 2016].

Tumores Seromucinosos (Tumor Mülleriano mixto)

La mayoría de los carcinomas seromucinosos no son invasivos. Por lo general, son papilares y se asemejan a los serosos no invasivos de bajo grado pero, de hecho, están compuestos por una mezcla de tipos de células epiteliales, que incluyen células endometriodes y escamosas y células mucinosas de tipo endocervical. Además, el perfil inmunohistoquímico se caracteriza por la expresión frecuente de Receptores Estrogénicos (100 %), Receptores de progesterona (67 %), el CA125 (92 %), expresión poco frecuente de WT1 (8 %) y falta de expresión de citoqueratina 20 (CK20) y homeobox 2 de tipo caudal (CDX2), un patrón de inmunotinción compatible con un inmunofenotipo mülleriano [Kurman and Shih, 2016].

Carcinomas mucinosos

La mayoría de los carcinomas mucinosos son bien diferenciados; los tumores moderadamente y pobremente diferenciados son relativamente poco comunes. Por lo general, los carcinomas mucinosos son bastante heterogéneos y contienen áreas de cistoadenoma y tumor proliferativo atípico íntimamente mezclados con áreas de carcinoma. Un estudio reciente que utilizó la secuenciación de próxima generación encontró que la mutación activadora de KRAS es la alteración genética molecular única más común en los carcinomas mucinosos, que ocurre en el 65 % de los casos [Kurman and Shih, 2016].

Tumor de Brenner

Los tumores de Brenner están compuestos por nidos de epitelio de tipo transicional rodeados por un estroma fibromatoso. Por lo general, los nidos de epitelio transicional tienen una cavidad quística central revestida por epitelio mucinoso. La mayoría de los tumores de Brenner son benignos, con menos frecuencia proliferativos atípicos y rara vez malignos y, en consecuencia,

no se ha realizado un análisis molecular completo de los tumores de Brenner malignos. Solo se han realizado algunos estudios inmunohistoquímicos y genéticos moleculares de tumores de Brenner proliferativos benignos y atípicos [Kurman and Shih, 2016].

1.5.2. Tumores tipo II

Carcinoma Seroso Alto Grado

Estudios morfológicos recientes correlacionados con estudios de mutaciones del BRCA han proporcionado evidencia de que el Carcinoma Seroso Alto Grado (HGSC) es más heterogéneo de lo que se pensaba. El tipo habitual de HGSC está compuesto por masas sólidas de células con espacios en forma de hendidura y papilar y patrones cribiformes a menudo acompañados de necrosis. Otro tipo está compuesto por masas sólidas de células que simulan carcinomas endometrioides y de células transicionales. Sin embargo, estos últimos carcinomas tienen un perfil inmunológico idéntico al HGSC, incluida la reactividad p53, PTEN, WT1 y una frecuencia similar de mutaciones en TP53, lo que respalda su clasificación como HGSC. Para distinguir estos tumores de los HGSC habituales, se propuso que fueran clasificados como la variante SET. En comparación con el tipo habitual de HGSC, los tumores SET tienen un mayor número de linfocitos infiltrantes del tumor y un mayor índice mitótico [Kurman and Shih, 2016].

Carcinoma indiferenciado

Estos son tumores poco comunes que no muestran ninguna de las características de HGSC o carcinoma endometrioide de alto grado. En la actualidad, no está claro si se trata de tumores distintos o variantes de HGSC poco diferenciados o carcinomas endometrioides de alto grado. Asumen un patrón de expresión génica más cercano a las células mesenquimales que a las células epiteliales. No tenemos conocimiento de ningún estudio molecular que evalúe específicamente los carcinomas indiferenciados [Kurman and Shih, 2016].

Carcinosarcoma (Tumor Mülleriano mixto maligno)

El carcinosarcoma es un tumor bifásico compuesto por carcinoma y sarcoma. Los dos componentes son distintos pero típicamente se entremezclan. Varios estudios han demostrado que los componentes epiteliales y mesenquimales son clonales; por lo tanto, la mayoría de los investigadores opinan que se trata de carcinomas de alto grado que han experimentado diferenciación sarcomatoide. Los carcinosarcomas comparten varias anomalías genéticas moleculares con el HGSC, incluidas mutaciones en TP53 y sobreexpresión de CDKN2A [Kurman and Shih, 2016].

Carcinoma Peritoneal Primario

Estos tumores casi siempre se asemejan a los HGSC y la mayoría de los investigadores los consideran HGSC en los que poco o ningún tumor afecta al ovario. No tenemos conocimiento de estudios moleculares que evalúen específicamente estos tumores.

En resumen, ahora surgen datos que indican que los tumores de tipo II son más heterogéneos de lo que se sospechaba anteriormente, aunque las diferencias parecen ser más sutiles que las de los tumores de tipo I [Kurman and Shih, 2016]. Adjunto tabla con porcentaje de presentación de inmunohistoquímica en los tumores ováricos más frecuentes (adaptado de [WHO classification of Tumours Editorial Board, 2020]):

histotipo	PAX8	WT1	P53	Napsina A	RP
HGSC	95 %	97 %	94 – 98 %	1 %	37 – 42 %
LGSC	87 – 100 %	98 – 100 %	0 %	0 %	59 – 60 %
EC	82 %	10 – 14 %	14 – 15 %	3 – 8 %	81 – 85 %
CCC	95 %	1 %	11 – 12 %	92 %	5 – 7 %
MC	39 – 47 %	0 – 1 %	61 – 66 %	0 – 3 %	0 – 4 %

1.6. SCREENING DEL CÁNCER DE OVARIO

Hasta la fecha no existen métodos de detección eficaces documentados que reduzcan la mortalidad del cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario. Los exámenes físicos y ecografías pélvicas y el marcador tumoral CA125 no han demostrado un nivel aceptable de sensibilidad y especificidad en base a ensayos realizados en mujeres de población general [Buys, 2011, Jacobs et al., 2016]. El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. recomienda no realizar pruebas de detección mujeres asintomáticas por cáncer de ovario con examen pélvico, ecografía pélvica o mediciones de marcadores tumorales séricos [Grossman et al., 2018]. La baja prevalencia de la enfermedad y falta de métodos de detección de alta calidad aumentan la probabilidad de obtener falsos positivos que lleven a intervenciones innecesarias. Un estudio reciente de cribado multimodal en mujeres con alto riesgo de cáncer de ovario que no desean la realización de salpingooforectomía profiláctica, la detección multimodal con el Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) cada 4 meses y ecografía transvaginal (en un intervalo determinado por ROCA) parece ser mejor opción que la sintomatología únicamente. Tal detección no debe verse como una alternativa a la cirugía, pero parece ofrecer una mejor opción de evitar un diagnóstico de cáncer de ovario avanzado incompletamente resecable estas pacientes, asociándose a una disminución de carga tumoral en la cirugía primaria y tasas muy altas de citorreducción completa [Rosenthal et al., 2017].

Dado que la mayoría de las mujeres con estadio avanzado el cáncer de ovario, incluso con resección completa, recaerá después quimioterapia, esta no parece ser una buena alternativa a la cirugía reductora de riesgo [Berek et al., 2021]. Los autores del estudio de detección concluyeron que la salpingectomía-ooforectomía profiláctica sigue siendo el tratamiento de elección en mujeres con alto riesgo de cáncer de ovario [Rosenthal et al., 2017]. Se debe animar a las mujeres con mayor riesgo genético a considerar la salpingo-ooforectomía bilateral reductora de riesgo, ya que es la forma más efectiva de reducir la mortalidad en esta población de mujeres [Jacobs et al., 2016]. Un boletín del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) ha recomendado se considere la salpingectomía bilateral en mujeres sin riesgo genético que deseen conservar sus ovarios como una forma de reducir el riesgo de desarrollar posteriormente carcinomas serosos de alto grado [ACOG, 2019].

1.7. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO

Los síntomas del cáncer de ovario son inespecíficos, a menudo sugiriendo la presencia de enfermedad abdominal superior. Las pacientes comentan clínica de dolor abdominal difuso, plenitud, dispepsia, saciedad temprana o hinchazón como resultado del aumento de la presión abdominal por ascitis o afectación del epiplón. Ocasionalmente, las pacientes con enfermedad en etapa temprana presentan dolor pélvico debido a la torsión ovárica, aunque la mayoría de las pacientes en estadios tempranos se encuentran asintomáticas [Cannistra, 2004]. Los hallazgos físicos son diversos y típicamente incluyen una masa ovárica palpable. Por ello se debe sospechar cáncer de ovario en cualquier mujer premenopáusica con un agrandamiento inexplicable del ovario o cualquier mujer posmenopáusica con un ovario palpable [Cannistra, 2004].

Otros hallazgos en el examen físico pueden incluir ascitis, derrames pleurales y clásicamente se describe una masa nivel umbilical conocida como nódulo de la Hermana María José. Tales masas umbilicales son raras e inespecíficas; pueden asociarse con cáncer gástrico, pancreático, de vesícula biliar, de colon y apendicular [Cannistra, 2004]. El sitio extraabdominal más frecuente de metástasis es el espacio pleural, aunque la afectación del parénquima pulmonar puede observarse en alguna ocasión. Los fenómenos paraneoplásicos incluyen hipercalcemia mediada por humor con hallazgos histológicos de células claras, así como degeneración cerebelosa subaguda asociada con anticuerpos anti-células de Purkinje [Furieux et al., 1990]. El Leser-Trélat es un signo que se caracteriza por la aparición repentina de queratosis seborreicas y, en raras ocasiones, se ha informado como indicativo de cáncer de ovario [Holguin et al., 1986]. El síndrome de Trousseau (tromboflebitis superficial migratoria), la fascitis palmar, la dermatomiositis y la poliartritis también se han objetivado [Cannistra, 2004].

El hallazgo incidental de masas anexiales es una patología frecuente en la consulta ginecológica, con una prevalencia de 7,8% en premenopausia y entre 2,5-18% en postmenopausias

[Solnik and Alexander, 2012]. Solamente un 10 % de estas masas serán malignas, pero hasta un 25 % no serán clasificables, por lo que su estudio preoperatorio y la definición de su riesgo de malignidad es fundamental para definir la conducta a seguir [Timmerman et al., 2008].

Ante el hallazgo incidental de una masa anexial se debe seguir el siguiente esquema diagnóstico [Domingo del Pozo et al., 2022]:

1.7.1. ANAMNESIS

Se dirigirá la entrevista a la identificación de factores de riesgo de cáncer de ovario; interrogando sobre antecedentes familiares o personales, riesgo de mutaciones oncogénicas, antecedentes de otras neoplasias como mama, endometrio o colon.

1.7.2. CLÍNICA

La mayoría de las pacientes presentan síntomas incluso antes del diagnóstico; en un metaanálisis que incluyó 21 estudios, retrospectivos la mayoría, se informaron como asintomáticas entre 7,2 al 22,6 % [Bankhead et al., 2005]. Los síntomas más frecuentemente presentados fueron dolor pélvico en un 40 %, dolor abdominal en un 50 %, distensión abdominal en un 64 % y síntomas urinarios en un 55 % de las pacientes [Goff, 2004]). El equipo de la Dra Goff describió en 2007 un índice de síntomas para la posible identificación de mujeres de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de ovario. Se considera positivo con la aparición de 6 síntomas durante 1 año y con una recurrencia de más de 12 meses por mes [Goff et al., 2007]. Los resultados de este estudio sugieren que una evaluación relativamente simple de los síntomas de aparición reciente y frecuencia significativa debería impulsar una evaluación exhaustiva del cáncer de ovario. Lamentablemente, estudiado a posteriori por los mismo autores, la tasa de procedimientos invasivos innecesarios asociados a la positividad de este índice es muy alta, no siendo correcto utilizar solamente esta herramienta [Andersen et al., 2014].

1.7.3. EXPLORACIÓN FÍSICA

Se debe realizar una valoración del estado general, exploración abdominal para valorar la presencia de ascitis y el tamaño de la tumoración, así como una exploración pélvica dirigida para evaluar tamaño de la masa y posibles signos de infiltración.

1.7.4. ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL/ABDOMINAL

Es la técnica de imagen de elección para el diagnóstico de las masas anexiales. Ninguna prueba de imagen ha demostrado mejor rendimiento diagnóstico [Timmerman et al., 2008]. Existen diferentes recursos para el diagnóstico ecográfico de masas anexiales sospechosas de malignidad:

- Patrón de reconocimiento: La valoración subjetiva por ecografistas experimentados es el sistema más preciso para caracterizarlas, alcanzando una sensibilidad del 88 – 98 % y una especificidad del 89 – 96 % a la hora de establecer la probabilidad de malignidad, superando el 90 % de precisión al realizar diagnósticos específicos [Hidalgo et al., 2019].
- Sistemas de puntuación: Permite de forma más objetiva a un explorador menos experimentado mejorar la estrategia diagnóstica y está basado en la valoración de la morfología de la masa, tamaño, ocupación, volumen, ecogenicidad, etc.

Existen distintos sistemas de puntuación. El IOTA es probablemente el modelo más usado y recomendado, aplicable en la mayoría de los casos tanto para ecografistas expertos como no expertos [Timmerman et al., 2008].

Una de las herramientas diagnósticas más recientes, propuesta por el grupo IOTA en 2014, es el modelo de regresión logística multinomial Assessment of Different NEoplasias in the adneXa (ADNEX) [VanCalster et al., 2014]. Este modelo pretende ir un paso más allá en la discriminación de las masas anexiales al intentar clasificarlas en cinco tipos de tumores: benignos, borderline, invasivos en estadio I, invasivos en estadios II-IV y metastásicos. Para conseguirlo valora nueve variables, tres clínicas (edad, nivel de CA125 y tipo de centro hospitalario) y seis ecográficas (diámetro máximo de la lesión, proporción de tejido sólido, presencia de más de diez lóculos, número de proyecciones papilares, presencia de sombra acústica y ascitis), cuyo resultado es aplicado a un sistema matemático de regresión logística. En su estudio de validación interna el modelo presentó una sensibilidad del 96,5 % y una especificidad del 71,3 % en la discriminación entre lesiones benignas y malignas, un rendimiento diagnóstico similar o superior a modelos anteriores como RMI, LR2 y Simple Rules.

Otra alternativa para la clasificación y el diagnóstico de las masas anexiales es el sistema Gynecologic Imaging Reporting and Data System (GI-RADS) [Amor et al., 2011]. Basado en el BI-RADS de la valoración de lesiones mamarias, da un riesgo de malignidad en cinco grados, teniendo en cuenta patrones morfológicos característicos de lesiones determinadas y la presencia de parámetros ecográficos sugestivos de malignidad: de GI-RADS 1 (definitivamente benigna) a GI-RADS 5 (muy probablemente maligna).

GI-RADS	Diagnóstico	Riesgo de malignidad	Tipos de lesiones
1	Definitivamente benigno	0 %	Ovarios sin lesiones
2	Muy probablemente benigno	< 1 %	Lesiones ováricas funcionales
3	Probablemente benigno	1 – 4 %	Neoplasias benignas: teratoma, endometrioma, quiste simple, hidrosálpinx, pseudoquiste peritoneal, mioma pediculado, quiste paraovario, signos de EPI
4	Probablemente maligno	5 – 20 %	Lesiones anexiales no incluidas en GI-RADS 1-3, con 1-2 signos sugestivos de malignidad
5	Muy probablemente maligno	> 20 %	Masas anexiales con ≥ 3 signos sugestivos de malignidad

Tabla 1.1: Adaptado de [Amor et al., 2011]

1.7.5. Resonancia Magnética (RM)

La RM produce un campo magnético sobre el movimiento de los protones de los tejidos, dando más resolución que el TC [González-Moreno et al., 2009]. La resonancia magnética mejora la sensibilidad y especificidad del diagnóstico en pacientes con masas anexiales indeterminadas o para caracterizar lesiones benignas [Sohaib et al., 2005].

1.7.6. Tomografía Computerizada (TC)

tiene utilidad en casos de masa anexial sospechosa para realizar el diagnóstico de extensión, permitiendo objetivar metástasis a distancia y excluir otros cánceres sincrónicos que puedan alterar el manejo y tratamiento [Huchon et al., 2019]. La Tomografía Computerizada MultiDetector (TCMD) o TCC es la técnica más utilizada en la evaluación de la carcinomatosis peritoneal y es la modalidad de elección para su evaluación [Elattar et al., 2011, González-Moreno et al., 2009] teniendo como limitación la identificación de implantes en localizaciones anatómicas complicadas, como las paredes intestinales [González-Moreno et al., 2009].

1.7.7. ENTEROGRAFÍA POR TC

(ETC Es una técnica que combina la distensión intestinal con un contraste oral neutro o de baja intensidad y el TC abdomino-pélvico durante la fase entérica tras administración de contraste intravenoso. La paciente toma aproximadamente 1,5 – 2 litros de contraste oral en un

período de tiempo de 45 – 60 minutos. Optimiza la distensión luminal, limitación de la técnica anterior [Ilangovan et al., 2012].

1.7.8. PET-TC

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) valora de manera metabólico-funcional las lesiones por captación de un radiotrazador, la 18-Fluorodesoxiglucosa, incrementada en tejidos malignos. Tiene pobre resolución anatómica por lo que se suele combinar con fusión de imágenes con un TC obtenido simultáneamente. La TC mostró los mejores resultados diagnósticos en comparación con la PET para confirmar la presencia de enfermedad peritoneal. El menor rendimiento de la PET sugiere que su principal utilidad es evaluar una posible diseminación metastásica extraperitoneal de la enfermedad. [Lopez-Lopez et al., 2016].

1.7.9. MARCADORES TUMORALES:

CA125

Detectado en cánceres de ovario por Bast en 1981 [Bast et al., 1981] elCancer Antigen 125 (CA125) se ha validado como el marcador tumoral del cáncer epitelial de ovario: para el diagnóstico, la monitorización del tratamiento, el seguimiento y la detección precoz de recidiva tumoral [Meyer and Rustin, 2000]. A pesar de que los niveles séricos de CA125 se encuentran elevados en más del 80 % de pacientes de cáncer epitelial de ovario avanzado, esta medida por sí sola no es suficientemente sensible ni específica para ser diagnóstica. Se han asociado niveles séricos elevados con varias situaciones como embarazo, endometriosis, adenomiosis, miomas uterinos, enfermedad inflamatoria pélvica, menstruación, patología hepatobiliar y quistes benignos [Cannistra, 2004, Moss, 2005]. También se puede elevar en otras patologías malignas como en cánceres de páncreas, mama, pulmón, estómago y colon [Moss, 2005]. La medición del nivel de CA125 no suele ser útil en la evaluación preoperatoria de un quiste ovárico complejo, y la cirugía suele ser necesaria para el diagnóstico definitivo. Sin embargo un suero con niveles de CA125 superiores a 65 Unidades por mililitro en mujeres postmenopáusicas que presenten una masa pélvica o anexial debe plantear la posibilidad de tratarse de un cáncer de ovario, siendo recomendable la consulta con la unidad de ginecología oncológica antes del procedimiento diagnóstico [Eltabbakh et al., 1997].

HE4

El Human Epididymis protein 4 (HE4) es el único marcador de los investigados de novo que se ha autorizado para su introducción en la clínica habitual [Drapkin et al., 2005]. Se han realizado varios estudios, entre ellos algún metaanálisis [Nalini et al., 2022] que concluye que el HE4 sérico es un biomarcador prometedor con un alto grado de especificidad y sensibilidad aceptable para el diagnóstico de cáncer de ovario (especialmente cáncer de ovario epitelial), pero se requieren más estudios para la estandarización internacional y para establecer un nivel de corte de HE4 por grupo de edad, un nivel de corte separado para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, y un nivel de corte basado en el origen étnico. El nivel de corte de 70 pmol/L a menudo se usa para pacientes premenopáusicas y 140 pmol/L para pacientes menopáusicas [Dochez et al., 2019]. El marcador HE4 demostró la mejor sensibilidad general para la evaluación de tumores ováricos malignos y el diagnóstico diferencial de la endometriosis en una comparativa con otros algoritmos y marcadores [Anton et al., 2012].

RMI

El Risk of Malignancy Index (RMI) propuesto por Jacobs [JACOBS et al., 1990] usa la siguiente fórmula para su cálculo:

$$RMI = U \cdot M \cdot CA125$$

Donde $M = 1$ si la paciente es premenopáusica y $M = 3$ si es postmenopáusica y U equivale a un score ecográfico:

- $U = 0$ si el score es 0;
- $U = 1$ para un score de 1 y
- $U = 3$ para un score ecográfico de 2 a 5.

Para calcular el score se da un punto a cada una de estas características ecográficas:

- quiste multilocular
- evidencia de áreas sólidas
- evidencia de metástasis
- presencia de ascitis

- lesiones bilaterales

Una puntuación RMI superior a 200 demostró tener una fuerte asociación con alto riesgo de malignidad (sensibilidad 85,4% y especificidad 96,9%) [JACOBS et al., 1990]. El valor de corte de RMI para diferenciar entre masas benignas y malignas es 200.

Para las pruebas de screening el uso de AUC de las curvas ROC⁴ parece ser un indicador útil. En este caso el RMI es bajo (0,86) [Anton et al., 2012] en comparación con otros biomarcadores, concluyendo que el algoritmo RMI no parece ser la herramienta de diagnóstico más útil para el cáncer de ovario.

ROMA

El algoritmo denominado Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) descrito por Moore [Moore et al., 2009], se basa en dos fórmulas de regresión logística, dónde se utilizan el Logaritmo Neperiano (LN) de los marcadores para el cálculo:

$$\text{Índice predictivo en premenopausia} = -12,00 + 2,38 \cdot LN(HE4) + 0,0626 \cdot LN(CA125)$$

$$\text{Índice predictivo en postmenopausia} = -8,09 + 1,04 \cdot LN(HE4) + 0,732 \cdot LN(CA125)$$

$$\text{Probabilidad Pronóstica} = \exp(\text{índice predictivo}) / [1 + \exp(\text{índice predictivo})]$$

Los valores de corte de ROMA para pacientes de alto riesgo fueron 13,1% y 27,7% para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente [Moore et al., 2009].

1.8. ESTADIAJE

El sistema de estadificación del cáncer de ovario, establecido por la FIGO ha presentado varias actualizaciones los últimos años. La última actualización se realizó en 2014. Aquí la adjuntamos con la correspondencia con el sistema TNM [Berek et al., 2021]. (Fig. 1.10)

⁴Receiver Operating Characteristic o característica operativa del receptor

Estadio I: tumor confinado a los ovarios o a las trompas	T1-N0-M0
<ul style="list-style-type: none"> • IA: Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o la trompa, sin tumor en la superficie. Lavado peritoneal o ascitis negativa para malignidad • IB: Tumor limitado a los dos ovarios (cápsula intacta) o las trompas, sin tumor en la superficie. Lavado peritoneal o ascitis negativa para malignidad • IC: Tumor limitado a los ovarios con las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • IC1: Rotura intraquirúrgica • IC2: Cápsula rota previo a la cirugía o invasión de la superficie ovárica o de la trompa. • IC3: Lavado peritoneal o ascitis positiva para malignidad. 	<p>T1a-N0-M0</p> <p>T1b-N0-M0</p> <p>T1c1-N0-M0</p> <p>T1c2-N0-M0</p>
Estadio II: El tumor afecta uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica (por debajo del borde pélvico) o cáncer peritoneal	T2-N0-M0
<ul style="list-style-type: none"> • IIA: Extensión y/o implantes en útero y/o trompas de Falopio y/u ovarios • IIB: Extension to other pelvic intraperitoneal tissues 	<p>T2a-N0-M0</p> <p>T2b-N0-M0</p>
Estadio III: El tumor afecta uno o ambos ovarios o las trompas de Falopio o carcinomatosis peritoneal con diseminación citológica o histológica confirmada al peritoneo fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales	T1-3/N0-1/M0
<ul style="list-style-type: none"> • IIIA1: Sólo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos (probados citológica o histológicamente): <ul style="list-style-type: none"> • IIIA1(i) Metástasis de hasta 10 mm en su mayor dimensión • IIIA1(ii) Metástasis de más de 10 mm en su mayor dimensión • IIIA2: afectación peritoneal microscópica extrapélvica (por encima del borde pélvico) con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos • IIIB: Metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis hasta 2 cm en su mayor dimensión, con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales • IIIC: metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis de más de 2 cm en su mayor dimensión, con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye extensión del tumor a la cápsula del hígado y el bazo sin afectación parenquimatosa de ninguno de los órganos) 	<p>T1/T2-N1-M0</p> <p>T3a2-N0/N1-M0</p> <p>T3b-N0/N1-M0</p> <p>T3c-N0/N1-M0</p>
Estadio IV: Metástasis a distancia excluyendo metástasis peritoneales	Any T, any N, M1
<ul style="list-style-type: none"> • IVA: Derrame pleural con citología positiva • IVB: metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extraabdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los ganglios linfáticos fuera de la cavidad abdominal) 	

Figura 1.10: Clasificación FIGO-TNM. Fuente: [Berek et al., 2021]

1.9. CIRUGÍA EN CÁNCER DE OVARIO INICIAL

Los objetivos de la cirugía de cáncer de ovario inicial son: establecer el diagnóstico, determinar el estadio de la enfermedad, preservar la fertilidad cuando sea pertinente y seguro y aliviar los síntomas de la paciente [Morrow and Aletti, 2013].

