

TESIS DOCTORAL:

**RM de cuerpo completo con secuencias de difusión
para el estudio del cáncer ginecológico avanzado:
Capacidad diagnóstica y predicción de la carga tumoral.**

Dr. Francisco Javier García Prado

Servicio de Radiología. MD Anderson Cancer Center.

Profesor, Facultad de Medicina. Universidad Francisco de Vitoria.

Dirección:

Prof. Dr. Luis Chiva de Agustín

Departamento de Ginecología y Obstetricia. Clínica Universitaria de Navarra.

Profesor, Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Profesor, Universidad de Texas.

Prof^a. Dra. Concepción González Hernando

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Puerta del Hierro.

Profesora, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Tutoría:

Prof. Dr. Eduardo Fraile Moreno

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital San Francisco de Asís.

Coordinador Radiología, Facultad de Medicina. Universidad Francisco de Vitoria.

A fructibus cognoscitur arbor

En recuerdo a mi padre, "Juancho" Pérez del Río, que amó la vida y luchó por siempre por la de sus pacientes, ejemplo de entrega al arte médico y amor a su familia.

Dedicatoria:

A María, Eduardo y Leonor, que lo han sufrido en primera persona y a los que tanto tiempo y atención les debo.

A mi madre que me ha enseñado la virtud de la paciencia y del trabajo bien hecho y a mi queridísima hermana, sin ellas yo no sería yo.

Agradecimientos:

Al Dr. Chiva, sin su fe, este trabajo hubiera sido imposible. Sus ideas y entusiasmo han sido siempre un estímulo

A la Dra. González Hernando, por sus consejos y por haber aceptado la codirección de este trabajo.

A los diferentes equipos de Ginecología Oncológica de MD Anderson Cancer Center, por su apoyo y confianza en este proyecto. Gracias a su exigencia he crecido como médico.

A mis compañeras del servicio de Radiología, por su paciencia y en especial a la Dra. Sáiz por su ayuda, a las que admiro por su dedicación. Al Dr. Blázquez, en la difusión de este trabajo y por su amistad.

A los técnicos especialistas del servicio de Radiología, que diariamente demuestran su buen hacer y paciencia.

Al servicio de Admisión de MD Anderson Cancer Center, por su trato a nuestros pacientes.

Al equipo de aplicaciones de Resonancia Magnética de Philips Healthcare, en la implementación de esta técnica.

Y especialmente a todas las pacientes que han participado en este proyecto, pues son las destinatarias finales de cualquier investigación en Medicina.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	3
ABSTRACT	9
I. INTRODUCCIÓN	15
I.1 Epidemiología.....	17
I.1.1. Epidemiología del cáncer de ovario	17
I.1.1.1. Epiteliales	17
I.1.1.2. No epiteliales	18
I.1.1.3. Metastásicos	19
I.1.2. Epidemiología del cáncer no ovárico.....	19
I.2 Vías de diseminación. Estadificación.	21
I.2.1. Vías de diseminación. Estadificación del cáncer de ovario.	21
I.2.2. Vías de diseminación. Estadificación del cáncer no ovárico.....	24
I.3 Presentación clínica	27
I.3.1. Presentación clínica del cáncer de ovario	27
I.3.2. Presentación clínica cáncer no ovárico.....	28
I.4 Tratamiento	28
I.4.1. Tratamiento del cáncer de ovario	28
I.4.1.1. Cirugía primaria.....	28
I.4.1.1.1. Laparotomía de estadificación	29
I.4.1.1.2 Cirugía de citorreducción para enfermedad avanzada (debulking) 29	
I.4.1.2.1. Citorreducción primaria.....	29
I.4.1.2.2. Citorreducción de intervalo.....	30
I.4.1.2. Quimioterapia.....	30
I.4.1.2.1. Estadios tempranos.....	30
I.4.1.2.2. Estadios avanzados	30
I.4.1.3. Cirugía secundaria	31
I.4.2. Tratamiento del cáncer no ovárico	31
I.4.2.1. Cáncer de cérvix.....	31
I.4.2.2. Cáncer de cuerpo uterino.....	32
I.5 Seguimiento	33
I.5.1. Seguimiento del cáncer de ovario.....	33
I.5.2. Seguimiento del cáncer no ovárico	33

I.6 Técnicas de imagen	34
I.6.1.Radiología convencional, urografía y estudios baritados.....	34
I.6.2.Ecografía abdominal y ginecológica	35
I.6.3.Tomografía axial computarizada (TC)	35
I.6.4.Tomografía por emisión de positrones (PET/ TC)	36
I.6.5.Resonancia magnética.....	36
I.6.6.PET Resonancia magnética	39
I.7 Justificación	39
II. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	43
II.1. Objetivo 1: Capacidad diagnóstica	45
II.2. Objetivo 2: Índice de Cáncer Peritoneal (PCI).....	45
II.3. Objetivo 3: Índice de Cáncer Retroperitoneal (RCI)	45
II.4. Objetivo 4: Carga tumoral total (PCI+RCI) y CA125.....	45
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	47
III.1. Diseño del estudio	49
III.2. Período de inclusión de pacientes.....	49
III.3. Criterios de inclusión	49
III.4. Criterios de exclusión	49
III.5. Muestra.....	50
III.6. Equipamiento de resonancia magnética.....	52
III.7. Protocolo de imagen	52
III.8. Análisis de la imagen.....	54
III.8.1.Valoración de la carcinomatosis peritoneal (PCI).....	55
III.8.2.Valoración de la diseminación ganglionar (RCI)	56
III.8.3.Carga tumoral total (PCI+RCI)	57
III.9. Patrón de referencia.....	59
III.9.1.Cirugía de citorreducción o de debulking.....	59
III.9.2.Marcadores tumorales.....	59
III.9.3.Carcinomatosis peritoneal (PCI).....	59
III.9.4.Diseminación ganglionar (RCI)	59
III.9.5.Carga tumoral total (PCI+RCI)	60
III.10. Hipótesis. Análisis Estadístico.	61
III.10.1. Objetivo 1: Capacidad diagnóstica	62
III.10.2. Objetivo 2: Índice de Cáncer Peritoneal (PCI).....	63
III.10.3. Objetivo 3: Índice de Cáncer Retroperitoneal (RCI).....	64

III.10.4. Objetivo 4: Carga tumoral total (PCI+RCI) y CA125.....	65
IV. RESULTADOS	67
IV.1. Características basales de la población estudiada	69
IV.2. Objetivo 1. Capacidad diagnóstica	72
IV.2.1. Distribución de positivos.....	72
IV.2.2. Capacidad diagnóstica. Carcinomatosis peritoneal.....	76
IV.2.3. Capacidad diagnóstica. Diseminación ganglionar.....	78
IV.3. Objetivo 2. Carga tumoral peritoneal regional y global (PCI).	81
IV.4. Objetivo 3. Carga tumoral ganglionar regional y global (RCI)	85
IV.5. Objetivo 4: Carga tumoral total (PCI + RCI). Correlación con CA125.	90
IV.5.1. Carga tumoral total (PCI + RCI) Rad 1 y Rad 2 vs. Quirúrgico	90
IV.5.2. Correlación de la carga tumoral total (PCI + RCI) con CA125.....	91
V. DISCUSIÓN	101
V.1. Objetivo 1: Capacidad diagnóstica	103
V.1.1. Carcinomatosis.....	103
V.1.2. Diseminación ganglionar	107
V.2. Objetivo 2. Cuantificación de la carcinomatosis peritoneal (PCI)	111
V.2.1. PCI. Cuantificación regional.	111
V.2.2. PCI. Cuantificación global.	112
V.3. Objetivo 3. Cuantificación de la carga tumoral ganglionar (RCI).....	116
V.3.1. RCI. Cuantificación regional y global.....	116
V.4. Objetivo 4. Evaluación de la carga tumoral total (PCI + RCI) y del CA125	118
V.5. Limitaciones	121
VI. CONCLUSIONES	123
BIBLIOGRAFÍA	127
ANEXOS	145
ANEXO I: Acceso al repositorio público con los datos originales del estudio	147
ANEXO II: Publicación.....	149
ANEXO III: Permiso de modificación del diagrama PCI	151
ANEXO IV: Aprobación del comité ético.....	153
ANEXO V: Modelo de consentimiento informado	155
ANEXO VI: Acuerdo interobservador	157
ANEXO VII: Acuerdo interobservador pci Rad 1 y Rad 2 frente a la cirugía	158
ANEXO VIII: Curvas ROC regionales y globales para PCI	159
ANEXO IX: Curvas ROC regionales y globales para RCI	163

ANEXO X: Distribución percentual de la carga tumoral PCI	167
ANEXO XI: Tablas contingencia carga tumoral PCI.....	170
ANEXO XII: Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra. PCI global	172
ANEXO XIII: Rectas de regresión PCI.....	173
ANEXO XIV: Distribución percentual carga tumoral RCI.....	177
ANEXO XV: Tablas contingencia carga tumoral RCI.....	181
ANEXO XVI: Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra RCI global	183
ANEXO XVII: Rectas de regresión RCI.....	184
ANEXO XVIII: Prueba de Kolmogorov-Smirnov (PCI + RCI).....	187
ANEXO XIX: Rectas de regresión PCI totales con logCA125	188

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes para el estudio.	51
Figura 2. Recogida de datos de la enfermedad peritoneal (PCI) y ganglionar (RCI)..	58
Figura 3. Recogida de datos para cirugía.....	60
Figura 4. Distribución regional de hallazgos positivos PCI y RCI.....	75
Figura 5. Curvas ROC para el PCI global.	77
Figura 6. Curvas ROC para el RCI global	79
Figura 7. Distribución de las puntuaciones PCI locales.	81
Figura 8. Histogramas del PCI global.	83
Figura 9. Rectas de regresión PCI global.	85
Figura 10. Distribución de las puntuaciones RCI locales	86
Figura 11. Histogramas de los valores de RCI global	88
Figura 12. Rectas de regresión para RCI global	89
Figura 13. Histogramas de la carga total (PCI+RCI)	90
Figura 14. Funciones de regresión de la carga tumoral total (PCI+RCI)	91
Figura 15. Histograma de distribución del valor de CA125.....	92
Figura 16. Distribución de los valores de $5x(\text{LogCA125})$	92
Figura 17. Valores de PCI y de PCI+RCI y el $5x\text{logCA125}$	93
Figura 18. Regresión de la carga total (PCI+RCI) y el marcador (CA125).....	95
Figura 19. Caso 1: Adenocarcinoma seroso de alto grado ovario.	96
Figura 20. Caso 1 (Continuación)	96
Figura 21. Caso 2: Carcinosarcoma (tumor mülleriano mixto maligno).....	98
Figura 22. Caso 2 (Continuación).	99

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadificación FIGO del cáncer de ovario.	23
Tabla 2. Estadificación del cáncer de cérvix.	26
Tabla 3. Estadificación del cáncer endometrial.	27
Tabla 4. Protocolo de adquisición.	53
Tabla 5. Resumen del tratamiento de la información.	61
Tabla 6. Grado de acuerdo interobservador. Test Kappa de Cohen.	63
Tabla 7. Interpretación del área bajo la curva (AUC) en las curvas (ROC).	63
Tabla 8. Datos demográficos y marcadores tumorales de la muestra.	69
Tabla 9. Origen primario del tumor.	69
Tabla 10. Frecuencia de las histologías descritas por cada radiólogo.	70
Tabla 11. Estadificación final FIGO.	71
Tabla 12. Resultado quirúrgico final en nuestra serie.	71
Tabla 13. Cuenta de positivos regional PCI.	72
Tabla 14. Cuenta de positivos regional RCI.	73
Tabla 15. Capacidad diagnóstica para la evaluación del PCI.	78
Tabla 16. Capacidad diagnóstica para la evaluación del RCI.	80
Tabla 17. Tabla de contingencia de la cuenta global de los valores regionales PCI.	82
Tabla 18. Test de la Chi cuadrado para los valores no categorizados de PCI.	82
Tabla 19. Correlación del PCI regional y global.	84
Tabla 20. Tabla de contingencia de la cuenta de los valores regionales RCI.	86
Tabla 21. Test de la Chi cuadrado para los valores no categorizados de RCI.	87
Tabla 22. Correlación para RCI regional y global.	89
Tabla 23. Correlación de carga tumoral total (PCI + RCI) frente al 5x(logCA125).	94

ABREVIATURAS

Para la realización de este trabajo, se han seguido las abreviaturas españolas. Cuando no existieran, o en caso de conflicto, se han utilizado las abreviaturas no españolas aceptadas internacionalmente (cursivas entre paréntesis).

- ACR: Colegio Americano de Radiología (*American College of Radiology*).
- ADC: Coeficiente de difusión aparente (*Apparent Diffusion Coefficient*).
- AJCC: Comité de la Unión Americana contra el Cáncer (*American Joint Commmittee on Cancer*).
- AUC: Área bajo la curva (*Area Under the Curve*).
- BEP: Bleomicina-Etopósido-Cisplatino.
- CA125: Antígeno de cáncer 125 (*Cancer Antigen 125*).
- CNO: Carcinoma de origen no ovárico.
- CO: Carcinoma de ovario.
- CP: Carcinomatosis peritoneal.
- DS: Desviación estándar (típica).
- DW: Imagen potenciada en difusión (*Diffusion-weighted imaging*).
- ESGO: Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (*European Society of Gynaecological Oncology*).
- ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica (*European Society for Medical Oncology*).
- ESTRO: Sociedad Europea de Oncología Radioterápica (*European Society for Radiotherapy and Oncology*).
- ESUR: Sociedad Europea de Radiología Genitourinaria (*European Society of Urogenital Radiology*).
- FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*).
- FN: Falso negativo.
- FP: Falso positivo.
- HIPEC: Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (*Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*).
- LNR: Razón ganglios linfáticos (*Lymph nodes ratio*).
- MDTC: Tomografía computarizada con multidetectores (*Multidetector Channel Computed Tomography*).

- NCCN: Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales (*National Comprehensive Cancer Network*).
- PCI: Índice de Carcinomatosis Peritoneal (*Peritoneal Cancer Index*).
- PET/TC: Tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (*Positron Emission Tomography with Computed Tomography*).
- QT: Quimioterapia.
- Qx: Cirugía.
- Rad 1: Radiólogo 1. Primer observador, con más de 10 años de experiencia en patología abdominal.
- Rad 2: Radiólogo 2. Segundo observador, con más de 5 años de experiencia en patología abdominal.
- RCI: Índice de Cáncer Retroperitoneal (*Retroperitoneal Cancer Index*).
- RM: Resonancia magnética.
- ROC: Curva de características receptor-operador (*Receiver Operating Characteristic curve*).
- SUV: Valor de consumo estandarizado (*Standardized Uptake Value*).
- TC: Tomografía computarizada.
- TCG: Tumores de las células de la granulosa.
- TNM: Sistema tumor, ganglio y metástasis (*Tumor Node Metastasis Staging System*).
- VN: Verdadero negativo.
- VP: Verdadero positivo.
- VPH: Virus del papiloma humano.
- VPN: Valor predictivo negativo.
- VPP: Valor predictivo positivo.
- WB-MR/DWIBS: Resonancia magnética de cuerpo completo con potenciación en difusión y supresión de la señal del fondo (*Whole-body diffusion weighted imaging with background suppression*).

RESUMEN



RESUMEN

Contexto del estudio:

Los tumores malignos de origen ginecológico presentan diferentes vías de diseminación según su origen. Así, los cánceres de cuerpo y cérvix uterino se diseminan regionalmente de forma local y ganglionar y, de manera tardía, por el peritoneo como carcinomatosis peritoneal (CP). El cáncer de cérvix es el tumor ginecológico más frecuente en el mundo relacionado con el virus del papiloma humano (VPH), y el de cuerpo uterino lo es en países industrializados, en relación con factores de riesgo conocidos. El cáncer de ovario (CO) es la causa más frecuente de mortalidad en el cáncer ginecológico en países desarrollados.

La resección completa de la CP es el mejor factor pronóstico de supervivencia en CO avanzado. La técnica de elección para la evaluación de la cavidad abdominal es la tomografía computarizada (TC), aunque su capacidad diagnóstica para predecir el éxito de la citorreducción es limitada. La tomografía por emisión de positrones (PET/TC) es la técnica de elección en el estudio a distancia del cáncer de cérvix, aunque no lo es en el CO. La CP se muestra como focos de elevada señal en las secuencias de difusión (DW) en resonancia (RM).

Objetivos:

Comparar la técnica de la RM de cuerpo completo con imágenes potenciadas en difusión con supresión del fondo (*whole-body DW imaging with background suppression* MRI (WB-DWIBS/MRI) con los hallazgos quirúrgicos y su confirmación histológica.

Estudiar la correlación de la carga total tumoral predicha con la WB-DWIBS/MRI, esto es, Peritoneal Cancer Index (PCI) + Retroperitoneal Cancer Index (RCI), en comparación con la obtenida con la cirugía y con el CA125, marcador tumoral del CO.

Determinar la capacidad diagnóstica y la capacidad de predicción de la carga tumoral quirúrgica predicha siguiendo la metodología PCI descrita por Sugarbaker para la CP.

Valorar la capacidad diagnóstica y la capacidad de predicción de la carga tumoral ganglionar mediante la técnica RCI de forma análoga al PCI.

Métodos:

61 pacientes con sospecha de carcinoma de origen ginecológico candidatas a cirugía de citorreducción fueron reclutadas para este trabajo de forma correlativa y prospectiva tras su evaluación en un comité multidisciplinar y la firma del consentimiento informado. Se utilizó el PCI para cuantificar la carga tumoral peritoneal (0-3) en 13 regiones anatómicas, considerando el implante de mayor tamaño en cada una de las trece regiones descritas con un rango de carga global 0-39. Análogamente, hemos realizado la valoración de la enfermedad retroperitoneal mediante el RCI, de nuestra creación, considerando el tamaño del mayor de los ganglios o el número de estos para la cuantificación.

Dos radiólogos (Rad 1/Rad 2) evaluaron en 50 pacientes el PCI y el RCI de forma preoperatoria independiente y, posteriormente, se compararon con los hallazgos quirúrgicos. 11 pacientes operadas fueron evaluadas únicamente por Rad 1.

Hemos evaluado la capacidad diagnóstica regional en las 13 regiones PCI y las 13 regiones RCI y global PCI y RCI, el acuerdo interobservador (coeficiente Kappa de Cohen), diferencias estadísticas (test Chi cuadrado) y la correlación de carga tumoral (test de Pearson y test de regresión lineal).

Se han recogido los marcadores tumorales CA125, CA 19.9 y CEA inmediatamente anteriores a la cirugía.

Resultados:

La media de edad de nuestras pacientes es de 56 años, con un intervalo entre la exploración y la cirugía de 14,04 días y un CA125 preoperatorio medio de 529,39 UI/ml. El 76% de las pacientes presentaban tumores primarios de ovario o trompa. El 24% restante mostraban tumores recurrentes. El resultado de la cirugía fue de residuo microscópico (citorreducción completa) en el 78% de los casos.

La capacidad diagnóstica global para la detección de CP en comparación con la cirugía, en términos de exactitud, sensibilidad y especificidad para Rad 1 y Rad 2 es 0,94-0,8; 0,89-0,57 y 0,85-0,89, con un acuerdo interobservador moderado ($\kappa= 0,53$).

El PCI global medio es bajo (6,934 en la cirugía; 6,721 para Rad 1 y 7,06 para Rad 2). El PCI global prequirúrgico se correlaciona de forma estadísticamente significativa con el hallado en la cirugía, y se ajusta a un modelo de regresión lineal con pendiente 0,642-0,762-para Rad 2 y Rad 1.

La mayoría de los valores de PCI se distribuyen en torno a 0. La región que más contribuye a la carga tumoral es la pelvis (6), seguida del hipocondrio derecho (1) y la central (0) y, por el contrario, las que menos contribuyen son las asas de intestino delgado (9-12), que pueden contraindicar una cirugía de citorreducción.

Respecto a la afectación ganglionar, presenta unos valores de 0,81-0,73; 0,6-0,39 y 0,83-0,76 en términos similares a los descritos en el PCI, y un acuerdo interobservador moderado ($\kappa= 0,43$). La carga tumoral ganglionar se correlaciona con los hallazgos posquirúrgicos, y se adapta a un modelo lineal de regresión, pero con una pendiente muy débil que traduce la debilidad del muestreo ganglionar.

La carga tumoral ganglionar global es muy baja (en torno a 4 los tres observadores).

Las correlaciones de la carga tumoral global (PCI+RCI) comparadas con el CA125 también se ajustan a un modelo de regresión lineal, en relación con lo descrito previamente para el RCI.

Conclusiones:

La WB-DWIBS/MRI es una técnica fiable para la detección de CP y la diseminación ganglionar en pacientes con sospecha de cáncer ginecológico avanzado, predice adecuadamente la carga tumoral peritoneal y define la localización de los implantes de forma más precisa que lo descrito para las técnicas convencionales TC y PET/TC, por lo que puede ayudar a evaluar preoperatoriamente si se puede conseguir una citorreducción óptima completa (residuo inferior a 1mm), que es la variable que

mejor predice el pronóstico en carcinomatosis peritoneal de origen ginecológico, especialmente en CO avanzado.

Finalmente, la WB-DWIBS/MRI permite la exploración en un solo estudio de la cavidad abdominopélvica y de la enfermedad diseminada supradiafragmática en el cáncer ginecológico avanzado.

ABSTRACT



ABSTRACT

Context of the study:

Malignant tumors of gynecological origin present different dissemination pathways based on their origin. Thus, uterine body and cervical cancers spread local and regionally in a local and lymph node form and in late stages as peritoneal carcinomatosis (PC). Cervical cancer is the most prevalent gynecologic tumor worldwide related to Human Papillomavirus (HPV) and uterine body cancer is the most common in industrialized countries in relation to known risk factors. Ovarian cancer (OC) is the most common cause of mortality in gynecological cancer in developed countries.

Complete resection of the PC is the best prognostic factor for survival in advanced OC. The elective technique for the evaluation of the abdominal cavity is the Computed Tomography (CT), although its diagnostic ability to predict the success of cytoreduction is limited. Positron Emission Tomography (PET/CT) is the elective technique for distance evaluation in cervical cancer but not for OC. PC appears as high signal foci in the diffusion sequences (DW) on resonance (MR).

Objectives:

To compare the technique of whole-body MRI with diffusion-enhanced imaging with background suppression (WB-DWIBS/MRI) to surgical findings and their histological confirmation.

To study the correlation of the predicted total tumor burden with the WB-DWIBS/MRI, i.e., Peritoneal Cancer Index (PCI) + Retroperitoneal Cancer Index (RCI), compared with that obtained with surgery and with the CA125, OC tumor marker.

To determine the diagnostic capability and predictive capability of the predicted surgical tumor load following the PCI methodology described by Sugarbaker for CP.

To assess the diagnostic capability and predictive capability of nodal tumor load using the RCI technique, in a similar way to the PCI.

Methods:

61 patients with suspected carcinoma of gynecological origin candidates for cytoreductive surgery were recruited for this work in a correlative and prospective way after their evaluation in a multidisciplinary committee and the signature of the informed consent. The PCI was used to quantify the peritoneal tumor load (0-3) in 13 anatomical regions, considering the largest implant in each of the thirteen regions described with a global load range of 0-39. Similarly, we have carried out the evaluation of retroperitoneal disease by means of the RCI, of our creation, considering the size of the largest of the nodes or the number of these for quantification.

Two radiologists (Rad 1/Rad 2) evaluated the PCI and RCI in 50 patients independently preoperatively and then compared them with the surgical findings. Eleven operated patients were evaluated by Rad 1 only.

We have evaluated regional diagnostic capability in the 13 PCI regions, and the 13 RCI and PCI and RCI global regions, the interobserver agreement (Cohen's Kappa coefficient), statistical differences (Chi-square test) and the tumor burden correlation (Pearson's test and linear regression test).

Tumor markers CA125, CA 19.9 and CEA immediately before surgery were collected.

Results:

The average age of our patients is 56 years, with an interval between exploration and surgery of 14.04 days and an average preoperative CA125 of 529.39 IU/ml. 76% of the patients had primary tumors of the ovary or tube. The remaining 24% showed recurrent tumors. The result of the surgery was microscopic residue (complete cytoreduction) in 78% of the cases.

The global diagnostic capability for detection of PC compared to surgery, in terms of accuracy, sensitivity and specificity for Rad 1 and Rad 2 is 0.94-0.8; 0.89-0.57 and 0.85-0.89 with moderate interobserver agreement ($\kappa= 0.53$).

Global PCI mean is low (6,934 in surgery; 6,721 for Rad 1 and 7,06 for Rad 2). Pre-surgical overall PCI correlates statistically significantly with that found in surgery and fits a linear regression model with slope 0.762-0.642 for Rad 1 and Rad 2.

Most of the PCI values were distributed around 0. The region that contributes most to the tumor load is the pelvis (6), followed by the right hypochondrium (1) and the central one (0). On the other hand, those that contribute least are the small bowel loops (9-12), which may contraindicate cytoreductive surgery.

Regarding nodal infiltration, it presented values ranking 0.81-0.73; 0.6-0,39 and 0.83-0.76, in similar terms to those described in the PCI, and a moderate interobserver agreement ($\kappa= 0.43$). Nodal tumor burden correlates with post-surgical findings, and fits a linear regression model, but with a very weak slope that translates the weakness of the nodal sampling.

The global tumor load is very low (around 4 the three observers).

The correlations of global tumor load (PCI+RCI) compared to the CA125 also fit a linear regression model, in relation to what was previously described for the RCI.

Conclusions:

WB-DWIBS/MRI is a reliable technique for the detection of PC and nodal dissemination in patients with suspected advanced gynecological cancer, it adequately predicts peritoneal tumor burden and defines the location of implants more accurately than described for conventional CT and PET/CT techniques, so it can help to evaluate preoperatively if an optimal complete cytoreduction can be achieved (residue less than 1mm), which is the variable that best predicts the best prognosis, especially in advanced OC, in peritoneal carcinomatosis of gynecological origin.

Finally, the WB-DWIBS/MRI allows the exploration in a single study of the abdominopelvic cavity and supradiaphragmatic disseminated disease in advanced gynecological cancer.

I. INTRODUCCIÓN



I. INTRODUCCIÓN

El cáncer ginecológico engloba todos aquellos tumores originados en el aparato genital femenino incluyendo vulva y ovarios, tumores primarios de ligamentos anchos y uterinos (müllerianos y mesenquimales), enfermedad trofoblástica gestacional y tumores primarios del peritoneo [1].

Diferenciaremos dos grandes grupos en función de su origen anatómico: los carcinomas de origen no ovárico (CNO) y el carcinoma de ovario (CO).

Consideraremos dentro del CNO el carcinoma de útero (que incluye endometrio, sarcomas uterinos y otras histologías) y primarios del cérvix. Los tumores vaginales y de vulva, por su escasa frecuencia, no serán objeto de mayor discusión. Como CO se engloban aquellos primarios de ovario, trompa o peritoneal primario.

I.1 EPIDEMIOLOGÍA

I.1.1. Epidemiología del cáncer de ovario

Los hallazgos histológicos, moleculares y genéticos más recientes muestran que hasta el 80% de los tumores clasificados como de origen peritoneal primario u ovárico se originan en las trompas de Falopio [1,2]. De este modo, consideraremos dentro del CO los tumores epiteliales originados en ovario, trompas de Falopio y peritoneal primario, ya que el comportamiento biológico es similar en todos ellos y, en numerosas ocasiones, resulta difícil discernir el origen primario en cada una de estas estructuras [3]. La OMS [4] y la FIGO de los CO realizan la siguiente clasificación por grupos:

I.1.1.1. Epiteliales

Los subtipos histológicos son seroso, mucinoso, endometroide, células claras, Brenner, indiferenciados, mixtos y seroso de alto grado con afectación tuboovárica secundaria de otro origen. El grado histológico puede ser "Gx" (grado no valorable), "G1", "G2" o "G3" (bien, moderadamente o mal diferenciados). La mayoría de los primarios de ovario o de trompa son serosos, y se pueden clasificar como de alto o

bajo grado. Estos últimos son más infrecuentes (<10% casos), y se diagnostican en pacientes más jóvenes que los primeros y característicamente más resistentes a la quimioterapia.

Tumores de bajo grado de malignidad (*borderline*). Un 15% de los tumores epiteliales de ovario afectan a una población más joven, con un excelente pronóstico (supervivencia del 95% a los 10 años), y su diagnóstico se basa en la exclusión de invasión. Hasta $\frac{3}{4}$ de los casos se presenta en un estadio I. El tratamiento debe ser quirúrgico para todos los estadios, pues presenta una baja respuesta al tratamiento con QT, que podría plantearse como tratamiento en caso de invasión omental o a distancia.

I.1.1.2. No epiteliales

Más infrecuentes que los epiteliales. Incluyen los tumores de células de la granulosa, germinales, linfomas y sarcomas.

Tumores de las células de la granulosa (TCG). Constituyen el 3-5% de los tumores ováricos. Tiene dos picos de edad (juvenil o adultos), se caracterizan por la producción de estrógenos, y se manifiestan con pubertad precoz o sangrado posmenopáusico. Suelen ser de crecimiento indolente, y aparecen en estadio I, por lo que el tratamiento electivo es la cirugía. Se siguen mediante la inhibina B y/o el AMH.

Tumores de células germinales. Es un grupo infrecuente de tumores de ovario derivados de células embrionarias de la gónada, e incluye el disgerminoma, carcinoma embrionario, poliembrioma, teratoma y de diferenciación extraembrionaria.

Afecta a mujeres jóvenes (2.^a-3.^a décadas), y la cirugía conservadora es el estándar de tratamiento para todos los estadios, con una baja tasa de recurrencia. La técnica quirúrgica incluye laparotomía con estudio sistemático y biopsia de cualquier zona sospechosa con citorreducción limitada y preservación de útero y ovario contralateral. Debe evitarse la biopsia del mismo para conservar la fertilidad.

Por su gran sensibilidad al platino, la cirugía del disgerminoma se sigue de 3 o 4 ciclos de Bleomicina-Etopósido-Cisplatino (BEP), que se ha demostrado curativa incluso en pacientes con enfermedad avanzada.

En los TCG no disgerminoma, la QT con BEP también ha demostrado su utilidad, aunque ha resultado menos útil.

Los marcadores tumorales habituales son lactato deshidrogenasa (LDH), alfa fetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica humana (beta hCG).

Linfoma y sarcomas: Son muy infrecuentes, y requieren tratamientos específicos cuyo objeto se sale de esta introducción.

I.1.1.3. Metastásicos

Más frecuentemente de origen mamario, del tracto genital o gastrointestinal (Krukenberg o células en anillo de sello), mucinosos apendiculares o pancreatobiliares.

En 2018, se diagnosticaron 295.414 nuevos casos de CO epitelial (3,4% de todos los cánceres femeninos), más frecuentemente diagnosticado en Europa (9,1/100.000) [1].

El riesgo de desarrollar un CO es de 0,72%, con un riesgo de muerte del 0,45% [5]. La OMS ha estimado para Europa una incidencia de 67.771 nuevos casos de este tumor, con 44.576 fallecimientos en el año 2018, a pesar de que presenta una incidencia relativamente estable en las últimas décadas. En España, el CO muestra una prevalencia anual de 3.200 casos, con un total de muertes de 1.949 [6], y ocupa el octavo lugar en frecuencia de las neoplasias específicamente femeninas.

Entre los factores de riesgo, el más potente es la historia familiar con parientes de primer grado afectados por la enfermedad y las mutaciones de la línea germinal del BRCA-1 y BRCA-2. Otros clásicamente asociados son la historia familiar de CO, menarquia precoz, nuliparidad, menopausia tardía y la edad avanzada como un factor de riesgo independiente por la mayor incidencia y frecuencia de estadios avanzados e histologías de alto grado.

I.1.2. Epidemiología del cáncer no ovárico

Los cánceres de útero y cérvix uterino son las neoplasias ginecológicas más frecuentes. La primera, en países desarrollados; y la segunda, en países en vías de desarrollo [7], donde se dan hasta el 76% de los nuevos cánceres de cérvix. La

histología más frecuente de los segundos es epitelial asociada a VPH [8], y se da en pacientes inferiores a 50 años. En 2018, se estimaron 570.000 nuevos casos de cáncer de cérvix, con 311.000 muertes [1], y sigue siendo la primera causa de muerte en muchos países de África y el sudeste asiático. El descenso en países desarrollados se debe a la difusión del diagnóstico precoz citológico de lesiones premalignas, el cambio de hábitos de vida y la introducción de la vacuna del papilomavirus humano (VPH). Así, la incidencia varía desde 100/100.000 casos en países en desarrollo frente al <5/100.000 en países occidentales [4].

Los carcinomas uterinos son frecuentemente adenocarcinomas (tipo endometroide), y se presentan en edades superiores a 50 años, con clara dependencia estrogénica (Tamoxifeno) y factores de riesgo, especialmente la obesidad y otros como antecedentes familiares, menarquia precoz y menopausia tardía. Se han descrito dos subtipos en función de la histología y el pronóstico: el tipo 1, el más habitual, estrógeno dependiente; y el tipo 2, de alto grado [4]. Es el séptimo tumor más frecuente, y la decimocuarta causa de muerte en mujeres, con 382.000 casos nuevos y 90.000 muertes; presenta un aumento en su incidencia a medida que mejoran las condiciones socioeconómicas en ambos subtipos, pero más en el 1.

Globalmente, los cánceres femeninos más frecuentemente diagnosticados en España en 2020 serán el de mama y el colorrectal. A mucha distancia, pulmón, cuerpo uterino, vejiga urinaria, linfomas no Hodgkin y el cáncer de tiroides, con más de 4.000 casos/año, mientras que el de cérvix contabilizará 1.972 casos anuales [6].

Por otro lado, los cánceres de vagina y vulva son infrecuentes, el primero suele ser epidermoide asociado a VPH y, ocasionalmente, adenocarcinomas (asociados a exposición a dietilestilbestrol). Los cánceres vaginales pueden estar en relación con VPH y hábito fumador, o por fenómenos inflamatorios crónicos (liquen escleroso) [8].

I.2 VÍAS DE DISEMINACIÓN. ESTADIFICACIÓN.

I.2.1. Vías de diseminación. Estadificación del cáncer de ovario.

Los objetivos de la estadificación son establecer un pronóstico, guiar el tratamiento y comparar resultados clínicos. Se aceptan dos sistemas: FIGO, propuesto por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (Tabla 1); y la TNM, de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) [8], equivalentes entre sí, aunque la primera se utiliza con más frecuencia. Las técnicas de imagen permiten establecer el estadio de forma prequirúrgica.

El peritoneo es la vía de diseminación más frecuente de los tumores que asientan en la trompa y el propio ovario, especialmente las superficies hepática y esplénica [3]. También es el lugar de asiento primario del cáncer peritoneal primario, de forma que conceptualmente no se podría hablar de estadios I o II en este tipo de tumor.

Los ovarios y las trompas drenan de forma primaria a través de los ligamentos utero-ováricos, infundilopélvicos y ligamentos redondos, siguiendo el trayecto de los vasos ováricos hacia la vena cava inferior en el lado derecho, y renal izquierda en el izquierdo; y a través de una ruta accesoria por las cadenas ilíacas externas, internas, sacras laterales y paraaórticas que se considera diseminación regional.

Los ganglios subdiafragmáticos recogen el drenaje peritoneal hacia el sistema venoso mayor supradiafragmático, alcanzando espacios pericardiofrénicos a través de diseminación directa transdiafragmática hacia regiones supraclaviculares, ocasionalmente como primera manifestación tumoral [9].

La afectación inguinal, supraclavicular y axilar se considera metastásica (M1) [8].

La diseminación tumoral puede afectar a la pleura, mientras que la infiltración de vísceras abdominales suele ser transcapsular y modifica el estadio. La diseminación hematógena es más infrecuente [8].

Uno de los aspectos más importantes de la evaluación prequirúrgica es la evaluación de la resecabilidad. Hay numerosos sistemas de puntuación, aparte del ya mencionado FIGO, que se correlacionan adecuadamente entre sí, con la excepción de la puntuación de Aletti, que mantiene significatividad en la predicción de la resecabilidad en estadios III/IV [11, 12].

(NOMBRAR PRIMARIO: TOV, TFP, TP, OR TX)

Estadio I. Tumor confinado a los ovarios o trompa(s) de Falopio

IA: Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio; sin tumor en superficie de ovario o de la trompa; no células malignas en ascitis o lavados peritoneales

IB: Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o trompas de Falopio; sin tumor en superficie de ovarios o trompas; no células malignas en ascitis o lavados peritoneales

IC: Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, con cualquiera de los siguientes:

IC1: Diseminación quirúrgica

IC2: Cápsula rota antes de la cirugía o tumor en la superficie del ovario o de la trompa.

IC3: Células malignas en la ascitis o lavados peritoneales.

Estadio II. Tumor a uno o ambos ovarios o trompas con extensión pélvica (por debajo del reborde pélvico) o cáncer peritoneal primario

IIA: Extensión o implantes y/o al útero y/o trompas y/u ovarios

IIB: Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales

Estadio III. El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas, o cáncer peritoneal primario con diseminación peritoneal citológica o histológicamente confirmada fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.

IIIA1: Únicamente ganglios positivos retroperitoneales (citológica o histológicamente confirmada):

IIIA1(i) Metástasis de hasta 10 mm en la mayor longitud

IIIA1(ii) Metástasis de más de 10 mm en la mayor longitud

IIIA2: Afectación peritoneal microscópica extrapélvica (por encima del reborde pélvico) con/sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos.

IIIB: Afectación peritoneal macroscópica extrapélvica hasta 2 cm en el eje mayor extrapélvica (por encima del reborde pélvico) con/sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos.

IIIC: Afectación peritoneal macroscópica extrapélvica de más de 2 cm en el eje mayor extrapélvica (por encima del reborde pélvico) con/sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos (incluye extensión del tumor a la cápsula hepática y bazo sin afectación del parénquima de ambos órganos)

Estadio IV. Metástasis a distancia excluyendo metástasis peritoneales.

IVA: Derrame pleural con citología positiva.

IVB: Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extraabdominales (incluye ganglios inguinales y ganglios fuera de la cavidad abdominal)

Tabla 1. Estadificación FIGO del cáncer de ovario.

El mal pronóstico del CO se asocia a que frecuentemente se diagnostica en estadios avanzados (III o IV), y la opción terapéutica que ha demostrado hasta la fecha mejores resultados en supervivencia es la citorreducción completa con residuo tumoral microscópico [12].

1.2.2. Vías de diseminación. Estadificación del cáncer no ovárico.

El cáncer de cérvix se origina, en la mayoría de los casos, en la zona de unión del epitelio mucoso endocervical y el escamoso del exocérvix. Entre otros factores (Tabla 2), su pronóstico viene indicado por la infiltración del estroma cervical (FIGO IA), que es detectable por RM cuando supera los 5 mm (IB) y empeora con su profundidad, hasta que se extiende más allá del útero sin infiltrar localmente el 1/3 inferior de la vagina o el útero, que marcan el límite para la indicación con tratamiento exclusivamente local (estadio II). Los parametrios son estructuras parauterinas que ocupan los ligamentos anchos por los que transcurren las estructuras neurovasculares; su infiltración (IIB) marca el límite de la resección local.

La extensión más allá de estos límites, a la pared pélvica, afectación ganglionar o la hidronefrosis (III) conllevan un peor pronóstico, que empeora cuando se extiende más allá de la pelvis o infiltra vejiga o las mucosas del recto o de la vejiga (IV).

El cáncer de endometrio (Tabla 3) se origina en la mucosa endometrial, se extiende por infiltración del miometrio (estadio I) o del cérvix (estadio II) y se disemina a través de la serosa hacia parametrios (IIIB) o ganglios, momento en que se puede considerar la neoadyuvancia como tratamiento inicial. La infiltración mucosa vesical, intestinal o a distancia (IV) empeoran el pronóstico.

A continuación, se ofrece un listado de los ganglios regionales que drenan el cérvix y útero y que son la vía de diseminación linfática [8] de los mismos:

- Parametrial
- Obturador
- Ilíaca interna/ hipogástricos
- Ilíaca externa
- Sacros
- Presacro
- Ilíaca común

- Paraaórtico

La afectación metastásica a distancia más frecuente del carcinoma cervical es la afectación mediastínica, pulmonar, peritoneal y ósea. La afectación ganglionar supraclavicular también se considera metastásico. El pronóstico tumoral aparte por estadio local, la afectación ganglionar (junto con su extensión extraganglionar) y diseminación a distancia está afectado por el tipo histopatológico y la infección por VIH.

En el carcinoma de cérvix, la infiltración ganglionar es el principal factor pronóstico, e impacta en la supervivencia; y a pesar de que la disección sistemática no tiene efecto terapéutico directo, se ha encontrado un mayor número de ganglios afectados de los inicialmente sospechados, por lo que al menos se recomienda su biopsia en caso de sospecha de diseminación. Últimamente, se ha implementado la técnica del ganglio centinela, por lo que, en caso de detectar un ganglio afecto, se recomienda no realizar una linfadenectomía. En el carcinoma endometrial, los ganglios paraaórticos se consideran N2, por tanto, estadio IIIC2 y subsidiario de tratamiento neoadyuvante.

Desde el punto de vista de imagen, se consideran positivos aquellos de >1cm de diámetro menor en el plano axial [13].

El drenaje linfático del útero es complejo, ya que sigue un patrón menos ordenado que otros tumores, incluso varía en función de la localización primaria del tumor dentro de este órgano. Habitualmente, drena por cadenas pélvicas, pero el tercio medio e inferior lo hacen a través de los parametrios hacia los obturadores (ruta lateral). Por el contrario, el tercio superior y el fundus lo hacen desde hipogástricos hacia los interiliacos y luego comunes hasta los paraaórticos. También se ha descrito que el fundus puede drenar directamente hacia los paraaórticos a través de vasos gonadales.

Los ganglios inguinales se consideran siempre metastásicos [8]. La infiltración del peritoneo y del abdomen no es infrecuente; y los tumores serosos y de células claras tienen mayor riesgo de diseminación peritoneal, por lo que la omentectomía se considera para los tumores de alto grado y de histologías atípicas.

Los lugares de diseminación metastásica a distancia más frecuentes del cáncer de cérvix son el pulmón y la vagina.

Tabla 2. Estadificación del cáncer de cérvix.

CARCINOMA DEL CÉRVIX UTERINO	
I	Carcinoma estrictamente confinado al cérvix (debe descartarse infiltración uterina)
IA	Carcinoma invasivo únicamente microscópico, con máxima infiltración profunda menor o igual a 5 mm
IA1	Invasión estromal medida menor o igual a 3 mm en profundidad
IA2	Invasión estromal medida mayor de 3 mm en profundidad y menor o igual a 5 mm
IB	Carcinoma invasivo con infiltración máxima de >5 mm (mayor que estadio IA); lesión limitada al cérvix cuyo tamaño se mide por diámetro mayor
IB1	Carcinoma invasivo >5 mm de infiltración estromal y menor o igual en su eje mayor
IB2	Carcinoma invasivo de diámetro máximo >2 cm menor o igual a 4 cm de eje mayor
IB3	Carcinoma invasivo de diámetro máximo >4 cm de eje mayor
II	Carcinoma cervical que infiltra más allá del útero, pero no alcanza la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina
IIA	Alcanza los dos tercios superiores de la vagina, pero sin invasión parametrial
IIA1	Lesión visible clínicamente menor o igual a 4 cm de eje mayor
IIA2	Lesión visible clínicamente mayor a 4 cm de eje mayor
IIB	Con invasión parametrial evidente sin alcanzar la pared pélvica
III	Infiltra el tercio inferior de la vagina y/o se extiende hasta la pared lateral pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcionando y/o infiltra ganglios pélvicos o paraaórticos
IIIA	El carcinoma infiltra el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared de la pelvis
IIIB	Extensión a la pared lateral pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcionando (a no ser secundario a otra causa)
IIIC	Afectación de ganglios pélvicos o paraaórticos, independientemente del número y del tamaño (con anotaciones r y p)
IV	El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o presenta infiltración mucosa de la vejiga o del recto (demostrada por biopsia). El edema buloso no permite catalogar como estadio IV.
IVA	Extensión del crecimiento a órganos adyacentes
IVB	Diseminación a órganos a distancia

Tabla 3. Estadificación del cáncer endometrial.

CANCER ENDOMETRIAL	
I	Tumor confinado al cuerpo uterino
IA	Invasión inferior a la mitad del grosor del miometrio o no invasión
IB	Invasión igual o superior a la mitad del grosor del miometrio
II	El tumor infiltra el estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero. No incluye afectación glandular endocervical.
III	Diseminación local o regional del tumor
	El tumor invade la serosa del cuerpo uterino y/o de los anejos o parametrio.
IIIA	parametrio.
IIIB	Invasión parametrial o anexial
IIIC	Invasión de ganglios linfáticos pélvicos/paraaórticos
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios paraaórticos positivos sin/con ganglios pélvicos positivos
IV	El tumor infiltra la vejiga y la mucosa pélvica sin/con metástasis distales
IVA	Invasión tumoral de la mucosa de la vejiga o del intestino
IVB	Metástasis a distancia incluyendo metástasis intraabdominales y/o ganglios linfáticos inguinales

1.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

1.3.1. Presentación clínica del cáncer de ovario

El mal pronóstico del cáncer de ovario se ha relacionado siempre con la ausencia relativa de signos y síntomas específicos de la enfermedad en fases iniciales.

Más de un 70% de los casos se diagnostican en estadios avanzados, es decir, estadios III y IV de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), con tasas de supervivencia a 5 años que no superan el 30% [14]. En contraposición, la supervivencia a 5 años en estadios iniciales (estadios FIGO I) es del 92,4%, pero menos del 40% de los casos se diagnostican en este estadio.

Las manifestaciones clínicas en los estadios avanzados son inespecíficas, con aumento del perímetro abdominal progresivo, sensación de plenitud precoz o síntomas por compresión de órganos abdominales. La ascitis también es un signo que se presenta en las fases avanzadas de la enfermedad.

A pesar de esto, se ha observado un discreto incremento en la supervivencia a los 5 años de un 33,8% (1975), a un 49,7% (2016), gracias a la mejora en los tratamientos quirúrgicos y la adyuvancia [3].

I.3.2. Presentación clínica cáncer no ovárico

Los carcinomas endometriales suelen debutar como sangrados posmenopáusicos, mientras que los cervicales y vaginales pasan de forma paucisintomática.

El cáncer de cérvix de pequeño tamaño suele ser asintomático y, a medida que crece, presenta clínica como secreción o sangrado o secundaria a la infiltración local [4].

Los carcinomas de vagina suelen ser indolentes, por lo que no es infrecuente que debuten en estadios avanzados. Los carcinomas vulvares son accesibles a la exploración clínica.

I.4 TRATAMIENTO

I.4.1. Tratamiento del cáncer de ovario

La cirugía primaria [3] es toda aquella realizada sobre un tumor de nuevo diagnóstico o aquellas cirugías incompletas desde el punto de vista oncológico (como biopsias laparoscópicas, resecciones incompletas y/o con márgenes) y secundaria a aquella realizada sobre cualquier tumor recidivado de cualquier origen tras un tratamiento oncológico previo adecuado (incluidas las citorreducciones secundarias y posteriores o de intervalo en los cánceres de ovario).

Ya que el 90% de los tumores primarios de ovario son de origen epitelial, serán estos los que se revisarán con más profundidad y se tomarán como referencia para todas las estirpes, con notas específicas para las demás histologías (*borderline*, células de la granulosa y células germinales).

I.4.1.1. Cirugía primaria

Se acepta que el pronóstico de los tumores epiteliales primarios ováricos, de trompa o peritoneales se afecta de forma independiente por el estadio en el momento

del diagnóstico, la histología y su grado y la cantidad de enfermedad residual tras la cirugía de citorreducción.

1.4.1.1.1. Laparotomía de estadificación

Su indicación primaria se encuentra en la enfermedad precoz, y debe realizarse laparotomía en el caso de sospecha de enfermedad maligna preoperatoria. Si no hay sospecha de metástasis, para una adecuada estadificación, la cirugía debe explorar adecuadamente todas las superficies peritoneales, retirar toda la ascitis o realizar lavados del peritoneo, omentectomía, tomar biopsias selectivas de ganglios pélvicos o paraaórticos al menos del lado del tumor, biopsias de cualquier masa o adherencias encontradas, biopsias aleatorias de superficies peritoneales aparentemente normales, histerectomía total con salpingooforectomía bilateral en la mayoría de los casos y apendicectomía en caso de tumores mucinosos.

En el caso de enfermedad confinada al ovario, es mandatorio comprobar que la cápsula esté íntegra. La preservación de la fertilidad puede plantear problemas en el caso de mujeres jóvenes. Aun así, la laparotomía es la técnica indicada, pudiendo reservar la laparoscopia para casos de baja sospecha de malignidad.

1.4.1.1.2 Cirugía de citorreducción para enfermedad avanzada (debulking)

1.4.1.2.1. Citorreducción primaria

Hasta 2/3 de las pacientes se presentan con enfermedad avanzada (IIIC o IV); y si su estatus funcional lo permite, son candidatas a cirugía de citorreducción. Se ha demostrado que la cantidad de enfermedad residual es el principal indicador pronóstico en este grupo.

La técnica debe incluir, además de lo descrito anteriormente, resecciones de asas de delgado y/o colon y resecciones viscerales parciales. La linfadenectomía aortopélica no influye en la supervivencia, pero incrementa el tiempo libre a la progresión.

1.4.1.2.2. Citorreducción de intervalo

En el caso de las pacientes con enfermedad avanzada (IIIC o IV) que no sean candidatas a cirugía, se admite la administración de 2-3 ciclos de quimioterapia seguida de cirugía. Es particularmente útil en caso de ascitis masivas o derrame pleural. También tiene indicación en situaciones de citorreducciones previas subóptimas.

1.4.1.2. Quimioterapia

1.4.1.2.1. Estadios tempranos

En los estadios IA y IB [3], la QT adyuvante no aporta beneficio, y únicamente se puede plantear en estadios IC. La QT adyuvante está indicada en los estadios II. El número de ciclos oscila entre tres y seis, aunque en el seno del estudio GOG 157 se ha encontrado que tres ciclos de carboplatino y paclitaxel son equivalentes a tratamientos de seis ciclos, y que este esquema únicamente arroja beneficios en el subgrupo de alto grado [15].

1.4.1.2.2. Estadios avanzados

Toda paciente que haya tenido una citorreducción [3] primaria debería recibir tratamiento adyuvante con QT. El estándar actual son seis ciclos basados en platino con taxanos (Carbo o cisplatino con pacli o docetaxel, en función del estado inmunitario y la toxicidad nerviosa periférica). Las monoterapias de mantenimiento no han demostrado eficacia en términos de supervivencia global.

El uso de bevacizumab es controvertido, aunque algunos estudios (ICON 7) [16] han demostrado un beneficio en supervivencia libre de progresión, e incluso incrementos en mediana de supervivencia en III y IV con citorreducción subóptima.

La quimioterapia intraperitoneal no se utiliza ampliamente en pacientes fuera de EE. UU. debido a su toxicidad, pero ha mostrado mejoría en el tiempo libre de progresión y supervivencia global en pacientes seleccionados estadio III con

citorreducción óptima. No obstante, los datos retrospectivos del uso de HIPEC en CO primario y recurrente no indican incremento en la supervivencia de los pacientes, por lo que la HIPEC (Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica, *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*) no se puede considerar como un estándar de tratamiento fuera de los ensayos clínicos [17].

I.4.1.3. Cirugía secundaria

La laparotomía o laparoscopia de *second look* para determinar el grado de respuesta al tratamiento tras quimioterapia de primera línea ya no se admite dentro del estándar de cuidado de estas pacientes.

La citorreducción secundaria se puede definir como aquella cirugía realizada en cualquier momento tras una QT de primera línea. Se ha demostrado que incrementa la supervivencia [12] en el caso de que se pueda retirar toda la enfermedad macroscópica, especialmente en los casos de recurrencias focales y únicas, especialmente en aquellas que además tengan un período libre de enfermedad de 12-24 meses y uno o dos focos de enfermedad.

I.4.2. Tratamiento del cáncer no ovárico

I.4.2.1. Cáncer de cérvix

El tratamiento del cáncer de cérvix es quirúrgico en los estadios IA y IB1 siempre que sea candidato a cirugía [18]; y si no, radiación concomitante +/- quimioterapia. En los estadios IB2 en adelante, el tratamiento electivo es radioterapia con quimioterapia concurrente.

La recomendación terapéutica [19] para todos los estadios es la cirugía (histerectomía simple o radical) y, en el estadio IA (conización en pacientes que deseen conservación de la fertilidad), se puede contemplar la conización. A partir de este estadio, se recomienda ampliación con linfadenectomía pélvica y preservación de nervios pélvicos para mantener la continencia urinaria y fecal y la función sexual (IB1). A partir de los estadios IB2 y IIA1, se puede considerar la radioterapia pélvica, si bien la cirugía mantiene las ventajas de que permite la estadificación histológica, reseca

tumores que puedan ser radioresistentes y la trasposición ovárica en gotieras previa a la radioterapia para la preservación funcional (pacientes jóvenes).

La técnica del ganglio centinela sigue siendo experimental, y no se incluye dentro de las guías clínicas ni permite evitar linfadenectomía si existe infiltración linfovascular.

En los estadios FIGO IB3 y IIA2 (localmente avanzados), se recomienda comenzar con quimiorradiación concomitante basada en platino y EBRT (45–50 Gy para toda la pelvis), y braquiterapia. Este régimen ha demostrado mejor pronóstico que la radioterapia sola y la adyuvancia posoperatoria. La cirugía posquimioterapia solo se contempla en casos en los que no sea posible tratamiento con radioterapia.

En la enfermedad a distancia, el tratamiento recomendado sigue siendo la quimiorradioterapia concomitante basada en platino, siendo el cisplatino el estándar en enfermedad a distancia.

1.4.2.2. Cáncer de cuerpo uterino

Las recomendaciones de tratamiento del cáncer endometrial [19] son, para el estadio I histerectomía simple (sin colpectomía), con doble salpingooforectomía, que pueden preservarse en mujeres de menos de 45 años, siempre que no tengan antecedentes familiares de carcinoma de ovario o mutaciones de riesgo (BRCA...). En estos estadios, tampoco está indicada la adyuvancia con radioterapia (EBRT o braquiterapia), que solo está contemplada si la paciente no es candidata a cirugía, donde también se valora la histerectomía transvaginal.

La linfadenectomía únicamente tiene papel en la estadificación en pacientes de alto riesgo (IAG3 o infiltración superior al 50% del miometrio), ya que se discute su impacto en la supervivencia en los estadios precoces. Se considera que debe alcanzar paraaórticas hasta infrarrenales y obtener al menos 10-12 ganglios. La histerectomía radical (útero, parametrios, cérvix, ligamentos uterosacros y 1/3 superior vaginal) tampoco incrementa la supervivencia frente a la simple, ya que el principal factor es la infiltración linfovascular.

En los estadios más avanzados (III y IV), el tratamiento es multimodal, y se acepta la HT radical con el objetivo de obtener la máxima citorreducción sin dejar enfermedad macroscópica con posterior adyuvancia.

Para la evaluación de la necesidad de adyuvancia, se han descrito factores de riesgo (edad, estadio FIGO, profundidad de la invasión miometrial, grado de diferenciación tumoral, tipo histológico —endometrioide vs. seroso o células claras—, y la invasión linfovascular) que dividen a los pacientes en tres grupos de riesgo: bajo (adenocarcinoma endometrioide G1, con menos del 50% de invasión miometrial o G2 sin invasión), intermedio o alto (adenocarcinoma endometrioide G3 y otros). De este modo, el tratamiento con radioterapia, que incluye braquiterapia para evitar recurrencias en el manguito vaginal y EBRT paraaórtica, solo se considera en pacientes de riesgo intermedio/ intermedio-alto, y se descarta en aquellos de bajo riesgo.

La quimioterapia con 6 ciclos trisemanales de carboplatino-paclitaxel en primera línea tiene indicación a partir de los estadios II de riesgo alto.

I.5 SEGUIMIENTO

I.5.1. Seguimiento del cáncer de ovario

No hay una cronología aceptada en las guías clínicas con para el seguimiento de los CO, aunque se acepta un seguimiento trimestral durante el primer año, para pasar a 4-6 meses a partir del segundo año y posterior revisión anual a partir del quinto. Se utiliza el marcador tumoral CA125, si bien es cierto que su elevación aislada no es un dato suficiente para iniciar un nuevo tratamiento, y debe acompañarse de un contexto clínico adecuado con confirmación por la imagen (ecografía, TC, PET/TC o RM).

Sin embargo, en caso de sospecha de recurrencia, el TC con contraste (intravenoso y oral) abdominopélvico, sin/con TC de tórax, es la modalidad de elección para la evaluación de la extensión; y el PET/TC se considera indicado y puede dar información sobre focos no resecables o ganglios pequeños. El TC y el PET/TC se consideran alternativas equivalentes [20].

I.5.2. Seguimiento del cáncer no ovárico

Dado que la mediana del período de recurrencia del carcinoma de cérvix es 7-36 meses, se recomienda [21] seguimiento cada 3-4 meses durante los primeros 2-3 años, con posterior seguimiento semestral hasta los 5 años y, finalmente, seguimiento anual de por vida.

En principio, no se recomienda el uso de ninguna técnica de imagen, salvo en aquellas pacientes sintomáticas en las que se puede realizar RM o TC; y si es positiva, PET/TC [22]. El seguimiento en el carcinoma endometrial también es clínico, con similar periodicidad, y únicamente se contempla el PET/TC como técnica electiva para localizar y confirmar sospecha de enfermedad recurrente. No hay evidencia científica para seguimiento por imagen rutinario en pacientes asintomáticas [23].

I.6 TÉCNICAS DE IMAGEN

Como se ha referido más arriba, las técnicas de imagen desempeñan un papel en el manejo clínico de las pacientes, pues además del grado de extensión, permiten establecer si una paciente es o no candidata a cirugía inicial, y también tienen un papel definido en el seguimiento de la enfermedad.

Paso ahora a reseñar el papel de cada una de ellas:

I.6.1. Radiología convencional, urografía y estudios baritados

Las técnicas de radiología convencional no son consideradas apropiadas en la estadificación pretratamiento como en la extensión de la recurrencia del cáncer de ovario por la ACR [20]. Únicamente se considera la radiografía simple de tórax en el caso del seguimiento del carcinoma endometrial, y puede admitirse en el estudio de extensión de la recurrencia en caso de que no se puedan practicar TC torácicos o PET/TC [20]. También se puede considerar en el caso del carcinoma de cérvix en estadios iniciales.

Las guías de la ESUR (Sociedad Europea de Radiología Genitourinaria, European Society of Urogenital Radiology) [25] tampoco consideran indicadas estas técnicas en el carcinoma de ovario, y no las contemplan en las demás situaciones clínicas.

A pesar de esto, las guías de uso del MD Anderson Cancer Center [18] todavía las recogen en la evaluación inicial de estas tres enfermedades.

Otras técnicas más complejas dentro de las convencionales, como la linfangiografía, ya no se consideran indicadas en ninguna circunstancia [20].

1.6.2. Ecografía abdominal y ginecológica

La ecografía transvaginal, realizada rutinariamente por el ginecólogo durante la exploración física, permite detectar y caracterizar de forma rápida y adecuada una masa anexial sólida, quística o mixta, y orientar hacia la benignidad o malignidad del proceso. Sin embargo, ni las guías de la ACR (Colegio Americano de Radiología, American College of Radiology) [20] ni las de la ESUR las consideran apropiadas o indicadas. A pesar de esto, la NCCN (Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales, National Comprehensive Cancer Network) [25] sí considera la ecografía abdominal en la evaluación inicial del carcinoma de ovario.

1.6.3. Tomografía axial computarizada (TC)

Es la técnica de elección para la valoración del CO [8]. La utilización habitual de los equipos de TC en los servicios de Radiología hace de esta técnica la de primera línea en la evaluación de la patología de origen abdominal. Entre sus limitaciones, hay que destacar la necesidad de la utilización de contraste yodado potencialmente nefrotóxico, especialmente en las pacientes que han sido tratadas con platinos, la utilización de radiación ionizante y, a pesar de esto, la falta de contraste tisular que compromete la correcta evaluación de los implantes, sobre todo cuando están en contacto anatómico con estructuras de densidad de partes blandas (cúpulas hepáticas, etc.).

Sin embargo, hay una amplia variabilidad en cuanto a las características técnicas de cada estudio en lo que respecta a cobertura anatómica (tórax, abdomen, toracoabdominal...) o técnica (sin/con contraste endovenoso u oral, etc.).

De esta forma, las guías de la ACR [20], como NCCN, [26] y del MD Anderson Cancer Center [18] consideran el TC toracoabdominal con contraste endovenoso y oral

como la técnica electiva, tanto en la estadificación pretratamiento como en el estudio de extensión de la recurrencia del cáncer de ovario, y como alternativa el TC toracoabdominal únicamente con contraste endovenoso; mientras que las guías de la ESUR aceptan únicamente el TC abdominopélvico con contraste endovenoso y oral, especialmente en la estadificación primaria.

En el cáncer endometrial, el TC toracoabdominal con contraste endovenoso se considera indicado, pero se desaconsejan los estudios bifásicos (sin/con contraste) y, en cuanto al carcinoma de cérvix, este se puede considerar indicado.

1.6.4. Tomografía por emisión de positrones / Tomografía computarizada (PET/ TC)

Sus indicaciones en el estudio del cáncer de ovario varían según cada escenario clínico y grupo de trabajo. De esta forma, el ACR [27] lo cree apropiado en la extensión de la recurrencia, y como técnica de segunda elección en la estadificación pretratamiento, en la misma línea que la ESMO-ESGO; sin embargo, la ESUR [24] no considera demostrada su utilidad en este campo, que tampoco está respaldada por el NCCN [28] ni por el MD Anderson Cancer Center.

Se considera una técnica apropiada en la evaluación ganglionar en el carcinoma endometrial por el ACR [29] y por la NCCN [25] en dicha evaluación inicial si se sospecha diseminación a distancia o en la recurrencia tumoral.

En el caso del carcinoma cervical, se considera electiva tanto en la evaluación inicial como en la recurrencia según todas las guías clínicas, incluidas la ESMO, ESTRO y ESGO [30, 31].

Es útil para la evaluación de enfermedad a distancia [8]. El ensayo ACRIN 8871/GOG0233 demostró en 2018 que el PET/TC muestra elevada especificidad y VPP para la detección de metástasis en carcinoma cervical y endometrial, y debería ser considerado para el seguimiento en los ensayos clínicos [30].

1.6.5. Resonancia magnética

Tanto el ACR como la ESUR y las guías de la ESGO (Sociedad Europea de Ginecología Oncológica, European Society of Gynaecological Oncology), ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica, European Society for Medical Oncology) y ESTRO (Sociedad Europea De Oncología Radioterápica, European Society for Radiotherapy and Oncology) consideran la RM pélvica sin/con contraste como apropiada en el estudio de estadificación pretratamiento del cáncer de cérvix y de las recurrencias locales, aunque también se pueden considerar útiles las exploraciones sin contraste. La RM dirigida permite evaluar la extensión local, parametrial o vaginal y, en caso de no poder realizarse, la NCCN recomienda la utilización de ecografía transvaginal.