Los principales factores pronósticos son el grado de diferenciación y la existencia de rotura tumoral [Vergote et al., 2001].

La cirugía standard sigue la metodología recomendada por las guías FIGO [Benedet et al., 2000] y consiste en:

- Lavados peritoneales y/o toma citológica de la ascitis, previo a la manipulación del tumor.
- Histerectomía abdominal total más doble anexectomía.
- Linfadenectomía del territorio ilíaco bilateral y del territorio paraaórtico.
- Biopsias peritoneales y/o de cualquier zona sospechosa.
- Apendicectomía en tumores mucinosos.

- Omentectomía supramesocólica.

La incidencia de enfermedad oculta intraperitoneal es del 20 % en caso de citología de líquido ascítico/lavado peritoneal, 6 % en omento, 15 % en diafragma y 13 % en biopsia peritoneal. Por ello, la estadificación intraperitoneal es fundamental a la hora de la detección de enfermedad oculta [Timmers et al., 2010].

La afectación de los ganglios linfáticos es de entre un 6,3 % y un 22 % según la literatura. Es del 4,5 % al 18 % para los estadios I y del 17,5 % a 31 % en estadios II. No encontramos en la literatura afectación de ganglios linfáticos en el subtipo histológico de los carcinomas mucinosos. En los carcinomas serosos de bajo grado esta tasa varía de 1,7 % a 10,7 %. Entre 8,5 % y 13 % de las pacientes con cáncer de ovario en una etapa precoz se sobreestadifican en estadio IIIA1 tras la realización de la linfadenectomía [Bolze et al., 2019].

Sobre la vía de abordaje quirúrgico de este tipo de tumores iniciales, la elección de la vía depende del tamaño del tumor y la pericia del cirujano. Si la realización de la cirugía sin rotura del tumor es posible, se recomienda el abordaje laparoscópico; pero si no es posible se recomienda la realización de una laparotomía media [Melamed et al., 2017].

No obstante, también existen algunas preocupaciones sobre la estadificación laparoscópica del carcinoma de ovario en estadio temprano. Éstos se relacionan con el riesgo de metástasis en el site-port y el riesgo de rotura de la cápsula y derrame quirúrgico durante la cirugía, asociado con un peor pronóstico. Aparte de estos factores, es difícil suponer que una inspección (y palpación) cuidadosa y completa de todas las superficies serosas de cada asa intestinal se pueda realizar por vía laparoscópica. Éste es probablemente el paso inicial más importante de la estadificación para descartar metástasis peritoneales pequeñas pero visibles y aunque no es fácil encontrar datos concluyentes sobre la importancia de la estadificación de este procedimiento, éstos parecen ser apreciables [Trimbos, 2017].

1.10. CIRUGÍA DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Se puede considerar esta posibilidad en pacientes en edad reproductiva (idealmente menores de 40 años) y deseo genésico tras haber sido informada sobre los resultados oncológicos y obstétricos, siendo un requisito el compromiso y la aceptación de seguimiento.

La tasa de recidiva global tras preservación de fertilidad es del 11 % en estadios iniciales, lo cual supone resultados similares al tratamiento convencional [Bentivegna et al., 2016].

El procedimiento recomendado es la anexectomía del ovario afecto, conservador del útero y el anexo contralateral, se puede ofrecer con la condición de estadificación negativa (lavado

peritoneal, omentectomía infracólica, biopsias peritoneales, linfadenectomía pélvica y paraórtica negativas), asociado a un legrado endometrial en estirpes endometrioides y mucinosas. Para mucinosos de bajo grado se puede obviar las linfadenectomías [Uzan et al., 2019].

Este manejo parece no ser inferior al estándar desde el punto de vista oncológico en estadios IA-B G1-2. Sin embargo, el riesgo de recaída es mayor en tumores G3 vs. G1-2, siendo esta más frecuente en localización extraovárica, asociándose a mayor mortalidad [Bentivegna et al., 2016, Fruscio et al., 2013, Satoh et al., 2010].

En estadios FIGO IC1 (G1-2) este manejo parece no ser inferior al estándar desde el punto de vista oncológico con una tasa de recidiva algo mayor, pero siendo en su mayoría recidivas ováricas y por tanto rescatables quirúrgicamente [Bentivegna et al., 2015].

La preservación de la fertilidad tiene peor pronóstico oncológico en citología positiva (IC3) o tumores G3. Los tumores de células claras, dado que tienen mayor incidencia de recurrencias extraováricas, no es recomendable esta opción en este tipo histológico [Domingo del Pozo et al., 2022]. Existe también una falta de evidencia de este manejo en estadios FIGO II-III [Bentivegna et al., 2016]; no está claro si las recurrencias presentadas por este grupo de pacientes (38 %) están relacionadas con la historia natural de la enfermedad y no con la propia preservación de fertilidad, ya que presentan alto riesgo de recidiva.

1.11. CIRUGÍA EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

El tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado consiste en Cirugía de Citorreducción Primaria (PCS) seguida de quimioterapia basada en platino. Hay una discusión activa sobre qué pacientes deben someterse a PCS y quiénes deben comenzar con Quimioterapia Neoadyuvante (NACT) seguida de Cirugía Citorreductora de Intervalo (ICS) [van de Vrie et al., 2017]), ya que se ha demostrado en diferentes estudios que la supervivencia es inversamente proporcional al resto tumoral postquirúrgico [Bristow et al., 2002, Chang et al., 2013].

Sigue siendo evidente la importancia y relevancia del esfuerzo quirúrgico para la supervivencia de la paciente. El volumen de enfermedad residual después de la cirugía citorreductora sigue siendo el factor pronóstico más importante para la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general [Elattar et al., 2011].

Generalmente preferimos la cirugía citorreductora primaria, pero la quimioterapia neoadyuvante seguida de una cirugía citorreductora de intervalo es una alternativa para un determinado subgrupo de pacientes como las de mayor edad, las mujeres con una gran carga de enfermedad o las que tienen múltiples comorbilidades.

1.11.1. LAPAROSCOPIA DIAGNÓSTICA

Una de las herramientas diagnósticas que se ha utilizado más los últimos años es la realización de una laparoscopia diagnóstica para la valoración por un lado de la resecabilidad de la enfermedad y por otra obtener una muestra para anatomía patológica para definir el tipo de tumoración existente [Rodríguez Gómez-Hidalgo et al., 2015].

La laparoscopia, aparte de ser una técnica de bajo coste, reproducible, permite evaluar lesiones no caracterizables en el TC: diseminación miliar ($< 5mm$) en la serosa intestinal, mesenterio y peritoneo, especialmente en ausencia de ascitis [Zeff, 2018]. La realización de una laparoscopia diagnóstica en el contexto de cáncer de ovario en el estudio de coste-efectividad realizado por van de Vrie, redujo el número de laparotomías inútiles, sin aumentar los costes totales directos de la atención médica ni afectar negativamente en la calidad de vida de las pacientes ni aumentó el número de complicaciones [van de Vrie et al., 2017].

Se han descrito varios scores laparoscópicos, cuyo uso podría reducir las laparotomías innecesarias para aquellos pacientes en los que la posibilidad de una citorreducción completa es escasa o inexistente [van de Vrie et al., 2019].

Los más utilizados són los de Fagotti [Fagotti et al., 2006] y el Índice de Carcinomatosis Peritoneal descrito por Sugarbaker [Jacquet and Sugarbaker, 1996a].

Se han comparado ampliamente estos dos modelos, con diferentes resultados [Climent et al., 2021, Rodríguez Gómez-Hidalgo et al., 2015, Lluca et al., 2021, van de Vrie et al., 2017, Zeff, 2018], concluyendo entre otras cosas que:

- El modelo basado en Sugarbaker, basado en el ICP cuantifica el volumen del tumor por región, ayudando a categorizar más objetivamente los estadios avanzados FIGO para el cáncer de ovario.
- El valor de ICP es un factor pronóstico independiente, con tasas de supervivencia significativamente mejores en pacientes con $ICP \leq 10$ comparadas con $ICP 11-20$ o > 20 , con tasas de supervivencia a 5 años del 70 %, 30 % y 28 %, respectivamente.

1.11.2. Cirugía de Citorreducción Primaria

Sigue la metodología recomendada por las guías FIGO y consiste en: Salpingo-ooforectomía bilateral, histerectomía, omentectomía mayor y menor y resección de toda enfermedad visible macroscópica. La cirugía de la enfermedad avanzada a menudo incluye alguna combinación de peritonectomía pélvica o abdominal, resección intestinal, esplenectomía y extracción del dia-

fragma. La estadificación integral, incluidas las biopsias múltiples y la disección de los ganglios linfáticos, es más importante en pacientes con enfermedad en etapa temprana que aparentemente se limita al ovario o la pelvis que en este tipo de pacientes con diseminación tumoral abdominal [Kurnit et al., 2021].

Para pacientes en estadios III o IV, la falta de beneficio de la linfadenectomía de rutina se demostró recientemente en el ensayo de fase III LION, publicado en 2019 [Harter et al., 2019]. El estudio reclutó a 647 pacientes con cáncer de ovario con cirugía completa y se compararon los resultados de supervivencia entre un grupo de pacientes con disección sistemática de ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos y otro sin disección de ganglios linfáticos. No hubo diferencias de período libre de enfermedad entre los dos grupos pero hubo más tasa de complicaciones en el grupo de la linfadenectomía, por lo que actualmente no se realiza linfadenectomía sistemática en estas pacientes. En su lugar, se evalúan los espacios retroperitoneales en las imágenes preoperatorias y durante la cirugía y solo se extirpan los ganglios linfáticos muy agrandados [Harter et al., 2019].

1.11.3. CIRUGÍA DE INTERVALO

El concepto de cirugía de intervalo es la cirugía realizada tras un número limitado de ciclos antes de completar el tratamiento quimioterápico, en pacientes no candidatas a cirugía primaria.

En una de las últimas revisiones de la Cochrane [Coleridge et al., 2021] se concluye por los estudios realizados que hay poca o ninguna diferencia en los resultados primarios de supervivencia entre la cirugía primaria y la cirugía de intervalo tras neoadyuvancia, reduciendo la neoadyuvancia la necesidad de realización de estomas, el riesgo de mortalidad postoperatoria y los eventos adversos graves intra y postoperatorios. Los propios autores [Coleridge et al., 2021] comentan que hay controversia con los estudios en los que se basa, ya que varios estudios tienen una tasa de cirugía subóptima en cirugía primaria muy elevada; el estudio CHORUS [Kehoe et al., 2015] presenta una tasa de cirugía subóptima en cirugía primaria del 59% vs el 27% en cirugía de intervalo; el estudio de Vergote [Vergote et al., 2010] 58,4% en cirugía primaria vs 19,4% en intervalo. A pesar de esto, en el estudio de Fagotti [Fagotti et al., 2016] sí que existe una elevada tasa de citorreducción completa pero excluyendo las pacientes de mayor riesgo quirúrgico. Para salvar esta limitación está actualmente en marcha el estudio TRUST [Reuss et al., 2019].

Estos datos respaldan el papel de la cirugía primaria como tratamiento para el cáncer de ovario avanzado (estadio IIIC/IV) cuando se prevea realizar una citorreducción completa. La neoadyuvancia puede ser una alternativa razonable para las mujeres con enfermedad en estadio IV, estado funcional deficiente o comorbilidades. Comparado con la cirugía primaria, el uso de neoadyuvancia y cirugía de intervalo puede aumentar la tasa de citorreducción macroscópica, pero esto no parece traducirse en un aumento de la supervivencia global [Coleridge et al., 2021].

En el estudio de Fagotti los autores observaron que las pacientes con citorreducción completa o óptima en la cirugía primaria tienen una mediana de supervivencia libre de progresión superponible [Fagotti et al., 2016].

En los últimos años, y debido a un estudio multicéntrico prospectivo realizado por la dra van Driel [van Driel et al., 2018] se ha iniciado el uso del tratamiento con Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC) en las pacientes que se intervienen tras tratamiento neoadyuvante con quimioterapia. En este estudio se objetiva una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global en el grupo de cirugía + HIPEC vs el grupo cirugía sin HIPEC, sin aumentar las complicaciones grado III y IV. Este estudio fue largamente debatido y rebatido entre otros por Vergote [Vergote et al., 2018], en una carta al editor. Esta recomendación ya existe en las guías americanas [NCCN, 2023] pero en las guías europeas [Colombo et al., 2019] y españolas [Domingo del Pozo et al., 2022] aún se contempla solamente como tratamiento dentro de estudio de investigación.

Un metaanálisis realizado por nuestro grupo [Llueca et al., 2023b] concluye que la adición de HIPEC a la cirugía citorreductora demuestra una mejora en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en mujeres con cáncer de ovario epitelial en estadios avanzados, sin un aumento en el número de complicaciones. El uso de cisplatino como quimioterapia en HIPEC obtuvo mejores resultados.

Recientemente nuestro grupo ha publicado también el estudio NIHIPEC [Llueca et al., 2023a], un estudio multicéntrico retrospectivo observacional de pacientes con cáncer de ovario avanzado sometidas a Cirugía Citorreductora de intervalo con HIPEC (CRSH) vs sin HIPEC CRSnoH. La tasa de cirugía completa fue similar en ambos grupos (79,4 % vs. 84,7 %). La mediana de los tiempos de supervivencia libre de progresión fue de 16 y 13 meses en los grupos CRSH y CRSnoH, respectivamente (índice de riesgo (HR) 0,74; IC 95 %, 0,58–0,94; $p = 0,031$). La mediana de los tiempos de supervivencia global fue de 56 y 50 meses en los grupos CRSH y CRSnoH, respectivamente (HR 0,88; IC 95 %, 0,64–1,20; $p = 0,44$). No hubo aumento de complicaciones en el grupo CRSH, concluyendo que la adición de HIPEC después de la cirugía citorreductora de intervalo es segura y aumenta la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado.

1.12. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

1.12.1. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

ESTADIOS I-II

La mayoría de las pacientes con cáncer epitelial ovárico en estadios precoces recibirán quimioterapia complementaria [Trimbos et al., 2003]. En los estudios publicados se concluye que en pacientes de bajo riesgo estadios IA-IB G1 con una estadificación quirúrgica completa no requieren tratamiento adyuvante, ya que su supervivencia a largo plazo es superior al 90%. En las pacientes con G2, estadio IA-IB la actitud no está definida; tenemos que valorar la edad, el deseo genésico, la calidad de la cirugía y el subtipo histológico. Por lo tanto, en este grupo de pacientes se individualizará la indicación del tratamiento quimioterápico. En aquellas pacientes con estadio IA-IB G3, IC y IIA o cualquier estadio con histología de células claras, dado el elevado riesgo de recidiva, el resultado de los estudios justifica el tratamiento complementario [Berek et al., 2000]. La duración óptima del tratamiento es de un mínimo de 3 ciclos, aunque si la tolerancia lo permite se tiende a administrar 6 ciclos, según los resultados del estudio GOG 157 [McGuire et al., 1996].

El esquema recomendado es CARBOPLATINO AUC 5 (o 6) ev + PACLITAXEL $175\text{mg}/\text{m}^2$ ev cada 3 semanas durante 3-6 ciclos.

Esquemas alternativos, aunque más tóxicos, incluyen:

- Carboplatino AUC 5 + adriamicina liposomal (Caelix®) a $30\text{mg}/\text{m}^2$ cada 4 semanas.
- Cisplatino $75\text{mg}/\text{m}^2$ y Paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$.
- Carboplatino AUC 5 (o 6) y Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$.

ESTADIOS IIB-C, III Y IV

El tratamiento adyuvante en estas pacientes se administra habitualmente tras una cirugía citorrreductora. El tratamiento sistémico adyuvante en estos estadios tras cirugía completa consiste en Carboplatino AUC 5-6 y Paclitaxel por 6 ciclos [Stuart et al., 2011]. Una alternativa para pacientes que no pueden recibir taxol es el carboplatino - doxorubicina liposomal [Pignata et al., 2011]. En el estadio IV no quirúrgico la opción el esquema de carboplatino-paclitaxel- bevacizumab y seguir, hasta a la progresión, según las directrices de la enfermedad avanzada/recurrente.

1.12.2. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Como ya hemos comentado anteriormente la quimioterapia neoadyuvante es la que se administra tras el diagnóstico de cáncer de ovario cuando éste no es tributario a cirugía de citorreducción primaria. Se basa, como la quimioterapia adyuvante tras una cirugía completa, en esquemas de Carboplatino-Paclitaxel, administrándose habitualmente un máximo de 6 ciclos por no observarse beneficio con la administración de más ciclos [Bertelsen et al., 1993, Dizon et al., 2006]. Normalmente se realiza una valoración de la carga tumoral de la paciente tras 3-4 ciclos para indicar si es posible una cirugía de intervalo.

1.13. ANTIANGIOGÉNICOS: BEVACIZUMAB

En 1999 [Santin et al., 1999] describieron la producción por parte de los tumores ováricos, tanto in vitro como in vivo de factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF en sus siglas en inglés), concluyendo que el diseño de un tratamiento antiangiogénico dirigido a bloquear la acción de VEGF puede ser un nuevo enfoque terapéutico razonable en el tratamiento del cáncer de ovario. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

El ensayo OCEANS [Aghajanian et al., 2012] y GOG 0213 [Coleman et al., 2017a] en pacientes con recidiva platino-sensible de cáncer de ovario concluyeron que la adición de bevacizumab a la quimioterapia estándar, seguida de terapia de mantenimiento hasta la progresión, mejoró la mediana de supervivencia general en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible al platino, con una mediana de supervivencia de 12,4 vs 8,4 meses a favor del grupo de bevacizumab en el ensayo OCEANS y de 42,2 meses vs 37,3 en el GOG 0213. El ensayo clínico GOG 0128 iniciado en 2005 fue un ensayo en fase III que comparaba carboplatino y paclitaxel seguido de placebo vs carboplatino, paclitaxel y bevacizumab concurrente seguido de placebo y carboplatino y paclitaxel más bevacizumab de mantenimiento en mujeres con diagnóstico reciente y cirugía subóptima. Este estudio sirvió para que la Administración de Alimentos y Medicamentos americana (FDA en sus siglas en inglés) aprobara la utilización de esta droga en terapia de mantenimiento en cáncer de ovario. Ya se han publicado las supervivencias globales finales para este ensayo clínico, donde no se observaron diferencias en la supervivencia de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con quimioterapia sola [Tewari et al., 2019].

1.14. INHIBIDORES DEL PARP (IPARP)

Como comentamos anteriormente (ver factores genéticos) hasta el 50 % de las pacientes con carcinoma seroso de alto grado presentan deficiencias en la vía de recombinación homóloga (clave para la reparación del ADN) debido a mutaciones de BRCA 1 o 2 en la línea germinal o somática, inactivación epigenética del BRCA 1 o defectos de la reparación homóloga independientes de BRCA [The Cancer Genome Atlas Research Network, 2012]. La proporción de pacientes con BRCA mutado en pacientes con cancer de ovario seroso de alto grado platinosensible es mayor que en pacientes platinoresistentes (38 % vs 17 %) [Dann et al., 2012].

Los inhibidores de la Poli-(ADP-Ribosa)-Polimerasa (PARP) inducen mutaciones letales sintéticas en tumores con recombinación homóloga debida, por ejemplo, a mutaciones BRCA con pérdida de función [Ledermann et al., 2014].

1.14.1. OLAPARIB

Olaparib es un potente inhibidor de PARP via oral que ha demostrado actividad anti-tumoral en ensayos de fase 1 – 2 en pacientes con carcinoma seroso de alto grado ovárico con mutación BRCA o esporádico [Audeh et al., 2010, Fong et al., 2009, Fong et al., 2010, Gelmon et al., 2011, Kaye et al., 2012]. Independientemente de si el origen de la mutación BRCA es de línea germinal o somática, se postula que los pacientes con esta mutación son sensibles a la inhibición de PARP por pérdida de función del gen dentro del tumor.

En el estudio de Ledermann se asignó 2 grupos, olaparib 400mg/12h vs placebo en el tratamiento de mantenimiento de cancer de ovario avanzado. Se consiguió un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en el grupo experimental respecto a placebo (8,4 vs 4,8 meses) [Ledermann et al., 2014]. Haciendo un análisis de las pacientes con BRCA mutado de los dos grupos, esta diferencia se vió aumentada en pacientes con BRCA germinal mutado (11,2 vs 4,3 meses) y en pacientes con BRCA somático (7,4 vs 4,5 meses). Respecto a la supervivencia total, también se vió incrementada de manera significativa en los dos grupos: 15,6 vs 6,2 meses en BRCA mutadas y 12,9 vs 6,9 en BRCA somático. Con estos datos se iniciaron los estudios SOLO 1 (que evalúa olaparib en pacientes con mutaciones BRCA y cáncer de ovario avanzado después de tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino) y SOLO 2 (que evalúa olaparib en pacientes con mutaciones BRCA y recaídas sensibles al platino en cáncer de ovario seroso después de dos o más líneas de quimioterapia basada en platino).

Del SOLO 1 ya tenemos resultados de seguimiento a 7 años [DiSilvestro et al., 2023], que aunque no son estadísticamente significativos, presentan una supervivencia superior en el grupo experimental: El 67 % de los pacientes con olaparib frente al 46,5 % de los pacientes con placebo estaban vivos, y el 45,3 % frente al 20,6 %, respectivamente, estaban vivos sin haber iniciado

un nuevo tratamiento.

Del análisis final del SOLO 2 se concluye que la terapia de mantenimiento con olaparib en estas pacientes proporcionó una mejora sin precedentes de 12,9 meses en la mediana de supervivencia global frente a placebo [Poveda et al., 2020].

El estudio PAOLA 1 [Ray-Coquard et al., 2019] comparó olaparib vs placebo en pacientes con cáncer de ovario avanzado después de tratamiento quimioterápico de primera línea basado en platino y taxanos más bevacizumab. Los pacientes fueron elegibles independientemente del resultado quirúrgico o el estado de mutación BRCA. Se asignaron aleatoriamente en una proporción de 2 : 1 para recibir comprimidos de olaparib (300mg dos veces al día) o placebo durante un máximo de 24 meses; todos los pacientes recibieron bevacizumab a una dosis de 15mg por kilogramo de peso corporal cada 3 semanas hasta por 15 un total de meses. Después de una mediana de seguimiento de 22,9 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 22,1 meses con olaparib más bevacizumab y de 16,6 meses con placebo más bevacizumab, estadísticamente significativa. La adición de olaparib de mantenimiento proporcionó un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión, que fue sustancial en pacientes con tumores positivos para la alteración de la HRR (HRD), incluidos aquellos sin una mutación BRCA.

1.14.2. NIRAPARIB

El niraparib es un inhibidor oral altamente selectivo de PARP 1 y PARP 2 que ha sido aprobado como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario recurrente que han respondido a la quimioterapia basada en platino. En el estudio PRIMA [González-Martín et al., 2019] se administró Niraparib vs placebo entre las pacientes con cáncer de ovario avanzado recién diagnosticado que respondieron a la quimioterapia basada en platino; las que recibieron niraparib tuvieron una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor que las que recibieron placebo, independientemente de la presencia o ausencia de HRD.