La RM pélvica sin/con contraste como apropiada en el estudio de estadificación pretratamiento del cáncer endometrial permite evaluar el grado de infiltración miometrial y extensión endocervical, y tiene especial valor en el caso de que se plantee la cirugía conservadora de la fertilidad [28, 31].

La valoración abdominopélvica con RM puede considerarse apropiada tanto por el ACR como en la NCCN en la extensión de la enfermedad, de la recurrencia, así como la evaluación ganglionar en el carcinoma endometrial.

En la evaluación del cáncer de ovario, es la técnica de elección para la caracterización de masas anexiales [8].

El fenómeno físico del movimiento aleatorio (browniano) del agua fue descrito por primera vez en 1827 por Robert Brown y modelizado matemáticamente por Einstein en 1905. No fue hasta 1965 [32] cuando se cuantificó mediante técnicas de RM con secuencias de eco de espín.

Existen estructuras anatómicas que restringen de forma fisiológica la difusión, como el sistema nervioso central y los plexos nerviosos, ganglios, riñones y testículos, pues presentan elevada anisotropía en virtud de su estructura fibrilar. Otras estructuras que restringen en difusión, pero de forma menos llamativa, son el hueso trabecular, cuerpos cavernosos, la vesícula y el contenido intestinal, principalmente por el efecto T2 causado por la viscosidad del líquido.

La aplicación clínica de las secuencias de difusión comenzó en el ámbito de la neurología para evaluar la cronología del ictus y establecer el área de penumbra a

través del cálculo del ADC (coeficiente de difusión aparente, *Apparent Diffusion Coefficient*) del infarto hiperagudo [33], que traduce la disminución del movimiento browniano del agua libre por los cambios tisulares locales del tejido patológico.

Nonomura et al. [34] describieron que la celularidad de un tumor se correlaciona con el ADC y con la persistencia de señal en la serie con valor b máximo.

De esta forma, atendiendo únicamente a la señal en el valor b máximo, la técnica DWIBS (*diffusion weighted whole-body imaging with background body signal suppression*, imagen del cuerpo completo potenciada en difusión con supresión de la señal del cuerpo) se ha propuesto como una técnica de detección precoz de tumores malignos [35]. Para su obtención, se utilizan secuencias STIR-EPI (*short-TI inversion recovery-echo planar imaging*), que permiten una supresión homogénea de la grasa con tiempos de adquisición cortos y respiración libre (a diferencia de otras secuencias de difusión que suprimen la grasa con técnica SPIR, más sensible al movimiento y de mayor duración). Además, se trata de secuencias 3D con vóxel isotrópico que permiten la posterior reconstrucción multiplanar.

La adición de las secuencias DWIBS a la RM convencional con contraste incrementa la capacidad diagnóstica en la evaluación de la CP [36].

La técnica DWIBS únicamente atiende a la secuencia con b máximo, y no al ADC, ya que para un cálculo preciso del mismo se consideran al menos dos valores con el fin de obtener un valor robusto, lo que alargaría el tiempo de exploración.

El desarrollo de los equipos de RM con movimiento continuo de mesa unido a la mayor potencia de los gradientes permite menores tiempos de exploración, por lo que es posible realizar estudios de cuerpo completo con imágenes combinadas anatómicas y funcional en difusión, esta última como biomarcador tumoral, análogamente al PET/TC.

Así, tanto las guías de la ESMO como las de la ESGO [30] recogen la WB-DWIBS/MRI como técnicas para la selección de pacientes para citorreducción o quimioterapia neoadyuvante (Recomendación 11) y para la extensión de la enfermedad (Recomendación 11.5), y la ESUR lo considera como técnica de evaluación para la evaluación de enfermedad secundaria.

También tiene papel en la evaluación de las pacientes embarazadas [37].

I.6.6.PET Resonancia magnética

Puede considerarse en el estudio inicial del cáncer de cérvix en el caso de riesgo de metástasis, y permite la estadificación local y regional en un solo estudio. Combina imagen anatómica y funcional con dos biomarcadores, estudio de difusión y la avidéz glucídica. Esta técnica de imagen no se encuentra ampliamente disponible, debido a la complejidad técnica, especialmente en la corrección de la atenuación, a sus costos y a la duración de los estudios [38-40], y tampoco ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa respecto al PET/TC [41].

I.7 JUSTIFICACIÓN

Como hemos visto, el cáncer ginecológico disemina por el peritoneo, de forma primaria en el CO y de forma más tardía en el CNO y ganglionarmente, con especial impacto en el pronóstico del CNO. La mayoría de los CO se presentan en estadios avanzados, y se requiere un adecuado mapeo prequirúrgico para detectar enfermedad irresecable y una citorreducción R0, el mejor factor pronóstico en estos pacientes. Los CNO se diseminan especialmente por vía ganglionar y, en estados avanzados o estirpes agresivas, también muestran diseminación peritoneal.

La laparoscopia se considera como una aproximación prequirúrgica a la carga tumoral utilizando el *score* de Fagotti [11, 42]. Este sistema evalúa ocho estructuras peritoneales y les da una puntuación de 0-2; y si la puntuación total es ≥ 8 , se considera que el valor predictivo positivo (VPP) para una citorreducción subóptima es del 100%. Sin embargo, la laparoscopia es una técnica invasiva que no puede evaluar el retroperitoneo ni el tumor posterior al ligamento gastroesplénico y en el saco menor [8].

El Índice de Cáncer Peritoneal (*Peritoneal Cancer Index*, PCI) [50] [3] se describió para la cuantificación de la CP en las citorreducciones quirúrgicas y la Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (*Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion*, HIPEC). Es un sistema de cuantificación regional que evalúa regiones 13 anatómicas con un rango de 0-3 para cada una, y considera la lesión de mayor tamaño de acuerdo con las siguientes categorías: no tumor, "LS 0"; hasta 0,5 cm, "LS 1"; hasta 5 cm, "LS 2"; y más de 5 cm o confluyente, "LS 3" (Fig. 1). El PCI se calcula

como la suma de todas las puntuaciones regionales con una carga total entre 0–39. Se utiliza en la carcinomatosis de origen digestivo previo a la citorreducción y HIPEC, y raramente en la de origen ovárico, ya que el único factor pronóstico aceptado es la resección completa (R0), y el papel del HIPEC en este campo sigue en discusión [10].

Las distintas técnicas de imagen se usan en la evaluación prequirúrgica de la PC, y se han descrito distintos patrones de afectación [11,12], aunque ninguna técnica es capaz de predecir el logro de una resección R0. La tomografía computerizada (TC) es la técnica electiva para la patología abdominal, y cuando se utiliza una técnica adecuada, se correlaciona bien con el PCI [13]. El TC es la técnica recomendada para la estadificación y el seguimiento en los tumores de origen ginecológicas, como se recoge en las guías del ACR y NCCN. La capacidad diagnóstica del TC para CP y su capacidad de predicción de éxito en cirugía de citorreducción es limitada, aunque puede predecir el pronóstico cuando se evalúa junto con los valores de CA125 [14,15]. El PET/TC es la técnica electiva en la evaluación sistémica del cáncer de cérvix, aunque todavía no se ha establecido como un estándar para el estudio de la PC [16].

La RM convencional es útil en la CP [17], pero su capacidad diagnóstica es inferior al PET/TC [19, 20] y similar al TC [21]. La adición a la RM convencional de secuencias con DW eleva la capacidad diagnóstica para la CP [23–26]. La técnica (WB-DWIBS/MRI) permite evaluar con DW el cuerpo completo [27].

Uno de los objetivos de este estudio es examinar la capacidad diagnóstica y la correlación de la carga tumoral de la WB-DWIBS/MRI en CP de origen ginecológico utilizando el PCI respecto a la cirugía de citorreducción como estándar de referencia [44].

Como se ha visto más arriba, la diseminación ganglionar impacta en la estadificación y el pronóstico de los cánceres de cérvix y uterinos, por lo que su detección es mandatoria para establecer un tratamiento adecuado. En el caso del CO, el resultado del estudio LION [44] ha sustituido el paradigma tradicional de linfadenectomía reglada en los estadios avanzados aun con ganglios clínicamente negativos por únicamente la resección de los ganglios patológicos identificados preoperatoriamente o durante la exploración quirúrgica del retroperitoneo. En los estadios más tempranos, la linfadenectomía tampoco impacta en la supervivencia frente al muestreo ganglionar aleatorio pélvico y paraaórtico [45].

A pesar de estas consideraciones, la afectación ganglionar es un factor pronóstico establecido, y algunos autores han propuesto la razón entre el número de ganglios afectados y el número total de ganglios resecaados (*lymph node ratio*, LNR) como un factor predictor de supervivencia más preciso que la afectación ganglionar convencional, [46] tal y como se ha descrito en otras patologías.

Por otro lado, distintos trabajos han demostrado una capacidad diagnóstica similar entre el PET/TC y la WB-DWIBS/MRI [47], por lo que esta última se empieza a considerar dentro del estudio del paciente oncológico [48].

Atendiendo a lo expuesto y de forma paralela al PCI de Sugarbaker, hemos creado el RCI como una metodología de cuantificación de la carga tumoral ganglionar pre y posquirúrgica.

La WB-MR/DWIBS es una técnica disponible en muchas instituciones, no utiliza radiaciones ionizantes, es más barata que el PET/TC y precisa que el TC, puede combinarse con el estudio específico de la pelvis y nos permite la evaluación a distancia (supradiafragmática, visceral y ósea) de los tumores ginecológicos.

Nuestros objetivos son valorar la capacidad diagnóstica de la WB-MR/DWIBS para la detección de enfermedad peritoneal y ganglionar tanto globalmente como a nivel regional (Objetivo 1) y cuantificar la carga tumoral peritoneal regional y global (Objetivo 2) utilizando el PCI, ganglionar regional y global (Objetivo 3) utilizando el RCI de nuestra creación y la carga tumoral combinada peritoneal y ganglionar (Objetivo 4) comparado con los marcadores tumorales.

El diseño del estudio es prospectivo, y se han evaluado pacientes con sospecha de carcinoma de ginecológico atendiendo a la clínica de las pacientes, sospecha analítica y valorando otras pruebas de imagen.

II. OBJETIVOS E HIPÓTESIS



II. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

El objetivo principal es explorar la capacidad diagnóstica de la WB-DWIBS/MRI y su capacidad de predicción de la carga tumoral peritoneal y ganglionar en pacientes con sospecha de cáncer de origen ginecológico avanzado. Para alcanzar el objetivo, se plantean los siguientes subanálisis:

II.1. Objetivo 1: Capacidad diagnóstica

Explorar la capacidad de la WB-DWIBS/MRI para la detección regional y global de la carcinomatosis peritoneal y en los ganglios del retroperitoneo en términos de sensibilidad, especificidad, exactitud y valores predictivo positivo y negativo utilizando la evaluación quirúrgica como elemento de comparación.

II.2. Objetivo 2: Índice de Cáncer Peritoneal (PCI)

Cuantificar la carga tumoral peritoneal a nivel regional y global observada mediante WB-DWIBS/MRI frente a la carga tumoral encontrada en la cirugía utilizando el Índice de Cáncer Peritoneal (*Peritoneal Cancer Index*, PCI).

II.3. Objetivo 3: Índice de Cáncer Retroperitoneal (RCI)

Cuantificar la carga tumoral ganglionar a nivel regional y global predicha mediante WB-DWIBS/MRI frente al encontrado en la cirugía utilizando el Índice de Cáncer Retroperitoneal (*Retroperitoneal Cancer Index*, RCI) diseñado por nuestro grupo de trabajo.

II.4. Objetivo 4: Carga tumoral total (PCI+RCI) y CA125.

Estudiar la relación entre la carga tumoral total estimada mediante WB-DWIBS/MRI tras la adición de los valores PCI+RCI de Rad 1, Rad 2 frente a la cirugía (Qx).

Evaluar la relación de las tres distribuciones (Rad 1, Rad 2 y Qx) frente al valor de los marcadores tumorales (MT).

Secundariamente, se evaluará el grado de relación entre el PCI y el CA125.

Finalmente, compararemos nuestros resultados con los aportados en la literatura médica para las técnicas de imagen prequirúrgicas utilizadas rutinariamente en la clínica habitual (TC y PET/TC).

III. MATERIAL Y MÉTODOS



III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo observacional no comparativo de pruebas diagnósticas. Ámbito del estudio: Hospital MD Anderson Cancer Center. Hospital oncológico de atención privada en Madrid, de ámbito internacional.

III.2. PERÍODO DE INCLUSIÓN DE PACIENTES

Desde el 13 de junio de 2014 hasta enero de 2017.

III.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con sospecha de cáncer ginecológico avanzado primario o secundario por elevación de marcadores tumorales (CA125, CEA y CA19.9) con hallazgos compartibles por imagen (TC o PET/TC).
- Que fueran candidatas a cirugía de citorreducción.
- Los criterios para cirugía se establecieron en función de la historia clínica de la paciente, comorbilidades y de las técnicas de imagen complementarias para la evaluación de la reseabilidad.
- Que se hubiera realizado de modo preoperatorio una WB-DWIBS/MRI. A toda paciente candidata a cirugía se le ofreció la posibilidad de realizar esta exploración. La selección de la paciente para la cirugía se hizo de forma independiente y previa a la realización de la WB-DWIBS/MRI.
- En el caso de encontrar lesiones específicas no candidatas a resección quirúrgica, éstas se biopsiaron cuando eran accesibles, o bien se estudiaron con técnicas de imagen dirigidas.

III.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Claustrofobia
- Insuficiencia renal (Creatinina > 1,5 mg/dl o tasa de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73m²)

- Contraindicaciones al Butilbromuro de escopolamina (Buscapina®: alergias, glaucoma de ángulo agudo, antecedentes de obstrucción intestinal o retención urinaria).
- Pacientes no operables o enfermedad no resecable.
- Las pacientes candidatas a cirugía citorreductora de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante se excluyeron de este estudio.

III.5. MUESTRA

A lo largo del período del estudio descrito, se evaluaron un total de 217 pacientes con sospecha de cáncer ginecológico avanzado. De ellas, 108 no eran candidatas para citorreducción, y se excluyeron.

A las 109 pacientes restantes se les ofreció participar en este estudio, a lo cual accedieron 61, que fueron exploradas mediante WB-DWIBS/MRI. Estas 61 pacientes fueron evaluadas por el Radiólogo número 1 (Rad 1) y, posteriormente, 50 de estas fueron evaluadas por Radiólogo número 2 (Rad 2) y operadas. 11 pacientes fueron evaluadas únicamente por Rad 1 y operadas sin poder ser estudiadas por Rad 2 por ausencia temporal de este observador.

Todas las pacientes del estudio fueron intervenidas por un equipo especializado en citorreducción de cáncer ginecológico con más de 20 años de experiencia (Figura 1).

El estudio contó con la aprobación del comité ético local (Anexo IV). La exploración se ha realizado tras la obtención del consentimiento informado de cada paciente (Anexo V).

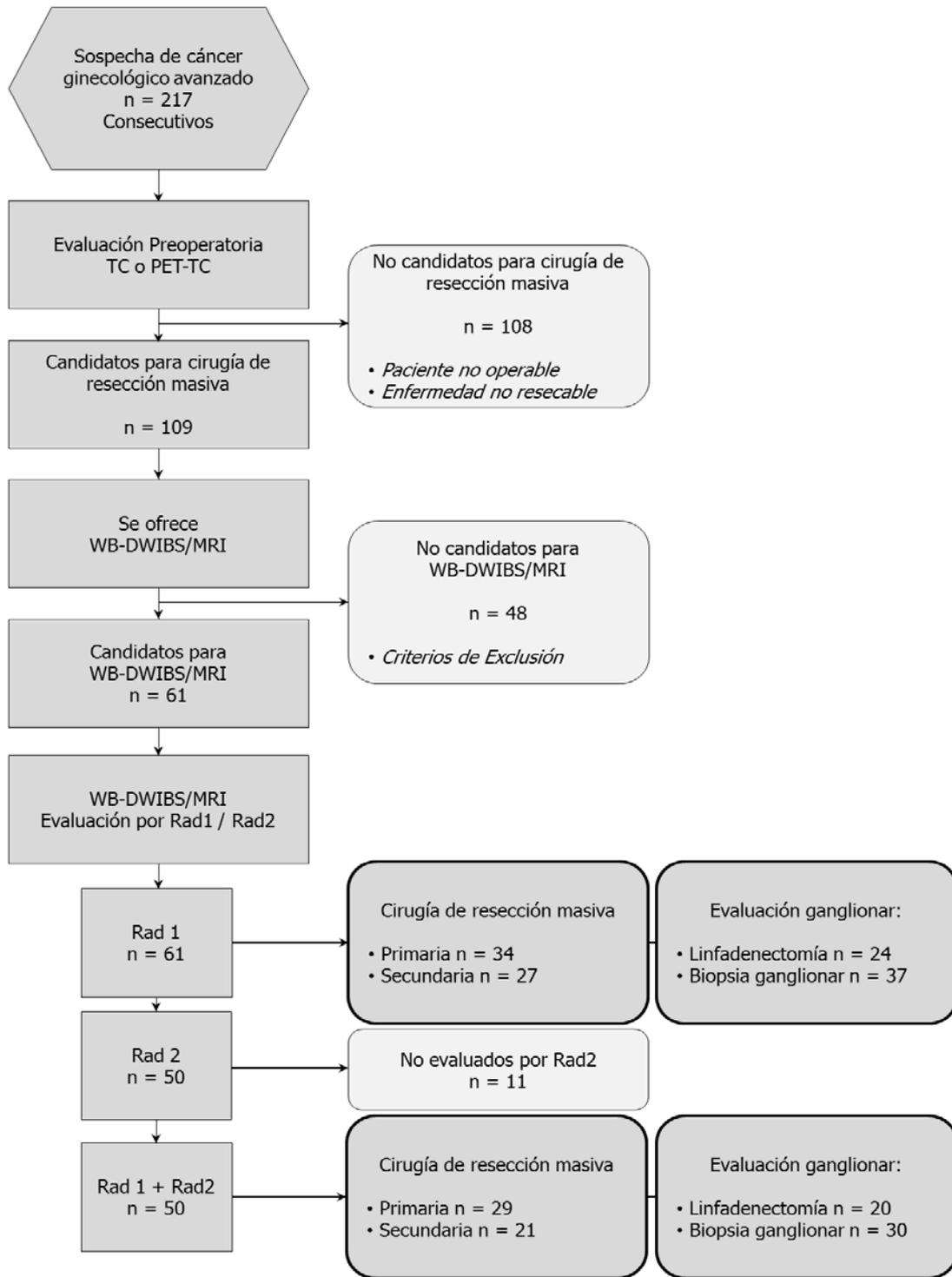


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes para el estudio.

Los pacientes fueron seleccionados en función de la operabilidad/resecabilidad tumoral radical y, posteriormente, se ofreció la WB-DWIBS/MRI. La técnica de imagen fue evaluada en los 61 casos por Rad 1 y, de estos, 50 por Rad 1 y Rad 2 y operadas. Las 11 pacientes restantes fueron operadas tras la evaluación por Rad 1. Las 61 pacientes fueron operadas y se evaluó la carga tumoral en la cavidad peritoneal y en el retroperitoneo.

III.6. EQUIPAMIENTO DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Se utilizó un equipo de 1.5 T (Ingenia, Philips Healthcare, Best, The Netherlands).

La paciente, en decúbito supino, se coloca sobre la mesa y se cubre con las antenas multicanal de cabeza y cuello, las dos antenas de torso y la antena de la mesa de exploración. El campo de estudio (FOV, *Field of View*) se extiende desde la cabeza hasta el tercio superior de los muslos. Los parámetros de adquisición se detallan en la Tabla 4.

III.7. PROTOCOLO DE IMAGEN

Nuestro protocolo se basa en el publicado por Michielsen et al. en *European Radiology* 2014 [49]. La exploración se realiza tras beber un litro de zumo de piña puro 2 horas antes y la administración de agente espasmolítico (Butilbromuro de escopolamina 20 mg) diluido en 100 cc de suero salino, que se inyecta en dos tiempos: 50 cc al inicio del estudio y 50 cc antes de la secuencia de difusión.

Como medio de contraste, se utilizó Gadobutrol 1mmol/ml iv (0,2 ml/kg peso), que se administró con una tasa de inyección de 2ml/s (MEDRAD, sistema de inyección Spectris Solaris EP). En ningún caso se produjeron reacciones adversas a la exploración. El tiempo medio fue inferior a 45 minutos.

Tabla 4. Protocolo de adquisición.

Adquisición primaria	DWIBS ¹	T2TSE ²	3DT1GE ³	
Orientación:	Coronal	Axial, coronal	Axial, coronal	Axial
Cobertura:	Cabeza – mitad de muslo	Cabeza – mitad de muslo	Abdomen – pelvis	Tórax
Tiempo de repetición (TR):	4736	1000	5,9	3,7
Tiempo de eco (TE):	78	80	1,8	1,76
Ángulo de inclinación			15°	10°
Número Adquisiciones por Secuencia (NAS):	4	1	1	1
FOV (RL×AP×CC) (mm):	450 × 230 × 300	498 × 230 × 400	400 × 352 × 230	400 × 359 × 230
Número de estaciones:	3	4	2	1
Grosor de corte (ST) (mm):	6	6	4	4
Número de cortes (SN) Coronal:	40	35	120	
Número de cortes (SN) Axial:		140	120	115
Espacio entre cortes (mm):	0	1	0	0
Tamaño del vóxel de adquisición (DI×AP×CC):	3,5 × 3,5	2 × 1,6	2 × 2 × 4	2,56 × 2,56 × 4
Tamaño del vóxel de reconstruido	1,76	1,04	1 × 1 × 2	1 × 1 × 2
Respiración	Libre	Sincronizada	Apnea	Apnea
Factor de imagen en paralelo (SENSE)	4	2	2 × 1,3	2 × 1,3
Supresión grasa			SPAIR (mDIXON)	SPAIR (eTHRIVE)
Valores b (s/mm ²)	0-1000			
Imágenes derivadas	MIP Axial, sagital Volumétrico 3D	Fusión Color (DW superpuesta) Coronal	Fusión Color (DW superpuesta) Axial, coronal	

¹ DWIBS: *Diffusion Weighted Imaging with Background Suppression*,² T2TSE: T2 *Turbo Spin Eco*

³ 3DT1GE: Volumétrico 3D T1 Eco de Gradiente

Las secuencias T2, DIXON y DWIBS fueron posprocesadas primariamente por el técnico especialista de radiología en la propia consola de trabajo del equipo mediante

fusión con la técnica MOBY, para así obtener secuencias de cuerpo completo que fueron enviadas a la estación de trabajo y al PACS.

Posteriormente, el radiólogo procesó las imágenes de cuerpo completo sobre la estación de trabajo para obtener imágenes ortogonales que complementaron las adquisiciones primarias DIXON y DWIBS.

Para ello, se utilizó una estación de trabajo específica de RM (IntelliSpace Portal. Version 606.20039, Philips Medical Systems Nederland B.V.), y obtuvimos imágenes reformateadas de Máxima Intensidad de Proyección (MIP) en los planos axial y sagital de la secuencia DWIBS y mapas de color derivados utilizando las secuencias T2TSE y 3DT1GE como las capas de referencia basal anatómicas con superposición de la secuencia DWIBS MIP-DWIBS como secuencia funcional (grado de fusión *alpha blending* 50%) con la escala de color deseada.

III.8. ANÁLISIS DE LA IMAGEN

De los 61 casos operados, la valoración del test diagnóstico se realizó de forma independiente en 50 casos por dos radiólogos: Rad 1, con más de 10 años de experiencia; y Rad 2, con 5 años de experiencia en patología abdominal, de forma enmascarada entre sí, a los datos clínicos de las pacientes e independiente al resultado de la cirugía. Los 11 casos restantes fueron evaluados únicamente por Rad 1. Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente por el mismo equipo experto.

Todos los observadores recogieron en la misma plantilla los hallazgos para su posterior análisis (Figura 2 y anexo III).

También se recogieron los niveles de marcadores tumorales CA125, CEA y CA19.9 inmediatamente anteriores a la exploración.

III.8.1. Valoración de la carcinomatosis peritoneal (PCI)

Se explora la carga de enfermedad peritoneal según el método del PCI descrito por Sugarbaker [50] mediante WB-DWIBS/MRI por ambos observadores y por el equipo quirúrgico (Figura 2, modificada con el permiso del autor).

La detección tumoral se ha evaluado mediante la secuencia DWIBS, y los hallazgos se correlacionaron anatómicamente con las secuencias T2TSE y3DT1GE para la localización anatómica.

Se considera positivo:

Cualquier foco de hiperseñal en las secuencias de difusión que no se corresponda con ninguna estructura fisiológica (bazo, SNC, raíces nerviosas, ganglios linfáticos, testículos en los varones, y otras menos llamativas como la médula ósea y los cuerpos cavernosos por la estructura fibrilar de estas regiones y el efecto T2-Shine-Through en vejiga urinaria y la vesícula biliar) localizado en cubiertas, recesos peritoneales o mesos, de cualquier tamaño y morfología nodular, laminar o lineal; y se documentaron para cada una de las 13 regiones en cada paciente, basándonos en el PCI.

Se considera negativo:

Si un nódulo se detectaba en las secuencias convencionales pero no mostraba señal en DW, no se ha considerado como verdadero tumor. No se ha evaluado el ADC dado el pequeño tamaño de muchos implantes. Tampoco se han considerado positivos los realces de superficie peritoneal, la ascitis o las adherencias.

El índice PCI (Figura 2a) divide el abdomen en 13 regiones (Regiones 0 a 12) a cada una de las cuales le asigna una puntuación (0 a 3) en función del tamaño de la lesión mayor. La suma de los valores obtenidos arroja un valor total global que oscila entre 0 y 39.

Para el cálculo de la potencia diagnóstica, los valores obtenidos en cada una de las regiones se categorizan en 0/1 (ausencia/presencia de enfermedad independiente

del valor PCI). De este modo, obtenemos los verdaderos y falsos positivos y negativos, con los que se pueden calcular los valores de sensibilidad, especificidad, VPP/VPN, exactitud y precisión sobre la muestra de 61 pacientes para Rad 1 y 50 para Rad 2 en cada una de las 13 regiones.

La capacidad diagnóstica global se tratará como una región más en la que se suma el número de positivos y negativos en cada una de las regiones en los 61 pacientes, de modo que trabajamos sobre una muestra de 793 observaciones del peritoneo para Rad 1 (PCI 13x61) y de 650 para Rad 2 (PCI 13x50) (véase la Tabla 5).

El segundo observador estudia las exploraciones realizadas con la misma metodología para el cálculo del coeficiente de correlación interobservador Kappa de Cohen como medida de la concordancia entre Rad 1 y Rad 2, y como valor complementario para la concordancia de los hallazgos descritos por cada observador (Rad 1 y Rad 2) frente a la cirugía.

III.8.2. Valoración de la diseminación ganglionar (RCI)

La carga tumoral retroperitoneal se ha valorado mediante el *Retroperitoneal Cancer Index* (RCI), diseñado por nuestro grupo de un modo análogo a la técnica del PCI (Figura 2b).

Se han considerado 14 regiones anatómicas que incluyen todas las regiones ganglionares retroperitoneales y aquellas susceptibles de resección quirúrgica (inguinales y pericardiofrénicas).

Se considera positivo:

Cualquier foco de hiperseñal del retroperitoneo o pelvis en el trayecto teórico de las cadenas ganglionares y que no corresponda con ninguna estructura anatómica que presente restricción fisiológica en difusión.

Los hallazgos se clasifican en una escala 0 a 3, de acuerdo con su número y tamaño, y consideramos el hallazgo de mayor valor bien en número o tamaño.

Se considera negativo:

Si un nódulo se detectaba en las secuencias convencional pero no mostraba señal en DW, no se ha considerado como verdadero tumor.

Análogamente al estudio de la carcinomatosis, para el estudio de la potencia diagnóstica, este valor fue categorizado en "ausencia/presencia de enfermedad la carga tumoral", de modo que los valores 0 se catalogan como "ausencia de enfermedad"; y los 1, 2 o 3 como "presencia de enfermedad".

En cada una de las 14 regiones ganglionares evaluadas se obtiene un valor (0 a 3), de manera que al final se obtiene un valor total global que oscila entre 0 y 42.

El tratamiento de los datos se hace de forma similar al explicado en el apartado anterior para el PCI, con la excepción de que se consideran 14 regiones anatómicas, pues a diferencia del PCI, describimos dos regiones 4 (4a y 4b) separadas por la arteria mesentérica inferior, de tal forma que se analizan estas y una global con una muestra de 854 observaciones del ganglionares para Rad 1 (PCI 14x61) y de 700 para Rad 2 (PCI 14x50).

III.8.3.Carga tumoral total (PCI+RCI)

La carga tumoral total se calcula mediante la suma aritmética de los valores totales PCI y RCI calculados anteriormente, que, por tanto, se moverán en un rango entre 0 y 81 para los dos observadores (Rad 1, Rad 2) y la cirugía (Qx).

a.

Peritoneal cancer index

Regions	Lesion size	Lesion size score
0 Central	_____	LS 0 No tumor seen
1 Right upper	_____	LS 1 Tumor up to 0.5 cm
2 Epigastrium	_____	LS 2 Tumor up to 5.0 cm
3 Left upper	_____	LS 2 Tumor > 5.0 cm or confluence
4 Left flank	_____	
5 Left lower	_____	
6 Pelvis	_____	
7 Right lower	_____	
8 Right flank	_____	
9 Upper jejunum	_____	
10 Lower jejunum	_____	
11 Upper Ileum	_____	
12 lower Ileum	_____	
PCI	<input type="text"/>	

b.

Retroperitoneal Cancer Index

Regions	Score
0 Preaortic	_____
1 Porta Hepatis	_____
2 Celiac axis	_____
3 Splenic	_____
4a Left Aortic Above IMA	_____
4b Left Aortic Below IMA	_____
5 Left Common and Iliac	_____
6 Inter Iliac and Presacral	_____
7 Right Common and Iliac	_____
8 Right Paracava	_____
9 Right Pericardiophrenic	_____
10 Left Pericardiophrenic	_____
11 Left Inguinal	_____
12 Right Inguinal	_____
RCI	<input type="text"/>

Node score	Number	Or	Size
N0	No nodes seen		No nodes seen
N1	1 to 2		Less than 1 cm
N2	3 to 5		1 to 3 cm
N3	+ 5 or confluent		+ 3 or confluent

Figura 2. (a.) Sistemática de recogida de la carga tumoral peritoneal (PCI) y (b.) ganglionar (RCI) para Rad 1 y Rad 2.

Se muestran las 13 regiones PCI y las 14 RCI, y los criterios para la asignación de la puntuación (0 a 3) en función del tamaño (0,5 cm a 5 cm) o el número de ganglios (1 cm a 3 cm o o confluentes).

III.9. PATRÓN DE REFERENCIA

III.9.1. Cirugía de citorreducción o de *debulking*

Las 61 pacientes fueron operadas por el mismo equipo, con más de 10 años de experiencia en cirugía oncológica ginecológica. La resecabilidad de la enfermedad se evaluó con las imágenes de referencia, y la WB-DWIBS/MRI únicamente se propuso una vez que se consideró candidata a cirugía. El equipo quirúrgico recogió en la misma plantilla (Figura 3) los hallazgos quirúrgicos tras su posterior comprobación histológica, para proceder a su análisis junto con los niveles de marcadores tumorales inmediatamente previos a la cirugía.

III.9.2. Marcadores tumorales

Los valores de CA125, CA19.9 y CEA se han cuantificado en el momento más próximo a la cirugía para disminuir en lo posible los valores vacíos en alguno de los registros y mantener la homogeneidad de los datos, ya que se han cuantificado en el mismo laboratorio.

III.9.3. Carcinomatosis peritoneal (PCI)

El patrón de referencia es la cirugía, con posterior confirmación histológica de los hallazgos. La carga tumoral se cuantificó y categorizó mediante la sistemática del PCI, y se localizó en las distintas regiones descritas por Sugarbaker.

III.9.4. Diseminación ganglionar (RCI)

El patrón de referencia es la cirugía con posterior confirmación histológica de los hallazgos en linfadenectomías (30/61 pacientes) o toma de biopsia ganglionar si son positivas con las técnicas de imagen o si durante la exploración quirúrgica del retroperitoneo, el cirujano las consideró lesiones positivas (31/61).

La enfermedad se localizó en las 14 regiones descritas anteriormente, y la carga tumoral se valoró con la misma sistemática RCI descrita más arriba.

III.9.5.Carga tumoral total (PCI+RCI)

La carga tumoral total se calcula mediante la suma aritmética de los valores totales PCI y RCI calculados anteriormente, que, por tanto, se moverán en un rango de entre 0 y 81.



SURGICAL ABDOMINAL CANCER INDEX FOR GYNECOLOGICAL MALIGNANCIES
MD ANDERSON MADRID

PATIENT DATA

- NAME:
- LAST NAME:
- DATE OF BIRTH:
- CHART NUMBER:
- TUMOR SITE:
- PRIMARY: RECURRENT

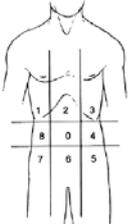
SURGICAL OUTCOME

- DATE OF SURGERY:
- RESIDUAL TUMOR (CYTOREDUCTION)
 - MICROSCOPIC (OPTIMAL)
 - MACROSC. <1 CM
 - MACROSC. >1CM

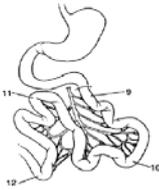
PARENCHYMAL METASTASES

	YES	NO	R0	R1	R2
Liver					
Spleen					
Pancreas					
Kidney					
Adrenal					

PERITONEAL CANCER INDEX



Lesion Size Score
 LS 0 No tumor seen
 LS 1 Tumor up to 0.5 cm
 LS 2 Tumor up to 5.0 cm
 LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence

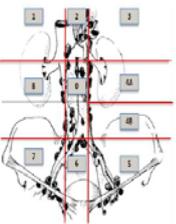


Regions	Lesion Size	Residual
0 Central	___	___
1 Right Upper	___	___
2 Epigastrium	___	___
3 Left Upper	___	___
4 Left Flank	___	___
5 Left Lower	___	___
6 Pelvis	___	___
7 Right Lower	___	___
8 Right Flank	___	___
9 Upper Jejunum	___	___
10 Lower Jejunum	___	___
11 Upper Ileum	___	___
12 Lower Ileum	___	___

PCI : ___

PCI RESIDUAL: ___

RETROPERITONEAL CANCER INDEX



Lesion Size SCORE
 NS0: No suspected nodes
 NS1: Suspicious <1 cm
 NS2: Suspicious 1-3 cm
 NS3: >3 cm or confluent or with extracapsular infiltration

Regions	SCORE	RESIDUAL
0 Preaortic	___	___
1 Porta Hepatis	___	___
2 Celiac Axis	___	___
3 Splenic	___	___
4a Left Aortic Above IMA	___	___
4b Left Aortic Below IMA	___	___
5 Left Common And Iliac	___	___
6 Inter Iliac Ad Pre Sacral	___	___
7 Right Common And Iliac	___	___
8 Right Paracava	___	___
9 Right Pericariophrenic	___	___
10 Left Pericariophrenic	___	___
11 Left Inguinal	___	___
12 Right Inguinal	___	___

RCI SURGERY: ___

RCI RESIDUAL: ___

Figura 3. Sistemática de recogida de la carga tumoral peritoneal (PCI) y ganglionar (RCI) para la cirugía.

También se recoge la afectación visceral y el resultado de su resección (R0, R1, R2) y el resultado global de la citorreducción (micro o macroscópico).

Antes de pasar al análisis de los datos, en la Tabla 5 queda constancia del tamaño muestral para cada observador, así como de los valores de la variable recogidos, que se utilizarán posteriormente para dicho análisis.

Tabla 5. Resumen del tratamiento de la información.

Para cada objetivo (en negrita y cursiva) se muestra la obtención del número de observaciones y el tamaño muestral para cada observador (n = 61 para Rad 1 y Qx y n= 50 para Rad 2) y los valores que adopta la variable en cada caso u observación (0/1 para los positivos para el cálculo de la capacidad diagnóstica y rango de 0-3 para el cálculo del PCI/RCI). Se describen 12 regiones PCI y 13 RCI (4a y 4b).

Observador	NÚMERO DE OBSERVACIONES			VALORES DE LA VARIABLE POR CASO			
	Rad 1	Rad 2	Qx	Cuenta de positivos		Valor carga tumoral	
Tamaño muestral	61	50	61	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
PCI regional				Objetivo 1		Objetivo 2	
13regiones (0 a 12)	61	50	61	0	1	0	3
PCI global	793	650	793	0	13	0	39
RCI regional				Objetivo 1		Objetivo 3	
14regiones (0 a 12)	61	50	61	0	1	0	3
RCI global	854	700	854	0	14	0	42
						Objetivo 4	
Carga total (PCI+RCI)						0	81

III.10. HIPÓTESIS. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para la reproducibilidad de los resultados, los datos originales están disponibles para su descarga en un repositorio público (Anexo I).

Se llevó a cabo mediante el software SPSS 21.0® para Windows (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Como medida de distribución central para el estudio demográfico de los pacientes, se ha utilizado la Media y, como medida de dispersión, la Desviación Típica

(DS), siendo notificadas las variables cualitativas mediante frecuencias y tanto por ciento.

La hipótesis principal es evaluar la capacidad de la WB-DWIBS/MRI para detectar y predecir la carga tumoral regional y globalmente a nivel peritoneal y ganglionar, utilizando la metodología PCI y RCI para comparar los valores predichos con esta técnica de imagen con los hallados en la cirugía y el valor del CA125.

Para ello, analizaremos cada uno de los objetivos con los test de contraste de hipótesis oportunos.

III.10.1. Objetivo 1: Capacidad diagnóstica

Tras categorizar los valores de carga tumoral recogidos (0, 1, 2 y 3) en dos valores (Enfermo: 1 / No enfermo: 0) obtenemos tres distribuciones, dos de hallazgos con WB-MR/DWIBS una por cada radiólogo (Radiólogo 1, Rad 1 y Radiólogo 2, Rad 2) y la quirúrgica (Qx), en cada una de las 13 regiones PCI y en las 14 regiones RCI.

La evaluación global se efectúa considerando ésta como una región única más pero que incluye la cuenta de valores dicotomizados en todas las regiones del peritoneo o el retroperitoneo.

Comparamos cada una de las distribuciones categorizadas de Rad 1 y Rad 2 (variables independientes) con la Qx (variable dependiente).

La hipótesis nula H_0 plantea la independencia de cada una de estas dos distribuciones respecto a la cirugía y, para ello, utilizamos como test de contraste de hipótesis la prueba de la Chi cuadrado con un nivel de significatividad estadística de $p < 0,05$.

Una vez explorada la dependencia/independencia de las distribuciones de Rad 1 y Rad 2 frente a Qx, estudiamos el grado de concordancia interobservador (Rad 1 y Rad 2) mediante la prueba Kappa de Cohen (Tabla 6) y, una vez obtenida, se extrae el número de VP ("Verdadero positivo"), VN ("Verdadero negativo"), FP ("Falso positivo") y FN ("Falso negativo"), y obtenemos los datos de capacidad diagnóstica en términos

de "Sensibilidad", "Especificidad", "Valor predictivo positivo" (VPP), "Valor predictivo negativo" (VPN) y "Exactitud".

Tabla 6. Grado de acuerdo interobservador. Test Kappa de Cohen.

$\kappa =$	Fuerza de la concordancia
0 – 0,2	Pobre
0,21 - 0,4	Débil
0,41 - 0,6	Moderada
0,61 - 0,8	Buena
0,81 - 1	Muy buena

También se han calculado las curvas de rendimiento diagnóstico o curvas operado receptor (*Receptor Operator Curves*, ROC) con el cálculo del área bajo la curva (*Area Under the Curve*, AUC) que resumen la capacidad diagnóstica de una prueba (Tabla 7).

Tabla 7. Interpretación de los valores del área bajo la curva (AUC) en las curvas operador receptor (ROC).

AUC	Capacidad diagnóstica
0,5	Aleatoria
0,5 - 0,6	Mala
0,6 - 0,75	Regular
0,75 - 0,9	Buena
0,9 – 0,97	Muy buena
0,97 – 1	Excelente

III.10.2. Objetivo 2: Índice de Cáncer Peritoneal (PCI)

Evaluar la capacidad predictiva de la WB-DWIBS/MRI prequirúrgica para la cuantificación de la carga tumoral carcinomatosis peritoneal regional y global de la utilizando la técnica del Índice de Carcinomatosis Peritoneal (*Peritoneal Cancer Index*, PCI).

Se partió de las distribuciones no categorizadas de carga tumoral (Tabla 5) tras calcular los valores PCI regional y globales tanto para la WB-DWIBS/MRI ("Variable independiente") como para la cirugía ("Variable dependiente"), que se tratarán como variables cuantitativas discretas (0-3 las regionales y 0-39 la global).

En primer lugar, se contabilizó el número de valores 0 a 3 en cada región por cada observador, y se estimó el valor PCI promedio de cada región.

En segundo lugar, se explora la relación entre las distribuciones de los valores calculados con WB-DWIBS/MRI de Rad 1 y Rad 2 frente a la cirugía y, para ello, utilizamos como test de contraste de hipótesis la prueba de la Chi cuadrado, que plantea como hipótesis nula (H_0) la independencia de estas.

En tercer lugar, se realiza un análisis bivalente, que explora si estas dos distribuciones están correlacionadas y mide su grado de correlación. A continuación, utilizamos la prueba de correlación de Spearman, que evalúa variables cuantitativas discretas.

Finalmente, hemos realizado una prueba de regresión lineal para la función de dependencia de los valores de PCI quirúrgicos predichos con la WB-DWIBS/MRI.

III.10.3. Objetivo 3: Índice de Cáncer Retroperitoneal (RCI)

Evaluar la capacidad predictiva de la WB-DWIBS/MRI prequirúrgica para la cuantificación de la carga tumoral regional y global en los ganglios pélvicos y del retroperitoneo utilizando la técnica del Índice de Carcinomatosis Retroperitoneal (RCI).

Procedemos de forma análoga a la expuesta en el objetivo 2, con la excepción de que se analizarán 14 regiones (hay dos regiones 4, 4a y 4b separadas por la arteria mesentérica inferior), por lo que el RCI total se mueve en un rango 0-42.

En primer lugar, cada observador contabilizó el número de valores 0 a 3 en cada región, y se estimó el valor RCI promedio de cada región.

De forma similar al apartado previo, la hipótesis nula H_0 plantea la independencia entre las dos distribuciones de carga tumoral (no categorizada, variable discreta) regional y total ganglionar valoradas con WB-DWIBS/MRI ("Variable independiente") frente a la cirugía ("Variable dependiente"), y se explorará con la prueba de la Chi cuadrado.

En tercer y último lugar, se planteó una prueba de correlación (test de Spearman) para ambas distribuciones WB-DWIBS/MRI Rad 1 y Rad 2 frente al Qx y un cálculo de la función de regresión lineal.

III.10.4. Objetivo 4: Carga tumoral total (PCI+RCI) y CA125

Evaluar la carga tumoral total predicha mediante WB-DWIBS/MRI por Rad 1 y Rad 2 y el quirúrgico tras la suma aritmética de los valores totales PCI y RCI (PCI+RCI) con el valor del CA125. El rango de valores del PCI+RCI oscila entre 0 y 81 (39 PCI + 42 RCI).

En primer lugar, se plantea la independencia entre la distribución de la carga tumoral total prequirúrgica (Rad 1 y Rad 2) con la quirúrgica (Qx) de forma análoga a los objetivos 2 y 3, y posteriormente se realiza un estudio análisis de correlación. Para ello, consideramos que ambas distribuciones son cuantitativas continuas, por lo que utilizamos la prueba de correlación de Pearson y, análogamente a los dos objetivos anteriores, calculamos una función de regresión entre los valores de Rad 1 y Rad 2 frente al Qx.

En segundo lugar, evaluamos los PCI+RCI de cada una de las tres series (Rad 1, Rad 2 y Qx) con el valor del CA125. Dado que el CA125 traduce el volumen tumoral, sus valores brutos siguen una distribución exponencial, por lo que previamente a cualquier análisis convertimos dichos valores a una escala logarítmica de base 10 ($\text{Log}_{10}\text{CA125}$), y los valores de cada serie se corrigieron por un factor obtenido mediante el cálculo de la razón entre el valor medio del PCI+RCI Qx (estándar de referencia) y la media del $\text{Log}_{10}\text{CA125}$.

La hipótesis de trabajo H_0 es considerar la independencia entre la distribución de la carga tumoral total PCI + RCI y el valor de los marcadores tumorales (Ca 125). Para ello, se utilizará la prueba de correlación de Spearman y, posteriormente, calcularemos la función de regresión.

La distribución basada en el $\text{Log}_{10}\text{CA125}$ se utilizará para comparar el grado de ajuste de las series PCI y PCI+RCI, y si la adición del RCI logra mejor correlación al CA125 que únicamente el PCI aislado.

Los resultados de nuestro estudio se compararán con aquellos publicados para la WB-DWIBS/MRI, y con los de otras modalidades.

IV. RESULTADOS



IV. RESULTADOS

Los datos originales están disponibles para su descarga en un repositorio público (Anexo I).

IV.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

La media de edad de nuestras pacientes es de 56 ($\pm 12,69$) años, con un tiempo desde el diagnóstico por imagen hasta la cirugía de 14,04 ($\pm 8,99$) días. Los valores medios de los marcadores tumorales SON CA125 529,39 ($\pm 1793,08$) UI/ml; CA19.9 40 ($\pm 76,22$) ng/ml y CEA de 1,06 ($\pm 0,78$) ng/ml (Tabla 8).

Tabla 8. Datos demográficos y marcadores tumorales de la muestra.

	Rad 1-Rad 2 (n=50)		Rad 1 (n=61)	
		DS		DS ¹
Edad WB-MRDWIBS (años)	56,00	12,69	55,1	12,45
Tiempo hasta cirugía (días)	14,04	8,99	29,75	46,98
Marc. tumorales previo a cirugía				
CA125 UI/ml	592,39	1793,08	494,87	1648,09
CA19.9 ng/ml	40	76,22	37,66	71,61
CEA ng/ml	1,06	0,78	1,12	0,83

¹DS: Desviación estándar

La mayoría de los tumores se localizan primariamente en el ovario o trompa (Tabla 9), seguidos por primarios de cuerpo y cuello uterino. También encontramos tumores no malignos ginecológicos y malignos no ginecológicos. En todos los casos, existía sospecha de diseminación tumoral antes de la cirugía.

Tabla 9. Origen primario del tumor.

	Rad 1-Rad 2 (n=50)		Rad 1 (n=61)	
Ovario	38	76%	46	75,41%
Trompa	1	2%	1	1,64%
Endometrio	2	4%	4	6,56%
Cérvix	3	6%	4	6,56%
No maligno ginecológico	3	6%	3	4,92%
Maligno no ginecológico	3	6%	3	4,92%

Respecto a las histologías (Tabla 10), la mayoría fueron primarios epiteliales de ovario o trompa, principalmente adenocarcinomas serosos, seguidos por carcinomas de células claras y endometrioides.

También se identificaron otros tumores ginecológicos infrecuentes como adenosarcoma, tumor mucinoso *borderline* y sarcoma uterino indiferenciado en menos del 5% de los casos.

La patología maligna de origen extra no ginecológica genital (adenocarcinoma de mama diseminado, tumor del estroma gastrointestinal y adenocarcinoma de vía biliar extrahepática) se diagnosticó en un pequeño porcentaje de casos.

Finalmente, se encontraron varios casos de patología benigna que simulaba preoperatoriamente un tumor ginecológico avanzado (leiomiomatosis, cistoadenomas serosos, endometriosis ,y tumores *borderline*, endocérvical y fibrosis).

El 34,43% eran tumores recurrentes; y el resto, tumores con diagnóstico primario.

Tabla 10. Frecuencia de las histologías descritas por cada radiólogo.

HISTOLOGÍA	Rad 1-Rad 2 (n=50)		Rad 1 (n=61)	
Adenocarcinoma seroso	28	56%	33	54,10%
Adenocarcinoma de células claras	4	8%	4	6,56%
Carcinosarcoma (tumor mülleriano mixto maligno)	3	6%	3	4,92%
Cistoadenoma seroso	2	4%	2	3,28%
Endometriosis	2	4%	2	3,28%
Tumor <i>borderline</i>	2	4%	2	3,28%
Adenocarcinoma endocérvix	1	2%	2	3,28%
Adenocarcinoma de mama	1	2%	1	1,64%
Adenocarcinoma de vía biliar extrahepática	1	2%	1	1,64%
Adenocarcinoma endometrioide	2	4%	4	6,56%
Adenosarcoma	1	2%	1	1,64%
Leiomiomatosis	1	2%	1	1,64%
Tumor del estroma gastrointestinal	1	2%	1	1,64%
Tumor mucinoso <i>borderline</i>	1	2%	1	1,64%
Fibrosis			2	3,28%
Sarcoma uterino indiferenciado			1	1,64%

En cuanto a la estadificación, la Tabla 11 muestra el estadio de los diversos tumores de nuestra serie.

Tabla 11. Estadificación final de nuestra serie según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

ESTADIO ENFERMEDAD (FIGO)	Rad 1-Rad 2		Rad 1	
	(n=50)		(n=61)	
IA	8	16%	8	13,11%
IB1	1	2%	1	1,64%
IC1	1	2%	1	1,64%
IIA	1	2%	2	3,28%
IIB	1	2%	1	1,64%
IIIA1	1	2%	2	3,28%
IIIB			1	1,64%
IIIC	9	18%	11	18,03%
IV	2	4%	2	3,28%
N/A	5	10%	11	18,03%
Recurrente	21	42%	21	34,43%

Respecto a los resultados de la cirugía (Tabla 12), en la mayoría de los casos se obtuvo un resultado de residuo microscópico (Citorreducción Completa), seguido por las cirugías con residuo macroscópico <1 cm (Citorreducción Óptima) y residuo macroscópico >1 cm (Citorreducción Subóptima).

Tabla 12. Resultado quirúrgico final en nuestra serie.

RESULTADO DE LA CIRUGÍA	Rad 1-Rad 2		Rad 1	
	(n=50)		(n=61)	
Residuo Microscópico (Completa)	39	78%	50	81,97%
Residuo Macroscópico <1 cm (Óptima)	7	14%	7	11,48%
Residuo Macroscópico >1 cm (Subóptima)	4	8%	4	6,56%

IV.2. OBJETIVO 1. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA

IV.2.1. Distribución de positivos

Para el cálculo de la capacidad diagnóstica peritoneal, hemos considerado los valores positivos de cada observación de forma independiente del valor PCI que se asigne.

De este modo, cada observador evaluó cada una de las 13 regiones PCI en su serie de pacientes, de manera que Rad 1 y Qx lo hicieron en 61 pacientes, mientras que Rad 2 únicamente lo hizo en 50. Así, obtuvimos 61 observaciones en cada una de las regiones PCI para Rad 1 y Qx con 793 observaciones globales (13×61) y 50 observaciones regionales para Rad 2 con 650 observaciones (13×50) globales.

Tabla 13. Cuenta de número positivos en cada una de las 13 regiones PCI y a nivel global identificados por Rad 1, Rad 2 y Cirugía.

REGIÓN PCI	Rad 1 (n=61)	Rad 2 (n=50)	Cirugía (n=61)
0	25	12	27
1	28	19	24
2	10	8	8
3	21	12	16
4	12	11	8
5	14	12	14
6	51	36	48
7	16	14	14
8	22	14	14
9	7	3	5
10	5	4	3
11	7	4	5
12	14	8	12
Global (n)	232 793	157 650	205 793

Globalmente, Rad 1 describió 232 lesiones en 793 observaciones, mientras que Rad 2 describió 157 lesiones en 650 (Tabla 13). El número de lesiones identificadas en la cirugía fue de 205 sobre 793 observaciones. La Figura 4 muestra estos datos en porcentaje.

La región PCI más afectada es la región 6 (pelvis) con 51-36 positivos (Rad 1- Rad 2) y 48 en la Cirugía, seguida por la región 1 (hipocondrio derecho) con 28, 19 y 24 positivos respectivamente (Rad 1, Rad 2 y Cirugía); y unos valores similares para la región 0 (central), que arroja 25, 12 y 27 para Rad 1, Rad 2 y Cirugía (Figura 4).

Por el contrario, las regiones con menos carga tumoral corresponden con las de intestino delgado (9-12). El acuerdo interobservador (Rad 1/Rad 2) global (Anexo VI) es moderado/bueno y bueno en prácticamente todas las regiones respecto a la cirugía (Anexo VII).

La evaluación ganglionar (tabla 14) se ha realizado de forma análoga con 61 observaciones en 14 regiones RCI para Rad 1 y Cirugía (globalmente, 800 observaciones); y en 50 casos (700 observaciones globales) para Rad 2.

Tabla 14. Cuenta de número positivos en cada una de las 14 regiones RCI identificados por Rad 1, Rad 2 y Cirugía.

REGIÓN RCI	Rad 1 (n=61)	Rad 2 (n=50)	Cirugía (n=61)
0	18	3	12
1	18	9	4
2	10	3	5
3	2	1	1
4a	14	13	11
4b	14	7	8
5	13	26	9
6	6	0	3
7	21	27	10
8	7	4	6
9	10	2	4
10	6	1	4
11	28	42	0
12	25	40	0
Global	192	178	57
(n)	800	700	800

De esta forma, a nivel ganglionar, se definieron 192 adenopatías con criterios de positividad (24%, Rad 1) mientras que Rad 2 describió 178 ganglios (25,43%) patológicos. Sin embargo, de todos los ganglios resecados en la cirugía, únicamente se encontraron 57 realmente positivos (7,13%) en la anatomía patológica. La distribución

porcentual se muestra en la Figura 4. Como en el apartado anterior, hay que recordar que Rad 1 y Qx recogieron 800 observaciones cada una; y Rad 2, 700 (Tabla 14).

Respecto a la correlación interobservador, encontramos amplia variación entre ellos. De este modo, las regiones que más positivos demostraron en la cirugía fueron las regiones interaórticas (0), paraaórticas izquierdas en su conjunto (4a/4b, supra/inframesentérica) y pélvicas izquierda y derecha (5 y 7) seguidas por las paracavas (8).

Por el contrario, aquellas con más positivos para Rad 1 y Rad 2 son las regiones RCI 11 y 12 (inguinales), que habitualmente son ganglios reactivo-inflamatorios, sin que encontráramos ningún verdadero positivo durante la exploración quirúrgica que las haga subsidiarias de biopsia. Tampoco se realizan linfadenectomías inguinales de forma sistemática, por lo que no hemos obtenido confirmación histológica de ninguno de ellos.

Globalmente, el acuerdo interobservador es moderado (Anexo VI). En todas las regiones, la RMDWIBS demostró un mayor número de positivos que los que realmente se confirmaron en la cirugía.

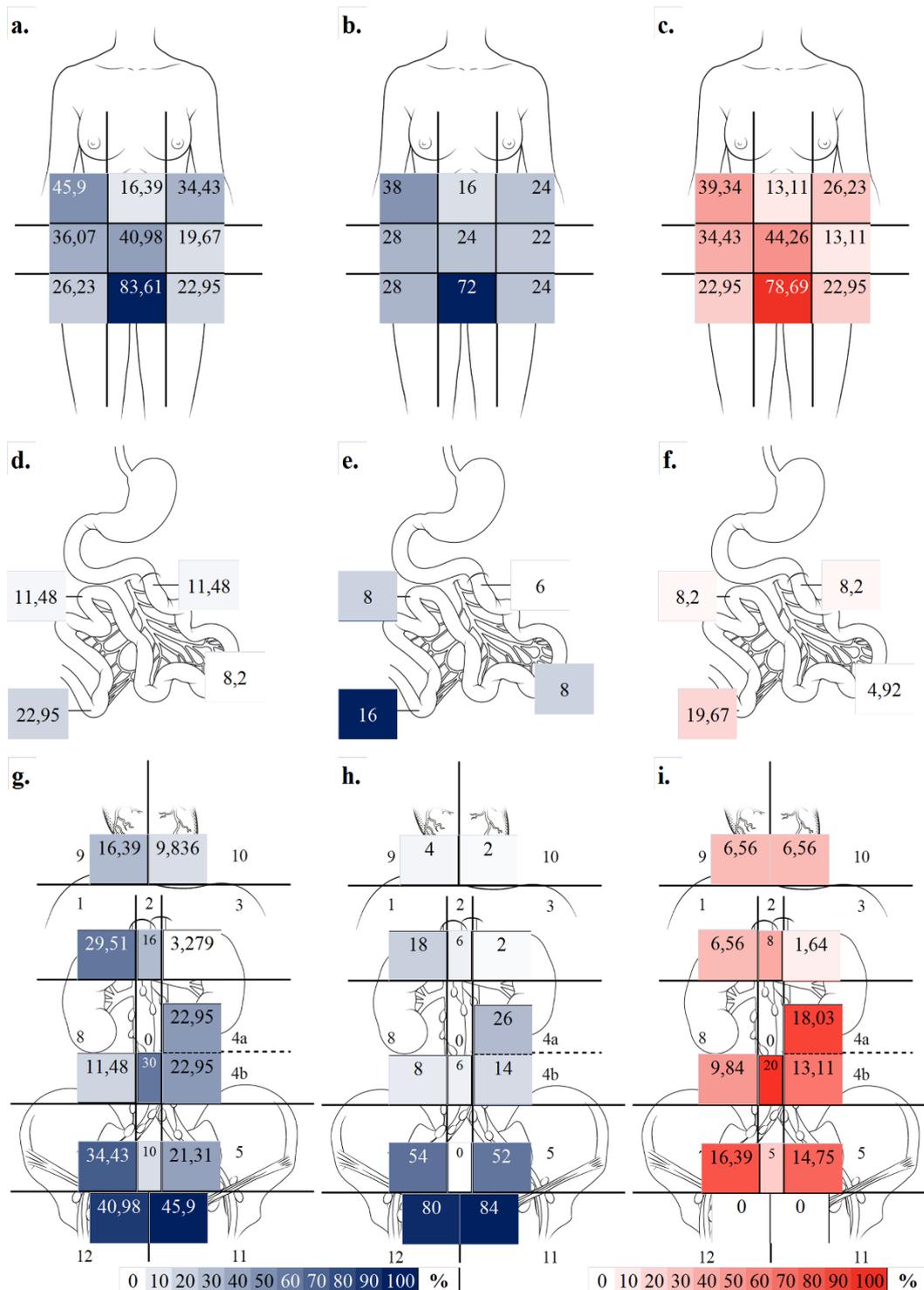


Figura 4. Distribución de hallazgos positivos según las regiones PCI y RCI.

En azul, los valores para Rad 1 (a, d y g), Rad 2 (b, e y h), y rojo para la cirugía (c, f e i).

a, b y c regiones PCI (0 a 8) para Rad 1, Rad 2 y cirugía.

d, e y f regiones PCI de asas intestinales (9 a 12) para Rad 1, Rad 2 y cirugía.

g, h e i regiones RCI para Rad 1, Rad 2 y cirugía.

Los valores de cada cuadrante son porcentajes de los descritos en la tabla anterior.

IV.2.2. Capacidad diagnóstica. Carcinomatosis peritoneal.

Hemos calculado la eficacia diagnóstica de la WBMRI/DWIBS comparada con el estándar quirúrgico a nivel regional para Rad 1 (n=61 observaciones) y Rad 2 (n=50) en cada una de las regiones PCI, y a nivel global como una unidad (Rad 1, n=793 y Rad 2, n=650). Los resultados están resumidos en la Tabla 8.

Únicamente se ha considerado la positividad de las lesiones de forma independiente del tamaño (valor PCI), y se han comparado con los descritos en la cirugía. Así, obtenemos la cuenta de verdaderos y falsos positivos y negativos sobre los que se calcula la eficacia diagnóstica.

Las observaciones de Rad 1 y Rad 2 no muestran diferencias estadísticamente significativas respecto a la esperada en la cirugía con el test Chi cuadrado en todas las regiones, con la excepción de las regiones 2, 5, 6 y 10 para Rad 2, por lo que se puede descartar H_0 de independencia de las distribuciones, y asumimos que reflejan la misma distribución de valores.

Cabe destacar la ausencia de FN en las regiones 9 y 10 para Rad 1, por lo que la capacidad diagnóstica está falseada con una sensibilidad de 1.

En cuanto al acuerdo interobservador, únicamente las regiones 1 y 3 mostraron un acuerdo bueno entre Rad 1 y Rad2 y moderada a nivel global y en las regiones 4, 6 y 8. Todas las demás mostraron un acuerdo débil o pobre. Existe una asociación estadísticamente significativa en todas las regiones, salvo en 2, 10 y 11.

A pesar de la exactitud (proximidad del valor medido al valor real) global y de cada una de las regiones es 0,8-0,94 (Rad 2 y Rad 1, respectivamente), la fuerza de la concordancia a nivel global es moderada (0,43) lo que se traduce en variabilidad en los valores globales de capacidad diagnóstica, con la excepción de la especificidad (0,85-0,89 para Rad 1 y Rad 2) y el valor predictivo negativo (VPN, 0,75-0,84).

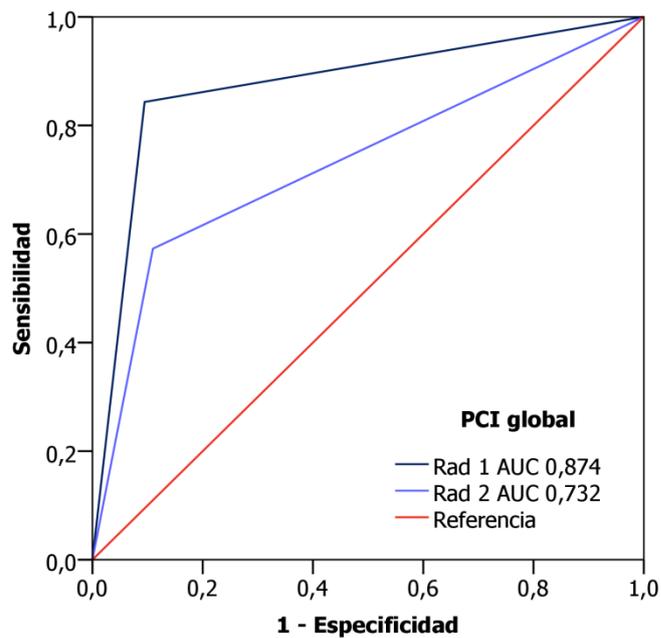


Figura 5. Curvas ROC para el PCI global.

A nivel regional, las áreas en la que la WBMRI/DWIBS muestra mayor sensibilidad, excluidas las regiones intestinales (9 y 10 especialmente), son la pelvis y ambos hipocondrios (6, 1 y 3), que se superponen con las de más número de positivos.

Respecto a la especificidad, todas las regiones muestran un elevado valor. Hemos encontrado un área bajo la curva (AUC, *Area Under the Curve*) que es elevada en todas las regiones (Tabla 7, Anexo VIII) y muestra una capacidad diagnóstica global buena/muy buena en Rad 1 y buena para Rad 2 (Figura 5, Tabla 7).

Tabla 15. Capacidad diagnóstica de la WB-MRI/DWIBS para la evaluación del PCI. Se han considerado 61 observaciones regionales PCI para Rad 1 y Cirugía y 50 para Rad 2, con 793 observaciones globales para Rad 1 y Cirugía y 650 para Rad 2.