Posteriormente, el estudio NORA [Wu et al., 2021] demostró que el tratamiento de mantenimiento con niraparib redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 68 % y prolongó la supervivencia libre de enfermedad en comparación con el placebo en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible al platino.

1.14.3. RUCAPARIB

Rucaparib, un inhibidor de la poli(ADP-ribosa) polimerasa, tiene actividad anticancerígena en el carcinoma de ovario recurrente que presenta una mutación BRCA o un alto porcentaje

de pérdida de heterocigosidad en todo el genoma. El estudio ARIEL 3 [Coleman et al., 2017b] evalúa rucaparib versus placebo después de respuesta a quimioterapia de segunda línea o posterior basada en platino en pacientes con carcinoma de ovario de alto grado recurrente sensible al platino. En todos los grupos, rucaparib mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario sensible al platino que habían logrado una respuesta a la quimioterapia basada en platino.

1.15. QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

En 1978, Dedrick introdujo la idea de una barrera peritoneal/sanguínea que permite altas dosis intraperitoneales de agentes quimioterapéuticos con toxicidad sistémica limitada para las neoplasias malignas peritoneales [Zivanovic et al., 2018].

Posteriormente Jaquet junto con Sugarbaker [Jaquet and Sugarbaker, 1996b] comentaron que esta barrera peritoneal-plasmática es una entidad farmacológica de importancia para la planificación del tratamiento en pacientes con tumores malignos confinados a la cavidad abdominal, ya que fisiológicamente limita la reabsorción de fármacos desde la cavidad peritoneal hacia la sangre. El secuestro de agentes quimioterapéuticos mejora su citotoxicidad local y reduce su toxicidad sistémica.

1.15.1. QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL NORMOTÉRMICA

La descripción de quimioterapia intraperitoneal fue utilizada inicialmente para el control de la ascitis maligna [Garofalo et al., 2006]. Se han publicado varias series de estudios aleatorizados fase III, entre ellos el GOG 114 y el GOG 172, publicado en 2006 [Armstrong et al., 2006] en el que se incluyeron 415 pacientes con estadio III y residuo tumoral menor a 1 cm, aleatorizándose para recibir quimioterapia intravenosa versus quimioterapia intraperitoneal con cisplatino y paclitaxel. Las pacientes tratadas por vía intraperitoneal obtuvieron una mayor supervivencia libre de progresión (23 vs 18 meses) y una mayor supervivencia global (65 vs 49 meses). Las complicaciones descritas se relacionaban sobretodo con el catéter de administración, destacando las infecciones y el bloqueo del mismo.

En 2016 la Cochrane realizó un análisis [Jaaback et al., 2016] revisando 8 estudios con un total de más de 2000 mujeres. En este análisis se muestra una mejora significativa en la supervivencia global (HR 0,81) y la supervivencia libre de progresión (HR 0,78) en las pacientes del grupo de intervención intraperitoneal. No presentaron diferencias significativas para las alteraciones hematológicas respecto a los otros regímenes de administración, pero sí hubo heterogeneidad en las alteraciones renales, neurológicas y pulmonares.

El grupo de Tewari realizó un estudio retrospectivo con los datos del GOG 114 y 172 con una mediana de seguimiento de 10,7 años, con una población total de 876 pacientes [Tewari et al., 2019], para determinar los factores pronósticos asociados y la supervivencia a largo plazo. La mediana de supervivencia fue mayor en el grupo de intraperitoneal vs intravenosa (61,8 vs 51,4 meses), y se asoció la intraperitoneal a una disminución de riesgo de progresión y de muerte.

Más recientemente, el estudio GOG 252 añadía el uso de bevacizumab en todos los brazos del estudio y el régimen IP ambulatorio modificado, así como el uso de TC en el seguimiento. Este estudio no logró demostrar un aumento en la supervivencia libre de enfermedad con cisplatino IP/paclitaxel IP o carboplatino IP sobre dosis densas de paclitaxel y carboplatino intravenoso. Falta más tiempo de seguimiento para evaluar la supervivencia global [Walker et al., 2019].

Independientemente de si el protocolo para pacientes ambulatorios tendrá una eficacia de supervivencia global comparable a la del régimen GOG 172, el tratamiento IP posoperatorio seguirá siendo un desafío para los proveedores de salud debido a las tasas más altas de complicaciones, la necesidad de atención domiciliaria adicional para garantizar una hidratación intravenosa adecuada, los tiempos más prolongados de tratamiento y una intensificación de la participación de enfermería. Estos factores siguen siendo las principales limitaciones de la quimioterapia IP como estándar de atención y han resultado en una infrautilización general [Zivanovic et al., 2018].

1.15.2. Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC)

Existen varios estudios en quimioterapia hipertérmica en cáncer de ovario, uno de ellos el de la Dra Van Driel [van Driel et al., 2018] (descrito en el apartado cirugía de intervalo), incluyéndose este tipo de quimioterapia en la guía de manejo de cáncer de ovario de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Se han realizado algunas revisiones de este tipo de administración quimioterápica por diferentes grupos de expertos. Una de estas revisiones, realizada por el equipo de Zivanovic y Chi [Zivanovic et al., 2018] concluyen que existe una gran cantidad de evidencia para respaldar el uso de HIPEC e incorporar HIPEC en nuevos diseños de ensayos clínicos. Que con más datos, la HIPEC en el cáncer de ovario podría seguir la misma trayectoria que para el cáncer colorrectal.

En los últimos años se han publicado varios metaanálisis relacionados con la HIPEC; uno de nuestro grupo [Llueca et al., 2023b] dónde se demuestra que existe un aumento en el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia general en pacientes con cáncer de ovario avanzado que se someten a cirugía de intervalo más HIPEC después de la terapia neoadyuvante. Otro de los metaanálisis es del grupo ESMO [Filis et al., 2022] donde concluyen que la HIPEC es una opción de tratamiento segura en cáncer de ovario; la adición de esta terapia en la cirugía de

intervalo aumenta significativamente la supervivencia global a 5 años y la supervivencia libre de enfermedad en esta patología. El tercer metaanálisis reciente [Kim et al., 2022] identificó una asociación consistente entre la realización de la HIPEC en la cirugía de citorreducción para el cáncer de ovario y el momento de exposición reciente a quimioterapia sistémica: las pacientes que se someten a cirugía de citorreducción dentro de los 6 meses tras la finalización de la quimioterapia sistémica obtienen un beneficio significativo en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, respecto a las pacientes que no habían recibido quimioterapia previa o aquellas cuya última dosis fue más de seis meses antes. Esta asociación se vio tanto en cáncer primario como en recidiva.

Capítulo 2

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Un modelo clínico es una herramienta que cuantifica la contribución de varios factores (clínicos, analíticos, radiológicos, etc.) cuando se evalúa el diagnóstico o pronóstico de un paciente específico. Su propósito es dar pronósticos individuales precisos en situaciones complejas o inciertas, y disminuir costes sin incrementar los riesgos del paciente. Su construcción matemática, se basa en la búsqueda de asociación estadística entre determinados factores y resultados. El modelo calcula las probabilidades (valores predictivos) de obtener un resultado concreto o un grado de eficacia para una intervención médica concreta [Adams and Leveson, 2012, McGinn et al., 2000].

Todos los modelos se construyen retrospectivamente usando una amplia cantidad de información clínica ya disponible. Después, estos modelos se deben validar en diferentes ambientes para verificar su exactitud y generalizar su utilidad. Esto se hace analizando la calibración entre los resultados esperados basados en el modelo y los resultados observados, y su discriminación entre los resultados contradictorios. Esta prueba de reproducibilidad y la confirmación de la probabilidad de modificar decisiones clínicas que impliquen una mejora en los resultados clínicos constituye el máximo grado de evidencia del modelo [Justice, 1999].

El cáncer de ovario es la principal causa de muerte relacionada con cáncer ginecológico a pesar de los avances de los tratamientos durante las últimas décadas. Es el responsable del 5 % de los cánceres en la mujer y causa más muertes que cualquier otro cáncer del tracto genital femenino. Aproximadamente 8 de cada 100000 mujeres por año en España desarrollan cáncer de ovario [Llueca Abella et al., 2014].

El 70 – 80 % de este tipo de cánceres se diagnostican en un estadio avanzado (estadios III y IV), y en este grupo de pacientes, la supervivencia a 5 años es menor al 20 – 30 % [Adams and Leveson, 2012]. El tratamiento gold standard del cáncer de ovario ha sido el mismo durante las últimas décadas, consistiendo en una cirugía de citorreducción primaria para

resecar la mayor parte de tejido tumoral posible seguida de quimioterapia basada en platino [Ledermann et al., 2014].

La cirugía se considera esencial para el tratamiento del Cáncer de Ovario Avanzado (COA). Generalmente se realiza inicialmente cirugía en el COA, incluyendo en estadios IV, cuando haya lesiones metastásicas pero éstas no modifiquen la supervivencia a corto plazo.

La meta de la cirugía de citorreducción es la exéresis completa de la carga tumoral para conseguir la eliminación completa del tumor (Cirugía de Citorreducción Completa (CCC)) o tumor residual <1cm (Cirugía de Citorreducción Óptima (CCO)). Únicamente estos dos resultados tiene peso en la supervivencia [Saitou et al., 2015].

La propagación intraperitoneal del cáncer de ovario es la presentación típica de los estadios III y IV. Se han descrito varias herramientas de evaluación en el campo de la cirugía oncológica para valorar y cuantificar objetivamente la carga tumoral en pacientes en estos estadios tumorales. Una de las más usadas es el Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP o PCI en sus siglas en inglés) para carcinomatosis peritoneal de cualquier tipo, descrito por primera vez por Sugarbaker y Jablonski [Sugarbaker and Jablonski, 1995]. Fagotti et al [Fagotti et al., 2006], Aletti et al [Aletti et al., 2011] y Zivanovic et al [Zivanovic et al., 2010] han descrito otras herramientas de evaluación específicas para cáncer de ovario, basándose en el tamaño tumoral y/o localización en la cavidad peritoneal.

En series sobre cirugía de citorreducción para el tratamiento del COA se consiguen tasas de citorreducción entre el 15 y el 85 %. En la mayoría de artículos, cuando consiguen CCC en > 50 % de casos, se realiza cirugía del abdomen superior [Chang et al., 2013]. Sin embargo, estos largos procedimientos para conseguir citorreducción completa se asocian a tasas de complicaciones postoperatorias entre el 11 al 67 % y tasas de mortalidad postoperatoria entre el 0 y el 6,7 % [Llueca et al., 2015].

Basándonos en estos datos, el ginecólogo oncólogo debe decidir entre eficacia y seguridad cuando realiza estos procedimientos. La quimioterapia neoadyuvante y la cirugía de intervalo son alternativas válidas en pacientes donde se esperan tasas altas de complicaciones (por comorbilidades severas, Performance Status bajo, fragilidad del paciente) o cuando se objetiva enfermedad irreseccable previamente a la cirugía. Por lo tanto, uno de los puntos clave del tratamiento quirúrgico es predecir si el equipo quirúrgico es capaz de realizar una CCO). En este contexto varios modelos predictivos de citorreducción se han descrito los últimos años [Fagotti et al., 2006].

En este campo, nuestra Unidad Multidisciplinar de Cirugía Oncológica Abdomino Pélvica (UMCOAP) ha diseñado un modelo predictivo basado en la determinación del ICP [Llueca et al., 2019].

Capítulo 3

HIPÓTESIS

El uso del modelo predictivo de cirugía subóptima en cáncer de ovario avanzado realizado por la UMCOAP es válido para la elección prequirúrgica de pacientes con esta patología.

Capítulo 4

OBJETIVOS

- Comparar las características de la población que se somete actualmente a cirugía por cáncer de ovario con las de la población con la que se realizó el modelo, que se sometía a esta cirugía entre los años 2013 y 2016, centrándonos en aquellos aspectos que se han demostrado influyentes para obtener cirugías subóptimas.

Para poder alcanzar los objetivos secundarios:

4.1. Objetivos secundarios

- Validar el modelo de cirugía subóptima en cáncer de ovario propuesto por Lluca et al en 2019 [Lluca et al., 2019].
- Objetivar que el conocimiento derivado de este modelo predictivo ha supuesto un cambio en la elección de las pacientes tributarias de tratamiento quirúrgico.

Capítulo 5

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico prospectivo con análisis retrospectivo de los datos correspondientes a dos instantes temporales distintos.

En primer lugar, dispondremos de la muestra de pacientes diagnosticados y tratados en la Unidad Multidisciplinar de Cirugía Oncológica Abdomino Pélvica (UMCOAP) del Hospital General Universitario de Castellón, desde enero de 2013 a diciembre de 2016, utilizado en el diseño del modelo de cirugía subóptima en cáncer de ovario [Llueca et al., 2019].

Para poder comparar la población que se sometía a cirugía entre los años 2013-2016 y la que se somete actualmente y con el objetivo de validar el modelo predictivo, se toma de forma prospectiva una nueva base de datos de pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario avanzado y tratadas entre enero de 2017 y marzo de 2023. Esta vez se diseña un estudio multicéntrico con la participación de 5 hospitales colaboradores.

El cálculo del tamaño muestral para la nueva muestra, se calcula en base a un objetivo de discriminación (AUC) 75 %. Hipótesis nula 0,5 y la razón de casos positivos y negativos 5,7 (que corresponde a la prevalencia de cirugía subóptima de nuestro grupo, que es del 15 %).

Para este diseño, la tabla 5.1 muestra el número de pacientes con cirugía subóptima y el número de pacientes con cirugía completa/óptima para distintos valores de error tipo I y tipo II. Admitiendo una tasa de error tipo I del 5 % y una tasa de error tipo II del 10 %, el tamaño de la muestra sería de 16 pacientes de cirugía subóptima y 92 pacientes de cirugía completa/óptima. Añadiendo un 10 % de pacientes por posibles pérdidas, quedaría una muestra de 129 pacientes,

htb

		Error de tipo I (α)			
		0,20	0,10	0,05	0,01
Error de tipo II (β)	0,20	7 + 40	10 + 57	12 + 69	18 + 103
	0,10	10 + 57	13 + 75	16 + 92	23 + 132
	0,05	13 + 75	16 + 92	20 + 114	27 + 154
	0,01	19 + 109	24 + 137	28 + 160	36 + 206

Tabla 5.1: Determinación del tamaño muestral para varios valores de error tipo I y tipo II. La tabla muestra número de pacientes con cirugía subóptima + número de pacientes con cirugía completa/óptima

de los cuales 111 deberían ser de cirugía completa/óptima y 18 de cirugía subóptima.

5.2. POBLACIÓN

Pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado en los diferentes centros participantes del estudio: Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital Clínic (Barcelona), Hospital 12 de Octubre (Madrid), Hospital Universitario de Navarra (Pamplona) y las unidades de referencia cirugía abdomino-pelvica de la Comunidad Valenciana.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/RECOGIDA DE DATOS

Las pacientes seleccionadas fueron aquellas diagnosticadas de carcinomatosis peritoneal de origen ovárico estadios III y IV FIGO a las que se realizó una cirugía de citorreducción.

Los datos del estudio se recopilaron y gestionaron mediante las herramientas de captura electrónica de datos REDcap alojadas en la Universitat Jaume I [Harris et al., 2009] [Harris et al., 2019]. REDcap es una plataforma de software segura, basada en la web, diseñada para apoyar la captura de datos para estudios de investigación, proporcionando

1. una interfaz intuitiva para la captura validada de datos;
2. registros de auditoría para el seguimiento de los procedimientos de manipulación y exportación de datos;

3. procedimientos de exportación automatizados para descargas de datos sin problemas a paquetes estadísticos comunes;
4. procedimientos para la integración de datos y la interoperabilidad con fuentes externas de manera anónima por los centros participantes (se adjunta libro de recogida de datos).

El libro de recogida de datos de REDcap, con el listado de variables recopiladas puede verse en el Anexo C

5.4. INTERVENCIONES/PROCEDIMIENTOS REALIZADOS

Tras el diagnóstico de carcinomatosis de probable origen ovárico, durante el estudio preoperatorio de las pacientes seleccionadas se les realizó un TC (preferiblemente entero-TC, se adjunta protocolo en el anexo A) para cuantificación del ICP. También se realizó una laparoscopia diagnóstica, tras la información a la paciente y la firma del consentimiento informado para cuantificación del ICP y la toma de muestras para confirmar el diagnóstico (adjunto consentimiento informado aprobado por el CEIM en el anexo B).

Posteriormente, siendo este diagnóstico confirmado y no registrándose ningún criterio de exclusión de la cirugía, se informó de la intervención, aclarándose dudas y firmando el consentimiento correspondiente. Todos los procedimientos se realizaron en los hospitales de referencia para esta patología. Los procedimientos se realizaron bajo anestesia general y por medio de una incisión xifo-pubiana mediante laparotomía. El ICP se calculó también intraoperatoriamente.

Al finalizar la intervención se valoró también el índice de citorreducción: completa (residuo tumoral no visible), óptima (residuo tumoral $<1\text{cm}$) o incompleta (residuo tumoral $>1\text{cm}$).

El modelo predictivo desarrollado por [Llueca et al., 2019], tiene dos posibilidades de cálculo: El R3, que es el modelo que incluye solamente las pruebas preoperatorias (TC ICP y Laparoscopia diagnóstica, y criterios de irreseabilidad) y el R4 que además incluye el ICP intraoperatorio de la cirugía de citorreducción primaria. El modelo también tiene en cuenta la prevalencia de cirugía subóptima del equipo quirúrgico documentada hasta el momento.

A parte de la recogida de datos, se ofreció acceso a la app para el cálculo de estos dos modelos, para poder comprobar directamente la probabilidad de citorreducción subóptima que indica el modelo.

5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La primera parte del estudio presenta una comparativa entre dos poblaciones correspondientes a instantes temporales distintos. Para ello se realizó un estudio descriptivo de ambas muestras, calculando tablas de frecuencias y porcentajes para describir las variables cualitativas y medias y desviaciones típicas para las variables cuantitativas. Se utilizó el test t de Student para comparar las medias de variables cuantitativas en las dos poblaciones, y el test Chi-cuadrado para comparar la distribución de las variables cualitativas en los dos instantes.

Para realizar la validación externa del modelo predictivo de cirugía subóptima, calculamos la puntuación que obtendría cada paciente de la nueva base de datos en los dos modelos predictivos que se han construido en [Llueca et al., 2019]. A partir de las puntuaciones, determinamos el nivel de riesgo de cada paciente ante una cirugía subóptima y realizamos tablas de contingencia con las variables nivel de riesgo otorgado por el modelo y grado de citorreducción obtenida.

Cada modelo otorga a cada paciente un nivel de riesgo bajo, medio o alto ante una cirugía subóptima. Dibujar la curva ROC asociada a cada modelo y calcular Area bajo la Curva (AUC) nos dará una idea del poder discriminatorio de ambos modelos.

A partir de las tablas de contingencia, los parámetros que miden la validez del modelo son la sensibilidad y la especificidad. La sensibilidad hace referencia al porcentaje de pacientes con cirugía subóptima que ha obtenido un nivel de riesgo alto en el test diagnóstico y la especificidad hace referencia al porcentaje de pacientes con cirugía completa/óptima que resultan con nivel de riesgo medio/bajo en el test diagnóstico. Estas medidas deberán complementarse con los valores predictivos, que miden la probabilidad de citorreducción subóptima (o no) según el resultado del test que vamos a validar.

Capítulo 6

RESULTADOS

6.1. Tabla Resumen Resultados

Se adjunta tabla resumen con los resultados de la recogida de datos actual (Grupo Experimental) y otra con los resultados de la recogida de datos de la población que se utilizó para el cálculo del modelo estadístico (Grupo Control).

G.EXPERIMENTAL	COMPLETA Y OPTIMA (N=79)	SUBOPTIMA (N=4)	TOTAL (N=83)
Edad (años±SD)	60.9±11	568.5±12	61.3 ± 11.26
FIGO, n (%)			
IIC	60(75,9%)	4(100%)	63(76,8%)
IV	19 (24,1%)	0	19 (23,2%)
ICP-TC cat. n (%)			
1-10	41(51,9%)	1 (25%)	42 (50,6%)
11-20	33 (41,8%)	3 (75%)	36 (43,4,4%)
> 20	5 (6,3%)	0	5 (6%)
Obstrucción intestinal n (%)	0	0	0
Ascitis en TC n (%)	37 (46,3%)	4 (100%)	41 (49,4%)
Derrame pleural n (%)	9 (11,4%)	2 (50%)	10 (12%)
ICP laparoscópico cat. n (%)			
1-10	35 (44,3%)	1 (25%)	36 (43,2%)
11-20	39 (49,4%)	2 (50%)	41 (49,4%)
> 20	5 (6,3%)	1 (25%)	6 (7,2%)
ICP intraoperatorio ±SD	126	15,39	12,386,45
ICP intraoperatorio cat. n (%)			
1-10	38 (48,1%)	2 (50%)	36 (43,4%)
11-20	30 (38%)	1 (25%)	41 (49,4%)
> 20	11 (13,9%)	1 (25%)	6 (7,2%)
Resec. viscerales por paciente n±SD	3±2	3±2	3±2
Complicaciones postoperatorias n (%)	42 (53,2%)	3 (75%)	45 (54,2%)
Mortalidad 90 días postiq n (%)	1(1,3%)	1 (25%)	2 (2,4%)

Tabla 6.1: Tabla resumen resultados grupo experimental

G.CONTROL	COMPLETA Y OPTIMA (N=69)	SUBOPTIMA (N=11)	TOTAL (N=80)
Edad (años±SD)	60±11	58±10	59,9±10,1
FIGO, n (%)			
IIIc	53 (27%)	4 (36%)	57 (71%)
IV	116 (23%)	7 (64%)	23 (29%)
ICP-TC cat. n (%)			
1-10	44 (64%)	4 (46%)	48 (60%)
11-20	21 (30%)	3 (27%)	23 (28,7%)
> 20	4 (6%)	3 (27%)	9 (11,3%)
Obstrucción intestinal n (%)	3 (4%)	3 (27%)	6 (8%)
Ascitis en TC n (%)	10 (14%)	2 (18%)	12 (15%)
Derrame pleural n (%)	10 (14%)	2 (18%)	12 (15%)
ICP laparoscópico cat. n (%)			
1-10	20 (49%)	0	20 (41%)
11-20	18 (44%)	5 (62%)	23 (47%)
≥20	3 (7%)	3 (38%) 6 (12%)	
ICP intraoperatorio ±SD	12±8	23±10	14±9
ICP intraoperatorio cat. n (%)			
1-10	32 (46%)	2 (18%)	34 (43%)
11-20	24 (35%)	1 (9%)	25 (31%)
≥20	13 (19%)	8 (73%)	21 (26%)
Resec. viscerales por paciente n±SD	3±3	4±4	3±3
Complicaciones postoperatorias n (%)	38 (55%)	7 (64%)	45 (56%)
Mortalidad 90 días postiq n (%)	2 (3%)	1 (9%)	3 (3,7%)

Tabla 6.2: Tabla resumen resultados grupo control

6.2. Comparativa poblaciones

Empezamos comparando las características de la población que se somete actualmente a la cirugía con la que se sometía a esta intervención entre los años 2013 y 2016 (que se utilizó en [Llueca et al., 2019] para el cálculo del modelo estadístico).

Para estudiar las características de la población actual, entre enero de 2017 y marzo de 2023, 83 pacientes fueron incluidas en el estudio desde los diferentes hospitales colaboradores.

Hospital	n(%)
Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)	22 (28,5%)
Hospital Clínic (Barcelona)	16 (19,3%)
Hospital 12 de Octubre (Madrid)	3 (3,6%)
Unidades de referencia de cirugía abdominopélvica (CV)	32 (38,5%)
Hospital Universitario de Navarra (Pamplona)	10 (12%)
Total	83 (100%)

Para describir las muestras de pacientes de ambas poblaciones y poder compararlas, construimos una tabla con los datos de ambas poblaciones, y desgranamos las conclusiones a las que podamos ir llegando.

6.2.1. Edad

Como puede verse en la tabla 6.3, la edad media de la muestra de pacientes del modelo es 59,9 años con desviación típica 10,1, mientras que la edad media de la muestra de pacientes de la recogida de datos actual es 61,30 con desviación típica 11,26. No se detectan diferencias significativas entre las edades medias de ambas poblaciones (p-valor= 0,41).