PCI	Obs.	p	K (p)	VP	VN	FP	FN	S	E	VPP	VPN	AUC	Ex ¹
0	Rad 1	0,00	0,4	22	31	3	5	0,81	0,91	0,88	0,86	0,86	0,87
	Rad 2	0,003	(0,002)	11	24	1	14	0,44	0,96	0,92	0,63	0,7	0,7
1	Rad 1	0,00	0,63	21	30	7	3	0,88	0,81	0,75	0,91	0,86	0,84
	Rad 2	0,001	(0)	14	24	5	7	0,67	0,83	0,74	0,77	0,747	0,76
2	Rad 1	0,00	0,22	6	49	4	2	0,75	0,92	0,6	0,96	0,839	0,9
	Rad 2	0,817	(0,396)	2	35	3	6	0,25	0,86	0,25	0,86	0,554	0,76
3	Rad 1	0,00	0,8	14	38	7	2	0,88	0,84	0,67	0,95	0,893	0,85
	Rad 2	0,000	(0)	9	36	6	3	0,75	0,92	0,75	0,92	0,836	0,88
4	Rad 1	0,00	0,6	7	48	5	1	0,88	0,91	0,58	0,98	0,878	0,9
	Rad 2	0,011	(0)	5	36	6	3	0,62	0,86	0,45	0,92	0,741	0,82
5	Rad 1	0,00	0,34	7	40	7	7	0,5	0,85	0,5	0,85	0,671	0,77
	Rad 2	0,631	(0)	4	30	8	8	0,33	0,79	0,33	0,79	0,561	0,68
6	Rad 1	0,00	0,47	47	9	4	1	0,98	0,69	0,92	0,9	0,821	0,92
	Rad 2	0,105	(0)	32	5	4	9	0,78	0,56	0,89	0,36	0,668	0,74
7	Rad 1	0,00	0,27	11	42	5	3	0,79	0,89	0,69	0,93	0,837	0,87
	Rad 2	0,012	(0,001)	8	30	6	6	0,57	0,83	0,57	0,83	0,702	0,76
8	Rad 1	0,00	0,47	18	36	4	3	0,86	0,9	0,82	0,92	0,875	0,89
	Rad 2	0,002	(0)	11	27	3	9	0,55	0,9	0,79	0,75	0,725	0,76
9	Rad 1	0,00	0,4	5	54	2	0	1	0,96	0,71	1	0,978	0,97
	Rad 2	0,006	(0)	2	45	1	2	0,5	0,98	0,67	0,96	0,739	0,94
10	Rad 1	0,00	0,15	3	56	2	0	1	0,97	0,6	1	0,979	0,97
	Rad 2	0,568	(0,366)	1	44	3	2	0,33	0,94	0,25	0,96	0,635	0,9
11	Rad 1	0,00	0,12	4	53	3	1	0,8	0,95	0,57	0,98	0,878	0,93
	Rad 2	0,056	(0,382)	2	43	2	3	0,4	0,96	0,5	0,93	0,678	0,9
12	Rad 1	0,00	0,38	9	44	5	3	0,75	0,9	0,64	0,94	0,836	0,87
	Rad 2	0,020	(0)	5	35	3	7	0,42	0,92	0,62	0,83	0,669	0,8
Gl ²	Rad 1	0,00	0,53	174	530	58	31	0,89	0,85	0,9	0,75	0,875	0,94
	Rad 2	0,07	(0)	106	414	51	79	0,57	0,89	0,68	0,84	0,732	0,8

¹ Ex. Exactitud, ² Gl: Global

IV.2.3. Capacidad diagnóstica. Diseminación ganglionar.

De forma análoga al PCI, hemos calculado la eficacia diagnóstica de la WBMRI/DWIBS para Rad 1 y Rad 2. En el caso de la RCI, se han considerado 14 regiones, por lo que el número global de observaciones globales es de 854 (14×61) para Rad 1 y 700 (14×50) para Rad 2. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Las regiones inguinales (11 y 12) no son valorables, ya que no se ha obtenido confirmación quirúrgica/histológica, y tampoco datos para la región 6 (interiliaca y

presaca) para el segundo radiólogo (Rad 2). No existen diferencias estadísticamente significativas en el test de la Chi cuadrado en la positividad de los hallazgos entre Rad 1 y la confirmación histológica mientras que no las encontramos para las regiones 0, 1,5, 7, 8 y 9 para Rad 2, por lo que descartamos H_0 de independencia de las distribuciones.

Respecto a la concordancia interobservador (κ de Cohen), nos encontramos con que, de forma global, es moderada ($<0,6$), así como en las regiones 3, 4a-b y 7, mientras que las regiones 1, 5 y 10-12 es débil ($<0,4$) y en las 0, 6, 8 y 9, pobre ($<0,2$), sin que sea estadísticamente significativo en las regiones 1, 2, 9 y 11.

El hecho de los pocos datos recogidos, aparte de lo descrito más arriba para las regiones inguinales, es la causa por la que no se han contabilizado verdaderos positivos en las regiones 1, 6 y 10, de manera que la S y el VPP son 0, y la especificidad es muy elevada. De hecho, presentan un AUC menor de 0,5 (Anexo IX). Por el contrario, aquellas regiones con una curva ROC más próxima al eje Y son las que muestran ausencia de FN (región 3).

Considerado globalmente (Figura 6 y Tabla 16), según las curvas ROC presenta un comportamiento diagnóstico regular/bueno para la detección ganglionar.

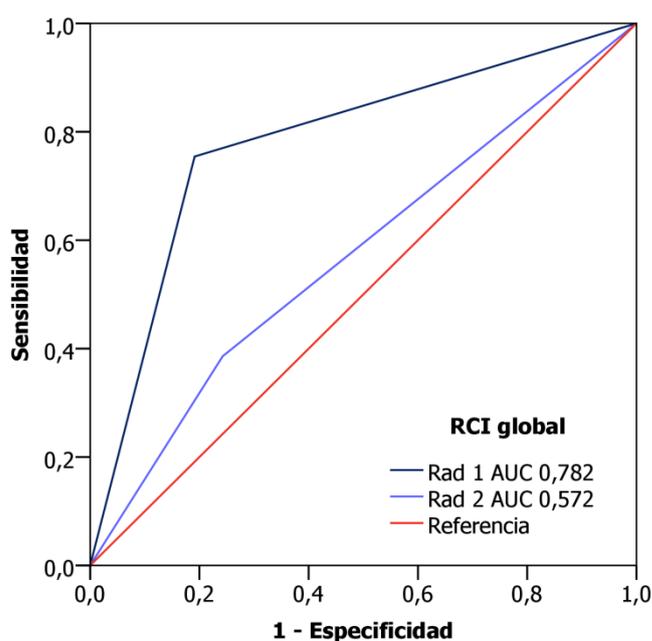


Figura 6. Curvas ROC para el RCI global

Tabla 16. Capacidad diagnóstica de la WB-MRI/DWIBS para la evaluación del RCI.

Se han considerado 61 observaciones regionales RCI para Rad 1 y Qx y 50 para Rad 2, con 800 observaciones globales para Rad 1y Cirugía y 700 para Rad 2.

RCI	Obs.	p	κ (p)	VP	VN	FP	FN	S	E	VPP	VPN	AUC	Ex ¹
0	Rad 1	0,00	0,15	9	42	7	3	0,75	0,86	0,56	0,93	0,888	0,84
	Rad 2	0,066	(0,008)	1	38	2	9	0,1	0,95	0,33	0,81	0,525	0,78
1	Rad 1	0,00	0,25	2	43	14	2	0,5	0,75	0,13	0,96	0,857	0,74
	Rad 2	0,894	(0,207)	0	40	9	1	0	0,82	0	0,98	0,408	0,8
2	Rad 1	0,00	0,13	2	50	6	3	0,4	0,89	0,25	0,94	0,78	0,85
	Rad 2	0,000	(0,572)	2	46	1	1	0,67	0,98	0,67	0,98	0,823	0,96
3	Rad 1	0,01	0,66	1	59	1	0	1	0,98	0,5	1	0,99	0,98
	Rad 2	0,001	(0,018)	1	49	0	0	1	1	1	1	1	1
4a	Rad 1	0,00	0,61	1	44	8	4	0,73	0,92	0,67	0,94	0,902	0,89
	Rad 2	0,000	(0)	3	20	23	4	0,63	0,81	0,39	0,92	0,717	0,78
4b	Rad 1	0,00	0,46	1	53	5	2	0,75	0,87	0,46	0,96	0,848	0,85
	Rad 2	0,024	(0)	--	48	--	2	0,33	0,89	0,29	0,91	0,61	0,82
5	Rad 1	0,00	0,22	5	36	15	5	0,56	0,85	0,39	0,92	0,693	0,79
	Rad 2	0,056	(0)	7	22	20	1	0,43	0,47	0,12	0,83	0,447	0,46
6	Rad 1	0,30	0	4	53	2	2	0,33	0,91	0,17	0,96	0,698	0,89
	Rad 2	--	()	1	43	3	3	--	1	--	0,96	0,5	0,96
7	Rad 1	0,38	0,45	3	49	8	1	0,5	0,71	0,25	0,88	0,67	0,67
	Rad 2	0,184	(0)	0	44	2	4	0,88	0,52	0,26	0,96	0,699	0,58
8	Rad 1	0,00	0,12	2	52	5	2	0,67	0,96	0,67	0,96	0,978	0,93
	Rad 2	0,071	(0)	0	46	1	3	0,25	0,94	0,25	0,94	0,592	0,88
9	Rad 1	0,00	0,12	--	33	28	--	0,75	0,86	0,27	0,98	0,81	0,85
	Rad 2	0,913	(0,236)	--	8	42	--	0	0,96	0	0,92	0,478	0,88
10	Rad 1	0,00	0,38	--	36	25	--	0,5	0,91	0,29	0,96	0,635	0,89
	Rad 2	1,000	(0)	--	10	40	--	0	0,98	0	0,94	0,489	0,92
11	Rad 1	--	0,22	8	46	4	3	--	0,54	--	1	--	0,54
	Rad 2	--	(0,482)	5	34	8	3	--	0,16	--	1	--	0,16
12	Rad 1	--	0,24	6	46	7	2	--	0,59	--	1	--	0,59
	Rad 2	--	(0,372)	2	39	5	4	--	0,2	--	1	--	0,2
GI ¹	Rad 1	0,026	0,43	44	642	135	29	0,6	0,83	0,25	0,96	0,782	0,81
	Rad 2	0	(0)	22	487	156	35	0,39	0,76	0,12	0,93	0,572	0,73

¹ Ex. Exactitud, ² GI: Global

IV.3. OBJETIVO 2. CARGA TUMORAL PERITONEAL REGIONAL Y GLOBAL (PCI).

Para el cálculo de la carga tumoral, atendemos a los valores PCI de cada una de las 14 regiones estudiadas (0 a 3), con un valor global en un rango 0-42.

Hemos encontrado (Figura 7) que la carga tumoral presenta una distribución asimétrica en los distintos valores PCI, globalmente el 71,05% de las observaciones de Rad 1 presentaron una carga PCI de 0, que fue del 75,85% para Rad 2, mientras que la carga descrita en la Cirugía fue de 0 hasta en el 74,15% de los casos. De esta forma, encontramos que la puntuación global positiva (valores 1-3) para la Cirugía, Rad 1, y Rad 2 fue del 28,95%, 24,15%, y del 25,85%, respectivamente (Anexo II, [43]).

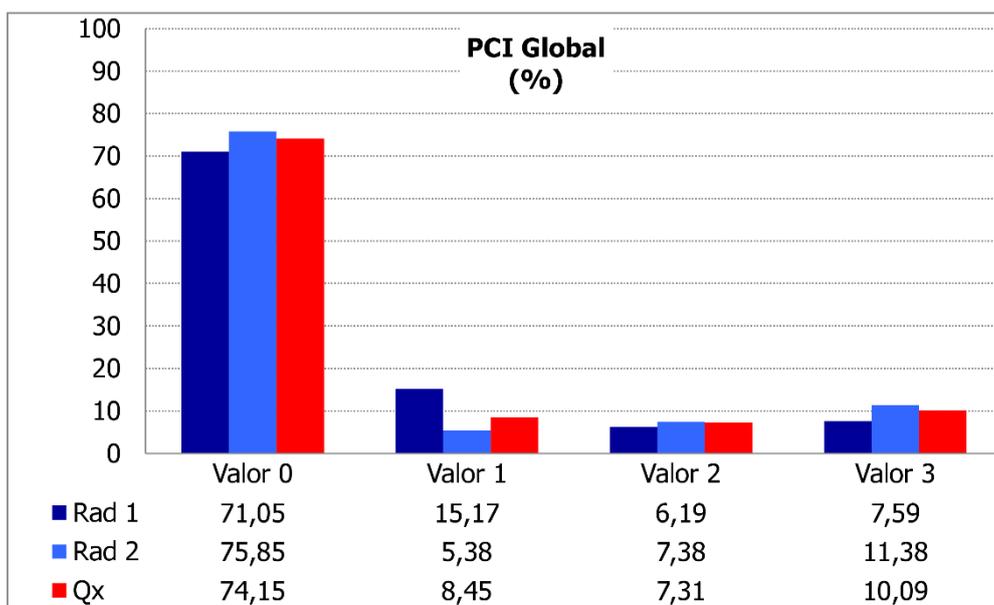


Figura 7. Distribución de las puntuaciones PCI locales, considerada globalmente.

El PCI quirúrgico promedio es de $6,934 \pm 5,675$ y de $6,721$ y $7,06 \pm 5,865$ para Rad 1 y Rad 2, respectivamente, considerando un rango de 0-39. En cuanto a la valoración del PCI regional, la región que más contribuye al PCI promedio global es la 6, con unos valores de 2,12-1,78 y 2,08 para Rad 1-Rad y Cirugía respectivamente (considerando un rango de 0-3), seguida de las regiones 1, 0 y 8; y, por el contrario, son las regiones intestinales las que menor carga tumoral muestran, de forma paralela a la que se ha descrito en el epígrafe 1. En esta línea, nos encontramos que la mayoría

de las regiones no muestran carga tumoral con una cuantificación de PCI 0 en torno al 70% en la mayoría de estas, y únicamente un predominio de valores de PCI 1-3 en región 6 (Anexo X). La tabla de contingencia (Tabla 17) muestra importante concordancia entre Rad 1 y Rad 2 frente a la Cirugía, y mayor número de falsos positivos y negativos que si atendemos únicamente a los criterios de positividad/negatividad que se describen en el análisis de la capacidad diagnóstica. Este mismo análisis a nivel regional se muestra en el Anexo XI.

Tabla 17. Tabla de contingencia de la cuenta global de los valores regionales PCI.

Rad 1	0	1	2	3	Total	Rad2	0	1	2	3	Total
0	530	12	11	8	561	0	414	27	32	20	493
1	34	45	25	18	122	1	11	16	6	2	35
2	14	6	13	16	49	2	19	9	9	11	48
3	10	4	9	38	61	3	21	14	5	34	74
Total	588	67	58	80	793	Total	465	66	52	67	650

El análisis inferencial de la carga tumoral PCI (Tabla 18) calculada para Rad 1 nos permite descartar diferencias estadísticamente significativas con las esperadas para la cirugía (rechazamos H_0 de independencia de las distribuciones) en todas las regiones, incluido el PCI global, así como para Rad 2, salvo en las regiones 2, 5, 6, 10 y 11 ($p > 0,05$).

Tabla 18. Test de la Chi cuadrado para los valores no categorizados de PCI.

Región	CIRUGÍA		Rad 1		Rad 2		
	PCI PROMEDIO	PCI promedio	χ^2	p	PCI promedio	χ^2	p
0	0,902	0,672	29,9	0	0,62	8,882	0,003
1	0,836	0,787	24,9	0	1	10,618	0,001
2	0,18	0,279	18,4	0	0,32	0,054	0,817
3	0,59	0,475	24	0	0,56	18,987	0
4	0,279	0,393	22,1	0	0,46	6,511	0,011
5	0,41	0,361	5,7	0,017	0,44	0,231	0,631
6	2,033	2,115	28,9	0	1,78	2,635	0,105
7	0,426	0,443	22,3	0	0,58	6,307	0,012
8	0,672	0,557	31	0	0,68	9,925	0,002
9	0,098	0,098	33,1	0	0,08	7,649	0,006
10	0,082	0,082	23,7	0	0,12	0,326	0,568
11	0,098	0,115	18,4	0	0,14	3,653	0,056
12	0,328	0,344	19,4	0	0,28	5,431	0,02
Global	6,934	6,721	410	0	7,06	153	0

A pesar de que existe un importante desplazamiento de los valores hacia la izquierda, la morfología del histograma de la PCI global (Figura 8) se aproxima a la normalidad para los tres observadores, de forma tal que la Prueba de Kolmogorov-Smirnov (Anexo XII) para una muestra retiene la H_0 de normalidad de la distribución, esto es, significación asintótica (bilateral) para Rad 1, Rad 2 y Qx valores p de 0,25, 0,32 y de 0,06.

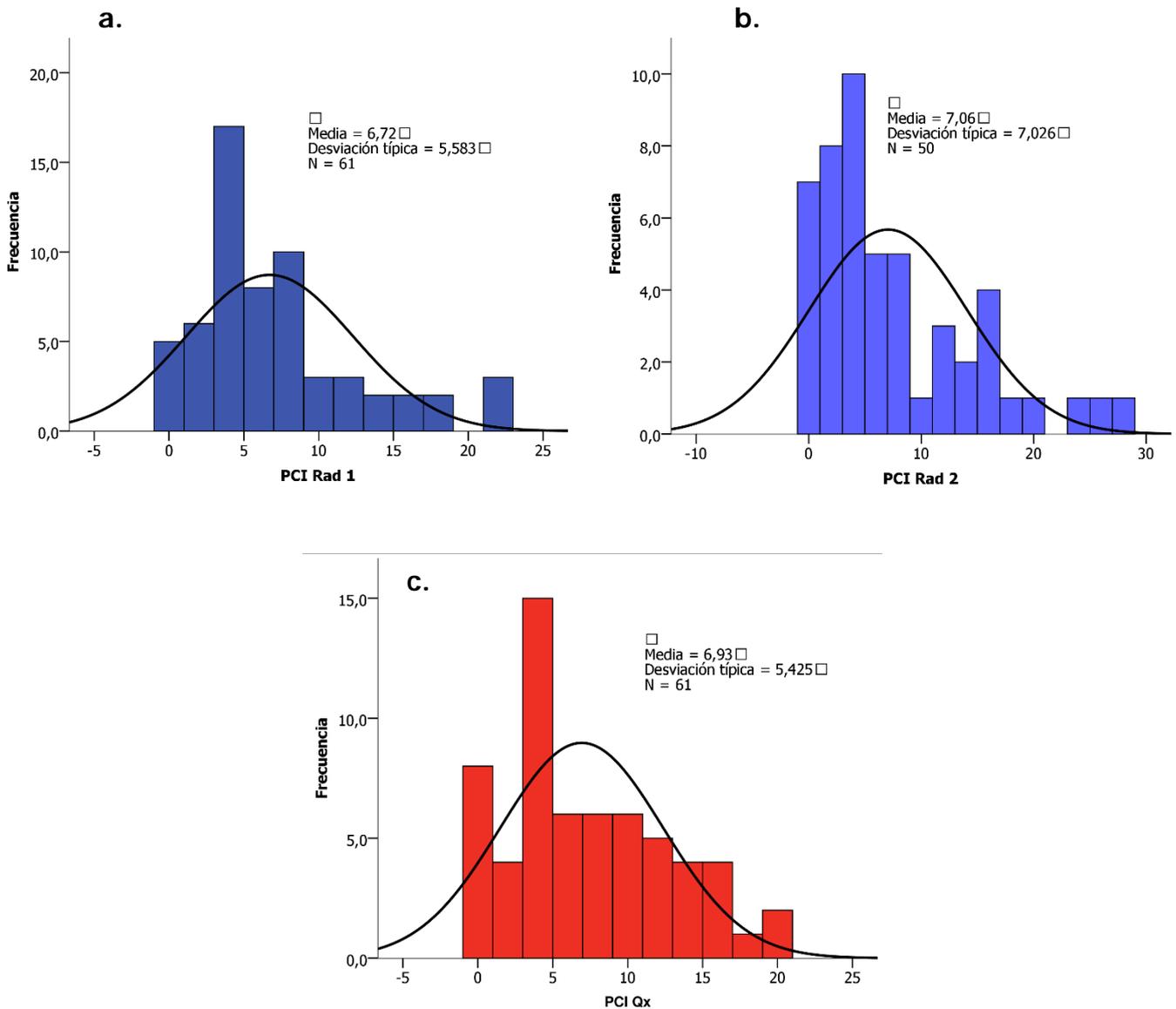


Figura 8. Histogramas de los valores de PCI global para Rad 1 (a), Rad 2 (b) y Cirugía con curva de normalidad (c).

La correlación con la cirugía de la carga tumoral de ambos observadores se evaluó mediante el coeficiente Rho de Spearman, pues las distribuciones son cuantitativas discretas con valores 0, 1, 2 o 3; y su distribución presenta importante

desplazamiento hacia la izquierda, por lo que no cumple con todos los criterios de normalidad. De este modo, se ha calculado el coeficiente de correlación Rho de Spearman para los valores de PCI regionales (Tabla 19) y global.

Existe una correlación estadísticamente significativa en la distribución del PCI regional y global entre Rad 1 y el PCI quirúrgico y de Rad 2 en todas las regiones salvo 2, 5 y 10. Los valores de correlación de Spearman para el PCI global fueron de 0,705 y 0,485 para ambos observadores, estadísticamente significativos.

Tabla 19. Valores del test de correlación Rho de Spearman para PCI regional y global de Rad 1, Rad 2 y Cirugía.

Región	Rad 1		Rad 2	
	Rho Spearman	Sig. (bilateral)	Rho Spearman	Sig. (bilateral)
0	0,695	0,000	0,454	0,001
1	0,677	0,000	0,508	0,000
2	0,603	0,000	0,072	0,62
3	0,67	0,000	0,672	0,000
4	0,618	0,000	0,346	0,014
5	0,345	0,006	0,102	0,480
6	0,544	0,000	0,365	0,009
7	0,623	0,000	0,417	0,003
8	0,736	0,000	0,454	0,001
9	0,836	0,000	0,534	0,000
10	0,761	0,000	0,223	0,119
11	0,645	0,000	0,363	0,009
12	0,585	0,000	0,371	0,008
Global	0,705	0,000	0,485	0,000

Dado que es una distribución normal y presenta correlaciones significativas, se planteó una función de regresión lineal (Figura 9) para las cargas PCI globales que arrojó unos valores de R 0,762 ($p < 0.001$) para Rad 1 y de 0,642 ($p < 0.001$) para Rad 2 (R^2 de 0,581 y 0,412 respectivamente [42]). Finalmente, también se calcularon las rectas de regresión lineal regionales (Anexo XIII).

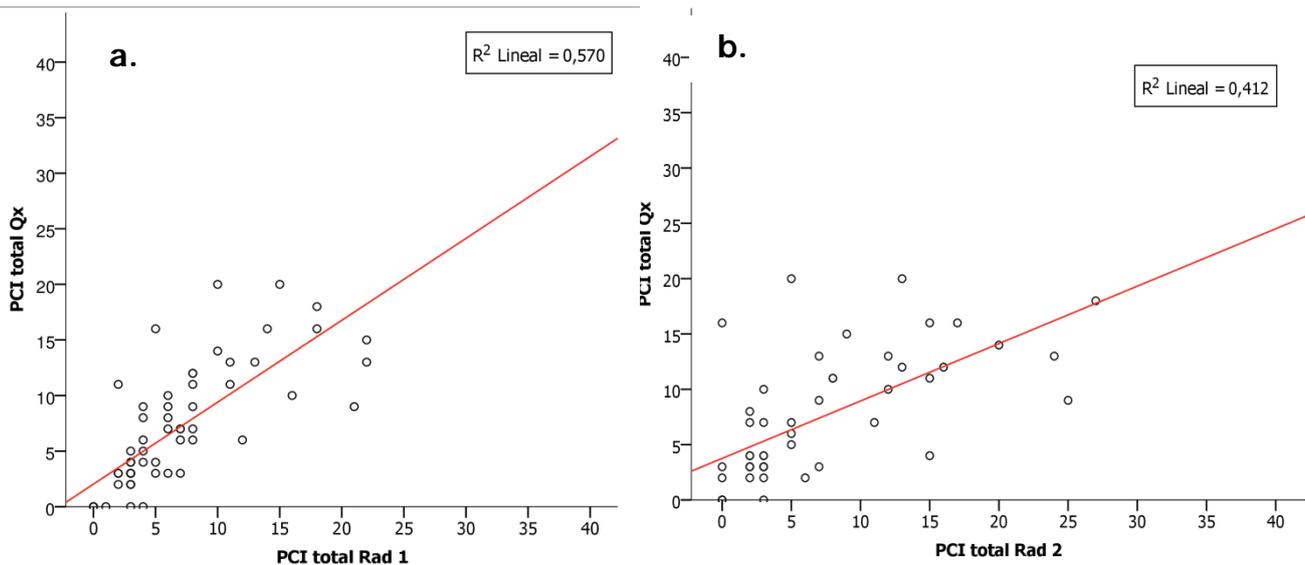


Figura 9. Rectas de regresión para los valores globales de PCI de Rad 1 (a) y Rad 2 (b) frente a la Cirugía (Valores R 0,76 para Rad 1 y 0,642 para Rad 2).

Hemos obtenido los valores de concordancia interobservador Kappa de Cohen entre ambos radiólogos (Rad 1 y Rad 2), y la Cirugía, como estadístico complementario a los índices de correlación.

El observador Rad 1 muestra un buen acuerdo con los hallazgos quirúrgicos en trece regiones PCI, incluida la valoración global y una débil, mientras que para Rad 2 esta es débil en siete de las trece regiones, incluida la evaluación global, moderada en cuatro y buena en una, aunque si atendemos a los valores promedios de Kappa entre Rad 1 y Rad 2, el acuerdo con la cirugía es moderado en ocho casos y bueno en cuatro (Anexo VII y Tabla 6).

IV.4. OBJETIVO 3. CARGA TUMORAL GANGLIONAR REGIONAL Y GLOBAL (RCI)

La distribución ganglionar regional (Figura 10) muestra que ambos observadores atribuyeron el mayor número de positivos a las ingles (regiones 11 y 12), que, sin embargo, no presentan correlación quirúrgica, seguidas por las regiones pélvicas, y con similar frecuencia en las regiones paraaórtica izquierda e interaortocavas (4a-b y 0).

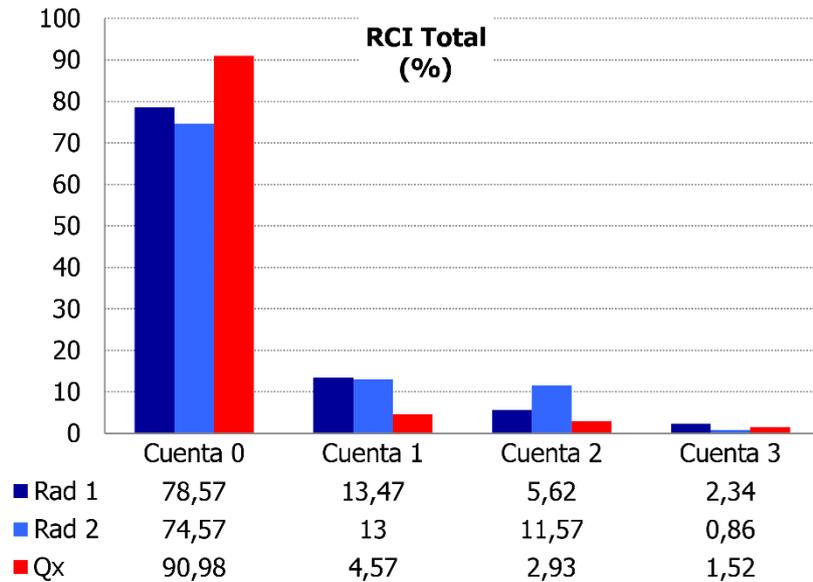


Figura 10. Distribución de las puntuaciones RCI locales consideradas globalmente.

Tal y como se describía en el PCI, nos encontramos con que existe una distribución asimétrica de las cuantificaciones regionales que en la mayoría de los casos era 0, que a nivel global es del 77,52-74,57% para Rad 1 y Rad 2, y de hasta el 90,29% para la Cirugía. De hecho, alguna región (12) no tiene correlación quirúrgica (Anexo XIV).

La tabla de contingencia del RCI (global Tabla 20 y regional Anexo XV) muestra que la amplia mayoría de valores corresponde con un bajo nivel de aciertos entre los dos observadores y la cirugía, y únicamente existe acuerdo en cuanto a la ausencia de enfermedad ganglionar entre Rad 1 y Rad 2 frente a la Cirugía.

Tabla 20. Tabla de contingencia de la cuenta de los valores regionales RCI.

Rad 1	0	1	2	3	Total	Rad 2	0	1	2	3	Total
0	642	11	3	6	662	0	487	21	8	6	522
1	83	19	16	6	124	1	78	6	4	3	91
2	35	9	4	0	48	2	74	4	2	1	81
3	17	0	2	1	20	3	4	0	0	2	6
Total	777	39	25	13	854	Total	643	31	14	12	700

Respecto al análisis inferencial (Tabla 21), encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos y los esperados en la cirugía en ninguna de las regiones, salvo en 6 y 7 para Rad 1, y en ninguna de ellas para Rad 2 salvo 2, 3, 4a, y a nivel global en ambos observadores.

Tabla 21. Test de la Chi cuadrado para los valores no categorizados de RCI.

Región	Cirugía		Rad 1		Rad 2		
	RCI promedio	RCI promedio	p	χ^2	RCI promedio	p	χ^2
0	0,36	0,52	0	24,15	0,1	1	0
1	0,02	0,52	0,009	6,92	0,28	1	0
2	0,08	0,2	0,001	11,42	0,06	0,001	10,955
3	0,02	0,04	0,008	7	0,02	0,001	11,995
4a	0,26	0,28	0	22,39	0,38	0,033	4,53
4b	0,2	0,34	0,001	10,92	0,2	0,408	0,685
5	0,32	0,34	0,023	5,18	0,68	0,909	0,013
6	0,08	0,14	0,17	0,17	0	-	-
7	0,3	0,54	0,134	2,24	0,66	0,092	2,847
8	0,12	0,14	0	26,43	0,16	0,729	0,12
9	0,08	0,2	0,01	6,64	0,06	1	0
10	0,06	0,12	0,055	3,69	0,04	1	0
11	0	0,86	-	-	1,4	-	-
12	0	0,72	-	-	1,38	-	-
Global	1,9	4,96	0,026	126	5,42	0	4,9

Los valores de RCI global promedio para Rad 1, Rad 2 y Cirugía son 4,96, 5,42y 1,9 respectivamente, dentro del rango 0-39, con una amplia DS.

Respecto a la distribución de los valores del RCI globales, encontramos que su morfología es gaussiana (Figura 11); sin embargo, en el test de Kolmogorov-Smirnoff, observamos que la H_0 de normalidad se puede retener para los valores de RCI total, salvo para Q_x (valores p 0,1-0,29-0 para Rad 1, Rad 2 y Q_x respectivamente, Anexo XVI).

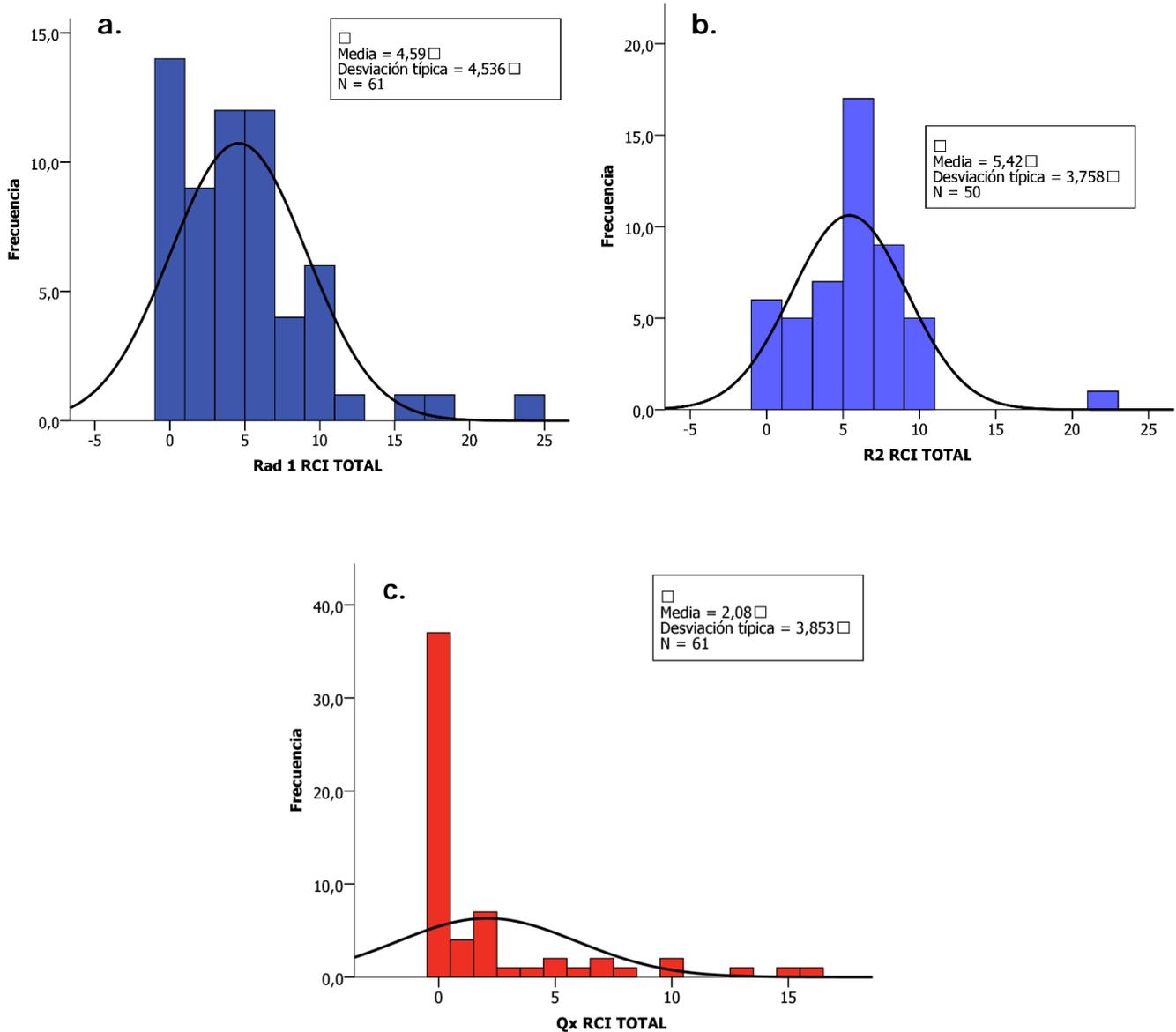


Figura 11. Histogramas de los valores de RCI global para Rad 1 (a), Rad 2 (b) y Cirugía con curva de normalidad (c).

Respecto a la correlación, hemos realizado el test de Spearman (Tabla 22) para el análisis regional, dado que se considera que son variables discretas no gaussianas, y hemos encontrado que existe una correlación significativa para todas las regiones para Rad 1, y únicamente en la región 7 para Rad 2 (Anexo XVII).

A pesar de lo expuesto más arriba, se ha realizado un análisis de regresión lineal para el RCI global, con unos valores de R lineal 0,39 (R^2 lineal para Rad 1 de 0,152; $R=0,39$) y de 0,23 ($R^2 = 0,055$; $R = 0,48$) para Rad 2 (Figura 12).

Tabla 22. Valores del test de correlación Rho de Spearman para RCI regional y global de Rad 1, Rad 2 y Cirugía.

Región	Rad 1		Rad 2	
	Correlación	Sig. (bilateral)	Correlación	Sig. (bilateral)
0	0,576	0	0,112	0,438
1	0,576	0	0,112	0,438
2	0,333	0,009	-0,067	0,646
3	0,7	0	1	0
4a	0,656	0	0,404	0,004
4b	0,463	0	0,204	0,155
5	0,365	0,004	0,009	0,949
6	--	--	--	--
7	0,227	0,078	0,369	0,008
8	0,754	0	0,174	0,228
9	0,41	0,001	-0,06	0,678
10	0,349	0,006	-0,036	0,803
11	0	0	0	0
12	0	0	0	0
Global	0,374	0	-0,62	0,102

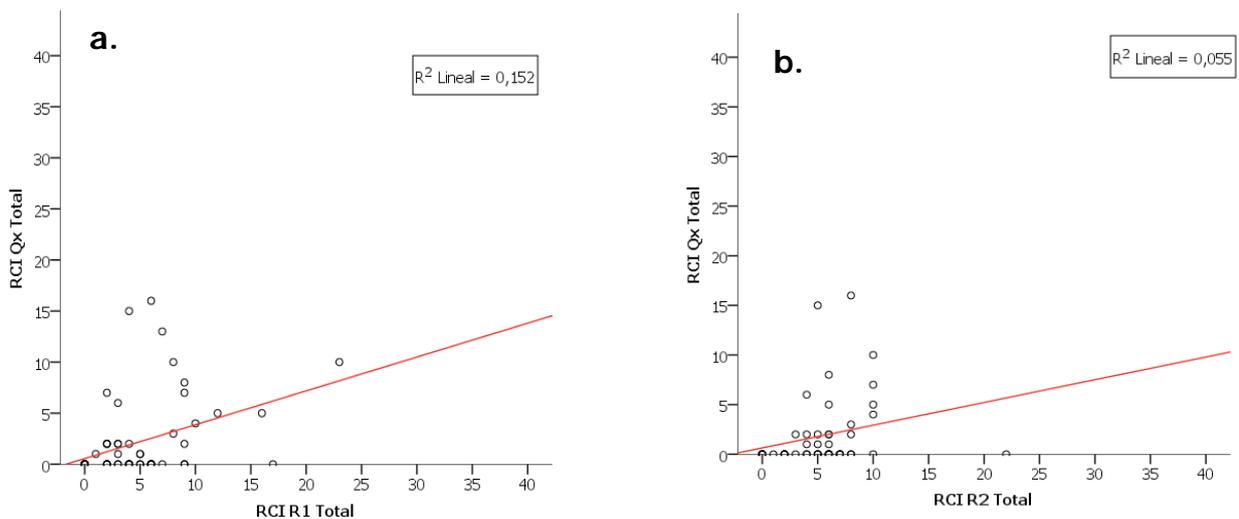


Figura 12. Rectas de regresión para los valores globales de RCI de Rad 1 (a) y Rad 2 (b) frente a la Cirugía.

IV.5. OBJETIVO 4: CARGA TUMORAL TOTAL (PCI + RCI GLOBAL). CORRELACIÓN CON CA125.

IV.5.1. Carga tumoral total combinada (PCI + RCI) Rad 1 y Rad 2 vs. Quirúrgico

Las distribuciones de la carga tumoral total combinada (PCI + RCI) de ambos observadores y de la cirugía siguen una distribución normal, como muestran los histogramas (Figura 13) y la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra (Anexo XVIII), que retiene la hipótesis nula de distribución normal.

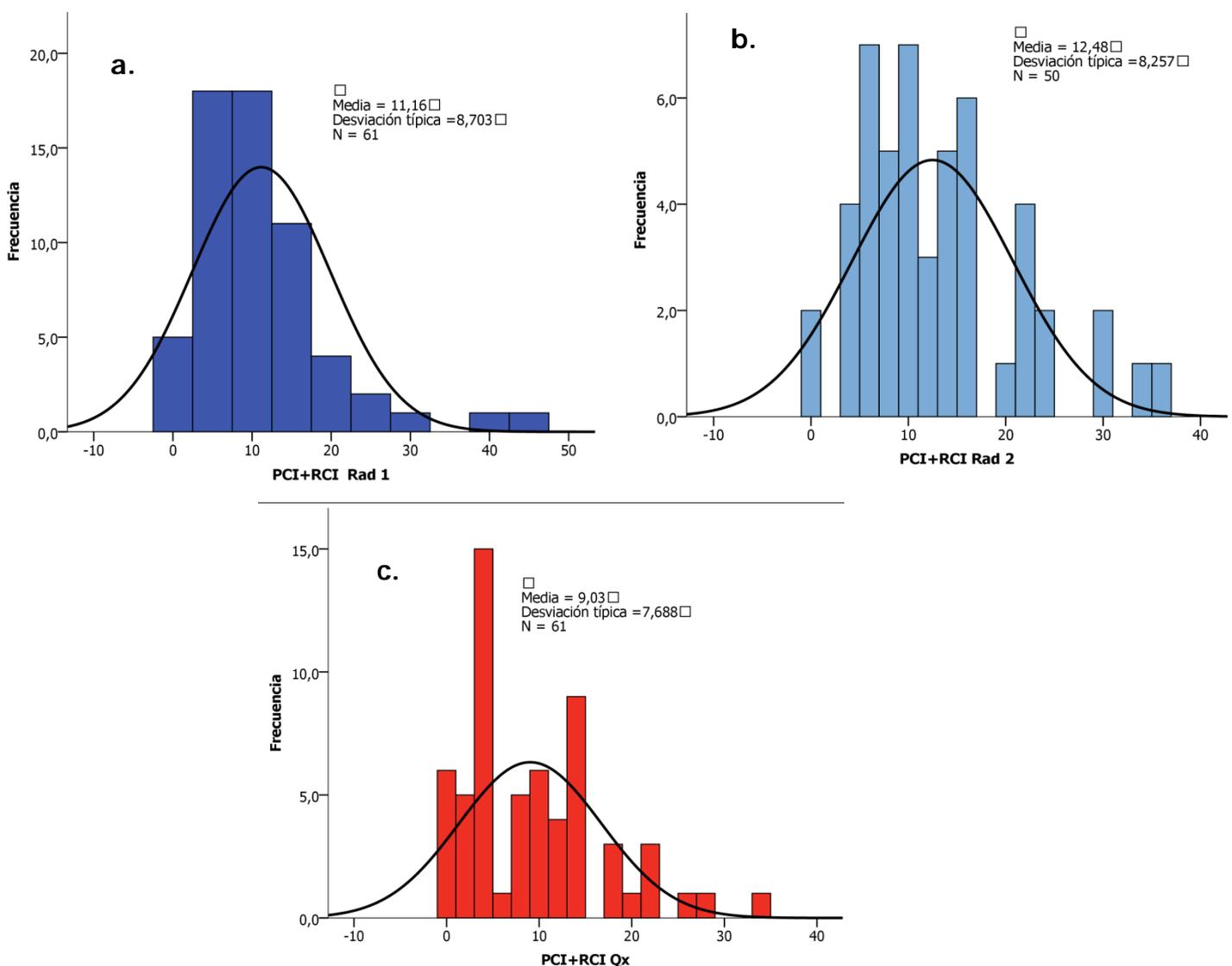


Figura 13. Histogramas de distribución de la carga tumoral total (PCI+RCI) para Rad 1 (a), Rad 2 (b) y Cirugía (c) con curvas de normalidad.

El eje horizontal muestra la carga tumoral total, y el vertical el número de casos de cada valor.

Los valores medios son de 9,03; 11,25 y 12,48 para Qx, Rad 1 y Rad 2 respectivamente.

Trataremos estas distribuciones como hemos tratado el PCI y el RCI por separado, y asumimos que se trata de variables continuas, por lo que se realizó el test de correlación de Pearson de los resultados PCI+RCI de ambos radiólogos frente a la Qx, con unos valores de 0,619 y 0,592 ($p < 0,001$).

De forma análoga a lo descrito para el PCI y el RCI, obtenemos las siguientes funciones de regresión que se ajustan a un modelo lineal (Figura 14).

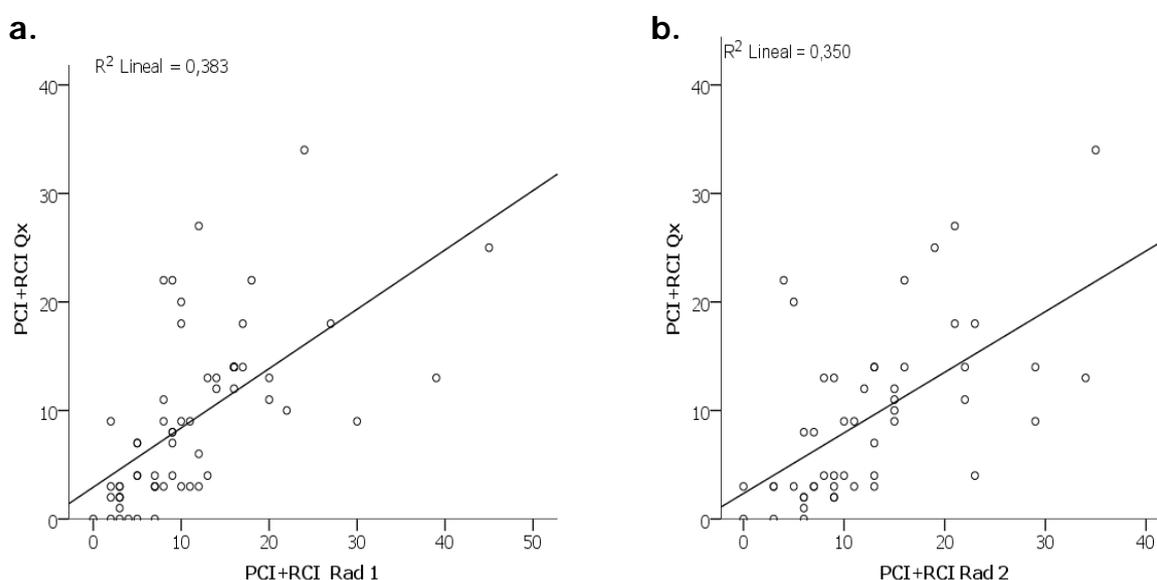


Figura 14. Funciones de regresión de la carga tumoral total (PCI+RCI) de Rad 1 (a) y Rad 2 (b) frente al Qx.

IV.5.2. Correlación de la carga tumoral total combinada (PCI + RCI) con CA125

Dado que en nuestro estudio el tumor más frecuente es el cáncer epitelial de ovario, analizaremos el CA125, que es el marcador tumoral más sensible para esta patología. Como algunos de los tumores estudiados no elevan el CA125, el tamaño muestral es de 56.

El valor medio en la cohorte estudiada por Rad 1 es de 494,87 UI/ml, con una DS de 1648,094, pero el histograma muestra un importante desplazamiento de los valores hacia la izquierda, y no cumple criterios de normalidad (Figura 15).

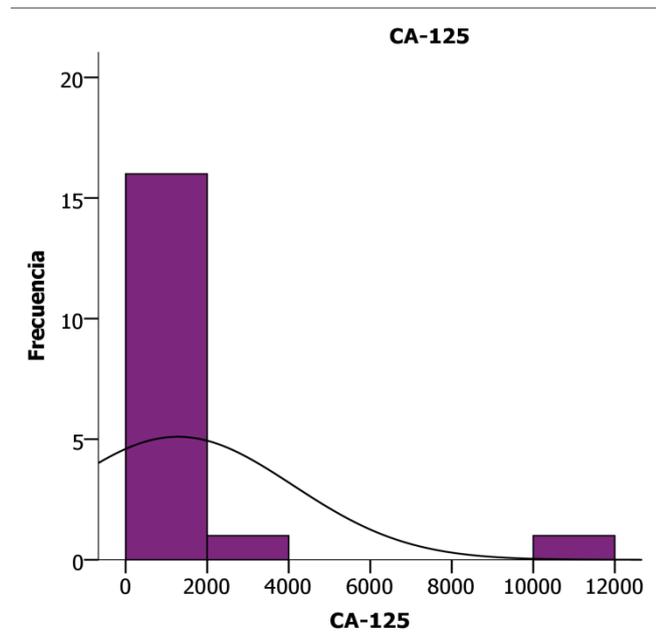


Figura 15. Histograma de distribución del valor de CA125 con curva de normalidad.

Como se ha descrito anteriormente, el CA125 muestra una distribución exponencial que traduce la relación volumétrica que tiene el marcador tumoral con la carga, por lo que se ha realizado una transformación logarítmica que se ajusta a la normalidad (Figura 16).

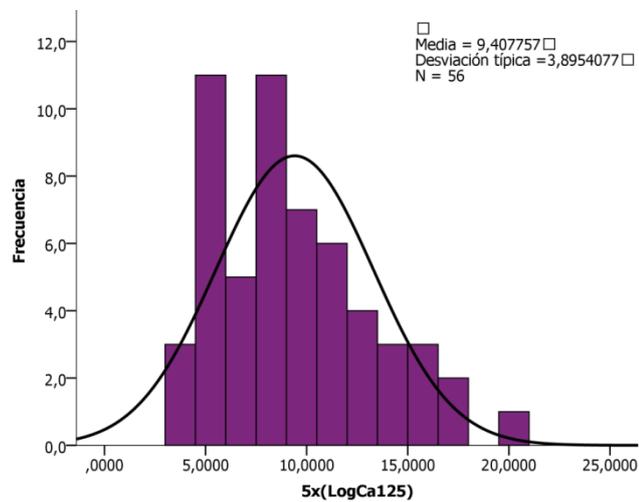


Figura 16. Distribución de los valores de logCA125 tras su corrección por un factor 5, 5x(LogCA125).

Dado que el rango de valores obtenidos de CA125 tras aplicar esta transformación oscila entre 0,84 y 4,07, y para hacerlo comparable con nuestra escala (PCI+RCI 0-81), hemos obtenido la razón de la media del Log10CA125 ($\bar{x} = 1,88$) y de la media de PCI+RCI para Qx, nuestro estándar de referencia ($\bar{x} = 9,03$), que es

aproximadamente 5, por lo que se multiplica el valor obtenido de Log10CA125 por 5, de modo los valores de la distribución sean comparables (Figura 17).

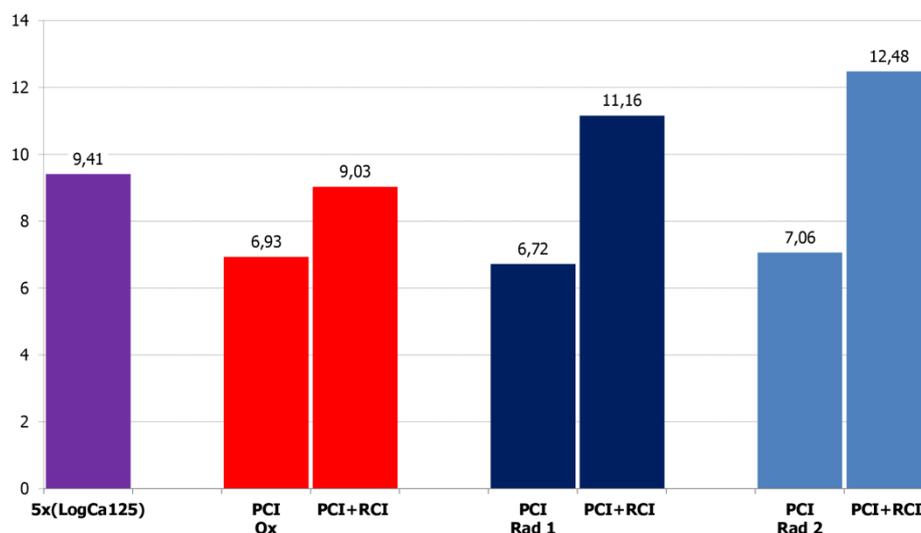


Figura 17. Comparación entre los valores de PCI y de PCI+RCI en Qx (Rojo), Rad 1 (azul oscuro) y Rad 2 (azul claro) frente al valor del 5xlogCA125 (violeta).

El valor de la p en el test de Kolmogorov-Smirnov es de 0,396 ($p > 0,05$), por lo que se retiene la H_0 de normalidad de la distribución de 5xlog(CA125).

Dado que interesa evaluar la carga tumoral total respecto al marcador tumoral CA125, no hemos realizado ningún análisis regional, además de que son regiones de compartimentos anatómicos diferentes.

El análisis de correlación de Pearson muestra que existe una correlación lineal estadísticamente significativa entre los valores PCI+ RCI y el Log10Ca125 de las tres distribuciones tanto para el PCI y el RCI como para la suma de ambos (PCI+RCI) (Tabla 23).

Tabla 23. Análisis de correlación de carga tumoral total (PCI + RCI) en los tres observadores frente al 5x(logCA125).

Análisis de correlación PCI y RCI totales con 5xlog(CA125)		
	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral)
Rad 1 PCI Total	0,451	0,00
Rad 2 PCI Total	0,55	0,00
Qx PCI Total	0,412	0,002
Rad 1 RCI Total	0,466	0,00
Rad 2 RCI Total	0,282	0,058
Qx RCI Total	0,441	0,001
Rad 1 PCI+RCI Total	0,531	0,00
Rad 2 PCI+RCI Total	0,599	0,00
Qx PCI+RCI Total	0,516	0,00

En el análisis de regresión (Figura 18), hemos encontrado que mantienen una pendiente que traduce una relación lineal débil (Rad 1: $R^2 = 0,282$; $R = 0,53$ y Rad 2: $R^2 = 0,358$; $R = 0,6$) y que es superior a la relación que tiene el 5x(logCA125) con el PCI o el RCI aisladamente (Anexo XIX), que muestran un coeficiente de regresión R^2 inferior al calculado para el PCI+RCI.

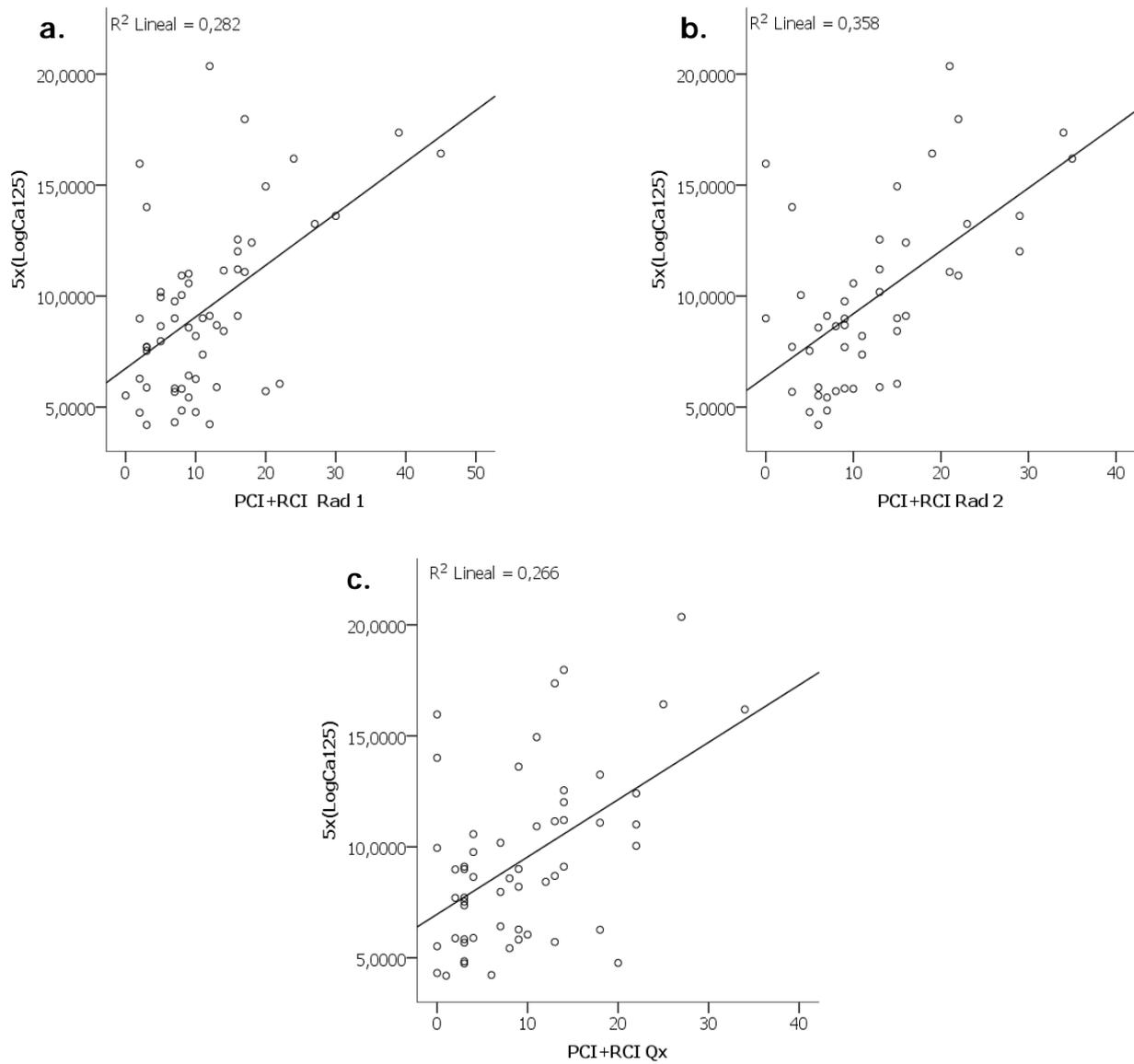


Figura 18. Rectas de regresión para la carga tumoral total (PCI+RCI) de Rad 1 (a), Rad 2 (b) y Qx (c) frente al marcador tumoral (CA125).

Los siguientes casos clínicos (Figuras 19 a 22 ejemplifican el valor clínico de esta exploración).

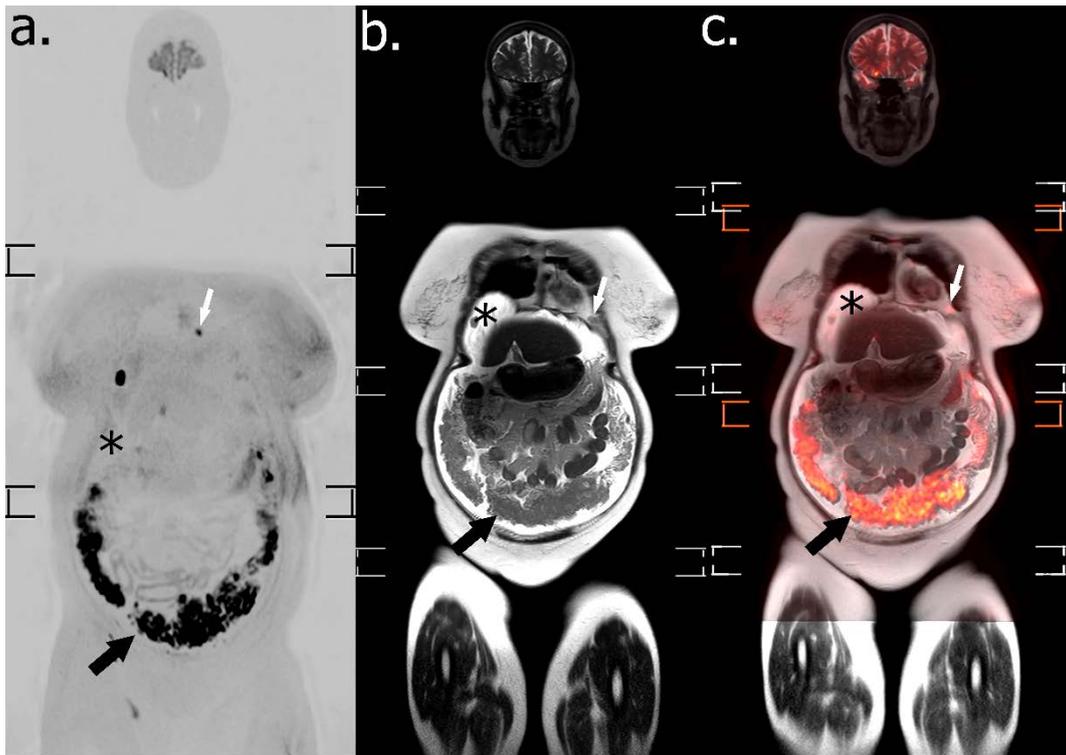


Figura 19. Caso 1: Adenocarcinoma seroso de alto grado ovario.

La citorreducción primariapresenta una carga tumoral total prequirúrgica PCI+RCI para Rad 1 de 24 (18+6) y para Rad 2 de 35 (27+8), con un CA125 prequirúrgico de 1.730 UI/ml.

En la Cirugía, encontramos un PCI+RCI Qx=34 (18+16), con residuo macroscópico >1 cm (Citorreducción Subóptima).

- a. Secuencia coronal DWIBS.
- b. Secuencia coronal T2.
- c. Secuencia coronal fusión en escala de color de las secuencias T2 y DWIBS como secuencia funcional.

La flecha negra muestra la importante carcinomatosis peritoneal con afectación del omento mayor. Ascitis en ambos flancos (asterisco negro) y una adenopatía pericardiofrénica (flecha blanca).

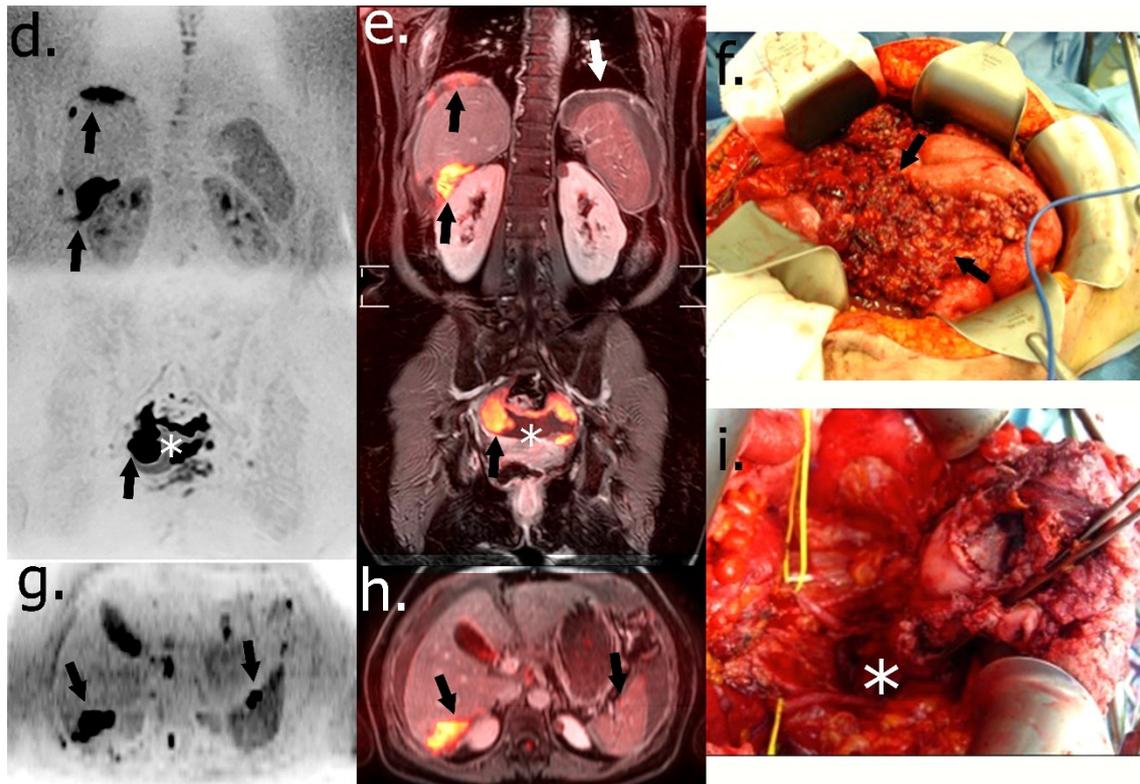


Figura 20 Caso 1 (continuación).