Edad (años)	Media \pm desv. típica	Min	Máx	p-valor	n válido
MODELO	59,9 \pm 10,1	30	84	0,41	80 (100 %)
ACTUAL	61,30 \pm 11,26	28	84		83(100%)

Tabla 6.3: Comparación de la edad de las mujeres de ambas poblaciones

6.2.2. Estadio FIGO

Como puede verse en la tabla 6.4, según la clasificación FIGO [Malpica, 2008], el 75,9 % (n = 63 pacientes) fueron clasificadas como FIGO IIIC, el 24,1 % (n = 20 pacientes) presentaron estadio IV. No se encuentran diferencias significativas con los porcentajes en la muestra anterior que fueron del 71 % de pacientes en estadio IIIC y del 29 % de pacientes en estadio IV (p-valor test Chi-cuadrado = 0,39).

Estadio FIGO	III	IV	p-valor	n.válido
MODELO	57(71,0 %)	23(29,0 %)	0,39	80(100 %)
ACTUAL	63(75,9 %)	20(24,1 %)		83(100%)

Tabla 6.4: Comparación del estadio FIGO de las mujeres de ambas poblaciones

6.2.3. Citorreducción

La tasa de citorreducción completa u óptima en la muestra actual es del 95,2 % (n = 79 pacientes) y la tasa de citorreducción subóptima es del 4,8 % (Ver tabla 6.5). En este caso, se puede apreciar una disminución notable del número de cirugías subóptimas, un 4,82 % (muestra actual) respecto a un 13,8 % en la muestra de pacientes correspondiente a la construcción del modelo. El p-valor del test chi cuadrado en este caso es significativo (p-valor = 0,049), mostrando diferencias estadísticamente significativas en las tasas de citorreducción entre ambos grupos de pacientes.

Citorreducción	Completa/Óptima	Subóptima	p-valor	n.válido
MODELO	69(86,3 %)	11(13,8 %)	0,049	80(100 %)
ACTUAL	79(95,2 %)	4(4,8 %)		83(100 %)

Tabla 6.5: Comparación del porcentaje de mujeres con reducción subóptima en ambas poblaciones

6.2.4. ICP del TC categorizado

El ICP del TC categorizado en la muestra del modelo se distribuye de la siguiente manera: 49 pacientes (61 %) presentan un índice entre 1 y 10, 24 pacientes (30 %) puntúan entre 11 y 20 y 9 pacientes (11,3 %) lo hacen en cantidad mayor que 20. En la muestra actual la distribución es la siguiente: 42 pacientes (50,6 %) tienen un índice entre 1 y 10, 36 pacientes (43,4 %) presentan un índice entre 11 y 20 y 5 pacientes (6 %) puntúan mayor de 20 (Ver tabla 6.6). No se detectan diferencias significativas en los porcentajes de pacientes en cada categoría en las dos muestras (p-valor = 0,11)

ICP del TC categorizado	1-10	11-20	> 20	p-valor	n.válido
MODELO	49(61 %)	24(30 %)	9(11,3 %)	0,11	80(100 %)
ACTUAL	42(50,6 %)	36(43,4 %)	7(9,0 %)		83(100 %)

Tabla 6.6: Comparación del porcentaje de mujeres en las distintas categorías de TC-ICP en ambas poblaciones

En el test diagnóstico desarrollado por Lluca et al [Lluca et al., 2019], esta variable estaba recodificada sólo en 2 categorías: TC.ICP \leq 20 y CT.ICP $>$ 20 (Ver tabla 6.7). Si nos ajustamos a esta recodificación, tampoco detectamos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con TC.ICP $>$ 20 en las dos poblaciones (un 11,3 % frente a un 6 %; p-valor= 0,23)

TC.ICP	\leq 20	$>$ 20	p-valor	n.válido
MODELO	71(88,8 %)	9(11,3 %)	0,23	80(100 %)
ACTUAL	78(94,0 %)	5(6,0 %)		83(100 %)

Tabla 6.7: Comparación del porcentaje de mujeres en las distintas categorías de TC-ICP en ambas poblaciones

6.2.5. ICP laparoscópico Categorizado

Como podemos ver en la tabla 6.8, al comparar las dos poblaciones, no detectamos diferencias significativas en los porcentajes de pacientes pertenecientes a cada categoría del ICP laparoscópico categorizado (p -valor = 0,26). Sin embargo, en este punto queremos destacar que en la muestra de validación del modelo hay 31 pacientes (un 38,8 % de la muestra) de los que no tenemos este valor, por lo que los porcentajes se han calculado sobre 49 pacientes. En la muestra recogida actual sí que tenemos la información de todas las pacientes.

Laparoscopic ICP	1-10	11-20	+20	p-valor	n.válido
MODELO	20(41 %)	23(47 %)	6(12 %)	0,26	49(61,2 %)
ACTUAL	36(43,4 %)	41(49,4 %)	6(7,2 %)		83(100 %)

Tabla 6.8: Comparación del porcentaje de mujeres en las distintas categorías de Laparoscopic-ICP en ambas poblaciones

En el test diagnóstico desarrollado por Lluca [Lluca et al., 2019], también encontramos esta variable recodificada sólo en 2 categorías: Laparoscopic.ICP \leq 20 y Laparoscopic.ICP $>$ 20. Si nos ajustamos a esta recodificación (ver tabla 6.9) seguimos sin encontrar diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con Laparoscopic.ICP $>$ 20 en las dos poblaciones (un 11,3 % frente a un 6 %; p -valor= 0,14).

Laparoscopic.ICP	≤ 20	> 20	p-valor	n.válido
MODELO	43(83 %)	6(16,3 %)	0,14	49(61,2 %)
ACTUAL	77(92,8 %)	6(7,2 %)		83(100 %)

Tabla 6.9: Comparación del porcentaje de mujeres en las distintas categorías de Laparoscopic-ICP en ambas poblaciones

6.2.6. ICP intraoperatorio categorizado

En cuantificación del ICP intraoperatorio categorizado (o ICP intraquirúrgico) en la muestra del modelo, 34 pacientes (42,5 %) presentan un índice entre 1 y 10, 25 pacientes (31,3 %) puntúan entre 11 y 20 y 21 pacientes (26,3 %) lo hacen en cantidad mayor que 20. La muestra actual presenta la siguiente distribución: 40 pacientes (48,2 %) tienen un índice entre 1 y 10, 31 pacientes (37,3 %) presentan un índice entre 11 y 20 y 12 pacientes (14,5 %) puntúan mayor de 20 (Ver tabla 6.10). No se detectan diferencias significativas en los porcentajes de pacientes en cada categoría en las dos muestras (p -valor =0,17)

En el test diagnóstico desarrollado por Lluca et al [Lluca et al., 2019], encontramos de

ICP intraquirúrgico	1-10	11-20	+20	p-valor	n.válido
MODELO	34(42,5 %)	25(31,3 %)	21(26,3 %)	0,17	80(100 %)
ACTUAL	40(48,2 %)	31(37,3 %)	12(14,5 %)		83(100 %)

Tabla 6.10: Comparación del porcentaje de mujeres en las distintas categorías de ICP intraquirúrgico categorizado en ambas poblaciones

nuevo esta variable recodificada sólo en 2 categorías: ICP intraquirúrgico ≤ 20 e ICP intraquirúrgico > 20 (ver tabla 6.11). Si nos ajustamos a esta recodificación, intuimos una disminución de pacientes con ICP intraquirúrgico > 20 en la población de pacientes de la recogida de datos actual respecto a la del modelo, obteniendo un p-valor que está muy próximo a la significación estadística (p-valor = 0,079).

ICP intraquirúrgico	≤ 20	> 20	p-valor	n.válido
MODELO	59(73,8 %)	21(26,3 %)	0,079	80(100 %)
ACTUAL	71(85,5 %)	12(14,5 %)		83(100 %)

Tabla 6.11: Comparación del porcentaje de mujeres en las distintas categorías de ICP intraquirúrgico categorizado en ambas poblaciones

6.2.7. Número de resecciones viscerales por paciente

Como puede verse en la tabla 6.12, respecto al número de resecciones viscerales por paciente no se detectan diferencias significativas en los valores medios en las dos poblaciones (p-valor= 0,16), pero sí que vemos una variación mayor respecto al máximo de resecciones viscerales, que en el modelo llegan a 14, mientras que en la base de datos más actual el máximo es de 9.

Nviscer	Media \pm desv. típica	Min	Máx	p-valor	n.válido
MODELO	3,36 \pm 2,99	1	14	0,16	80(100 %)
ACTUAL	2,78 \pm 2,21	1	9		83(100 %)

Tabla 6.12: Comparación del número de resecciones viscerales por paciente en ambas poblaciones

6.2.8. Número de ganglios

Como se puede observar en la tabla 6.13, en ambas poblaciones no se realizó linfadenectomía sistemática a todas las pacientes. Esto es debido a la aparición durante los años de la realización de la recogida de datos del estudio LION [Harter et al., 2019], un estudio aleatorizado donde

se demostró que la realización de la linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática después de la extirpación macroscópica completa en pacientes con cáncer de ovario avanzado no mejora la supervivencia y produce una incidencia más elevada de complicaciones posquirúrgicas. Con los datos obtenidos, no se detectan diferencias significativas en los valores medios de número de ganglios recogidos en las dos poblaciones (p-valor= 0,28).

Ngan	Media \pm desv. típica	Min	Máx	p-valor	n.válido
MODELO	26,19 \pm 15,13	2	61	0,28	43(53,75 %)
ACTUAL	22,58 \pm 14,74	1	64		36(42,9 %)

Tabla 6.13: Comparación del número de ganglios por paciente en ambas poblaciones

6.2.9. Derrame pleural

La presencia de derrame pleural en el TC en las pacientes del modelo era de un 15% (12 pacientes) versus un 13,6% (11 pacientes) en la recogida de datos actual (Ver tabla 6.14). No se detectan diferencias significativas en los porcentajes de pacientes con derrame pleural en las dos poblaciones (p-valor = 0,79)

Derrame pleural	No	Sí	p-valor	n.válido
MODELO	68(85,0 %)	12(15,0 %)	0,79	80(100 %)
ACTUAL	70(86,4 %)	11(13,6 %)		81(97,6 %)

Tabla 6.14: Comparación del porcentaje de pacientes con derrame pleural en ambas poblaciones

6.2.10. Ascitis

Como puede verse en la tabla 6.15, la presencia de ascitis en la muestra actual es casi de la mitad de las pacientes (49,4%, 41 pacientes) respecto a la muestra del modelo, donde sólo la presentaban un 27,5% de las pacientes (22 mujeres) Se detectan diferencias significativas entre ambos porcentajes (p-valor = 0,002).

Ascitis	No	Sí	p-valor	n.válido
MODELO	58(72,5 %)	22(27,5 %)	0,002	80(100 %)
ACTUAL	42(50,6 %)	41(49,4 %)		83(100 %)

Tabla 6.15: Comparación del porcentaje de pacientes con ascitis en ambas poblaciones

6.2.11. Suboclusión intestinal

En cuanto a suboclusión intestinal (tabla 6.16), ninguna de las pacientes en el grupo actual presenta cuadro suboclusivo, frente a un 8 % en el modelo, detectándose diferencias significativas (p-valor = 0,002).

Suboclusión intestinal	No	Sí	p-valor	n.válido
MODELO	74(92 %)	6(8 %)	0,002	80(100 %)
ACTUAL	80(100 %)	0		80(96,4 %)

Tabla 6.16: Comparación del porcentaje de pacientes con suboclusión intestinal en ambas poblaciones

6.2.12. Éxitus ingreso

Sólo se objetivaron 3 éxitus durante el ingreso en las pacientes del modelo (3,8 %) y existe un dato similar en la recogida de datos actual (2,25 %). Tal y como se muestra en la tabla 6.17, no se detectan por tanto diferencias significativas en el porcentaje de éxitus durante el ingreso entre las dos poblaciones a estudio (p-valor = 0,63)

Éxitus ingreso	No	Sí	p-valor	n.válido
MODELO	77 (96,3 %)	3 (3,7 %)	0,63	80(100 %)
ACTUAL	79(97,5 %)	2(2,5 %)		81(97,6 %)

Tabla 6.17: Comparación del porcentaje de pacientes con éxitus durante el ingreso en ambas poblaciones

6.3. Estudio de validación del modelo

Como hemos comentado anteriormente, el modelo propuesto por Llucca et al [Llucca et al., 2019] se basa en la presencia/ausencia de 4 factores: el ICP del TC > 20, ICP laparoscópico >20, presencia de suboclusión intestinal y el ICP intraquirúrgico >20. La presencia de cada uno de estos factores de riesgo se traduce en una puntuación numérica, tal y como se muestra en la tabla 6.18.

Las puntuaciones obtenidas por la presencia/ausencia de cada factor de riesgo se suman para obtener una puntuación de riesgo para cada paciente. A partir de esta puntuación, se definen las dos escalas de riesgo. La diferencia entre ellas es que la RiskScore 4 suma las puntuaciones

Factores predictivos	Puntos
ICP del TC ≤ 20	0
ICP del TC > 20	1
ICP Laparoscópico ≤ 20	0
ICP Laparoscópico > 20	1
ICP intraquirúrgico ≤ 20	0
ICP intraquirúrgico > 20	2
Ausencia de suboclusión intestinal	0
Presencia de suboclusión intestinal	2

Tabla 6.18: Puntuaciones finales por presencia o ausencia de factores de riesgo.

Fuente: [Llueca et al., 2019]

de los 4 factores de riesgo, y la Risk Score3 no suma las puntuaciones del ICP intraoperatorio, solamente las de las pruebas prequirúrgicas (ver tabla. 6.19).

Risk Score R3	
Predicción riesgo	Puntos=puntuación de ICP del TC + puntuación de ICP laparoscópico +puntuación suboclusión intestinal
Bajo	0 – 1
Intermedio	2 – 3
Alto	4
Risk Score R4	
Predicción riesgo	Puntos=puntuación de ICP del TC + puntuación de ICP laparoscópico +puntuación suboclusión intestinal+ + puntuación ICP intraquirurgico
Bajo	0 – 2
Intermedio	3 – 4
Alto	5 – 6

Tabla 6.19: Puntuación modelos R3 y R4

Al realizar el cálculo de los riesgos según los dos modelos, con los datos obtenidos en la muestra más actual de 83 pacientes obtenemos las puntuaciones que se muestran en las tablas 6.20 y 6.21:

Predicción riesgo Risk Score R3	Citorreducción	
	CC COMPLETA/OPTIMA	CC SUBOPTIMA
BAJO (1)	78	4
INTERMEDIO (2)	1	0
ALTO (3)	0	0

Tabla 6.20: Puntuaciones obtenidas en el modelo R3 de predicción de riesgo junto con la citorreducción lograda en cada caso

Predicción riesgo Risk Score R4	Citorreducción	
	CC COMPLETA/OPTIMA	CC SUBOPTIMA
BAJO (1)	77	3
INTERMEDIO (2)	2	1
ALTO (3)	0	0

Tabla 6.21: Puntuaciones obtenidas en el modelo R4 de predicción de riesgo junto con la citorreducción lograda en cada caso

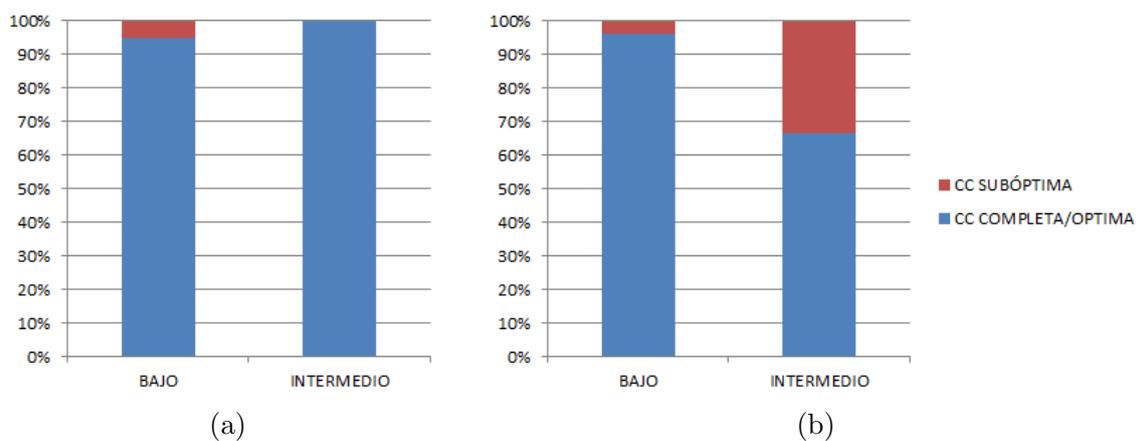


Tabla 6.22: Grupos de riesgo. (a) Según R3. (b) Según R4

Para comprender las puntuaciones obtenidas con los dos modelos predictivos, la tabla 6.23 muestra la distribución de los distintos niveles de los factores de riesgo entre las pacientes con cirugía completa/óptima o con cirugía subóptima.

		CC COM/OP ($n = 79$)	CC Subóptima ($n = 4$)
Laparoscopic.ICP	≤ 20	74(93,7 %)	3(75 %)
	> 20	5(6,3 %)	1(25 %)
p-valor		0,204	
TC.ICP	≤ 20	74(93,7 %)	4(100 %)
	> 20	5(6,3 %)	0
p-valor		0,8	
Op.ICP	≤ 20	68(86,1 %)	3(75 %)
	> 20	11(13,9 %)	1(25 %)
p-valor		1	
Suboclusión	No	79(100 %)	4(100 %)
	Sí	0	0
p-valor			

Tabla 6.23: Distribución de los niveles de los factores de riesgo en las mujeres con cirugía completa/óptima o con cirugía subóptima

El cálculo del modelo R3 tiene en cuenta el ICP laparoscópico (1 punto), el CT.IPC (1 punto) y la suboclusión intestinal (2 puntos). En la tabla 6.16 ya vimos que ninguna de las pacientes de la base de datos actual presenta suboclusión intestinal, por lo que las puntuaciones en el modelo R3 puede registrar como tope un valor de 2, que equivale a riesgo intermedio. Este valor lo alcanza una única mujer de la base de datos que a pesar de presentar un TC.ICP > 20 y un Laparoscopic.ICP > 20 , se consigue para ella una citorreducción completa/ óptima.

En el modelo R4 que incluye, además, el ICP intraoperatorio categorizado (2 puntos), al no existir suboclusiones en el grupo de estudio, la puntuación máxima que podemos obtener en el cálculo del modelo es de 4 puntos, quedando también como máximo con valores de riesgo intermedio. Tenemos 4 mujeres en esta situación, para las que 3 de ellas también se ha conseguido una citorreducción completa/óptima.

Ninguno de los dos modelos predictivos ha podido identificar a las 4 pacientes de la base de datos con citorreducción subóptima. Como podemos ver en la tabla 6.23, sólo una de estas 4 pacientes presentan un valor del ICP laparoscópico superior a 20. Ninguna de ellas tiene un valor del CT.IPC por encima de 20 y una tiene un ICP operatorio superior a 20. Por lo tanto, 4 pacientes obtuvieron un riesgo bajo en el modelo R3 (3 con valor de 0, 1 con un valor de 1), y en el R4 3 pacientes presentaron riesgo bajo (2 con valor 0, 1 con valor 1), y una un riesgo intermedio con un valor de 3.

Una de las cuatro pacientes subóptimas que no han sido detectadas por el modelo presentó persistencia de lesiones hepáticas tras cirugía, dos presencia de nódulos residuales en varias localizaciones y otra presentó inestabilidad hemodinámica de la paciente durante la cirugía que impidió completarla.

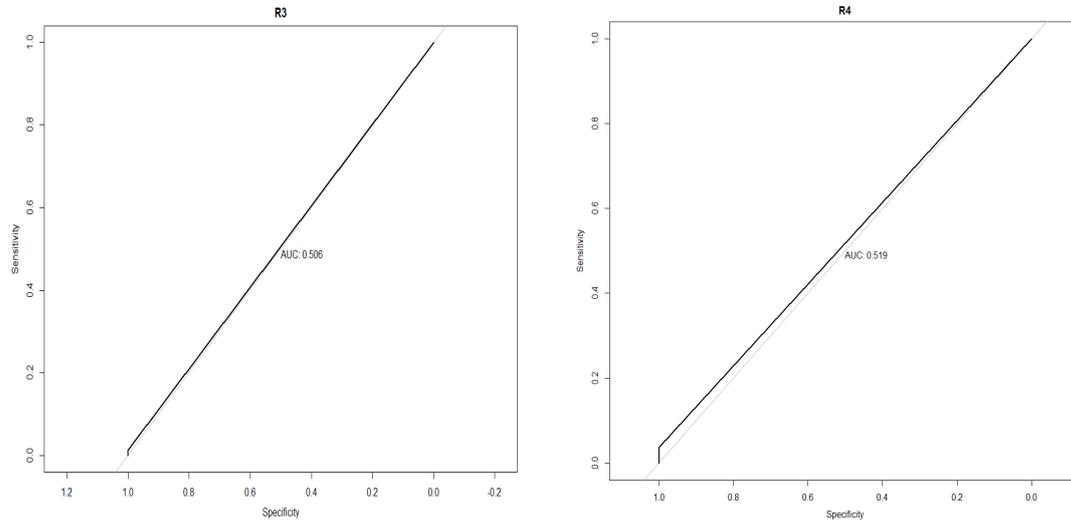


Tabla 6.24: Curvas ROC

Al dibujar las curvas ROC de ambos modelos (ver fig. 6.24) y calcular el Area bajo la Curva (AUC), vemos que en ambos casos tenemos modelos predictivos que no han actuado bien sobre la nueva base de datos. En nuestra opinión esto se ha debido al bajo número de cirugías subóptimas recogidas en la base de datos y a que ha cambiado el perfil de las pacientes que se someten a cirugía, ya que factores de riesgo como la suboclusión intestinal ya se tienen en cuenta a la hora de efectuar o no una cirugía.

Al no haberse detectado correctamente ninguna cirugía subóptima, no tienen sentido calcular la sensibilidad y especificidad obtenidas para los dos test ni calcular los valores predictivos.

Capítulo 7

DISCUSIÓN

7.1. COMPARATIVA POBLACIONES

Según los resultados obtenidos en la comparativa de pacientes, objetivamos significación estadística en los siguientes ítems:

7.1.1. CITORREDUCCIÓN CONSEGUIDA

En la recogida de datos actual existe un p-valor de 0,049, favorable al grupo experimental dónde solo se objetivan 4 cirugías subóptimas respecto al grupo control (el de construcción del modelo) dónde existían 11 cirugías subóptimas.

Hemos obtenido una mayor tasa de citorreducción completa y óptima en el grupo actual. Esta buena tasa se explica porque los grupos que participan en el estudio son unidades de referencia con amplia experiencia en cáncer de ovario. Para valorar la calidad de la cirugía en COA se deberían cumplir unos standards de tratamiento . En un metaanálisis publicado por nosotros en 2020 [Llueca et al., 2020], valorando las tasas de cirugía completa, óptima y subóptima y otros ítems en los diferentes artículos de manejo de COA de los años previos, los límites de calidad de cirugía óptima y cirugía completa fueron del 71 % en COA cuando se consideraron conjuntamente. Este resultado es similar al publicado por Park et al., donde el porcentaje de CCO y CCC fue del 78 % [Park et al., 2019]. Respecto a la tasa de cirugía subóptima, en el mismo documento se cuantifica el límite de calidad de cirugía subóptima en 39 %. Por lo tanto, la experiencia del equipo quirúrgico en el manejo de esta patología y la selección de las pacientes son dos pilares fundamentales en el tratamiento del COA. Pero a pesar de eso, ¿podemos fiarnos de

esta clasificación? ¿La visualización de la cavidad de manera subjetiva es suficiente para decidir si una cirugía ha sido óptima, completa o subóptima? Probablemente deberíamos encontrar algún parámetro cuantificable no subjetivo, ya que como se describe en el estudio de la doctora Trelis [Trelis Blanes et al., 2023], tras la citorreducción completa u óptima en el COA, hasta el 29,9% de las TC postoperatorias antes de la quimioterapia hallaron enfermedad residual o progresiva mensurable. No obstante, sin asociación con peor intervalo libre de enfermedad o supervivencia global en este grupo de pacientes.