- d. Secuencia coronal DWIBS en el plano renal.
- e. Secuencia de fusión coronal T1 con contraste y supresión de la grasa y secuencia DWIBS en el mismo nivel anatómico.
- f. Secuencia axial DWIBS a la altura del hilio hepático.
- g. Secuencia de fusión axial T1 con contraste y supresión de la grasa y secuencia DWIBS en el mismo nivel anatómico.
- h. Imagen quirúrgica con exposición del omento mayor infiltrado por carcinomatosis.
- i. Imagen quirúrgica de la cavidad pélvica.

Las flechas negras indican infiltración del peritoneo a nivel subfrénico derecho (d), espacio hepatorenal derecho (d, e-g), pelvis (e) e hilio esplénico (f, g). Se aprecia líquido libre en el receso pélvico rectovaginal (asterisco) que mantiene leve señal en la secuencia DWIBS (d) por efecto T2 por su viscosidad. La flecha blanca muestra realce del peritoneo parietal en el espacio periesplénico.

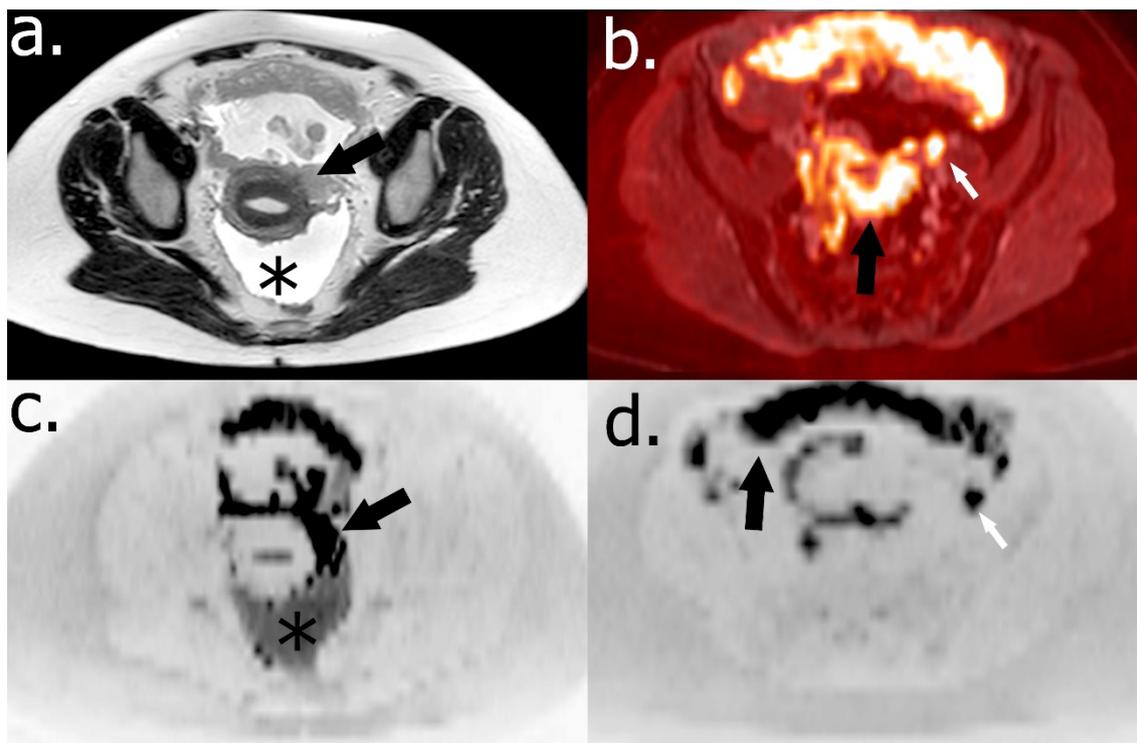


Figura 21. Caso 2: Carcinosarcoma (tumor mülleriano mixto maligno).

Citorreducción primaria con resultado de resección completa (resto microscópico <1cm). CA125 prequirúrgico de 1923,5 UI/ml. Presenta una carga tumoral total prequirúrgica PCI+RCI para Rad 1=45 (PCI=22; RCI=23), para Rad 2 de 19 (PCI=10; RCI=9) y un resultado Qx final de 25 (PCI=15; RCI=10).

- a. Sección axial T2 de la pelvis por encima de los acetábulos.
- b. Sección axial fusión axial T1 con contraste y supresión de la grasa y secuencia DWIBS de la pelvis por debajo de las crestas ilíacas.
- c. Sección axial DWIBS en el mismo plano que a.
- d. Sección axial DWIBS en el mismo plano que d.

Se aprecia líquido libre en el receso pélvico rectovaginal (asterisco) que mantiene leve señal en la secuencia DWIBS (d) por efecto T2 por su viscosidad.

Las flechas negras indican infiltración del peritoneo visceral y parietal de los recesos rectouterino y rectovesical como en el paracolpos (a y c) y omento mayor (b y d). La flecha negra indica la presencia de una adenopatía patológica ilíaca izquierda.

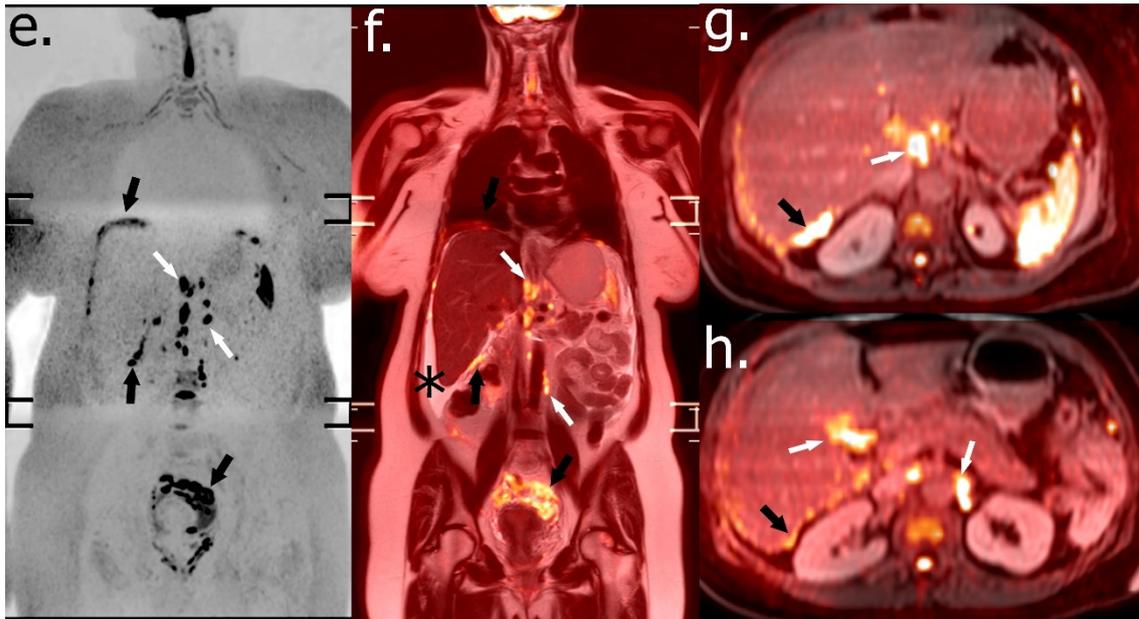


Figura 22. Caso 2 (continuación).

- e. Secuencia coronal DWIBS en el plano hepático.
- f. Secuencia de fusión coronal T2 y secuencia DWIBS en el mismo nivel anatómico.
- g. Secuencia axial fusión T1 con contraste y supresión de la grasa DWIBS por encima del hilio hepático.
- h. Secuencia axial fusión T1 con contraste y supresión de la grasa DWIBS a la altura del hilio hepático.

Las flechas negras indican infiltración del peritoneo a nivel subfrénico derecho (e), espacio hepatorenal derecho (g), perihepático (todas las imágenes) y pelvis (e y f). Se aprecia líquido libre en el flanco derecho (asterisco, f). Las flechas blancas muestran afectación ganglionar paraaórtica (e, f y h) y en hilio hepático.

V. DISCUSIÓN



V. DISCUSIÓN

Hasta ahora, la literatura científica considera la TC y la PET/TC como técnicas electivas de diagnóstico prequirúrgico en el cáncer ginecológico avanzado.

Este trabajo trata de mostrar que la WB-MR/DWIBS debe ser considerada técnica de primera elección en este contexto.

Para esto, hemos realizado un estudio prospectivo en 61 pacientes con sospecha de tumor ginecológico diseminado. Hemos comparado las descripciones realizadas por dos radiólogos de la WB-MR/DWIBS frente a los hallazgos descritos en la Cirugía con comprobación histológica y hemos evaluado la capacidad de detección de la diseminación peritoneal (Objetivo 1.1) y ganglionar (Objetivo 1.2) de esta técnica de imagen. Para la predicción de la carga tumoral, hemos utilizado la técnica de PCI (Objetivo 2) y el RCI, de nuestra creación (Objetivo 3), utilizando la WB-MR/DWIBS. Finalmente, hemos comparado los hallazgos de carga tumoral total (PCI+RCI) frente al CA125 (Objetivo 4), que es el marcador tumoral del CO, pues es el tumor más frecuente que hemos encontrado.

Se ha analizado a las pacientes que han sido sometidas a cirugía primaria o secundaria. Las cirugías de intervalo (tras 3 ciclos de QT) no se han considerado, ya que pueden presentar necrosis y sangrados tumorales y ser causa de falsos positivos. La citorreducción secundaria es una situación clínica diferente, ya que es recurrencia después del tratamiento primario y se puede considerar como enfermedad nueva.

V.1. OBJETIVO 1: CAPACIDAD DIAGNÓSTICA

V.1.1. Carcinomatosis

Nuestro objetivo era explorar la capacidad diagnóstica de la WB-DWIBS/MRI para la detección y localización regional y global de la carcinomatosis peritoneal y en los ganglios del retroperitoneo.

La capacidad diagnóstica global encontrada en nuestro estudio es de 0,732-0,875, en línea con lo descrito recientemente (0,952-0,954), en pacientes que iban a ser sometidos a HIPEC [51].

Aquellos que han comparado la RMDWIBS con el TC [52] utilizando la metodología PCI han encontrado una exactitud y capacidad diagnóstica global superior para la primera (88%) respecto a la segunda (63%). Nuestros valores son superiores a los referidos por este autor (Tabla 6), especialmente en Rad 1, aunque la diferencia en la capacidad diagnóstica entre el TC y la RMDWIBS varía con la experiencia del observador [53].

Se ha demostrado que el PET/TC no incrementa la capacidad diagnóstica respecto al TC en la CP [54]; sin embargo, la única comparación directa de las tres técnicas utilizando el PCI [55] ha demostrado que la RMDWIBS es la técnica más sensible y el PET/TC la más específica, si bien por su amplia disponibilidad el TC sigue siendo la técnica electiva. Nuestro trabajo ha demostrado una exactitud similar a la descrita en el este estudio, a pesar de que nuestros datos de sensibilidad son inferiores. También se encontró una superior sensibilidad de la RMDWIBS frente al PET/TC cuando se evaluó el potencial éxito de la CR primaria en CO, a pesar de que no se siguió la metodología PCI [56], especialmente en las regiones supramesocólicas [57].

Un metaanálisis que recoge 671 pacientes en 14 artículos demostró que el PET/TC muestra una buena capacidad diagnóstica, con una sensibilidad de 87% y una especificidad de 92% superponibles a los descritos en otros estudios [58], en un rango similar a nuestros hallazgos (sensibilidad y especificidad hasta 89%).

Todos estos estudios utilizan contraste endovenoso, ya que se ha demostrado una superioridad del PET/TC con contraste frente a la misma exploración sin contraste [59].

La comparación directa entre TC y RMDWIBS [55] ha demostrado una capacidad diagnóstica superior para esta última y, a pesar de una sensibilidad y especificidad inferiores a los descritos, nuestra exactitud es similar (93% frente a 94%).

Nuevamente, se ha descrito superioridad de la RMDWIBS frente al TC comparada con la cirugía en términos de acuerdo interobservador Kappa en el cálculo del PCI para el estudio de masas pélvicas indeterminadas [60].

Una evaluación multimodalidad que utilizó la metodología PCI ha referido sensibilidad y especificidad (83% y 86% respectivamente) para el TC discretamente inferiores a los nuestros. Aunque se ha propuesto la evaluación conjunta del PCI con TC y RM DWIBS, ya que incrementa la capacidad diagnóstica, la RM requiere una curva de aprendizaje larga, es explorador dependiente y solo debe realizarse en centros especializados [61]. Este mismo trabajo refiere que el PET/TC muestra ventajas para la evaluación de la enfermedad extraperitoneal. En esta línea, los resultados de un metaanálisis de 22 artículos (934 pacientes) arrojó los mismos valores para el TC, sin claras diferencias para el PET/TC [54], aunque no evaluó la secuencia DW en la RM. Sin embargo, se afirma que, para la valoración de la enfermedad peritoneal de cualquier origen, la RM con DW y el PET/TC son superiores al TC [62].

Se ha evaluado de forma directa el resultado quirúrgico en CO utilizando los criterios resecabilidad de Fagotti con RMDWIBS frente a la laparoscopia, obteniendo una exactitud de 91,1%, sensibilidad de 75% y especificidad de 96,2% [63], superponibles a los nuestros (Tabla 15).

Una serie de trabajos del mismo autor han comparado el comportamiento de la RMDWIBS con el TC y el PET/TC para la evaluación de la resecabilidad del CO [49] y, de forma exclusiva, la RMDWIBS frente al TC en la evaluación primaria del posible CO [64] y en la evaluación de la recurrencia tumoral [65], cuya técnica de adquisición y equipo es la misma que la de nuestro trabajo, con la diferencia de que no ha evaluado PCI, sino diferentes regiones anatómicas.

En el primero de estos trabajos [49], se obtuvo una capacidad diagnóstica global similar a la nuestra (Tabla 15), con una exactitud de 0,91 (0,8-0,94) y una sensibilidad y especificidad similares, si bien en una muestra mucho menor que la nuestra (32 pacientes). Se comparó directamente con los hallazgos de TC y PET/TC en las serosas y mesenterio del ID y del colon, que indican irresecabilidad, y encontraron mayor sensibilidad y especificidad para la RMDWIBS frente al estándar quirúrgico.

Estos hallazgos fueron corroborados por los mismos autores en una serie prospectiva mayor (161 pacientes) [64] en los que compararon de forma directa la RMDWIBS y el TC mediante la evaluación de la presencia de metástasis a distancia, carcinomatosis no resecable e infiltración de la raíz del mesenterio. Sus resultados fueron levemente superiores a los nuestros en cuanto a exactitud y sensibilidad, pero muy superiores a los descritos en el TC.

Cuando evaluaron de forma exclusiva pacientes con sospecha de CO recurrente [65] sometidas a cirugía, también obtuvieron resultados similares a los descritos en los estudios anteriores y superponibles a los nuestros.

Pocos trabajos han evaluado las técnicas de imagen analizando individualmente cada una de las regiones PCI [52, 53, 60, 91, 96]; y de estos, únicamente dos han analizado la capacidad diagnóstica regional en términos de sensibilidad, especificidad y exactitud [52][96] de la RMDWIBS (el primero de ellos, comparándolo con la capacidad del TC, la técnica de elección en la evaluación de la CP).

Nuestras exactitudes regionales para Rad 1 son iguales o superiores a los publicados para la RMDWIBS en la mayoría de las regiones, con la excepción de la región PCI 5 (fosa ilíaca izquierda), y algo peores en las regiones 1 y 3. En la región 6 (hipogastrio), nuestro resultado presenta una exactitud intermedia entre los valores publicados.

La RMDWIBS muestra mayor exactitud que el TC en ocho de las trece regiones, es similar en cuatro (PCI 3, 5, 11 y 12), y únicamente inferior en la región 0. La similitud de valores en el hipogastrio izquierdo puede deberse a que la falta de diferencia de contrastes de estructuras de partes blandas (bazo/implante) se compensa porque ambas estructuras pueden mostrar similares señales en la secuencia DWIBS. Respecto a la diferencia con la región 5, puede ser debido a problemas de asignación a una región adyacente u otra de la lesión, así como la asignación a un segmento u otro de intestino delgado (regiones 11 y 12).

Nuestra sensibilidad es similar o discretamente superior a la descrita para la RMDWIBS en otros trabajos en casi la mitad de las regiones, y peor en las demás. Sin embargo, existe una clara superioridad de la RMDWIBS respecto al TC en nuestro trabajo (en 10 de 13 regiones) que corrobora lo descrito anteriormente.

Nuestras especificidades son superiores o, al menos, similares a las descritas en la mayoría de los casos. Asimismo, se corrobora la mayor especificidad frente al TC, aunque las diferencias se han encontrado en el flanco izquierdo y la pelvis.

También se ha comparado la RMDWIBS con el TC en términos de correlación estadística [53], que respecto a nuestros hallazgos (Tabla 19) muestra mejor

comportamiento en todas las regiones PCI con valores de Rho Spearman superiores, excepto en 5, lo que corrobora lo descrito más arriba.

Finalmente, nuestra evaluación utilizando el Kappa (Rad 1 / Qx y Rad 2 / Qx) encontramos un acuerdo inferior al descrito tanto para TC como con RMDWIBS frente al descrito por otros autores [60] en todas las regiones anatómicas, probablemente por nuestra menor experiencia con esta técnica. Otro autor ha realizado un abordaje similar al nuestro [53] evaluando la misma serie de pacientes con TC y RMDWIBS, obteniendo resultados de acuerdo interobservador similares a los nuestros tanto en la WB-DWIBS/MRI como en la evaluación con TC.

V.1.2. Diseminación ganglionar

Como se ha visto, el CNO disemina primariamente siguiendo rutas ilíacas y pélvicas de forma craneal hasta alcanzar el torrente venoso a través de la vena cava inferior. La diseminación ganglionar del CO sigue un patrón más variable que el CNO, con diseminación por venas ováricas primariamente, ilíacas como vía secundaria, y transdiafragmática hasta los ganglios supraclaviculares, especialmente si asocia carcinomatosis peritoneal.

El diseño prospectivo del estudio impide la distinción, *a priori*, de ambas entidades, por lo que evaluamos toda la cavidad abdominopélvica y retroperitoneo hasta el cráneo, con una cobertura anatómica similar a la del PET/TC.

Hemos dividido arbitrariamente las cadenas ganglionares en 13 regiones, de forma similar a las regiones PCI, para aproximarnos a la capacidad diagnóstica regional y global con la misma metodología.

Para la evaluación local, dado que nuestra división compartimental es arbitraria, agruparemos nuestras 14 regiones en cuatro niveles cuya afectación tiene diferente significado clínico y nos permite comparar con lo descrito anteriormente. Así, analizaremos de craneal a caudal:

- a) Ganglios pericardiofrénicos: regiones 9 y 10.
- b) Ganglios suprarrenales: regiones 1, 2 y 3. engloba los ganglios del tronco celíaco/hilio hepático, paraaórticos suprarrenales, y del tronco celíaco/hilio esplénico.

- c) Ganglios infrarrenales: engloba los preaórticos (por encima y debajo de la arteria mesentérica inferior), interaortocavos, paraaórticos izquierdos y paracavos (regiones 0, 4a-4b y 8).
- d) Ganglios ilíacos y pélvicos: regiones 5, 6 y 7.
- e) Ganglios inguinales: regiones 11 y 12.

Nuestro análisis global muestra que la RM DWIBS dio como positivos un 25% de las observaciones, de las que se confirmaron únicamente en 7,13%. La presencia de tantos falsos positivos puede ser debido a la restricción fisiológica de los ganglios. Además, en numerosas ocasiones, los ganglios de pequeño tamaño que aparecen agrupados son reactivos, por lo que no se consideraron patológicos durante la exploración quirúrgica y, por tanto, no fueron biopsiados.

El acuerdo interobservador a nivel global es débil a moderado, lo que se traduce en que la capacidad diagnóstica es buena para Rad 1 (AUC 0,782) y regular/mala para Rad 2, a pesar de que ambos observadores obtuvieron una buena exactitud y especificidad con una sensibilidad variable.

A pesar de que algunos metaanálisis que compararon TC, PET/TC y RM han demostrado mayor capacidad diagnóstica para la segunda, las RM recogidas no utilizaron secuencias de difusión [67, 68].

Gracias a la elevada sensibilidad de la secuencia de difusión para la detección de los ganglios linfáticos por su restricción fisiológica que conlleva la detección de muchos FP, nuestra técnica de imagen se ha utilizado previamente en la evaluación de otras enfermedades oncológicas, especialmente en linfomas [47], con un excelente acuerdo con el PET/TC, y es especialmente útil en la población pediátrica para minimizar la exposición a radiaciones ionizantes [69]; también se ha descrito su utilidad en otros tumores.

Las secuencias de difusión se utilizan rutinariamente en la evaluación de las adenopatías regionales en el seno de la evaluación tumoral local [70] y, por extensión, se ha comenzado a utilizar la WB-DWIBS/MRI para la evaluación de la diseminación metastásica ganglionar [71].

a) Se considera afectación pericardiofrénica (regiones RCI 9 y 10) cuando estos ganglios son mayores de 5 mm [72]. Su afectación modifica el estadio FIGO (de III a

IV), es un factor pronóstico independiente para progresión y tiempo de supervivencia, y empeora el pronóstico de la enfermedad, aun en el caso de una cirugía con R0 [73, 74], aunque menos que la presencia de residuo tumoral tras la cirugía. Pueden ser resecables [47, 53, 77 - 81], por lo que se han considerado en este trabajo.

La evaluación con PET/TC puede llegar a detectar múltiples lesiones supradiaphragmáticas que respondieron a la quimioterapia y eran, por lo tanto, patológicas, de las que solo algunas eran accesibles a la cirugía, aunque el beneficio clínico de su resección es dudoso [82]. Hemos encontrado una sensibilidad muy baja y con muchos FP, y por su baja prevalencia (ya que no se han biopsiado sistemáticamente).

Nuestro VPP es muy bajo, probablemente por el bajo PCI que conlleva una baja prevalencia, ya que se han descrito hasta en un 86% cuando se considera un eje corto >7 mm como positivo [83]. La afectación que describimos es variable, entre <5% y el 16,39%, ya que la CP está asociada con la presencia de aumento de tamaño de estos ganglios, de forma que, si hay CP son positivos hasta en el 30%; y si no, solamente el 2%, en línea con nuestros hallazgos [73].

Nuestra exactitud se mueve entre el 87% y el 92% superior a la descrita (66,7%), con una sensibilidad entre 50-75% y una especificidad del 83%-88%, en el rango de lo descrito utilizando TC (63,16% y 83,33%, respectivamente) [83].

b) La afectación paraaórtica supra e infrarrenal se ha considerado entre los criterios descritos en ciertos modelos predictivos, y su afectación incrementa el riesgo para no conseguir una CR óptima en cáncer de ovario [63, 84, 85]. La afectación ganglionar paraaórtica suprarrenal puede aparecer hasta en un 25% de las ocasiones, similar a nuestros hallazgos, y requiere un abordaje quirúrgico específico [86].

Nuestra capacidad diagnóstica global es comparable a la descrita en estudios anteriores [63] para adenopatías suprarrenales en CO, con una sensibilidad variable entre los dos observadores (39-74%), en el rango al descrito (62,5%), y una especificidad similar. Encontramos un claro exceso de positivos (más del doble) de la WB-DWIBS/MRI respecto a la cirugía, con un VPP muy bajo (0,3-0,12).

Nuestro rango de exactitud en la valoración de la afectación ganglionar en las estaciones suprarrenales (77%-100%) es similar al descrito (90%, [49]; 79,4% [63] y 98,9% [64]) y los valores de sensibilidad y especificidad en el entorno.

En las adenopatías de los hilios hepático y esplénico (regiones RCI 1 y 3, que también se consideran dentro de las regiones suprarrenales), la capacidad diagnóstica es muy baja, porque no podemos diferenciar los implantes peritoneales de adenopatías. Otros autores también demostraron una capacidad diagnóstica similar [49], aunque la valoración tanto global como a nivel supra e infrarrenal era discretamente superior y con acuerdos interobservador superiores, pero inferiores a los referidos posteriormente a nivel inguinal y retrocrurol en la recurrencia del cáncer de ovario [66]; son superiores a las descritas en el TC a nivel suprarrenal [49], [64] y similares al PET/TC [49].

c) Las estaciones paraaórticas infrarrenales derechas e izquierdas y suprarrenales pre-retroaórticas e interaortocava (regiones 8, 4a y 0) y suprarrenal interaortocava (región 2) son las de mayor VPP, con una sensibilidad, exactitud y AUC altas, pero con un número de FP que supera al de VP.

Sin embargo, algunos estudios [65] refieren una sensibilidad muy inferior a la nuestra a nivel pélvico y paraaórtico, con especificidades superponibles comportamientos ROC inferiores a los nuestros.

Rad 1 identifica muy pocos VP, mientras que Rad 2 muestra muchos más. A pesar de ello, se observa un AUC aceptable (0,512 - 0,782).

El acuerdo interobservador muy bajo (p ET significativo) salvo en 3 (hilio esplénico). Global 0,43. Donde hay más positivos es en inguinales e ilíacos externos bilaterales con una S y E muy altas, pero con un VPP muy bajo, porque no han sido biopsiados.

La afectación paraaórtica infrarrenal de nuestro trabajo varía ampliamente según la región y el observador, aunque en unos rangos de exactitud (78%-95%) superponibles a los descritos para esta técnica de imagen (86%), [49]. También en términos de sensibilidad y especificidad son superponibles.

d) La valoración ganglionar pélvica se ha evaluado para el cáncer de cérvix, y se ha propuesto el valor mínimo del ADC como un marcador para el diagnóstico diferencial de malignidad [87] con una sensibilidad y especificidad del 95,7 y 96,5% respectivamente.

e) Los ganglios inguinales no se biopsiaron, por lo que no son valorables. Algunos trabajos evaluaron aquellos que se consideraron resecables, y mostraron una sensibilidad diagnóstica del 100% para el TC y la RMDWIBS, con una especificidad del 98% para esta última [66].

V.2. OBJETIVO 2. CUANTIFICACIÓN DE LA CARGA TUMORAL EN LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL (PCI)

Hemos adoptado el PCI (*Peritoneal Cancer Index*, Índice de Cáncer Peritoneal) descrito por Sugarbaker [50] para la cuantificación de la carga tumoral en un paso previo a la HIPEC.

Se han descrito distintos patrones de diseminación peritoneal utilizando diferentes técnicas de imagen [88-90], así como los posibles errores de interpretación [79] de las mismas. También se ha intentado hacer el diagnóstico diferencial con patología benigna, que puede simular CP [81] evaluando patrones de diseminación específicos.

La mayoría de las publicaciones que analizan el PCI lo correlacionan con la resecabilidad o la capacidad de predicción del éxito de la citorreducción.

Se ha propuesto la evaluación prequirúrgica del PCI por imagen, aunque son pocos los trabajos publicados. Algunos autores utilizaron la PCI con TC [70], [52-53], [78], [91] o PET/TC [92-95].

V.2.1. PCI. Cuantificación regional.

La evaluación regional es importante no solo para el cálculo del PCI final, la evaluación de la resecabilidad y la descripción topográfica de la distribución de las lesiones (mapa quirúrgico), sino porque la evaluación de algunas regiones intestinales seleccionadas y del ligamento hepatoduodenal son más predictivas del resultado de la citorreducción y de la supervivencia que el análisis del PCI completo [107].

La región pélvica (PCI 6) destaca como la de mayor número de positivos y carga tumoral, debido a que es el asiento del tumor primario y donde mayor depósito tumoral se produce por efecto de la gravedad. La segunda región con mayor número de positivos es el hipocondrio derecho (región 1) debido al importante contraste causado por el tumor contra la superficie hepática, cuya señal es casi nula en DW, en comparación con el débil contraste tisular entre el tumor y este órgano en TC o PET/TC.

A pesar de que algunos autores [110] han encontrado mayor carga tumoral en el hipocondrio derecho con más frecuencia que en la pelvis, es debido al hecho de que estos han analizado de forma individual cada órgano de la pelvis (útero, vejiga, etc.), en lugar de considerarlos todos dentro de un único compartimento anatómico que los englobe.

Una región que puede ser conflictiva por la presencia de restricciones fisiológicas del bazo es el hipocondrio izquierdo, y se ha demostrado que tanto el TC como la RM tienen sensibilidad y especificidad similares [111].

Se ha comparado de forma directa la presencia de depósitos peritoneales en distintas regiones con RMDWIBS y TC frente a la cirugía, sin seguir la metodología PCI [64], y se ha obtenido una mejor capacidad diagnóstica frente a esta última zona en el hipocondrio derecho, aunque no hay diferencias respecto a otras áreas que contraindiquen la resecabilidad.

V.2.2. PCI. Cuantificación global.

Explorar la capacidad diagnóstica de la WB-DWIBS/MRI para la evaluación de la carga global de la carcinomatosis peritoneal [43].

Hasta la fecha, únicamente hemos encontrado nueve publicaciones que han evaluado el PCI con WB-DWIBS/MRI [43], [51],[52], [53], [55], [60], [79], [98] aunque tres de ellos no evalúan primariamente la capacidad diagnóstica [53], [60], [79] y [99].

Todos estos trabajos presentan un tamaño muestral muy inferior a la nuestra, salvo uno [51] que aporta 56 pacientes y un extenso estudio multiinstitucional de 488 pacientes [99] que únicamente evalúa tumores digestivos previos a HIPEC.

La mayoría de los trabajos que utilizan la metodología PCI incluyen indistintamente tumores digestivos y del tracto genital femenino, y solamente uno considera exclusivamente el CO [55].

Nuestros hallazgos globales están en línea con estos trabajos. Nuestra exactitud global (94-80) está en el rango de lo descrito en los estudios anteriores [51], [52], [55] y [98]; y los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN están también en línea con los publicados, a pesar de ser algo inferiores, y sin encontrar grandes diferencias respecto a la RM sin secuencias DW. A pesar de esa menor sensibilidad, nuestra especificidad global es discretamente superior a las referidas previamente.

Respecto a la correlación con la cirugía, la RM sin DWI presenta una correlación débil con la cirugía. Cuando añadimos secuencias DWIBS a la RM convencional, se han referido valores AUC de 0,96-0,98 [36].

Estos hallazgos pueden explicarse, en parte, por nuestra baja carga tumoral PCI media (7,06-7,42) frente a los 19,5 [98] y hasta 36 [52] de otros trabajos, así como probablemente el tamaño medio de las lesiones individuales. Estas diferencias también pueden explicarse porque no se han considerado específicamente pacientes con CO o ginecológicos, sino principalmente carcinomatosis digestivas, cuyo manejo varía, pues son susceptibles de HIPEC, mientras que las sospechas de CO requieren no tener criterios de irresecabilidad para ser operadas. Aquellos trabajos que consideran únicamente CO [55] han presentado capacidades diagnósticas superiores a las halladas.

Un estudio multiinstitucional con 488 pacientes [99] ha demostrado superioridad de la RMDWIBS respecto al TC en la predicción del PCI respecto al quirúrgico en pacientes con carcinomatosis de origen digestivo previo a HIPEC, y demuestra que un PCI >15 se correlaciona con CR incompleta.

La experiencia de los observadores también puede influir en los resultados obtenidos [53], y puede explicar las diferencias entre las dos modalidades de imagen.

Uno de los aspectos clínicamente relevantes es la predicción de resecabilidad de la CP y del resultado de la citorreducción, que pueden estar ligadas a la carga tumoral predicha. En nuestro subgrupo de 50 pacientes con CO, hemos encontrado que aquellos con un PCI medio bajo (<10) presentan mayor frecuencia de resección

completa (residuo microscópico); y los que presentan PCI más elevados, mayor frecuencia de residuo macroscópico [43].