El ADN tumoral circulante (ADNct) es liberado al torrente sanguíneo por células tumorales apoptóticas o necróticas [Chen et al., 2005]. Múltiples estudios han demostrado que los individuos con cáncer tienen niveles elevados de ADNct. Estas elevaciones de ADNct pueden utilizarse como forma de detección precoz de recidivas, tales como biomarcadores séricos elevados o la evidencia radiológica de la progresión de la enfermedad [Figg and Reid, 2013, Kurniali et al., 2023, Lippman and Osborne, 2013, Weiss et al., 2013] El uso de ADNct puede ser una opción de seguimiento en el diagnóstico precoz de recurrencia en estas pacientes, ya que los valores obtenidos se relacionan con el volumen tumoral, una de una de las principales limitaciones de la cirugía de citorreducción completa [Wood-Bouwens et al., 2020]. De hecho, una reciente publicación de nuestro grupo demuestra predicciones de recidiva de COA hasta 6 meses antes de la elevación del marcador tumoral con dPCR, y una buena correlación de los niveles de ADNct con la carga tumoral de las pacientes [Llueca et al., 2024]. Si se confirma esta correlación, se podría realizar un estudio postquirúrgico, determinando el nivel de ADNct postquirúrgico que consideraríamos como cirugía completa, objetivando de una manera cuantitativa “la pericia del cirujano”.

7.1.2. ASCITIS

La presencia de ascitis en la muestra actual es casi de la mitad de las pacientes (49,4%, 41 pacientes) respecto a la muestra del modelo, dónde sólo la presentaban un 27,5% de las pacientes (22 mujeres), detectándose diferencias significativas (p -valor = 0,002).

La mayoría de estudios y artículos correlacionan la producción y el volumen de ascitis también con un estadio avanzado de la enfermedad y una mayor diseminación metastásica, y por lo tanto, un peor pronóstico para las pacientes [Ford et al., 2020, Puls et al., 1996, Sehoul et al., 2004], pero no hemos encontrado que la cantidad de ascitis tenga implicación en conseguir o no una citorreducción completa. No tenemos explicación para este aumento de ascitis en el grupo experimental, pero no tiene peso en la citorreducción lograda, que al final es nuestro parámetro final de valoración.

7.1.3. SUBOCLUSIÓN

En cuanto a suboclusión intestinal, ninguna de las pacientes en el grupo actual presenta cuadro suboclusivo y se encontró hasta un 8 % en el modelo, detectándose diferencias significativas (p -valor = 0,002).

Teniendo en cuenta que la suboclusión es uno de los parámetros que más peso tienen en el cálculo del modelo (otorgando 2 puntos del score simplemente por presencia de suboclusión) hipotetizamos que no aparece como ítem en la recogida de datos actual porque las pacientes de los hospitales colaboradores que la han presentado, al realizar el cálculo del modelo han obtenido seguramente un riesgo alto en el cálculo del modelo, por lo que no se ha realizado una cirugía primaria en estas pacientes sino que se ha remitido a neoadyuvancia.

La suboclusión intestinal al diagnóstico se ha descrito como uno de los factores de mal pronóstico en pacientes con COA [Moyett et al., 2023, Rauh-Hain et al., 2010] siendo una variable pronóstico para este grupo con una Hazard-ratio de 1,5 (0,009). Consideramos que esto confirma el peso que este parámetro tiene en el cálculo de nuestro modelo.

7.2. MODELO ESTADISTICO

Como ya se ha descrito previamente, el esfuerzo quirúrgico sigue siendo importante para la supervivencia de la paciente. El factor pronóstico más importante para la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general es el volumen de enfermedad residual después de la cirugía citorreductora [Elattar et al., 2011].

En un principio se utilizaban los estadios FIGO [Malpica, 2008] para la valoración de estas pacientes; los estadios FIGO sí que se pueden considerar como factores pronósticos independientes para la supervivencia relativa [Llueca Abella et al., 2014]. Desafortunadamente, el sistema FIGO falla en la caracterización de la carga tumoral y en la descripción de las regiones anatómicas afectadas [Llueca et al., 2018].

Se han desarrollado varios modelos para describir la extensión tumoral con mayor precisión. Entre otras, las puntuaciones de Eisenkop, Fagotti, y las puntuaciones modificadas por Fagotti han sido desarrolladas para describir la carcinomatosis peritoneal de origen ovárico [Lampe et al., 2015]. Otro modelo descrito inicialmente para carcinomatosis de origen colorrectal que se ha asimilado en cáncer de ovario es el índice de carcinomatosis peritoneal descrito por Sugarbaker [Jacquet and Sugarbaker, 1996a].

El modelo de Eisenkop [Eisenkop et al., 2003] es una evaluación preoperatoria que divide

el abdomen en 5 regiones: cuadrante superior derecho, cuadrante superior izquierdo, pelvis, retroperitoneo y abdomen central, dando de 0 a 3 puntos por región, con un total de 15 puntos como máximo. Tiene en cuenta la presencia de ganglios macroscópicos retroperitoneales.

El modelo de Fagotti se basa en la evaluación durante la laparoscopia de siete ítems: omental cake, carcinomatosis peritoneal, carcinomatosis diafragmática, retracción mesentérica, infiltración estomacal, infiltración intestinal y metástasis hepática. Cada parámetro se valora con 0 si está ausente o 2 si está presente. El valor total está entre 0 y 14. Un valor superior o igual a 8 está relacionado con una cirugía subóptima [Fagotti et al., 2006]. Los autores informaron una tasa general de cirugía óptima del 67%. Este modelo tiene un buen VPP para cirugía óptima y un VPN aceptable para puntuaciones < 2 y > 8 . Sin embargo, para puntuaciones de 2 a 8, el cirujano encontró una tasa variable de laparotomía innecesaria.

El modelo de Sugarbaker [Jacquet and Sugarbaker, 1996a] divide el abdomen en 13 regiones, dando un puntaje a cada una según el tamaño de las lesiones encontradas en la zona; 0 si ausencia de tumor, 1 si tumor $< 0,5$ cm, 2 si el tamaño de la lesión es entre 0,5 y 5 cm y 3 si el tamaño es > 5 cm o hay una diseminación difusa de las lesiones a este nivel. El puntaje total es entre 0 y 39. Puede utilizarse tanto en la exploración laparoscópica como en la TC .

De estas puntuaciones, el ICP es la más precisa para describir los carcinomas peritoneales; dado que el ICP crea 13 regiones abdominopélvicas, la descripción de las zonas afectadas es muy precisa. Esto permite la descripción del tamaño de la masa tumoral en la puntuación. Además también es la más precisa para describir la localización de la carcinomatosis. Las demás puntuaciones sólo crean de 2 a 7 regiones abdominopélvicas, siendo menos precisas en este tipo de descripción.

La puntuación modificada de Fagotti se basa en la laparoscopia, a diferencia del ICP, con el que, como hemos comentado, podríamos valorar tanto durante la cirugía (laparoscopia o laparotomía) como en las pruebas de imagen. Adicionalmente el ICP puede aplicarse a cualquier tipo de cáncer peritoneal de cualquier origen, describiendo la distribución de los tumores en el abdomen y la pelvis, sin ponderar especialmente una región determinada[Lampe et al., 2015].

El modelo que intentamos validar se basa de manera casi exclusiva en el conteo del ICP, ya que además de permitirnos cuantificar la carga tumoral, se puede usar en las diferentes pruebas que se realizan a la paciente de manera prequirúrgica (TC y laparoscopia) e intraquirúrgica para estandarizar la indicación del tratamiento quirúrgico.

Realizando el cálculo del modelo con los nuevos datos, no existe ninguna paciente para la cual haya un cálculo de riesgo alto de cirugía subóptima.

No hemos llegado a la n prevista, que era de 129 pacientes, porque al inicio de la recogida de datos apareció la pandemia, suspendiéndose la mayoría de quirófanos de cirugía durante

largo periodo de tiempo, relegando a las pacientes que en ese momento se incluirían en cirugía primaria a neoadyuvancia por la saturación de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y las Unidades de Reanimación.

Con esa n prevista se preveía que se obtuviesen un total de 11 cirugías subóptimas (con su correspondiente cálculo de riesgo alto en el modelo). Hemos conseguido reclutar 83 pacientes, pero, proporcionalmente, según el cálculo con esta n deberíamos haber recogido por lo menos 7 cirugías subóptimas.

7.3. ¿QUÉ SON LOS SESGOS?

El sesgo o error sistemático se define como cualquier error diferencial relacionado con los grupos a comparar en que se puede incurrir durante el diseño, conducción o análisis del estudio y que invariablemente resulta en una conclusión errónea, proporcionando una estimación más baja o más alta del valor real de la asociación que existe en la población diana [Hernandez-Ávila et al., 2000]. Dependiendo de la etapa del estudio en que se originan, los sesgos que interfieren con la validez interna de un estudio se han clasificado en tres grandes grupos:

1. los sesgos de selección, que se refieren a los errores que se introducen durante la selección o el seguimiento de la población en estudio;
2. los sesgos de información, que son errores en los que se incurre durante los procesos de medición en la población en estudio;
3. los sesgos de confusión, que se originan por la imposibilidad de asignar la exposición de manera aleatoria en los estudios observacionales y que básicamente se originan por una no comparabilidad de los grupos en estudio

Los sesgos de selección son errores sistemáticos que se introducen durante la selección o seguimiento de la población de estudio y que llevan a una conclusión errónea sobre la hipótesis que se está evaluando. Pueden originarse por el propio investigador o ser el resultado de relaciones complejas en la población de estudio que pueden no ser evidentes para el investigador y pasar desapercibidas. En este contexto, una posible fuente de sesgo de selección puede ser cualquier factor que influya en la posibilidad de que los sujetos seleccionados participen o permanezcan en el estudio y que, además, esté relacionado con la exposición o el evento en estudio [Hernandez-Ávila et al., 2000].

Los sesgos de selección pueden ocurrir en cualquier estudio epidemiológico, sin embargo, ocurren con mayor frecuencia en estudios retrospectivos, particularmente en estudios transversales o de encuesta. En los estudios de cohortes prospectivos, los sesgos de selección rara vez

ocurren ya que el reclutamiento y selección de la población de estudio ocurre antes de que ocurra el evento bajo estudio, por lo que se puede asumir que la selección de los participantes se realiza de forma independiente del evento y, en general, la participación en el estudio no puede verse influenciada por el evento, ya que aún no ha ocurrido [Hernandez-Ávila et al., 2000].

Parte de la disminución de cirugías subóptimas en la recogida de datos actual se debe a un sesgo de selección de las pacientes; no se ha recogido ningún riesgo alto de cirugía subóptima, ya que entendemos que las pacientes que han presentado este cálculo se han derivado a neoadyuvancia porque los equipos quirúrgicos han asumido que este riesgo elevado se iba a corresponder efectivamente con una cirugía subóptima. Esto también se correlaciona con que hemos tenido una n de subóptimas esperadas para la muestra menor a la calculada: si calculáramos por grupo el porcentaje de subóptimas de cada equipo quirúrgico la mayoría presentan un porcentaje de subóptimas del 0%, dato poco creíble.

En el metaanálisis comentado anteriormente para calcular el standard de tratamiento en cáncer de ovario avanzado [Llueca et al., 2020] existía una gran disparidad de porcentaje de cirugías subóptimas en los diferentes estudios recogidos, en algunos no se habían recogido las subóptimas, otros grupos presentaban entre un 10 y un 20 % y otros publicaban hasta un 60 % de subóptimas. Nuestro modelo es más fiable para cirugía completa y óptima cuanto más experto es el equipo quirúrgico. Seguramente en equipos menos experimentados nuestro modelo hubiera obtenido buenos resultados.

7.4. ¿POR QUÉ TC-ICP?

Respecto al estudio de extensión de la enfermedad, la tomografía computerizada convencional es la modalidad de elección para la evaluación de la carcinomatosis peritoneal [Elattar et al., 2011, González-Moreno et al., 2009] pero esta evaluación se encuentra limitada en la identificación de implantes en zonas como las paredes intestinales. La enterografía por TC optimiza la distensión luminal, limitación de la técnica convencional [Ilangoan et al., 2012], por lo que es la técnica principalmente utilizada en nuestro estudio para cuantificar el índice de carcinomatosis.

En el estudio realizado por la doctora Delgado [Delgado-Barriga et al., 2022] comparó la Enterografía por TC (ETC) para la cuantificación de diseminación peritoneal secundaria a COA en pacientes sometidos a cirugía citorreductora con la TCC. Se obtuvo una buena correlación entre el ICP radiológico e ICP quirúrgico y una muy buena correlación entre el ICP radiológico ETC y el ICP de anatomía patológica, demostrando una mayor sensibilidad y detección de afectación por la ETC comparado con la TCC [Medina et al., 2018].

Existen nuevos estudios de cuantificación de ICP en Resonancia Magnética de Difusión (RMD) para la evaluación de la extensión de la enfermedad en cáncer de ovario avanzado

prometedores, siendo incluso más sensibles para las zonas no reseables que la TCC, pero se necesitan más estudios con mayor n de pacientes para valorar su utilidad clínica [Dai et al., 2019, Garcia Prado et al., 2019, Rizzo et al., 2020].

Varios estudios se han realizado para verificar el uso de PET-TC como estudio de extensión de la enfermedad peritoneal en el cáncer de ovario avanzado y otras neoplasias ginecológicas. En una revisión sistemática reciente [Allahqoli et al., 2023] del uso del PET-TC y PET-RM en tumores ginecológicos, entre ellos el cáncer de ovario, se revisaron 60 estudios, clasificándolos en subgrupos, incluyendo la estadificación y el diagnóstico, la predicción del pronóstico del tratamiento, el diagnóstico o la predicción de la recurrencia, la detección o predicción de metástasis y la predicción de la supervivencia del cáncer de ovario. Comentamos los resultados de estadificación, diagnóstico y predicción de tratamiento primario/óptimo, que se enmarca dentro del estudio de nuestra tesis.

Respecto a la estadificación y diagnóstico de cáncer de ovario: Tres estudios FDG PET-TC con 102 pacientes mostraron una sensibilidad del 78 % y una especificidad del 68 % en la estadificación prequirúrgica. La PET-TC con FDG y la PET-RM con FDG demostraron una precisión del 71 % y el 92,5 %, respectivamente, en la estadificación y caracterización peritoneal. Ocho estudios de FDG PET-TC (766 pacientes) informaron de una sensibilidad del 82,4 % al 94,7 % y una especificidad del 76,9 % al 100 % para el diagnóstico de cáncer de ovario. Aunque la TC sigue siendo la modalidad de imagen preferida para evaluar el cáncer de ovario, la PET/TC parece ventajosa para la estadificación y el seguimiento.

Respecto a la predicción del tratamiento primario óptimo/pronóstico del tratamiento y respuesta: Dos estudios de PET-TC con FDG (75 pacientes) predijeron el tratamiento primario óptimo con una sensibilidad del 91 %, una especificidad del 67 % y una precisión del 86 %. Cuatro estudios de PET-TC con FDG (134 pacientes) destacaron el valor del PET-TC con FDG en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. De todas maneras sigue siendo importante el coste de este tipo de pruebas respecto a TC para el estudio de las pacientes con cáncer de ovario.

Revisando estudios que utilicen el puntaje ICP para valoración del PET-TC encontramos dos artículos [Pfannenberget al., 2009, Sommariva et al., 2018] no específicos de cáncer de ovario pero sí de carcinomatosis, dónde comparan la predicción de ICP con sólo TC, sólo PET o PET-TC. En el primero [Pfannenberget al., 2009] concluyen que en los centros en los que no se dispone de PET-TC, la TC con un protocolo específico y lectores experimentados puede constituir una alternativa viable para evaluar la extensión del ICP. Y en el segundo [Sommariva et al., 2018] comentan que como examen único, el PET-TC (con TC con contraste) es más preciso que PET-TC sin contraste pero no que TC estándar con contraste para la definición de ICP en un grupo seleccionado de pacientes candidatos a cirugía citorreductora + HIPEC. Podemos concluir que no presenta relativas ventajas el uso del PET-TC en este tipo de pacientes respecto al TC convencional.

7.5. ¿POR QUÉ TENEMOS QUE APOYARNOS EN MODELOS DE VALIDACIÓN CLÍNICA?

Una Regla de Decisión Clínica (RDC) o modelo clínico es una herramienta que cuantifica las contribuciones individuales que varios componentes de la historia, la exploración y los resultados analíticos hacia el diagnóstico, pronóstico o respuesta probable al tratamiento en un individuo paciente. Las reglas de decisión clínica intentan probar, simplificar y aumentar formalmente la precisión de las valoraciones de diagnóstico y pronóstico de los médicos y resultan útiles sobre todo en situaciones donde la toma de decisiones es compleja, hay mucho en juego clínicamente o hay posibilidades de ahorrar costes sin comprometer la atención al paciente [McGinn et al., 2000]. El desarrollo y la comprobación de una RDC consta de tres pasos: creación o derivación de la regla, comprobación o validación de la regla y evaluación del impacto de la regla en el comportamiento clínico (análisis de impacto). El proceso de validación puede requerir varios estudios para comprobar plenamente la precisión de la regla en diferentes centros clínicos [McGinn et al., 2000].

La creación de este modelo se basaba en poder elegir correctamente las pacientes previamente a la cirugía citorreductora para evitar las laparotomías innecesarias y las cirugías subóptimas.

En la construcción de este modelo se llevó a cabo una revisión de datos recogidos, utilizando un método para desarrollar un nuevo modelo de predicción de cirugía subóptima o completa y óptima en cáncer de ovario basado en el método de Spiegelhalter y Knill-Jones [Spiegelhalter and Knill-Jones, 1984]. El núcleo del método expresa el "peso de la evidencia" porque combina la información disponible del paciente con la experiencia previa, mientras que las puntuaciones de predicción temporal se presentan de una forma (pesos estandarizados) que es menos matemática y más relevante clínicamente que el análisis de regresión logística convencional [Seymour et al., 1990].

Se construyeron tablas de contingencia de dos por dos con los posibles factores predictivos derivados de las pruebas de estadificación y la variable de resultado (tipo de citorreducción) en forma binaria: en filas, $ICP > 20$ frente a $ICP \leq 20$ a partir de los informes radiológicos-laparoscópicos preoperatorios y los hallazgos quirúrgicos, o presencia frente a ausencia de obstrucción intestinal parcial, ascitis y derrame pleural; en columnas, citorreducción subóptima frente a citorreducción completa y óptima. Los factores con $p < 0,10$ según la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher se seleccionaron para construir el modelo. Posteriormente, a partir de las mismas tablas de contingencia, se calcularon los pesos probabilísticos positivos y negativos y su diferencia, estableciendo el valor (puntos) en 0 en ausencia de factor o en 1 con $ICP \geq 20$. A partir de los puntos de cada factor se construyeron dos modelos de riesgo citorreductor subóptimo, en función de la inclusión o exclusión de la ICP operatoria. Se asignó riesgo bajo, intermedio o alto a cada paciente en función del total de puntos [Llueca et al., 2019].

Lo obtenido con estos cálculos estadísticos (que son lo que el usuario no matemático necesita al aplicar el sistema) son "ponderaciones de evidencia ajustadas" para cada una de las variables predictoras junto con una "puntuación inicial", que es constante para una variable de resultado determinada. Las ponderaciones de las pruebas pueden verse como herramientas para refinar la predicción del riesgo teniendo en cuenta los hallazgos preoperatorios clave en el paciente individual [Seymour et al., 1990].

La validación de un modelo clínico implica demostrar que su aplicación repetida como parte del proceso de atención médica conduce a los mismos resultados. Idealmente, una validación implica que los investigadores apliquen la regla de forma prospectiva en una nueva población con una prevalencia y un espectro de la enfermedad diferentes de los de los pacientes en los que se derivó la regla. Una cuestión clave es asegurarse de que el modelo funciona de forma similar en distintas poblaciones y en manos de distintos médicos que trabajan en distintas instituciones. Una segunda cuestión es asegurarse que el modelo funciona bien cuando los clínicos la aplican conscientemente como una regla, en contraposición a una validación puramente estadística [McGinn et al., 2000].

Nuestro grupo ha abogado ampliamente por el ICP ya que a diferencia del score de Fagotti, el ICP cuantifica el volumen por región, dándonos, además de la posibilidad de citorreducción o no, una cuantificación de la carga tumoral abdominal de la paciente, de manera que si se decide no realizar la cirugía primaria y realizar neoadyuvancia se puede cuantificar la reducción de la carga tumoral con el mismo índice. Como ya se ha comentado el ICP es un factor pronóstico independiente, sobretodo en $ICP \leq 10$ [Llueca et al., 2021].

En un artículo previo a la realización del modelo predictivo [Llueca et al., 2018], nuestro grupo ya describió que la técnica diagnóstica con menor riesgo de falsos positivos para cirugía subóptima al detectar $ICP > 20$ fue la combinación de TC y laparoscopia diagnóstica (2%). Otro autores [Rawert et al., 2022] describen que el volumen de reducción del ICP después del NACT es el mejor predictor para conseguir citorreducción completa en comparación con los niveles de CA125 y las imágenes radiológicas. Para este grupo la citorreducción completa fue más probable para un $ICP < 17$.

7.6. GRADO DE CONSECUCCIÓN DE LOS OBJETIVOS PROPUESTOS EN LA TESIS

Nuestro objetivo principal ha sido comparar las características de la población que se somete actualmente a cirugía por cáncer de ovario con las de la población con la que se calculó el modelo estadístico -pacientes intervenidas entre los años 2013 y 2016- centrándonos en aquellos aspectos que se han demostrado influyentes para obtener cirugías subóptimas.

Como hemos comentado anteriormente los dos modelos de riesgo propuestos se basan en la existencia o no de 4 factores de riesgo: suboclusión intestinal, ICP de TC, ICP laparoscópico e ICP intraquirúrgico. Hemos comparado la existencia de estos factores de riesgo en la población que dio lugar a la definición del modelo y la población incluida en la recogida de datos actual. En esta comparativa hemos visto que:

- Existe significación estadística en el caso de la suboclusión intestinal, el parámetro que más peso tiene en los dos modelos (otorgándose 2 puntos si existe en la paciente a estudio).
- No hemos detectado diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes con ICP-TC > 20 ni ICP lps > 20 ni el ICP intraquirúrgico en las dos poblaciones a estudio.
- Aunque no son factores de riesgo incluidos en el modelo hay significación estadística en la presencia de ascitis.

El primero de los objetivos secundarios propuestos fue validar el modelo de cirugía subóptima en cáncer de ovario propuesto por Lluca et al en 2019. Como hemos obtenido en resultados, no existen cirugías subóptimas en la recogida de pacientes, no teniendo un buen cálculo en las curvas ROC por este motivo, por lo tanto no podemos validar matemáticamente el modelo estadístico ya que no logramos ninguna predicción negativa para la base de datos actual.

El conocimiento derivado de este modelo predictivo ha supuesto un cambio en la elección de las pacientes tributarias de tratamiento quirúrgico. Entendemos que durante la recogida de datos al introducir pacientes cuyo cálculo resultaba riesgo alto de cirugía subóptima, a estas pacientes no se les realizó la cirugía de citorreducción sino que se remitieron a neoadyuvancia, que es el propósito final del uso del modelo: evitar las cirugías subóptimas en cáncer de ovario avanzado con la morbilidad y disminución de la supervivencia que éstas conllevan. No hay ninguna paciente incluida que en el cálculo de riesgo presente más que riesgo intermedio.

7.7. CONCLUSIONES

El uso del modelo predictivo de cirugía subóptima en cáncer de ovario avanzado realizado por la UMCOAP no ha podido ser validado matemáticamente para la predicción prequirúrgica de las pacientes con cáncer de ovario avanzado.

Al comparar las características de la población en la que se construyó y se validó internamente el modelo con los datos introducidos por los hospitales colaboradores, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre otras en la presencia de suboclusión intestinal en las pacientes elegidas, siendo de 0% en la población experimental.

Esto ha supuesto que las pacientes incluidas en el estudio no se clasificaran como "alto riesgo de cirugía subóptima", ya que este ítem es el que daba una puntuación mayor al cálculo del modelo.

Creemos esta buena tasa se explica porque los grupos que participan en el estudio son unidades de referencia con amplia experiencia en cáncer de ovario. Dado que son unidades de alta especialización en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado realizan una exhaustiva selección de pacientes, consiguiendo tasas de citorreducción subóptima muy bajas. También que ha habido una cierta "selección" de las pacientes que nos han introducido, ya que para algunos centros el cálculo del porcentaje de cirugía subóptima que presentan solamente con los datos recogidos sería del cercana al 0%. También es verdad que desde que se publicó el modelo inicial, éste fue adoptado por estos centros que han participado en el estudio, y por lo tanto, las pacientes incluidas fueron introducidas según el protocolo inicial. Por esto, aunque matemáticamente no se ha podido validar el modelo si que supone un éxito para nuestro grupo de investigación, ya que indirectamente si que han validado nuestro modelo al seleccionar las pacientes para este trabajo.

Anexos

Anexo A

Protocolo de Enterografía-TC

A.1. Preparación previa (48 horas)

Los dos días anteriores a la exploración siguieron una dieta pobre en residuos; el día anterior se indicó una dieta líquida acompañada de la administración de dos sobres de laxante en polvo para solución oral (CitraFleet® Polvo), uno por la mañana y otro por la tarde (8 y 16 Horas) y el consumo de 1,5 a 2 litros de agua tras cada sobre. Evitar alimentos sólidos durante al menos 4 horas antes del examen. Los pacientes pueden beber líquidos claros generosamente para mantener la hidratación antes del examen.

A.2. En la Sala de Radiología

Contraste oral neutro : Solución de Manitol al 2,5 % Cantidad: 1800 ml de contraste oral neutro

Administración: Vía oral

Duración: 1 hora, 60, 40, 30, 20,10 y 5 minutos antes de la adquisición del estudio.

Cantidad: 300 ml en cada toma.

Tras la quinta toma, pasa a la sala de TC, se canaliza la vía intravenosa.

Administrar 1 ampolla de Butilbromuro de escopolamina (Buscapina® 20 mg), vía intra-

venosa. Administrar la última toma de contraste oral (300 ml).

A.2.1. Adquisición de estudio:

Adquisición helicoidal desde la porción subglótica de la tráquea hasta la sínfisis del pubis, (Thickness $0,5 \cdot 64$), imágenes con grosor e intervalo de reconstrucción de 3 mm, a 120 kV con 220 mAs, así como con la aplicación de baja dosis de exposición a la radiación.

A.2.2. Contraste intravenoso:

Contraste iodado de baja osmolaridad, administrado por bomba inyectora. Flujo de inyección de 4 ml/s a través de un catéter 18 G por una vena antecubital. La administración se realizó en dos tiempos (programar en la bomba inyectora), en un primer tiempo:

100 ml contraste +20 ml suero salino

tiempo de espera de 55 segundos

30 ml contraste+20 ml suero salino

Adquisición de imagen automática con inicio tras medida del coeficiente de atenuación, la región de interés (ROI) deberá localizarse a nivel de la unión de la aorta torácica y abdominal, y se activará al llegar a una densidad de 100 UH.

A.3. Protocolo administración contraste intravenoso - Bomba de inyección

	Caudal ml/s	Volumen ml
Contraste iv	4,0	100
Suero salino	4,0	20
Pausa 00:55		
Contraste iv	3,0	40
Suero salino	3,0	30

A.4. Protocolo de adquisición de imagen

No.	Start	Start time	Wait	Start Pos.	End Pos.	Scan Mode
1	P	***	***			DualScano
2	A	***	***			DualScano
3	P	***	0.0			S&V
4	P	***	100.0	***	***	SureStart
5	A		0,0			Helical

Anexo B

Consentimiento informado

Documento de Consentimiento Informado “CIRUGÍA DE LA PATOLOGÍA ANEXIAL SOSPECHOSA DE MALIGNIDAD”

Este consentimiento se formula de acuerdo con lo que establece la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica.

Objetivo del procedimiento

La extirpación de una tumoración anexial sospechosa de malignidad puede realizarse mediante la exéresis del ovario y trompa implicado. Estos procesos pueden afectar a uno o ambos anejos.

Descripción del procedimiento

• **Tipo de procedimiento:** La patología tumoral sospechosa de malignidad dará lugar a cirugía conservadora o a la extirpación total de los anejos afectados de forma uni o bilateral. Se recomienda un estudio anatomopatológico intraoperatorio de la pieza quirúrgica para confirmar la sospecha diagnóstica de malignidad.

Según los hallazgos intraoperatorios encontrados se decidirá el tipo de intervención que podrá ser:

- a. Cirugía citorreductora.
- b. Tomas de tejido para realización de estudio anatomopatológico (biopsias).
- c. Extirpación del aparato genital (parcial o completa) y/o cadenas ganglionares pélvicas y/o paraaórticas y/u otras estructuras abdominales (epiplón, apéndice, peritoneo, etc.).
- d. Cirugía ampliada al aparato digestivo y/o urinario.

• **Vía de abordaje quirúrgico:** Puede realizarse por vía laparotómica o laparoscópica. En caso de abordaje laparoscópico puede ser necesario realizar posteriormente una laparotomía para completar el diagnóstico y/o tratamiento.

Ambas técnicas quirúrgicas precisan anestesia. El Servicio de Anestesia valorará su caso y le informará del tipo de anestesia más adecuado para usted.

En mi caso el tipo de cirugía quirúrgica que se efectuará será:.....

Consecuencias de la cirugía

Las más importantes derivan de la extirpación del aparato genital. La histerectomía supone la no posibilidad de tener hijos así como la ausencia de menstruaciones en mujeres jóvenes. La extirpación de ambos ovarios y trompas dará lugar a esterilidad y pérdida de menstruación.

Riesgos generales

Las complicaciones pueden aparecer en el mismo acto quirúrgico, en el periodo inmediato o a medio o largo plazo.

• Complicaciones de la intervención:

- a. Infecciones con posible evolución febril (urinarias, de cicatriz quirúrgica, pulmonares, pélvicas, etc.).
- b. Hemorragias que precisen reintervención quirúrgica y/o transfusión sanguínea (intra o postoperatoria).

- c. Lesiones vesicales, ureterales y/o uretrales.
- d. Lesiones intestinales.
- e. Fístulas.
- f. Lesiones vasculares y/o neurológicas.
- g. Linfocele y/o linfedema en caso de extirpación de ganglios linfáticos.
- h. Tromboembolismo venoso profundo o pulmonar.

• **Complicaciones a largo plazo:** prolapsos (descenso) de órganos pélvicos, así como hernias abdominales.

Riesgos personalizados (explicar los riesgos según las características de la paciente):

.....

Toda intervención quirúrgica, tanto por la propia técnica, como por la situación vital de cada paciente (obesidad, edad avanzada, hipertensión, diabetes, anemia, etc.) lleva implícita una serie de posibles complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, así como un mínimo porcentaje de mortalidad.

Anatomía Patológica

La pieza o piezas extirpadas durante la intervención serán remitidas para estudio anatomopatológico intra y/o postoperatorio para obtener el diagnóstico definitivo.

En función de dichos resultados podría continuar la cirugía o indicarse de nuevo una segunda cirugía diferida.

Autorizo que el excedente de material biológico utilizado para pruebas diagnósticas y la información clínica asociada se pueda utilizar para investigación.

También autorizo a que se hagan fotos o vídeos para documentar el caso o con fines docentes de difusión del conocimiento científico, siempre que sea preservada mi identidad de forma confidencial.

Alternativas

Si en el momento del acto quirúrgico surgiera algún imprevisto, el equipo médico podrá modificar la técnica quirúrgica programada.

Datos clínicos

Durante el proceso de la patología el personal sanitario puede recoger datos de carácter anónimo con una finalidad estadística, investigadora y docente. En ningún caso, esos datos podrán ser relacionados con usted

Apellidos y nombre de la paciente.....

.....

DNI de la paciente.....

Apellidos y nombre del representante legal de la paciente*

.....

DNI del representante legal de la paciente*

CONSENTIMIENTO INFORMADO "CIRUGÍA DE LA PATOLOGÍA ANEXIAL SOSPECHOSA DE MALIGNIDAD"

NOMBRE PACIENTE _____

No Historia: _____

ETIQUETA PACIENTE

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el personal facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

He comprendido que durante el proceso clínico se podrán recabar datos de tipo anónimo con finalidad docente e investigadora.

Me han informado y he entendido plenamente los riesgos posibles. Si surge alguna complicación, doy mi consentimiento para que se haga lo que sea necesario y convenga.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento quirúrgico propuesto.

He recibido una copia de este documento.

En..... a de de 20.....

Nombre paciente	Nombre facultativa/o que informa
DNI:	Nº Colegiado/a:
Firma paciente	Firma facultativa/o
Fecha:	Fecha:

REVOCACIÓN	
Dña .:....., con DNI/Pasaporte nº:.....	
D/Dña.:....., con DNI/Pasaporte nº:.....	
como Representante y/o Tutor/a de la paciente	
REVOCO el consentimiento prestado en fecha de de 20....., y no deseo proseguir el procedimiento propuesto, que doy con esta fecha finalizado.	
Firma paciente/representante y/o tutor/a	Firma facultativo/a que informa Colegiado/a :.....

Anexo C

Libro de recogida de datos

Filiación y definición del proceso actual

Please complete the survey below.

Thank you!

Record ID	1
ID participante	_____
Fecha de nacimiento	_____
Tumor	<input type="radio"/> Primario <input type="radio"/> Recidiva
Estadio FIGO ACTUAL si ginecológico	<input type="radio"/> IA <input type="radio"/> IB <input type="radio"/> IC <input type="radio"/> IIA <input type="radio"/> IIB <input type="radio"/> IIC <input type="radio"/> IIIA <input type="radio"/> IIIB <input type="radio"/> IIIC <input type="radio"/> IV <input type="radio"/> Desconocido
Fecha operación inicial y año	_____
Indice Comorbilidad Charlson	<input type="checkbox"/> Infarto miocardio <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardiaca <input type="checkbox"/> Arteriopatía periférica <input type="checkbox"/> Enfermedad cerebrovascular <input type="checkbox"/> Demencia <input type="checkbox"/> EPOC <input type="checkbox"/> Enfermedad tejido conectivo <input type="checkbox"/> Úlcera péptica <input type="checkbox"/> Hepatopatía leve <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Hemiplejia <input type="checkbox"/> Nefropatía moderada-severa <input type="checkbox"/> Diabetes con daño visceral <input type="checkbox"/> Cualquier tumor en 5 años antes <input type="checkbox"/> Linfoma <input type="checkbox"/> Leucemia <input type="checkbox"/> Hepatopatía moderada-severa <input type="checkbox"/> Metástasis viscerales sólidas <input type="checkbox"/> SIDA
Total puntos índice comorbilidad Charlson	_____

Fecha de diagnóstico actual

Escala de fragilidad (clasificación ECOG)

- Asintomático. Totalmente activo
 Restricción actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario
 Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz de trabajar. Levantado más del 50% del tiempo despierto
 Capaz de algún autocuidado. Vida cama sillón más del 50% del tiempo despierto
 Incapacidad total. Silla-cama el 100% del tiempo despierto
 Muerto

TAC realizado

- No
 Si

RMN realizada

- No
 Si

PET realizado

- No
 Si

ICP del TAC categorizado

- 1-10 11-20 más de 20

Otros hallazgos en TAC o estudio preoperatorio

- Ascitis
 Obstrucción biliar
 Obstrucción ureteral
 Derrame pleural
 Suboclusión intestinal

Estimación ICP laparoscópico

- 1-10 11-20 más de 20

Criterios de irresecabilidad TAC y LAP

- Ninguno
 Metástasis pulmonares
 Metástasis hepáticas igual o mayor 3 segmentos
 Afectación pedículo hepático
 Progresión después quimioterapia neoadyuvante
 Afectación difusa de la serosa del intestino delgado

Marcador tumoral CEA

Marcador tumoral CA199

Marcador tumoral CA125

Marcador tumoral CA153

Marcador tumoral HE4

Enfermedad actual. Tratamiento

Please complete the survey below.

Thank you!

Tratamiento neoadyuvante

- No
 Si

Fecha cirugía

Duración cirugía (minutos)

Estimación intraoperatoria ICP total

	0	1	2	3
Zona 0	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zona 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zona 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zona 3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zona 4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zona 5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zona 6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zona 7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zona 8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zona 9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zona 10	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zona 11	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zona 12	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ICP intraoperatorio categorizado

- 1-10
 11-20
 más de 20

Peritonectomía

- No
 Completa
 Parcial

Acceso o apertura de cavidad pleural

- No
 Si

Resecciones viscerales

- No
 Si

Nº de resecciones viscerales

Anastomosis digestivas

- No
 Si

Estomas

- No
 Si

Linfadenectomías regladas

- No
 Si

Citorreducción lograda

- Citorreducción completa (no tumor residual)
 Citorreducción óptima (residuo \leq 1 cm)
 Citorreducción subóptima (residuo $>$ 1 cm)

HIPEC

Please complete the survey below.

Thank you!

HIPEC

- No
- Si

Curso postoperatorio

Estancia en UCI (días)

Reingreso en UCI

- No
 Si

Éxito en UCI

- No
 Si

Estancia total postoperatoria (días)

Complicaciones postoperatorias

- No
 Si

Muerte postoperatorio

- No
 Si

Causa muerte postoperatorio

- Complicaciones médicas
 Complicaciones Qx
 Complicaciones HIPEC

Grado de complicaciones postoperatorias (Clavien-Dindo)

	No complicación	Grado I	Grado II	Grado IIIa	Grado IIIb	Grado IVa	Grado IVb	Grado V
Grado complicación 1	<input type="radio"/>							
Grado complicación 2	<input type="radio"/>							
Grado complicación 3	<input type="radio"/>							
Grado complicación 4	<input type="radio"/>							
Grado complicación 5	<input type="radio"/>							

CCI

Seguimiento

Tratamiento adyuvante

- No
 Si

Fecha último control

Estado último control

- terminal/muerto
 vivo con enfermedad
 vivo sin enfermedad

Aparición recidiva

- No
 Si

Fecha recidiva

Tipo recidiva

- Peritoneal
 Metástasis
 Ambas

Fecha fallecimiento en seguimiento

Causa fallecimiento en seguimiento

- Por el tumor directamente
 Por el tratamiento
 Por otra causa ajena al proceso

Anatomía patológica

Tipo AP tumor

- Seroso
- Adenocarcinoma
- Mucinoso
- Células claras
- Endometroide
- Escamoso
- Indiferenciado
- Otros

Grado histológico

- Desconocido
- Bien diferenciado (I)
- Moderado
- Pobre

Linfadenectomía

- No
- Si

Total N analizados

Total N positivos

Invasión vascular

- No
- Si

Invasión linfática

- No
- Si

Invasión perineural

- No
- Si

Bibliografía

- [Red, 2021] (2021). REDECAN. RED ESPAÑOLA DE REGISTROS DE CÁNCER. <https://redecn.org/es/proyectos/3/estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana-2021>. Accessed: 2024-03-30.
- [Web, 2023] (2023). Seer*explorer: An interactive website for seer cancer statistics [internet]. surveillance research program, national cancer institute, 2023. <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/overview.html>. Accessed: 2024-03-30.
- [Can, 2024] (2024). Cancer today. <https://gco.iarc.fr/today/about#references>. Accessed: 2024-03-30.
- [ACOG, 2019] ACOG (2019). Acog committee opinion no. 774: Opportunistic salpingectomy as a strategy for epithelial ovarian cancer prevention. *Obstetrics & Gynecology*, 133:e279–e284.
- [Adams and Leveson, 2012] Adams, S. T. and Leveson, S. H. (2012). Clinical prediction rules. *BMJ*, 344:d8312–d8312.
- [Aghajanian et al., 2012] Aghajanian, C., Blank, S. V., Goff, B. A., Judson, P. L., Teneriello, M. G., Husain, A., Sovak, M. A., Yi, J., and Nycum, L. R. (2012). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 30:2039–2045.
- [Aletti et al., 2011] Aletti, G. D., Eisenhauer, E. L., Santillan, A., Axtell, A., Aletti, G., Holschneider, C., Chi, D. S., Bristow, R. E., and Cliby, W. A. (2011). Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecologic Oncology*, 120:23–28.
- [Allahqoli et al., 2023] Allahqoli, L., Hakimi, S., Laganà, A. S., Momenimovahed, Z., Mazidimoradi, A., Rahmani, A., Fallahi, A., Salehiniya, H., Ghiasvand, M. M., and Alkatout, I. (2023). 18f-fdg pet/mri and 18f-fdg pet/ct for the management of gynecological malignancies: A comprehensive review of the literature. *Journal of Imaging*, 9:223.

- [Amor et al., 2011] Amor, F., Alcázar, J. L., Vaccaro, H., León, M., and Iturra, A. (2011). Gi-rads reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: a prospective multicenter study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 38:450–455.
- [Andersen et al., 2014] Andersen, M. R., Lowe, K. A., and Goff, B. A. (2014). Value of symptom-triggered diagnostic evaluation for ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 123:73–79.
- [Anton et al., 2012] Anton, C., Carvalho, F. M., Oliveira, E. I., ArantesRosaMaciel, G., Baracat, E. C., and Carvalho, J. P. (2012). A comparison of ca125, he4, risk ovarian malignancy algorithm (roma), and risk malignancy index (rmi) for the classification of ovarian masses. *Clinics*, 67:437–441.
- [Armstrong et al., 2006] Armstrong, D. K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H. Q., Baergen, R., Lele, S., Copeland, L. J., Walker, J. L., and Burger, R. A. (2006). Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 354:34–43.
- [Audeh et al., 2010] Audeh, M. W., Carmichael, J., Penson, R. T., Friedlander, M., Powell, B., Bell-McGuinn, K. M., Scott, C., Weitzel, J. N., Oaknin, A., Loman, N., Lu, K., Schmutzler, R. K., Matulonis, U., Wickens, M., and Tutt, A. (2010). Oral poly(adp-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with brca1 or brca2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet (London, England)*, 376:245–51.
- [Bankhead et al., 2005] Bankhead, C. R., Kehoe, S. T., and Austoker, J. (2005). Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112:857–865.
- [Bast et al., 1981] Bast, R. C., Feeney, M., Lazarus, H., Nadler, L. M., Colvin, R. B., and Knapp, R. C. (1981). Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *Journal of Clinical Investigation*, 68:1331–1337.
- [Benedet et al., 2000] Benedet, J., Bender, H., and Jones 3rd, H. (2000). Figo staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 70:209–262.
- [Bentivegna et al., 2015] Bentivegna, E., Fruscio, R., Roussin, S., Ceppi, L., Satoh, T., Kajiyama, H., Uzan, C., Colombo, N., Gouy, S., and Morice, P. (2015). Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: Review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients. *Fertility and Sterility*, 104:1319–1324.
- [Bentivegna et al., 2016] Bentivegna, E., Gouy, S., Maulard, A., Pautier, P., Leary, A., Colombo, N., and Morice, P. (2016). Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Annals of Oncology*, 27:1994–2004.

- [Beral et al., 2008] Beral, V., Doll, R., Hermon, C., Peto, R., Reeves, G., and on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, C. G. (2008). Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *The Lancet*, 371.
- [Beral et al., 2015] Beral, V., Gaitskell, K., Hermon, C., Moser, K., Reeves, G., Peto, R., and on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, C. G. (2015). Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *The Lancet*, 385:1835–1842.
- [Berek et al., 2000] Berek, J. S., Bertelsen, K., du Bois, A., Brady, M. F., Carmichael, J., Eisenhauer, E. A., Gore, M., Grenman, S., Hamilton, T. C., Hansen, S. W., Harper, P. G., Horvath, G., Kaye, S. B., Lück, H. J., Lund, B., McGuire, W. P., Neijt, J. P., Ozols, R. F., Parmar, M. K., Piccart-Gebhart, M. J., van Rijswijk, R., Rosenberg, P., Rustin, G. J., Sessa, C., Thigpen, J. T., Tropé, C., Tuxen, M. K., Vergote, I., Vermorken, J. B., and Willemse, P. H. (2000). [epithelial ovarian cancer (advanced stage): consensus conference (1998)]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, 28:576–83.
- [Berek et al., 2021] Berek, J. S., Renz, M., Kehoe, S., Kumar, L., and Friedlander, M. (2021). Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 155:61–85.
- [Bertelsen et al., 1993] Bertelsen, K., Jakobsen, A., Strøyer, I., Nielsen, K., Sandberg, E., Andersen, J., Ahrons, S., Nyland, M., Pedersen, P., Larsen, G., Rasmussen, P., Kiær, H., Bichel, P., Jacobsen, M., and Hølund, B. (1993). A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: A danish ovarian study group trial (dacova). *Gynecologic Oncology*, 49:30–36.
- [Bolze et al., 2019] Bolze, P.-A., Collinet, P., Golfier, F., and Bourgin, C. (2019). Chirurgie des stades précoces des cancers ovariens. article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d’un cancer épithélial de l’ovaire » élaborée par francogyn, cngof, sfog, gineco-arcagy sous l’égide du cngof et labellisée par l’inca. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 47:168–179.
- [Bray et al., 2018] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., and Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68.
- [Bristow et al., 2002] Bristow, R. E., Tomacruz, R. S., Armstrong, D. K., Trimble, E. L., and Montz, F. J. (2002). Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 20:1248–1259.
- [Buys, 2011] Buys, S. S. (2011). Effect of screening on ovarian cancer mortality. *JAMA*, 305:2295.

- [Cannistra, 2004] Cannistra, S. A. (2004). Cancer of the ovary. *New England Journal of Medicine*, 351:2519–2529.
- [Chang et al., 2013] Chang, S.-J., Hodeib, M., Chang, J., and Bristow, R. E. (2013). Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 130:493–498.
- [Chen et al., 2005] Chen, Z., Fadiel, A., Naftolin, F., Eichenbaum, K., and Xia, Y. (2005). Circulation dna: Biological implications for cancer metastasis and immunology. *Medical Hypotheses*, 65:956–961.
- [Choi et al., 2007] Choi, J.-H., Wong, A. S. T., Huang, H.-F., and Leung, P. C. K. (2007). Gonadotropins and ovarian cancer. *Endocrine Reviews*, 28:440–461.
- [Climent et al., 2021] Climent, M. T., Serra, A., Gilabert-Estellés, J., Gilabert-Aguilar, J., and Lluca, A. (2021). Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in gynecologic malignancies. *Journal of Clinical Medicine*, 10:2553.
- [Coburn et al., 2017] Coburn, S., Bray, F., Sherman, M., and Trabert, B. (2017). International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. *International Journal of Cancer*, 140.
- [Coleman et al., 2017a] Coleman, R. L., Brady, M. F., Herzog, T. J., Sabbatini, P., Armstrong, D. K., Walker, J. L., Kim, B.-G., Fujiwara, K., Tewari, K. S., O’Malley, D. M., Davidson, S. A., Rubin, S. C., DiSilvestro, P., Basen-Engquist, K., Huang, H., Chan, J. K., Spirtos, N. M., Ashfaq, R., and Mannel, R. S. (2017a). Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (nrg oncology/gynecologic oncology group study gog-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18:779–791.
- [Coleman et al., 2017b] Coleman, R. L., Oza, A. M., Lorusso, D., Aghajanian, C., Oaknin, A., Dean, A., Colombo, N., Weberpals, J. I., Clamp, A., Scambia, G., Leary, A., Holloway, R. W., Gancedo, M. A., Fong, P. C., Goh, J. C., O’Malley, D. M., Armstrong, D. K., Garcia-Donas, J., Swisher, E. M., Floquet, A., Konecny, G. E., McNeish, I. A., Scott, C. L., Cameron, T., Maloney, L., Isaacson, J., Goble, S., Grace, C., Harding, T. C., Raponi, M., Sun, J., Lin, K. K., Giordano, H., Ledermann, J. A., Buck, M., Dean, A., Friedlander, M. L., Harnett, P., Kichenadasse, G., Denys, H., Dirix, L., Vergote, I., Elit, L., Ghatage, P., Plante, M., Provencher, D., Welch, S., Gladieff, L., Joly, F., Lortholary, A., Lotz, J., Medioni, J., Tredan, O., You, B., El-Balat, A., Hänle, C., Krabisch, P., Neunhöffer, T., Pölcher, M., Wimberger, P., Amit, A., Kovel, S., Levi, M., Safra, T., Shapira-Frommer, R., Stemmer, S., Bologna, A., Pignata, S., Sabbatini, R. F., Tamberi, S., Zamagni, C., O’Donnell, A., Herraes, A. C., Guerra, E. M., Palacio, I., Romero, I., Sanchez, A., Banerjee, S. N., Drew, Y., Gabra, H. G., Jackson, D., Ledermann, J. A., Parkinson, C., Powell, M., Birrer, M. J., Buss, M. K., Chambers, S. K., Chen, L. M., Ma, L., Morgan, M. A., Morris, R. T., Mutch, D. G., Slomovitz, B. M., Vanderkwaak, T., and Vulfovich, M. (2017b). Rucaparib maintenance treatment for recurrent

ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ariel3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 390:1949–1961.

[Coleridge et al., 2021] Coleridge, S. L., Bryant, A., Kehoe, S., and Morrison, J. (2021). Neo-adjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021.

[Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2012] Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (2012). Ovarian cancer and body size: Individual participant meta-analysis including 25 157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Medicine*, 9:e1001200.

[Colombo et al., 2019] Colombo, N., Sessa, C., Bois, A. D., Ledermann, J., McCluggage, W. G., McNeish, I., Morice, P., Pignata, S., Ray-Coquard, I., Vergote, I., Baert, T., Belaroussi, I., Dashora, A., Olbrecht, S., Planchamp, F., and Querleu, D. (2019). Esmo–esgo consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 29:728–760.

[Dai et al., 2019] Dai, G., Liang, K., Xiao, Z., Yang, Q., and Yang, S. (2019). A meta-analysis on the diagnostic value of diffusion-weighted imaging on ovarian cancer. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 24:2333–2340.

[Dann et al., 2012] Dann, R. B., DeLoia, J. A., Timms, K. M., Zorn, K. K., Potter, J., Flake, D. D., Lanchbury, J. S., and Krivak, T. C. (2012). Brca1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 125:677–82.

[Delgado-Barriga et al., 2022] Delgado-Barriga, K., Medina, C., Gomez-Quiles, L., Marco-Domenech, S. F., Escrig, J., and Lluca, A. (2022). Ct enterography for preoperative evaluation of peritoneal carcinomatosis index in advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 11:476.

[DiSilvestro et al., 2023] DiSilvestro, P., Banerjee, S., Colombo, N., Scambia, G., Kim, B.-G., Oaknin, A., Friedlander, M., Lisyanskaya, A., Floquet, A., Leary, A., Sonke, G. S., Gourley, C., Oza, A., González-Martín, A., Aghajanian, C., Bradley, W., Mathews, C., Liu, J., McNamara, J., Lowe, E. S., Ah-See, M.-L., and Moore, K. N. (2023). Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a brca mutation: The solo1/gog 3004 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 41:609–617.

[Dizon et al., 2006] Dizon, D. S., Weitzen, S., Rojan, A., Schwartz, J., Miller, J., DiSilvestro, P., Gordinier, M. E., Moore, R., Tejada-Berges, T., Pires, L., Legare, R., and Granai, C. O. (2006). Two for good measure: Six versus eight cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment for epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 100:417–421.

- [Dochez et al., 2019] Dochez, V., Caillon, H., Vaucel, E., Dimet, J., Winer, N., and Ducarme, G. (2019). Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: Ca125, he4, rmi and roma, a review. *Journal of Ovarian Research*, 12:28.
- [Domingo del Pozo et al., 2022] Domingo del Pozo, S., Lago Leal, V., Coronado Martín, P. J., and Tejerizo García, (2022). Guía de asistencia práctica. cáncer de ovario 2022. *Progresos en Obstetricia y Ginecología*, 65:90–131.
- [Drapkin et al., 2005] Drapkin, R., von Horsten, H. H., Lin, Y., Mok, S. C., Crum, C. P., Welch, W. R., and Hecht, J. L. (2005). Human epididymis protein 4 (he4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Research*, 65:2162–2169.
- [Eisenkop et al., 2003] Eisenkop, S. M., Spirtos, N. M., Friedman, R. L., Lin, W.-C. M., Pisani, A. L., and Peticucci, S. (2003). Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecologic Oncology*, 90:390–396.
- [Elattar et al., 2011] Elattar, A., Bryant, A., Winter-Roach, B. A., Hatem, M., and Naik, R. (2011). Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016.
- [Eltabbakh et al., 1997] Eltabbakh, G. H., Belinson, J. L., Kennedy, A. W., Gupta, M., Webster, K., and Blumenson, L. E. (1997). Serum ca-125 measurements ≥ 65 u/ml. clinical value. *The Journal of reproductive medicine*, 42:617–24.
- [Fagotti et al., 2006] Fagotti, A., Ferrandina, G., Fanfani, F., Ercoli, A., Lorusso, D., Rossi, M., and Scambia, G. (2006). A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: A pilot study. *Annals of Surgical Oncology*, 13:1156–1161.
- [Fagotti et al., 2016] Fagotti, A., Ferrandina, G., Vizzielli, G., Fanfani, F., Gallotta, V., Chiantera, V., Costantini, B., Margariti, P. A., Alletti, S. G., Cosentino, F., Tortorella, L., and Scambia, G. (2016). Phase iii randomised clinical trial comparing primary surgery versus neo-adjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (scorpion trial): Final analysis of peri-operative outcome. *European Journal of Cancer*, 59:22–33.
- [Fathalla, 1971] Fathalla, M. (1971). Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *The Lancet*, 298:163.
- [Figg and Reid, 2013] Figg, W. D. and Reid, J. (2013). Monitor tumor burden with circulating tumor dna. *Cancer Biology & Therapy*, 14:697–698.
- [Filis et al., 2022] Filis, P., Mauri, D., Markozannes, G., Tolia, M., Filis, N., and Tsilidis, K. (2022). Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (hipec) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open*, 7:100586.

- [Fong et al., 2009] Fong, P. C., Boss, D. S., Yap, T. A., Tutt, A., Wu, P., Mergui-Roelvink, M., Mortimer, P., Swaisland, H., Lau, A., O'Connor, M. J., Ashworth, A., Carmichael, J., Kaye, S. B., Schellens, J. H., and de Bono, J. S. (2009). Inhibition of poly(adp-ribose) polymerase in tumors from μ brca1/ μ mutation carriers. *New England Journal of Medicine*, 361:123–134.
- [Fong et al., 2010] Fong, P. C., Yap, T. A., Boss, D. S., Carden, C. P., Mergui-Roelvink, M., Gourley, C., Greve, J. D., Lubinski, J., Shanley, S., Messiou, C., A'Hern, R., Tutt, A., Ashworth, A., Stone, J., Carmichael, J., Schellens, J. H., de Bono, J. S., and Kaye, S. B. (2010). Poly(adp)-ribose polymerase inhibition: Frequent durable responses in μ brca1/ μ carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *Journal of Clinical Oncology*, 28:2512–2519.
- [Ford et al., 2020] Ford, C. E., Werner, B., Hacker, N. F., and Warton, K. (2020). The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment. *British Journal of Cancer*, 123:9–16.
- [Fruscio et al., 2013] Fruscio, R., Corso, S., Ceppi, L., Garavaglia, D., Garbi, A., Floriani, I., Franchi, D., Cantù, M. G., Bonazz, C. M., Milani, R., Mangioni, C., and Colombo, N. (2013). Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24:138–144.
- [Furneaux et al., 1990] Furneaux, H. M., Rosenblum, M. K., Dalmau, J., Wong, E., Woodruff, P., Graus, F., and Posner, J. B. (1990). Selective expression of purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *New England Journal of Medicine*, 322:1844–1851.
- [Garcia Prado et al., 2019] Garcia Prado, J., González Hernando, C., Varillas Delgado, D., Saiz Martínez, R., Bhosale, P., Blazquez Sanchez, J., and Chiva, L. (2019). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in peritoneal carcinomatosis from suspected ovarian cancer: Diagnostic performance in correlation with surgical findings. *European Journal of Radiology*, 121:108696.
- [Garofalo et al., 2006] Garofalo, A., Valle, M., Garcia, J., and Sugarbaker, P. (2006). Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 32:682–685.
- [Gelmon et al., 2011] Gelmon, K. A., Tischkowitz, M., Mackay, H., Swenerton, K., Robidoux, A., Tonkin, K., Hirte, H., Huntsman, D., Clemons, M., Gilks, B., Yerushalmi, R., Macpherson, E., Carmichael, J., and Oza, A. (2011). Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *The Lancet Oncology*, 12:852–861.
- [Goff, 2004] Goff, B. A. (2004). Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA*, 291:2705.

- [Goff et al., 2007] Goff, B. A., Mandel, L. S., Drescher, C. W., Urban, N., Gough, S., Schurman, K. M., Patras, J., Mahony, B. S., and Andersen, M. R. (2007). Development of an ovarian cancer symptom index. *Cancer*, 109:221–227.
- [González-Martín et al., 2019] González-Martín, A., Pothuri, B., Vergote, I., Christensen, R. D., Graybill, W., Mirza, M. R., McCormick, C., Lorusso, D., Hoskins, P., Freyer, G., Baumann, K., Jardon, K., Redondo, A., Moore, R. G., Vulsteke, C., O’Cearbhaill, R. E., Lund, B., Backes, F., Barretina-Ginesta, P., Haggerty, A. F., Rubio-Pérez, M. J., Shahin, M. S., Mangili, G., Bradley, W. H., Bruchim, I., Sun, K., Malinowska, I. A., Li, Y., Gupta, D., and Monk, B. J. (2019). Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 381:2391–2402.
- [González-Moreno et al., 2009] González-Moreno, S., González-Bayón, L., Ortega-Pérez, G., and González-Hernando, C. (2009). Imaging of peritoneal carcinomatosis. *The Cancer Journal*, 15:184–189.
- [Grossman et al., 2018] Grossman, D. C., Curry, S. J., Owens, D. K., Barry, M. J., Davidson, K. W., Doubeni, C. A., Epling, J. W., Kemper, A. R., Krist, A. H., Kurth, A. E., Landefeld, C. S., Mangione, C. M., Phipps, M. G., Silverstein, M., Simon, M. A., and Tseng, C.-W. (2018). Screening for ovarian cancer. *JAMA*, 319:588.
- [Guevara et al., 2019] Guevara, M., Molinuevo, A., Marcos-Gragera, R., Chirlaque, M. D., Sabater, C., Chico, M., Sánchez, J., Perucha, J., Sánchez-Contador, C., Galceran, J., Ardanaz, E., Larrañaga, N., and de Registros de Cáncer (REDECAN). 2019., R. E. (2019). Supervivencia de cáncer en España 2002-2013.
- [Harris et al., 2019] Harris, P. A., Taylor, R., Minor, B. L., Elliott, V., Fernandez, M., O’Neal, L., McLeod, L., Delacqua, G., Delacqua, F., Kirby, J., and Duda, S. N. (2019). The redcap consortium: Building an international community of software platform partners. *Journal of Biomedical Informatics*, 95:103208.
- [Harris et al., 2009] Harris, P. A., Taylor, R., Thielke, R., Payne, J., Gonzalez, N., and Conde, J. G. (2009). Research electronic data capture (redcap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*, 42(2):377–381.
- [Harter et al., 2019] Harter, P., Sehouli, J., Lorusso, D., Reuss, A., Vergote, I., Marth, C., Kim, J.-W., Raspagliesi, F., Lampe, B., Aletti, G., Meier, W., Cibula, D., Mustea, A., Mahner, S., Runnebaum, I. B., Schmalfeldt, B., Burges, A., Kimmig, R., Scambia, G., Greggi, S., Hilpert, F., Hasenburg, A., Hillemanns, P., Giorda, G., von Leffern, I., Schade-Brittinger, C., Wagner, U., and du Bois, A. (2019). A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *New England Journal of Medicine*, 380:822–832.
- [Hernandez-Ávila et al., 2000] Hernandez-Ávila, M., Garrido, F., and Salazar-Martínez, E. (2000). Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud Publica de Mexico*, 42:438–446.

- [Hidalgo et al., 2019] Hidalgo, J., Ros, F., Aubá, M., Errasti, T., Olartecoechea, B., Ruiz-Zambrana, A., and Alcázar, J. (2019). Prospective external validation of iota three-step strategy for characterizing and classifying adnexal masses and retrospective assessment of alternative two-step strategy using simple-rules risk. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 53:693–700.
- [Holguin et al., 1986] Holguin, T., Padilla, R., and Ampuero, F. (1986). Ovarian adenocarcinoma presenting with the sign of Leser-Trélat. *Gynecologic Oncology*, 25:128–132.
- [Huchon et al., 2019] Huchon, C., Lavoué, V., and Darai, E. (2019). Prise en charge initiale des tumeurs épithéliales de l’ovaire. méthodes et organisation. article rédigé sur la base des recommandations françaises communes du cngof, francogyn, sfog, gineco-arcagy et labellisées inca. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 47:95–99.
- [Ilangovan et al., 2012] Ilangovan, R., Burling, D., George, A., Gupta, A., Marshall, M., and Taylor, S. A. (2012). Ct enterography: review of technique and practical tips. *The British Journal of Radiology*, 85:876–886.
- [Irvin et al., 2020] Irvin, S., Clarke, M. A., Trabert, B., and Wentzensen, N. (2020). Systematic review and meta-analysis of studies assessing the relationship between statin use and risk of ovarian cancer. *Cancer causes & control : CCC*, 31:869–879.
- [Jaaback et al., 2016] Jaaback, K., Johnson, N., and Lawrie, T. A. (2016). Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016.
- [JACOBS et al., 1990] JACOBS, I., ORAM, D., FAIRBANKS, J., TURNER, J., FROST, C., and GRUDZINSKAS, J. G. (1990). A risk of malignancy index incorporating ca 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 97:922–929.
- [Jacobs et al., 2016] Jacobs, I. J., Menon, U., Ryan, A., Gentry-Maharaj, A., Burnell, M., Kalsi, J. K., Amso, N. N., Apostolidou, S., Benjamin, E., Cruickshank, D., Crump, D. N., Davies, S. K., Dawnay, A., Dobbs, S., Fletcher, G., Ford, J., Godfrey, K., Gunu, R., Habib, M., Hallett, R., Herod, J., Jenkins, H., Karpinskyj, C., Leeson, S., Lewis, S. J., Liston, W. R., Lopes, A., Mould, T., Murdoch, J., Oram, D., Rabideau, D. J., Reynolds, K., Scott, I., Seif, M. W., Sharma, A., Singh, N., Taylor, J., Warburton, F., Widschwendter, M., Williamson, K., Woolas, R., Fallowfield, L., McGuire, A. J., Campbell, S., Parmar, M., and Skates, S. J. (2016). Ovarian cancer screening and mortality in the uk collaborative trial of ovarian cancer screening (ukctocs): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 387:945–956.
- [Jacquet and Sugarbaker, 1996a] Jacquet, P. and Sugarbaker, P. H. (1996a). *Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis*, pages 359–374.

- [Jacquet and Sugarbaker, 1996b] Jacquet, P. and Sugarbaker, P. H. (1996b). *Peritoneal-plasma barrier*, pages 53–63.
- [Justice, 1999] Justice, A. C. (1999). Assessing the generalizability of prognostic information. *Annals of Internal Medicine*, 130:515.
- [Katabuchi and Okamura, 2003] Katabuchi, H. and Okamura, H. (2003). Cell biology of human ovarian surface epithelial cells and ovarian carcinogenesis. *Medical Electron Microscopy*, 36:74–86.
- [Kaye et al., 2012] Kaye, S. B., Lubinski, J., Matulonis, U., Ang, J. E., Gourley, C., Karlan, B. Y., Amnon, A., Bell-McGuinn, K. M., Chen, L.-M., Friedlander, M., Safra, T., Vergote, I., Wickens, M., Lowe, E. S., Carmichael, J., and Kaufman, B. (2012). Phase ii, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (adp-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with brca1 or brca2 mutations and recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30:372–379.
- [Kehoe et al., 2015] Kehoe, S., Hook, J., Nankivell, M., Jayson, G. C., Kitchener, H., Lopes, T., Luesley, D., Perren, T., Bannoo, S., Mascarenhas, M., Dobbs, S., Essapen, S., Twigg, J., Herod, J., McCluggage, G., Parmar, M., and Swart, A.-M. (2015). Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (chorus): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*, 386:249–257.
- [Kim et al., 2022] Kim, S. I., Kim, J. H., Lee, S., Cho, H., van Driel, W. J., Sonke, G. S., Bristow, R. E., Park, S.-Y., Fotopoulou, C., and Lim, M. C. (2022). Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for epithelial ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 167:547–556.
- [Kurman and Shih, 2010] Kurman, R. J. and Shih, I.-M. (2010). The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: A proposed unifying theory. *American Journal of Surgical Pathology*, 34:433–443.
- [Kurman and Shih, 2016] Kurman, R. J. and Shih, I.-M. (2016). The dualistic model of ovarian carcinogenesis. *The American Journal of Pathology*, 186:733–747.
- [Kurniali et al., 2023] Kurniali, P. C., Storandt, M. H., and Jin, Z. (2023). Utilization of circulating tumor cells in the management of solid tumors. *Journal of Personalized Medicine*, 13:694.
- [Kurnit et al., 2021] Kurnit, K. C., Fleming, G. F., and Lengyel, E. (2021). Updates and new options in advanced epithelial ovarian cancer treatment. *Obstetrics & Gynecology*, 137:108–121.
- [Lampe et al., 2015] Lampe, B., Kroll, N., Piso, P., Forner, D. M., and Mallmann, P. (2015). Prognostic significance of sugarbaker’s peritoneal cancer index for the operability of ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 25:135–144.

- [Ledermann et al., 2014] Ledermann, J., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C. L., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T., Matei, D., Fielding, A., Spencer, S., Dougherty, B., Orr, M., Hodgson, D., Barrett, J. C., and Matulonis, U. (2014). Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by brca status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 15:852–861.
- [Lippman and Osborne, 2013] Lippman, M. and Osborne, C. K. (2013). Circulating tumor dna — ready for prime time? *New England Journal of Medicine*, 368:1249–1250.
- [Llueca et al., 2024] Llueca, A., Canete-Mota, S., Jaureguí, A., Barneo, M., Ibañez, M. V., Neef, A., Ochoa, E., Tomas-Perez, S., Mari-Alexandre, J., Gilabert-Estelles, J., Serra, A., Climent, M. T., Bellido, C., Ruiz, N., Segarra-Vidal, B., and Llueca, M. (2024). The impact of liquid biopsy in advanced ovarian cancer care. *Diagnostics*, 14:1868.
- [Llueca et al., 2021] Llueca, A., Climent, M. T., Escrig, J., Carrasco, P., Serra, A., Gomez-Quiles, L., Játiva, R., Cebrian, G., Bosso, V., Villarin, A., Maiocchi, K., Delgado-Barriga, K., Rodrigo-Aliaga, M., Ruiz, N., Herrero, C., Frances, A., Beato, I., Ferrer, C., Aracil, J. P., Boldo, E., Boldo, A., and Adell, R. (2021). Validation of three predictive models for suboptimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Scientific Reports*, 11:8111.
- [Llueca et al., 2023a] Llueca, A., Ibañez, M. V., Cascales, P., Gil-Moreno, A., Bebia, V., Ponce, J., Fernandez, S., Arjona-Sanchez, A., Muruzabal, J. C., Veiga, N., Diaz-Feijoo, B., Celada, C., Gilabert-Estelles, J., Aghababayan, C., Lacueva, J., Calero, A., Segura, J. J., Maiocchi, K., Llorca, S., Villarin, A., Climent, M. T., Delgado, K., Serra, A., Gomez-Quiles, L., and Llueca, M. (2023a). Neoadjuvant chemotherapy plus interval cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (nihilpec) in the treatment of advanced ovarian cancer: A multicentric propensity score study.
- [Llueca et al., 2020] Llueca, A., Serra, A., Climent, M., Segarra, B., Maazouzi, Y., Soriano, M., Escrig, J., Gomez-Quiles, L., Escrig, J., Serra, A., Maiocchi, K., Villarin, A., Rodrigo-Aliaga, M., Martinez, S., Herrero, C., Ruiz, N., Izquierdo, E., Bosso, V., Maazouzi, Y., Segarra, B., Beltran, M., and Llueca, A. (2020). Outcome quality standards in advanced ovarian cancer surgery. *World Journal of Surgical Oncology*, 18.
- [Llueca et al., 2019] Llueca, A., Serra, A., Delgado, K., Maiocchi, K., Jativa, R., Gomez, L., and Escrig, J. (2019). A radiologic-laparoscopic model to predict suboptimal (or complete and optimal) debulking surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *International Journal of Women's Health*, Volume 11:333–342.
- [Llueca et al., 2018] Llueca, A., Serra, A., Rivadulla, I., Gomez, L., Escrig, J., Játiva-Porcar, R., Moreno-Clarí, E., Montañés-Pauls, B., Bellver, M., Maiocchi, K., Medina-Medina, C., Delgado-Barriga, K., Rodrigo-Aliaga, M., Ruiz, N., Herrero, C., Maazouzi, Y., Piquer, D., Segarra, B., and Moral, R. D. (2018). Prediction of suboptimal cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer based on preoperative and intraoperative determination of the peritoneal carcinomatosis index. *World Journal of Surgical Oncology*, 16.

- [Llueca et al., 2015] Llueca, J. A., Herraiz, J. L., Catala, C., Serra, A., Rivadulla, I., Escrig, J., and Group, M. W. (2015). Effectiveness and safety of cytoreduction surgery in advanced ovarian cancer: Initial experience at a university general hospital. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*, 4:251–257.
- [Llueca et al., 2023b] Llueca, M., Ibañez, M. V., Climent, M. T., Serra, A., and Llueca, A. (2023b). Effectiveness of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy associated with cytoreductive surgery in the treatment of advanced ovarian cancer: Systematic review and meta-analysis. *Journal of personalized medicine*, 13.
- [Llueca Abella et al., 2014] Llueca Abella, J. A., Martinez-Ramos, D., Escrig-Sos, J., Torrella-Ramos, A., Herraiz Roda, J. L., Serra Rubert, A., Queralt-Martín, R., Salvador-Sanchis, J. L., and Calpe Gomez, E. (2014). Current status of ovarian cancer in the spanish province of castellon. prognostic factors in observed and relative survival. a population cancer-registry-based study between 2004 and 2008. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 57:405–412.
- [Lopez-Lopez et al., 2016] Lopez-Lopez, V., Cascales-Campos, P., Gil, J., Frutos, L., Andrade, R., Fuster-Quinonero, M., Feliciangeli, E., Gil, E., and Parrilla, P. (2016). Use of 18 f-fdg pet/ct in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and hipec. a pending issue. *European Journal of Radiology*, 85:1824–1828.
- [Malpica, 2008] Malpica, A. (2008). Grading of ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*, PAP.
- [McGinn et al., 2000] McGinn, T. G., Guyatt, G. H., Wyer, P. C., Naylor, C. D., Stiell, I. G., Richardson, W. S., and for the Evidence-Based Medicine Working Group (2000). Users' guides to the medical literature xxii: How to use articles about clinical decision rules. *JAMA*, 284:79.
- [McGuire et al., 1996] McGuire, W. P., Hoskins, W. J., Brady, M. F., Kucera, P. R., Partridge, E. E., Look, K. Y., Clarke-Pearson, D. L., and Davidson, M. (1996). Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase iii randomized trial in patients with suboptimal stage iii/iv ovarian cancer (from the gynecologic oncology group). *Seminars in oncology*, 23:40–7.
- [Medina et al., 2018] Medina, C. M., Morales, J. G., Roselló-Sastre, E., Barriga, K. D., Sos, J. E., Roda, J. L. H., and Abellá, J. A. L. (2018). Protocolo para la valoración anatomopatológica de las piezas de cirugía de carcinomatosis peritoneal de origen ovárico, tubárico y peritoneal. *Revista Española de Patología*, 51:216–223.
- [Melamed et al., 2017] Melamed, A., Keating, N. L., Clemmer, J. T., Bregar, A. J., Wright, J. D., Boruta, D. M., Schorge, J. O., del Carmen, M. G., and Rauh-Hain, J. A. (2017). Laparoscopic staging for apparent stage i epithelial ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216:50.e1–50.e12.

- [Meyer and Rustin, 2000] Meyer, T. and Rustin, G. (2000). Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *British Journal of Cancer*, 82:1535–1538.
- [Mohammadian-Hafshejani et al., 2020] Mohammadian-Hafshejani, A., Sherwin, C. M., and Heidari-Soureshjani, S. (2020). Do statins play any role in reducing the incidence and mortality of ovarian cancer? a systematic review and meta-analysis. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 61:E331–E339.
- [Moore et al., 2009] Moore, R. G., McMeekin, D. S., Brown, A. K., DiSilvestro, P., Miller, M. C., Allard, W. J., Gajewski, W., Kurman, R., Bast, R. C., and Skates, S. J. (2009). A novel multiple marker bioassay utilizing he4 and ca125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*, 112:40–46.
- [Morrow and Aletti, 2013] Morrow, C. and Aletti, G. (2013). *Surgery for Ovarian Neoplasia*, pages 815–964. library of Congress Cataloging-in-Publication Data, second edition edition.
- [Moss, 2005] Moss, E. L. (2005). The role of ca125 in clinical practice. *Journal of Clinical Pathology*, 58:308–312.
- [Moyett et al., 2023] Moyett, J. M., Howell, E. P., Broadwater, G., Greene, M., Secord, A. A., Watson, C. H., and Davidson, B. A. (2023). Understanding the spectrum of malignant bowel obstructions in gynecologic cancers and the application of the henry score. *Gynecologic Oncology*, 174:114–120.
- [Nalini et al., 2022] Nalini, N., Kumar, A., Sharma, S., Singh, B., Singh, A. V., Prakash, J., and Singh, S. (2022). The diagnostic accuracy of serum and urine human epididymis protein 4 (he4) in ovarian cancer in 15,394 subjects: An updated meta-analysis. *Cureus*.
- [NCCN, 2023] NCCN (2023). Nccn clinical practice guidelines in oncology (nccn guidelines ) nccn.org nccn guidelines for patients  available at www.nccn.org/patients.
- [Negri et al., 2003] Negri, E., Pelucchi, C., Franceschi, S., Montella, M., Conti, E., Maso, L. D., Parazzini, F., Tavani, A., Carbone, A., and Vecchia, C. L. (2003). Family history of cancer and risk of ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, 39:505–510.
- [Parazzini et al., 1992] Parazzini, F., Negri, E., Vecchia, C. L., Restelli, C., and Franceschi, S. (1992). Family history of reproductive cancers and ovarian cancer risk: An italian case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 135:35–40.
- [Park et al., 2019] Park, S. J., Kim, J., Kim, S. N., Lee, E. J., Oh, S., Seol, A., Lee, N., Chang, S. J., and Kim, H. S. (2019). Practice patterns of surgery for advanced ovarian cancer: analysis from international surveys. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 49:137–145.
- [Penninkilampi and Eslick, 2018] Penninkilampi, R. and Eslick, G. D. (2018). Perineal talc use and ovarian cancer. *Epidemiology*, 29:41–49.

- [Pfannenberget al., 2009] Pfannenberget, C., Königsrainer, I., Aschoff, P., Öksüz, M. O., Zieker, D., Beckert, S., Symons, S., Nieselt, K., Glatzle, J., Weyhern, C. V., Brücher, B. L., Claussen, C. D., and Königsrainer, A. (2009). 18f-fdg-pet/ct to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*, 16:1295–1303.
- [Pignata et al., 2011] Pignata, S., Scambia, G., Ferrandina, G., Savarese, A., Sorio, R., Breda, E., Gebbia, V., Musso, P., Frigerio, L., Medico, P. D., Lombardi, A. V., Febbraro, A., Scollo, P., Ferro, A., Tamberi, S., Brandes, A., Ravaioli, A., Valerio, M. R., Aitini, E., Natale, D., Scaltriti, L., Greggi, S., Pisano, C., Lorusso, D., Salutari, V., Legge, F., Maio, M. D., Morabito, A., Gallo, C., and Perrone, F. (2011). Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: The mito-2 randomized phase iii trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29:3628–3635.
- [Poveda et al., 2020] Poveda, A., Floquet, A., Ledermann, J. A., Asher, R., Penson, R. T., Oza, A. M., Korach, J., Huzarski, T., Pignata, S., Friedlander, M., Baldoni, A., Park-Simon, T.-W., Sonke, G. S., Lisyanskaya, A. S., Kim, J.-H., Filho, E. A., Vergote, I., Rowe, P., and Pujade-Lauraine, E. (2020). Final overall survival (os) results from solo2/engot-ov21: A phase iii trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a brca mutation. <https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15-suppl.6002>, 38:6002–6002.
- [Puls et al., 1996] Puls, L. E., Duniho, T., IV, J. E. H., Kryscio, R., Blackhurst, D., and Gallion, H. (1996). The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 61:109–112.
- [Rauh-Hain et al., 2010] Rauh-Hain, J., del Carmen, M., Horowitz, N., Alarcon, I., Ko, E., Goodman, A., and Olawaiye, A. (2010). Impact of bowel obstruction at the time of initial presentation in women with ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 117:32–38.
- [Rawert et al., 2022] Rawert, F. L., Luengas-Würzinger, V., Spee, S. C.-G. V., Baransi, S., Schuler, E., Carrizo, K., Dizdar, A., Mallmann, P., and Lampe, B. (2022). The importance of the peritoneal cancer index (pci) to predict surgical outcome after neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 306:1665–1672.
- [Ray-Coquard et al., 2019] Ray-Coquard, I., Pautier, P., Pignata, S., Pérol, D., González-Martín, A., Berger, R., Fujiwara, K., Vergote, I., Colombo, N., Mäenpää, J., Selle, F., Shouli, J., Lorusso, D., Alía, E. M. G., Reinthaller, A., Nagao, S., Lefeuvre-Plesse, C., Canzler, U., Scambia, G., Lortholary, A., Marmé, F., Combe, P., de Gregorio, N., Rodrigues, M., Buderath, P., Dubot, C., Burges, A., You, B., Pujade-Lauraine, E., and Harter, P. (2019). Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 381:2416–2428.
- [Reid et al., 2017] Reid, B. M., Permuth, J. B., and Sellers, T. A. (2017). Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biology & Medicine*, 14.

- [Reuss et al., 2019] Reuss, A., Bois, A. D., Harter, P., Fotopoulou, C., Sehouli, J., Aletti, G., Guyon, F., Greggi, S., Mosgaard, B. J., Reinthaller, A., Hilpert, F., Schade-Brittinger, C., Chi, D. S., and Mahner, S. (2019). Trust: Trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (engot ov33/ago-ovar op7). *International Journal of Gynecologic Cancer*, 29:1327–1331.
- [Rizzo et al., 2020] Rizzo, S., Piano, F. D., Buscarino, V., Pagan, E., Bagnardi, V., Zanagnolo, V., Colombo, N., Maggioni, A., Grande, M. D., Grande, F. D., Bellomi, M., and Aletti, G. (2020). Pre-operative evaluation of epithelial ovarian cancer patients: Role of whole body diffusion weighted imaging mr and ct scans in the selection of patients suitable for primary debulking surgery. a single-centre study. *European Journal of Radiology*, 123:108786.
- [Rodriguez Gómez-Hidalgo et al., 2015] Rodriguez Gómez-Hidalgo, N., Martinez-Cannon, B. A., Nick, A. M., Lu, K. H., Sood, A. K., Coleman, R. L., and Ramirez, P. T. (2015). Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecologic Oncology*, 137:553–558.
- [Rosenthal et al., 2017] Rosenthal, A. N., Fraser, L. S., Philpott, S., Manchanda, R., Burnell, M., Badman, P., Hadwin, R., Rizzuto, I., Benjamin, E., Singh, N., Evans, D. G., Eccles, D. M., Ryan, A., Liston, R., Dawnay, A., Ford, J., Gunu, R., Mackay, J., Skates, S. J., Menon, U., and Jacobs, I. J. (2017). Evidence of stage shift in women diagnosed with ovarian cancer during phase ii of the united kingdom familial ovarian cancer screening study. *Journal of Clinical Oncology*, 35:1411–1420.
- [Saitou et al., 2015] Saitou, M., Iida, Y., Komazaki, H., Narui, C., Matsuno, K., Kawabata, A., Ueda, K., Tanabe, H., Takakura, S., Isonishi, S., Sasaki, H., and Okamoto, A. (2015). Success rate and safety of tumor debulking with diaphragmatic surgery for advanced epithelial ovarian cancer and peritoneal cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 291:641–646.
- [Santin et al., 1999] Santin, A. D., Hermonat, P. L., Ravaggi, A., Cannon, M. J., Pecorelli, S., and Parham, G. P. (1999). Secretion of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *European journal of gynaecological oncology*, 20:177–81.
- [Satoh et al., 2010] Satoh, T., Hatae, M., Watanabe, Y., Yaegashi, N., Ishiko, O., Kodama, S., Yamaguchi, S., Ochiai, K., Takano, M., Yokota, H., Kawakami, Y., Nishimura, S., Ogishima, D., Nakagawa, S., Kobayashi, H., Shiozawa, T., Nakanishi, T., Kamura, T., Konishi, I., and Yoshikawa, H. (2010). Outcomes of fertility-sparing surgery for stage i epithelial ovarian cancer: A proposal for patient selection. *Journal of Clinical Oncology*, 28:1727–1732.
- [SEER, 2013] SEER (2013). Seer*explorer: An interactive website for seer cancer statistics [internet]. surveillance research program, national cancer institute.
- [Sehouli et al., 2004] Sehouli, J., Mustea, A., Könsgen, D., and Lichtenegger, W. (2004). Etablierte und experimentelle prognosefaktoren des ovarialkarzinoms. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 126:315–322.

- [Seymour et al., 1990] Seymour, D. G., Green, M., and Vaz, F. G. (1990). Making better decisions: construction of clinical scoring systems by the spiegelhalter-knill-jones approach. *BMJ*, 300:223–226.
- [Singer et al., 2002] Singer, G., Kurman, R. J., Chang, H.-W., Cho, S. K. R., and Shih, I.-M. (2002). Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. *The American journal of pathology*, 160:1223–8.
- [Sohaib et al., 2005] Sohaib, S., Mills, T., Sahdev, A., Webb, J., VanTrappen, P., Jacobs, I., and Reznick, R. (2005). The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clinical Radiology*, 60:340–348.
- [Solnik and Alexander, 2012] Solnik, M. J. and Alexander, C. (2012). Ovarian incidentaloma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26:105–116.
- [Sommariva et al., 2018] Sommariva, A., Evangelista, L., Pintacuda, G., Cervino, A. R., Ramondo, G., and Rossi, C. R. (2018). Diagnostic value of contrast-enhanced ct combined with 18-fdg pet in patients selected for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (hipec). *Abdominal Radiology*, 43:1094–1100.
- [Spiegelhalter and Knill-Jones, 1984] Spiegelhalter, D. J. and Knill-Jones, R. P. (1984). Statistical and knowledge-based approaches to clinical decision-support systems, with an application in gastroenterology. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*, 147:35.
- [Stratton et al., 1998] Stratton, J. F., Pharoah, P., Smith, S. K., Easton, D., and Ponder, B. A. J. (1998). A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 105:493–499.
- [Stuart et al., 2011] Stuart, G. C., Kitchener, H., Bacon, M., duBois, A., Friedlander, M., Ledermann, J., Marth, C., Thigpen, T., and Trimble, E. (2011). 2010 gynecologic cancer intergroup (gcig) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: Report from the fourth ovarian cancer consensus conference. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 21:750–755.
- [Sugarbaker and Jablonski, 1995] Sugarbaker, P. H. and Jablonski, K. A. (1995). Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Annals of Surgery*, 221:124–132.
- [Sutcliffe et al., 2000] Sutcliffe, S., Pharoah, P. D., Easton, D. F., and Ponder, B. A. (2000). Ovarian and breast cancer risks to women in families with two or more cases of ovarian cancer. *International Journal of Cancer*, 87:110–117.
- [Tewari et al., 2019] Tewari, K. S., Burger, R. A., Enserro, D., Norquist, B. M., Swisher, E. M., Brady, M. F., Bookman, M. A., Fleming, G. F., Huang, H., Homesley, H. D., Fowler, J. M., Greer, B. E., Boente, M., Liang, S. X., Ye, C., Bais, C., Randall, L. M., Chan, J. K., Ferriss, J. S., Coleman, R. L., Aghajanian, C., Herzog, T. J., DiSaia, P. J., Copeland, L. J., Mannel,

- R. S., Birrer, M. J., and Monk, B. J. (2019). Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 37:2317–2328.
- [The Cancer Genome Atlas Research Network, 2012] The Cancer Genome Atlas Research Network (2012). Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma.
- [Timmerman et al., 2008] Timmerman, D., Testa, A. C., Bourne, T., Ameye, L., Jurkovic, D., Holsbeke, C. V., Paladini, D., Calster, B. V., Vergote, I., Huffel, S. V., and Valentin, L. (2008). Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31:681–690.
- [Timmers et al., 2010] Timmers, P., Zwinderman, A., Coens, C., Vergote, I., and Trimbos, J. (2010). Understanding the problem of inadequately staging early ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, 46:880–884.
- [Trabert et al., 2014] Trabert, B., Ness, R. B., Lo-Ciganic, W.-H., Murphy, M. A., Goode, E. L., Poole, E. M., Brinton, L. A., Webb, P. M., Nagle, C. M., Jordan, S. J., Risch, H. A., Rossing, M. A., Doherty, J. A., Goodman, M. T., Lurie, G., Kjaer, S. K., Hogdall, E., Jensen, A., Cramer, D. W., Terry, K. L., Vitonis, A., Bandera, E. V., Olson, S., King, M. G., Chandran, U., Anton-Culver, H., Ziogas, A., Menon, U., Gayther, S. A., Ramus, S. J., Gentry-Maharaj, A., Wu, A. H., Pearce, C. L., Pike, M. C., Berchuck, A., Schildkraut, J. M., and Wentzensen, N. (2014). Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: A pooled analysis in the ovarian cancer association consortium. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 106:djt431–djt431.
- [Trabert et al., 2019a] Trabert, B., Poole, E. M., White, E., Visvanathan, K., Adami, H.-O., Anderson, G. L., Brasky, T. M., Brinton, L. A., Fortner, R. T., Gaudet, M., Hartge, P., Hoffman-Bolton, J., Jones, M., Lacey, J. V., Larsson, S. C., Mackenzie, G. G., Schouten, L. J., Sandler, D. P., O’Brien, K., Patel, A. V., Peters, U., Prizment, A., Robien, K., Setiawan, V. W., Swerdlow, A., van den Brandt, P. A., Weiderpass, E., Wilkens, L. R., Wolk, A., Wentzensen, N., and Tworoger, S. S. (2019a). Analgesic use and ovarian cancer risk: An analysis in the ovarian cancer cohort consortium. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 111:137–145.
- [Trabert et al., 2019b] Trabert, B., Waterboer, T., Idahl, A., Brenner, N., Brinton, L. A., Butt, J., Coburn, S. B., Hartge, P., Hufnagel, K., Inturrisi, F., Lissowska, J., Mentzer, A., Peplonska, B., Sherman, M. E., Wills, G. S., Woodhall, S. C., Pawlita, M., and Wentzensen, N. (2019b). Antibodies against *Chlamydia trachomatis* and ovarian cancer risk in two independent populations. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 111:129–136.
- [Trelis Blanes et al., 2023] Trelis Blanes, A., Lago Leal, V., Padilla Iserte, P., Pérez Martínez, R., Belloch Ripollés, V., Matute, L., Gurrea, M., Cardenas Rebollo, J. M., and Domingo del Pozo, S. (2023). Optimal cytoreduction: is a ct’s picture worth a surgeon’s word? *Surgical Oncology*, 49:101948.

- [Trimbos, 2017] Trimbos, J. B. (2017). Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 41:60–70.
- [Trimbos et al., 2003] Trimbos, J. B., Parmar, M., Vergote, I., Guthrie, D., Bolis, G., Colombo, N., Vermorken, J. B., Torri, V., Mangioni, C., Pecorelli, S., Lissoni, A., Swart, A. M., 1, I. C. O. N., for Research, E. O., and of Cancer Collaborators-Adjuvant ChemoTherapy un Ovarian Neoplasm, T. (2003). 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. *Journal of the National Cancer Institute*, 95:105–12.
- [Uzan et al., 2019] Uzan, C., Courbiere, B., and Chabbert-Buffet, N. (2019). Tumeurs épithéliales de l’ovaire : préservation de la fertilité. article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d’un cancer épithélial de l’ovaire » élaborée par francogyn, cngof, sfog, gineco-arcagy sous l’égide du cngof et labellisée par l’inca. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 47:180–186.
- [van de Vrie et al., 2019] van de Vrie, R., Rutten, M. J., Asseler, J. D., Leeftang, M. M., Kenter, G. G., Mol, B. W. J., and Buist, M. (2019). Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019.
- [van de Vrie et al., 2017] van de Vrie, R., van Meurs, H. S., Rutten, M. J., Naaktgeboren, C. A., Opmeer, B. C., Gaarenstroom, K. N., van Gorp, T., Brugge, H. G. T., Hofhuis, W., Schreuder, H. W., Arts, H. J., Zusterzeel, P. L., Pijnenborg, J. M., van Haaften, M., Engelen, M. J., Boss, E. A., Vos, M. C., Gerestein, K. G., Schutter, E. M., Kenter, G. G., Bossuyt, P. M., Mol, B. W., and Buist, M. R. (2017). Cost-effectiveness of laparoscopy as diagnostic tool before primary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 146:449–456.
- [van Driel et al., 2018] van Driel, W. J., Koole, S. N., Sikorska, K., van Leeuwen, J. H. S., Schreuder, H. W., Hermans, R. H., de Hingh, I. H., van der Velden, J., Arts, H. J., Massuger, L. F., Aalbers, A. G., Verwaal, V. J., Kieffer, J. M., de Vijver, K. K. V., van Tinteren, H., Aaronson, N. K., and Sonke, G. S. (2018). Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*, 378:230–240.
- [VanCalster et al., 2014] VanCalster, B., Hoorde, K. V., Valentin, L., Testa, A. C., Fischerova, D., Holsbeke, C. V., Savelli, L., Franchi, D., Epstein, E., Kaijser, J., Belle, V. V., Czekierdowski, A., Guerriero, S., Fruscio, R., Lanzani, C., Scala, F., Bourne, T., and Timmerman, D. (2014). Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the adnex model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*, 349:g5920–g5920.
- [Vergote et al., 2001] Vergote, I., Brabanter, J. D., Fyles, A., Bertelsen, K., Einhorn, N., Sevelde, P., Gore, M. E., Kærn, J., Verrelst, H., Sjøvall, K., Timmerman, D., Vandewalle, J.,

- Gramberen, M. V., and Tropé, C. G. (2001). Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage i invasive epithelial ovarian carcinoma. *The Lancet*, 357:176–182.
- [Vergote et al., 2018] Vergote, I., Chiva, L., and du Bois, A. (2018). Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 378:1362–1364.
- [Vergote et al., 2010] Vergote, I., Tropé, C. G., Amant, F., Kristensen, G. B., Ehlen, T., Johnson, N., Verheijen, R. H., van der Burg, M. E., Lacave, A. J., Panici, P. B., Kenter, G. G., Casado, A., Mendiola, C., Coens, C., Verleye, L., Stuart, G. C., Pecorelli, S., and Reed, N. S. (2010). Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage iiic or iv ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 363:943–953.
- [Walker et al., 2019] Walker, J. L., Brady, M. F., Wenzel, L., Fleming, G. F., Huang, H. Q., DiSilvestro, P. A., Fujiwara, K., Alberts, D. S., Zheng, W., Tewari, K. S., Cohn, D. E., Powell, M. A., Le, L. V., Davidson, S. A., Gray, H. J., Rose, P. G., Aghajanian, C., Myers, T., Secord, A. A., Rubin, S. C., and Mannel, R. S. (2019). Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: An nrg oncology/gynecologic oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37:1380–1390.
- [Walsh et al., 2011] Walsh, T., Casadei, S., Lee, M. K., Pennil, C. C., Nord, A. S., Thornton, A. M., Roeb, W., Agnew, K. J., Stray, S. M., Wickramanayake, A., Norquist, B., Pennington, K. P., Garcia, R. L., King, M.-C., and Swisher, E. M. (2011). Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108:18032–7.
- [Weiss et al., 2013] Weiss, L., Hufnagl, C., and Greil, R. (2013). Circulating tumor dna to monitor metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 369:93–94.
- [Wentzensen et al., 2016] Wentzensen, N., Poole, E. M., Trabert, B., White, E., Arslan, A. A., Patel, A. V., Setiawan, V. W., Visvanathan, K., Weiderpass, E., Adami, H.-O., Black, A., Bernstein, L., Brinton, L. A., Buring, J., Butler, L. M., Chamosa, S., Clendenen, T. V., Dossus, L., Fortner, R., Gapstur, S. M., Gaudet, M. M., Gram, I. T., Hartge, P., Hoffman-Bolton, J., Idahl, A., Jones, M., Kaaks, R., Kirsh, V., Koh, W.-P., Lacey, J. V., Lee, I.-M., Lundin, E., Merritt, M. A., Onland-Moret, N. C., Peters, U., Poynter, J. N., Rinaldi, S., Robien, K., Rohan, T., Sandler, D. P., Schairer, C., Schouten, L. J., Sjöholm, L. K., Sieri, S., Swerdlow, A., Tjonneland, A., Travis, R., Trichopoulou, A., van den Brandt, P. A., Wilkens, L., Wolk, A., Yang, H. P., Zeleniuch-Jacquotte, A., and Tworoger, S. S. (2016). Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: An analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *Journal of Clinical Oncology*, 34.
- [WHO classification of Tumours Editorial Board, 2020] WHO classification of Tumours Editorial Board (2020). *Female Genital Tumours*. IARC, 5h edition, vol 4 edition.

- [Wood-Bouwens et al., 2020] Wood-Bouwens, C. M., Haslem, D., Moulton, B., Almeda, A. F., Lee, H., Heestand, G. M., Nadauld, L. D., and Ji, H. P. (2020). Therapeutic monitoring of circulating dna mutations in metastatic cancer with personalized digital pcr. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 22:247–261.
- [Wu et al., 2021] Wu, X. H., Zhu, J. Q., Yin, R. T., Yang, J. X., Liu, J. H., Wang, J., Wu, L. Y., Liu, Z. L., Gao, Y. N., Wang, D. B., Lou, G., Yang, H. Y., Zhou, Q., Kong, B. H., Huang, Y., Chen, L. P., Li, G. L., An, R. F., Wang, K., Zhang, Y., Yan, X. J., Lu, X., Lu, W. G., Hao, M., Wang, L., Cui, H., Chen, Q. H., Abulizi, G., Huang, X. H., Tian, X. F., Wen, H., Zhang, C., Hou, J. M., and Mirza, M. R. (2021). Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (nora): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase iii trial. *Annals of Oncology*, 32:512–521.
- [Zeff, 2018] Zeff, N. (2018). Role of laparoscopy in initial tumour staging in advanced epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Pleura and Peritoneum*, 3.
- [Ziogas et al., 2000] Ziogas, A., Gildea, M., Cohen, P., Bringman, D., Taylor, T. H., Seminara, D., Barker, D., Casey, G., Haile, R., Liao, S. Y., Thomas, D., Noble, B., Kurosaki, T., and Anton-Culver, H. (2000). Cancer risk estimates for family members of a population-based family registry for breast and ovarian cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 9:103–11.
- [Zivanovic et al., 2018] Zivanovic, O., Chi, D. S., Filippova, O., Randall, L. M., Bristow, R. E., and O’Cearbhaill, R. E. (2018). It’s time to warm up to hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 151:555–561.
- [Zivanovic et al., 2010] Zivanovic, O., Sima, C. S., Iasonos, A., Hoskins, W. J., Pingle, P. R., Leitao, M. M., Sonoda, Y., Abu-Rustum, N. R., Barakat, R. R., and Chi, D. S. (2010). The effect of primary cytoreduction on outcomes of patients with figo stage iiic ovarian cancer stratified by the initial tumor burden in the upper abdomen cephalad to the greater omentum. *Gynecologic Oncology*, 116:351–357.