El TC es la técnica electiva y la más frecuentemente utilizada para el estudio de la CP, así como la más evaluada para la predicción del PCI quirúrgico, aunque con resultados poco robustos, ya que han encontrado débil exactitud en la predicción de la carga tumoral en los distintos subgrupos, especialmente en el CO tras QT neoadyuvante [100]. También se ha encontrado que la localización y el PCI como medida de la extensión de la enfermedad, evaluados con TC, predicen la resecabilidad y la supervivencia en término medio [101] en tumores de origen digestivo.

De esta forma, hay quien aboga por complementar la exploración de TC con RM-DWIBS [90] para una mejor determinación de los implantes y cálculo de un PCI que permita la selección del tratamiento óptimo del paciente.

La resecabilidad de la CP se ha evaluado con éxito [102] utilizando RM.

Para evaluar la capacidad del TC para predecir el estatus poscitorreducción, se calculó el acuerdo interobservador TC/laparoscopia tras calcular los valores PCI. En el grupo de baja carga tumoral ($PCI < 20$), se obtuvo un buen acuerdo interobservador ($K = 0,71-0,79$) que es óptimo cuando el $PCI > 20$ ($K = 0,89-0,91$) [103]. Sin embargo, otros autores sugieren complementar la evaluación inicial de la resecabilidad por TC con laparoscopia o PET/TC por la presencia de discordancia con la cirugía [104].

Se han intentado establecer modelos predictivos para carcinoma epitelial de ovario, con un índice que atiende a múltiples variables clínicas, analíticas, demográficas y de extensión valorada por TC, que se correlaciona con un resultado de citorreducción óptima primaria [84].

Se han comparado de forma directa los resultados de la RM y el TC en 137 pacientes (46 RM y 91 TC) para evaluar la localización de los implantes de carcinomatosis, la resecabilidad tumoral y predecir el resultado de la citorreducción en pacientes con CO de nuevo diagnóstico, con una capacidad diagnóstica similar para ambas exploraciones [105], si bien no se han incluido secuencias DWIBS.

La cuantificación quirúrgica del PCI es una herramienta útil para valorar la extensión de la enfermedad en CO seroso diseminado, y permite predecir la

citoreducción completa, aunque no se puede valorar como un predictor de la supervivencia [106].

Aunque se ha utilizado el PCI en la evaluación de la CP con TC, PET/TC y RM, se ha evaluado indistintamente CP de origen digestivo y ovárico [51], y únicamente un estudio [55] ha comparado directamente las tres modalidades de imagen en CO en una muestra de 15 pacientes utilizando el PCI y secuencias DWI. Este estudio ha encontrado que la técnica de imagen más sensible es la WB-DWIBS/MRI; y la más específica, el PET/TC, que, además, permite la evaluación supradiagnóstica, aunque el TC sigue siendo la técnica de elección en la valoración inicial de la resecabilidad. Sin embargo, el autor no ha considerado que sea mandatorio detectar la máxima carga tumoral que permita una resección R0, por lo que puede interesar utilizar una técnica altamente sensible, en su caso la WB-DWIBS/MRI, que también permite detectar enfermedad supradiagnóstica, con nuestro protocolo de imagen [107].

Algunos autores han propuesto el TC como una técnica capaz de predecir la supervivencia a 5 años del cáncer de ovario tras la evaluación combinada la carga tumoral con el PCI, el CA125 [78] y el estado ECOG.

Otros [79] han evaluado el PCI con RM, pero sin secuencias de DW, encontrando una buena correlación con la cirugía y capacidad pronóstica.

Cuando se añaden las secuencias de DW [96] y [108] a la exploración de la cavidad abdominopélvica, se ha referido un incremento de la capacidad diagnóstica que es capaz de predecir adecuadamente el PCI quirúrgico definitivo.

Hay que destacar que no hemos considerado realces peritoneales o nódulos que no presenten traducción en las secuencias de difusión por lo que la capacidad diagnóstica y la capacidad de evaluación de la carga tumoral pueden ser superiores a las descritas.

En un estudio prospectivo llevado a cabo sobre 39 pacientes, se demostró que la evaluación del PCI prequirúrgico global y regional por imagen se puede ver alterada por la falta de experiencia entre observadores [53], de forma tal que ambos obtienen una adecuada concordancia con los hallazgos descritos en la cirugía cuando se utiliza el TC, que es óptima en el observador de más experiencia tanto con la RM como con el

TC, y con peor concordancia de la RM en el observador de menor experiencia. Sin embargo, estas diferencias se minimizan con la experiencia.

Otros autores [52] han encontrado una clara superioridad en la capacidad predictiva del PCI quirúrgico utilizando la RM con DWI frente al TC en un estudio retrospectivo sobre 22 pacientes con cáncer apendicular (15) y de ovario (7), en el que se ha realizado una evaluación regional y global.

La correlación con la cirugía que hemos descrito ($R=0,762-0,642$) está en línea con otros trabajos ($R=0,83-0,88$) [51], y es superior a las previamente publicadas para el PET/TC ($R=0,482$ y $R=0,522$ o el TC ($0,39-0,44$); [51] [93] [109].

V.3. OBJETIVO 3. CUANTIFICACIÓN DE LA CARGA TUMORAL GANGLIONAR (RCI)

V.3.1. RCI. Cuantificación regional y global

Como aproximación a la cuantificación de la linfadenectomía, se ha propuesto la "razón ganglionar" (*lymph node ratio*, LNR) como el número de ganglios positivos dividido entre el número de ganglios resecaados, que también arroja una aproximación cualitativa a la cirugía [46]. La afectación ganglionar y la cantidad de ganglios resecaados han demostrado ser un factor pronóstico independiente en la supervivencia del CO, . Se considera linfadenectomía pélvica sistemática si se han resecaado >20 ; y retroperitoneal, si >10 .

El LNR se ha demostrado útil también en otras patologías como el cáncer gástrico.

Dado que la división compartimental ganglionar en regiones RCI y el cálculo de la carga tumoral son creaciones de nuestro grupo, las consideraremos en este mismo apartado, pues no hemos encontrado referencias previas.

La linfadenectomía ilíaca o pélvica se realiza rutinariamente en los CNO, dependiendo del estadio, mientras que en el CO se discute la necesidad de linfadenectomía sistemática [45].

Los criterios radiológicos de positividad convencionales de tamaño descritos para ganglios pélvicos [112]. Se considera el eje menor medido en el plano axial:

- Abdominales > 10 mm
- Pélvicos > 8 mm (ilíaca común >9mm/ilíaca externa > 10 mm/ ilíaca interna > 7 mm / obturadora > 8 mm)
- Inguinales > 15 mm

Y también aquellos con contorno irregular o evidencia de necrosis [113].

De este modo, y para simplificar, además de los criterios morfológicos, hemos considerado positivos si >1 cm [8], y les hemos asignado mayor puntuación según su tamaño.

Dado que los criterios habituales de positividad (tamaño y morfología) no aportan ninguna información sobre la carga tumoral, hemos creado el RCI, que atiende no solamente a dichos criterios clásicos de tamaño para clasificar un ganglio en positivo o negativo (que correspondería con el valor RCI N1), sino que, de forma paralela al PCI, atendemos al tamaño y hemos incluido el número de ganglios como otro criterio, con el objetivo de aumentar nuestra sensibilidad.

De este modo, definimos las cuatro categorías (RCI 0-1-2-3), con el objetivo de incrementar el número de positivos, evaluar su correlación histológica y predecir la carga tumoral ganglionar.

Gracias a la restricción fisiológica de los ganglios, las secuencias DWIBS son muy sensibles para su detección, por lo que hemos encontrado un gran acuerdo respecto a la capacidad de descarte de enfermedad, ya que es muy difícil que la afectación ganglionar macroscópica pase desapercibida con la WBRMDWIBS, pero a medida que aumenta el tamaño de las lesiones, menor porcentaje de aciertos (Tabla 20 y Anexo XV) desde el 67% (83/124) del valor RCI 1 hasta más del 85% de los RCI 3.

La media de RCI global es de 4,59-5,42 (Rad 1-Rad 2), muy superior al descrito en la cirugía de 2,58, con unas DS muy amplias (Figura 11), con un amplio desplazamiento a la derecha de los datos, alejada de la normalidad. De esta forma, las correlaciones son débiles (0,152-0,0055 o 0,4-0,007).

Los resultados del estudio LION muestran que no hay indicación de linfadenectomía sistemática en cáncer de ovario, porque no prolonga la supervivencia y únicamente añade morbilidad [44]. Solo está indicada la biopsia en el caso de que se encuentren ganglios positivos, por lo que la valoración preoperatoria es esencial. Se acepta que el PET/TC es superior a la RM, a pesar de que el TC es el estándar de imagen [114].

Gracias a su elevada sensibilidad y VPN, la WB-DWIBS/MRI indica al cirujano qué ganglios se encuentran afectados, y su localización anatómica, para su resección específica, a pesar de que la predicción de la carga tumoral ganglionar sea poco relevante.

Además, presenta una cobertura anatómica amplia, como el PET/TC y permite el diagnóstico de enfermedad ganglionar retroperitoneal, supradiafragmática y a distancia, sin utilizar radiaciones ionizantes, y permite definir las adenopatías patológicas que tengan significado clínico.

V.4. OBJETIVO 4. EVALUACIÓN DE LA CARGA TUMORAL TOTAL (PCI + RCI) Y DEL CA125

Nuestro objetivo es evaluar si la carga tumoral total (PCI+RCI) predicha con la WB-DWIBS/MRI se correlaciona con la encontrada en la cirugía y los marcadores tumorales, especialmente el CA125, que es un marcador muy sensible al cáncer de ovario, aunque puede elevarse en cualquier patología que afecte al peritoneo.

Debido a la heterogeneidad tumoral, no hemos estudiado los marcadores CEA ni CA 19.9, pues muchos de nuestros casos tenían valores no patológicos, por lo que no han sido considerados.

Primeramente, hemos encontrado que nuestra carga tumoral predicha por Rad 1 y Rad 2 utilizando WB-DWIBS/MRI se correlaciona de forma lineal con la encontrada en la cirugía y, posteriormente, hemos evaluado cómo se correlacionan con el CA125.

Disponemos de una muestra de 56 casos, ya que en 5 de ellos el CA125 era indetectable y no se consideró. La distribución muestra un desplazamiento hacia la izquierda no normal, con una asimetría de los valores agrupados en torno a una

mayoría de valores muy bajos y otros pocos valores muy altos, en una distribución exponencial que traduce el volumen tumoral, con un valor medio de aproximadamente 500 UI/ml.

No solo nos encontramos con un importante desplazamiento hacia la izquierda de la curva del CA125, sino que también existe un importante desplazamiento hacia valores bajos de las curvas de distribución de la carga tumoral total (PCI+RCI) de los tres observadores Rad 1, Rad 2 y Qx (Fig. 14), aunque siguen una distribución normal.

Por esta razón, hemos realizado una conversión logarítmica ajustada del CA125, que muestra una correlación significativa con los valores calculados PCI+RCI (Anexo XIX).

Finalmente, se ha ajustado la escala de logCA125 por un factor de 5, que es la razón entre el promedio de la carga tumoral total (PCI+RCI) y el log(CA125), lo que permite este valor sea comparable con los valores (PCI+RCI) y adopte una distribución normal, y para ajustarlo a un modelo de regresión lineal.

Hemos encontrado que los valores ajustados del CA125 ($5 \times \log \text{CA125}$) se correlacionan con los valores PCI+RCI de los tres observadores, de forma tal que se ajusta mejor en la regresión lineal con Rad 2, que describió más carga tumoral (Figuras 17 y 18). También hemos encontrado una correlación lineal del PCI con el CA125 corregido, pero de menor intensidad que el PCI+RCI, por lo que tenemos que añadir siempre la evaluación ganglionar.

Hasta la fecha, no se ha correlacionado la carga tumoral predicha con RMDWIBS con el marcador tumoral. Se ha descrito que el PCI calculado con TC presenta una buena correlación con el CA125 prequirúrgico y la supervivencia a 5 años, pues junto con ECOG tiene el potencial de ayudar a evaluar la supervivencia [78].

Se ha estudiado la correlación del PCI y del CA125 en tres contextos: definir la naturaleza de una masa ovárica, la predicción de una CR óptima y la presencia de recurrencia tumoral.

Se ha correlacionado la apariencia radiológica con la carga tumoral para la diferenciación de la naturaleza tumoral primaria o secundaria digestiva de las masas

anexiales [115] y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante de los valores del ADC con el CA125 [116].

Asimismo, es de interés clínico la evaluación de la supervivencia a través de la predicción de la citorreducción óptima. De este modo, se ha considerado el SUVmax, junto con la enfermedad peritoneal y el CA125, como predictores independientes de la supervivencia del CO [117].

El índice de Bristow (*Bristow Index*, BI), que recoge parámetros de TC junto con el CA125, se ha propuesto para la predicción de la citorreducción óptima [118, 119], lo que corrobora otros resultados de modelos predictivos de supervivencia que atienden únicamente a los resultados de imagen [119] o combinan otros factores [120]. De esta forma, se ha descrito que el PCI >20, junto al CA125 es un marcador de resultados de cirugía en CO primario [67].

Finalmente se ha evaluado la recurrencia del CO atendiendo a la evaluación del CA125 y el PET/TC, y se ha descrito que los hallazgos en imagen son más precoces que la elevación de los marcadores [121], incluso cuando los marcadores son normales [122].

Como se ha visto por su elevada sensibilidad, la RM puede desempeñar un importante papel en la detección de enfermedad oculta en los pacientes con TC negativo y elevación del CA125 [123, 124] aunque no permite excluir enfermedad microscópica, a pesar de que algunos de estos estudios no han considerado las secuencias de difusión cuando comparan la capacidad de detección tumoral en este contexto clínico [125].

De forma experimental, se están considerando los parámetros radiómicos de la difusión para la evaluación de la respuesta al CO [126] o de la recurrencia en el cáncer endometrial [127].

A pesar de que la carga tumoral RCI predicha con la WB-MR/DWIBS es débil respecto a lo encontrado en la cirugía, hemos encontrado que su cuantificación, añadida al PCI (PCI+RCI), aporta mayor correlación con la carga tumoral total predicha en términos de CA125.

V.5.LIMITACIONES

En primer lugar, que, dado su diseño prospectivo con selección preoperatoria, hemos obtenido una muestra heterogénea en cuanto al resultado histológico, con un predominio del CO, y otros tumores ginecológicos CNO (3 de cérvix, 2 de endometrio y 1 sarcoma), patología ginecológica benigna que simula carcinomatosis de ovario (endometriosis, 2 casos; y leiomiomatosis, 1 caso). No hay ningún caso de tumores vaginales o vulvares. De aquí, se deriva cierta inconsistencia en los hallazgos, por sus diferentes vías de diseminación ganglionar y la variable incidencia de la diseminación peritoneal.

En cuanto a los criterios de selección, únicamente se han seleccionado pacientes candidatos a cirugía, sin criterios de irreseccabilidad o inoperabilidad, por lo que la verdadera capacidad diagnóstica y de predicción de carga tumoral puede estar comprometida, ya que no se han podido evaluar de forma apropiada las regiones que pudieran contraindicar la cirugía. No obstante, un diseño prospectivo permite eliminar sesgos en la recogida de la información.

Como consecuencia del diseño prospectivo, de los 61 casos operados, 50 fueron evaluadas por Rad 1 y Rad 2 y, como consecuencia de imposibilidad de la recogida de datos en 11 casos, 11 fueron a cirugía únicamente con la evaluación de Rad 1. Estas 11 pacientes no fueron evaluadas posteriormente por Rad 2 para evitar la posibilidad de sesgos de información.

A pesar de esto, se trata de una muestra moderadamente amplia y homogénea.

Ligado a esto, hay que destacar que no todas las pacientes han tenido el mismo estándar ganglionar, algunos han sido biopsiados y, en otras ocasiones, se han realizado linfadenectomías (20 linfadenectomías y 30 biopsias), por lo que tanto la capacidad diagnóstica como el cálculo de la carga tumoral ganglionar pueden verse afectadas. Además, el número de ganglios evaluados es muy escaso (57 frente a las 250 muestras de carcinomatosis), lo que unido a que deben distribuirse en 14 regiones ganglionares hace que el análisis regional de la WB-DWIBS/MRI pierda consistencia.

La creación del RCI es arbitraria, pero justificada en el concepto del *lymph node ratio*. De esta forma, la comparación de nuestros resultados con la literatura científica también es dificultosa, aunque se han evaluado agrupándolos en cinco regiones (pericardiofrénicos, paraaórticos supra e infrarrenales, iliopélvicos e inguinales). El RCI es un concepto novedoso que permite evaluar sistemáticamente la carga tumoral de forma similar al PCI, que no se ha realizado anteriormente.

Aproximadamente la mitad de las pacientes eran citorreducciones por tumores recurrentes o posoperadas y, a pesar de que se espera que los cambios postterapéuticos se hayan resuelto, pueden producirse falsos positivos en la secuencia DWIBS por el efecto T2 que causa la sangre, la mucina o la necrosis coagulativa. Sin embargo, nos apoyamos en las demás secuencias (T2 y T1GE-CE) para su evaluación [49]. La exclusión de las pacientes de cirugía de intervalo permite subsanar parcialmente esta limitación.

La mayoría de las pacientes venían referidas de instituciones externas, con una amplia variedad de modalidades de imagen (TC o PET/TC) e importantes heterogeneidades de protocolo, lo que impide su correcta valoración y su comparación directa con nuestra técnica.

Otro problema que nos hemos encontrado ha sido la correcta localización de los implantes en los distintos compartimentos; y la distinción entre ganglios e implantes, que se pueden superponer, especialmente en las superficies hiliares del hígado, bazo, en la raíz del mesenterio y trayectos vasculares.

A pesar de esto, se trata de un trabajo prospectivo en una muestra moderadamente grande y homogénea, con un predominio del CO, en la que presentamos un análisis cuantitativo de los hallazgos de imagen en relación con la cirugía.

Aunque se encuentra fuera del objeto del estudio, la WB-DWIBS/MRI es capaz de detectar la enfermedad supradiafragmática y a distancia [43].

Dado que no se ha evaluado el ADC como técnica de imagen, se necesitará más investigación para establecer un punto de corte en la señal de la secuencia de difusión de forma equivalente al SUV en el PET/TC.

VI. CONCLUSIONES



VI. CONCLUSIONES

1. La WB-MR/DWIBS presenta elevada capacidad diagnóstica para la carcinomatosis peritoneal de origen ginecológico, referida a la cirugía. En la literatura se han referido valores inferiores para el TC, que es la técnica electiva en patología abdominopélvica y para el PET/TC.
2. El análisis regional de la WB-MR/DWIBS muestra una relación estadísticamente significativa con los hallazgos quirúrgicos, ya que permite una mejor delimitación anatómica de la localización de los implantes. Nuestros datos arrojan unos valores regionales superiores a los referidos en otros trabajos para el TC y el PET/TC.
3. El Peritoneal Cancer Index (PCI) cuantifica la carga tumoral peritoneal globalmente. La predicción del PCI con WB-MR/DWIBS se ajusta linealmente al PCI quirúrgico. Nuestro valor de regresión lineal es superior a los descritos para el PET/TC.
4. Para la valoración de la diseminación ganglionar nuestro grupo ha desarrollado el modelo Retroperitoneal Cancer Index (RCI), basado en el PCI. La WB-MR/DWIBS muestra elevada sensibilidad y VPN al evaluar el RCI comparado con la cirugía, y dirige al cirujano a la resección de ganglios realmente afectados, por lo que se podrían evitar linfadenectomías sistemáticas innecesarias.
5. La cuantificación de la carga ganglionar con WB-MR/DWIBS mantiene una correlación lineal débil significativa con los hallazgos quirúrgicos.
6. La carga tumoral combinada (PCI+RCI) valorada con WB-MR/DWIBS muestra una correlación lineal significativa con la encontrada en la cirugía, aunque más débil que la descrita para el PCI aislado.
7. La carga tumoral combinada (PCI+RCI) y la el CA125 se correlacionan linealmente tras una transformación logarítmica de este último.
8. La cuantificación de la carga tumoral total (PCI+RCI) se correlaciona mejor con el CA125 que el PCI aislado, lo que indica la importancia de la descripción por imagen de la afectación ganglionar.

9. Finalmente, podemos concluir que la WB-MR/DWIBS es una técnica fiable para la evaluación inicial de los tumores de origen ginecológico avanzados, especialmente en el cáncer epitelial de ovario, ya que muestra elevadas capacidad diagnóstica y correlación con el PCI quirúrgico. Nuestros resultados son superiores a los referidos en otros trabajos para el TC y el PET/TC en la valoración de la CP, sin inferioridad en la evaluación ganglionar respecto al TC.

10. Se necesitan más estudios prospectivos que incluyan un mayor número de casos con patología específica, especialmente cáncer de ovario, tratados con cirugía de citorreducción de máximo esfuerzo tras la prueba de imagen. Estos estudios ayudaran a definir mejor el papel de la WB-MR/DWIBS en estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

- [1] Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editores. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention [Internet]. IARC, 150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France: International Agency for Research on Cancer; 2020 [citado 18 de marzo de 2020], 613 p. (World Cancer Reports). Disponible en: <http://publications.iarc.fr/586>
- [2] Bhatla N, Denny L. FIGO Cancer Report 2018. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2018;143(S2):2.3. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijgo.12650>
- [3] Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynecol Obstet. Octubre de 2018;143:59-78. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijgo.1261>
- [4] Kurman RJ. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. WHO classification of tumours of female reproductive organs. International Agency for Research on Cancer; 2014 [citado 5 de diciembre de 2018], 307 p. (World Health Organization classification of tumours, 4th edition; sixth). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101656343>
- [5] International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2018. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>
- [6] SEOM (2020). Las cifras del cáncer en España. 2020. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>
- [7] Nougaret S, Addley HC, Colombo PE, Fujii S, Al Sharif SS, Tirumani SH, et al. Ovarian Carcinomatosis: How the Radiologist Can Help Plan the Surgical Approach. Radiographics. Octubre de 2012;32(6):1775–800.
- [8] Amin MB, Stephen E, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, et al., editores. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer International Publishing, 2017. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>

[9] Kemal Y, Kokcu A, Kefeli M, Tosun FC, Demirag G, Kurtoglu E, et al. Virchow's node metastasis: an unusual presentation of ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016;37(3):398-400.

[10] Chéreau E, Ballester M, Selle F, Cortez A, Daraï E, Rouzier R. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. Febrero de 2010;202(2):178.e1-178.e10.

[11] Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, Scambia G. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. Septiembre de 2010;203(3):e10-11; author reply e11.

[12] Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. [Internet] Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* [citado 25 de mayo], 6;363(10):943–953. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0908806>

[13] Paño B, Sebastià C, Ripoll E, Paredes P, Salvador R, Buñesch L, et al. Pathways of Lymphatic Spread in Gynecologic Malignancies. *RadioGraphics*. Mayo de 2015;35(3):916-45.

[14] NIH. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>

[15] Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. Marzo de 2010;116(3):301-6.

[16] González Martín A, Oza AM, Embleton AC, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. Enero de 2019;152(1):53-60.

- [17] Chiva LM, Gonzalez-Martin A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. Enero de 2015;136(1):130–5.
- [18] MD Cancer Center. Cancer Treatment Algorithms. Disponible en: <https://www.mdanderson.org/for-physicians/clinical-tools-resources/clinical-practice-algorithms/cancer-treatment-algorithms.html>
- [19] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Canc*. Enero de 2016;26(1):2-30.
- [20] Kang SK, Reinhold C, Atri M, Benson CB, Bhosale PR, Jhingran A, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Staging and Follow-Up of Ovarian Cancer. *J Am Coll Radiol*. Mayo de 2018;15(5S):S198-207.
- [21] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. Octubre de 2018;143:22-36.
- [22] Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. Mayo de 2018;28(4):641-55.
- [23] Lalwani N, Dubinsky T, Javitt MC, Gaffney DK, Glanc P, Elshaikh MA, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer. *Ultrasound Q*. Marzo de 2014;30(1):21-8.
- [24] Forstner, Rosemarie, Evis Sala, Karen Kinkel, and John A. Spencer. ESUR Guidelines: Ovarian Cancer Staging and Follow-Up. *Eur Radiol* 20 (December 2010): 2773–80. doi: 10.1007/s00330-010-1886-4
- [25] Abu-Rustum NR, Frederick P, Nekhlyudov L. NCCN Guidelines Uterine Neoplasms. 2019;103. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#uterine

[26] Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. NCCN Guidelines Insights: Ovarian Cancer, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 1 de agosto de 2019;17(8):896-909.

[27] Siegel CL, Rochelle FA, Cardenes HR, Brown DL, Gaffney DK, Horowitz NS, Javitt MC, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Pretreatment Planning of Invasive Cancer of the Cervix. *Journal of the American College of Radiology? JACR*. Junio de 2012; 9(6): 395–402. doi: 10.1016/j.jacr.2012.02.021

[28] Wui-Jin K, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, Chon HS, et al. Cervical Cancer, Version 1.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. Enero de 2020;17(1) 64–84. doi: 10.6004/jnccn.2019.0001

[29] Elshaikh MA, Yashar CM, Wolfson AH, Cardenes HR, Erickson B, Jhingran A, Jolly S, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Advanced Stage Endometrial Cancer. *Am J Clin Oncol*. Agosto de 2014; 37(4): 391–96. doi: 10.1097/COC.0000000000000098.

[30] Colombo, N, C Sessa, S Pignata, I Ray-Coquard, I Vergote, T Baert, I Belaroussi, et al. ESMO–ESGO Consensus Conference Recommendations on Ovarian Cancer: Pathology and Molecular Biology, Early and Advanced Stages, Borderline Tumours and Recurrent Disease, n.d., 33.

[31] Gee MS, Atri M, Bandos AI, Mannel RS, Gold MA, Lee SI. Identification of Distant Metastatic Disease in Uterine Cervical and Endometrial Cancers with FDG PET/CT: Analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 Multicenter Trial. *Radiology*. Abril de 2018;287(1):176-84.

[32] Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *J Chem Phys*. 1 de enero de 1965;42(1):288-92.

[33] Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH, Lev MH, Huang-Hellinger FR, et al. Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*. Mayo de 1996;199(2):391-401.

- [34] Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R, Haraguchi K, Ito S, Akashi T, et al. Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging*. Mayo de 2001;13(5):757-60.
- [35] Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med*. Agosto de 2004;22(4):275-82.
- [36] Engbersen MP, Van' T Sant I, Lok C, Lambregts DMJ, Sonke GS, Beets-Tan RGH, et al. MRI with diffusion-weighted imaging to predict feasibility of complete cytoreduction with the peritoneal cancer index (PCI) in advanced stage ovarian cancer patients. *Eur J Radiol*. Mayo de 2019;114:146-51.
- [37] Han SN, Amant F, Michielsen K, De Keyzer F, Fieuws S, Van Calsteren K, et al. Feasibility of whole-body diffusion-weighted MRI for detection of primary tumour, nodal and distant metastases in women with cancer during pregnancy: a pilot study. *Eur Radiol*. Mayo de 2018;28(5):1862-74.
- [38] Lee SI, Atri M. 2018 FIGO Staging System for Uterine Cervical Cancer: Enter Cross-sectional Imaging. *Radiology*. Julio de 2019;292(1):15-24.
- [39] Grueneisen J, Beiderwellen K, Heusch P, Gratz M, Schulze-Hagen A, Heubner M, et al. Simultaneous positron emission tomography/magnetic resonance imaging for whole-body staging in patients with recurrent gynecological malignancies of the pelvis: a comparison to whole-body magnetic resonance imaging alone. *Investig Radiol*. 2014;49(12):808–815.
- [40] Quick HH, Von Gall C, Zeilinger M, Wiesmüller M, Braun H, Ziegler S, et al. Integrated whole-body PET/MR hybrid imaging: clinical experience. *Investig Radiol*. 2013;48(5):280–289.
- [41] Virarkar M, Ganeshan D, Devine C, Bassett RJ, Kuchana V, Bhosale P. Diagnostic value of PET/CT versus PET/MRI in gynecological malignancies of the pelvis: A meta-analysis. *Clin Imaging*. 6 de diciembre de 2019;60(1):53-61.

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

[43] García Prado J, González Hernando C, Varillas Delgado D, Saiz Martínez R, Bhosale P, Blazquez Sanchez J, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in peritoneal carcinomatosis from suspected ovarian cancer: Diagnostic performance in correlation with surgical findings. *Eur J of Radiol*. Diciembre de 2019;121:108696.

[44] Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019 Feb 28;380(9):822–32.

[45] Harter P, Heitz F, Ataseven B, Schneider S, Baert T, Prader S, et al. How to manage lymph nodes in ovarian cancer. *Cancer*. Diciembre de 2019. 15;125(S24):4573–7.

[46] Ataseven B, Grimm C, Harter P, Prader S, Traut A, Heitz F, et al. Prognostic value of lymph node ratio in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. Diciembre de 2014;135(3):435–40.

[47] Albano D, Patti C, La Grutta L, Agnello F, Grassedonio E, Mulè A, et al. Comparison between whole-body MRI with diffusion-weighted imaging and PET/CT in staging newly diagnosed FDG-avid lymphomas. *European Journal of Radiology*. 2016 Feb;85(2):313–8.

[48] On behalf of the Italian Working Group on Magnetic Resonance, Petralia G, Padhani AR, Pricolo P, Zugni F, Martinetti M, et al. Whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) in oncology: recommendations and key uses. *Radiol Med*. Marzo de 2019;124(3):218–33.

[49] Michielsen K, Vergote I, Op de beek K, Amant F, Leunen K, Moerman P, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur Radiol*. Abril de 2014;24(4):889–901.

[50] Sugarbaker PH. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. *Jpn J Clin Oncol*. Diciembre de 2001;31(12):573-83.

[51] Van 't Sant I, van Eden WJ, Engbersen MP, Kok NFM, Woensdregt K, Lambregts DMJ, et al. Diffusion-weighted MRI assessment of the peritoneal cancer index before cytoreductive surgery. *Br J Surg*. Marzo de 2019;106(4):491-8.

[52] Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for Predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) Preoperatively in Patients Being Considered for Cytoreductive Surgical Procedures. *Ann Surg Oncol*. Mayo de 2015;22(5):1708-15.

[53] Torkzad M, Casta N, Bergman A, Ahlström H, Pählman L, Mahteme H. Comparison between MRI and CT in prediction of peritoneal carcinomatosis index (PCI) in patients undergoing cytoreductive surgery in relation to the experience of the radiologist: MRI and CT for Prediction of PCI. *J Surg Oncol*. Mayo de 2015;111(6):746-51.

[54] Laghi A, Bellini D, Rengo M, Accarpio F, Caruso D, Biacchi D, et al. Diagnostic performance of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis. *Radiol Med*. Enero de 2017;122(1):1-15.

[55] Schmidt S, Meuli RA, Ahtari C, Prior JO. Peritoneal carcinomatosis in primary ovarian cancer staging: comparison between MDCT, MRI, and 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. Mayo de 2015;40(5):371-7.

[56] Kim CK, Park BK, Choi JY, Kim B-G, Han H. Detection of recurrent ovarian cancer at MRI: comparison with integrated PET/CT. *J Comput Assist Tomogr*. Diciembre de 2007;31(6):868-75.

[57] Soussan M, Des Guetz G, Barrau V, Aflalo-Hazan V, Pop G, Mehanna Z, et al. Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. *Eur Radiol*. Julio de 2012;22(7):1479-87.

[58] Kim S-J, Lee S-W. Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis; a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. Enero de 2018;91(1081):20170519.

[59] Sommariva A, Evangelista L, Pintacuda G, Cervino AR, Ramondo G, Rossi CR. Diagnostic value of contrast-enhanced CT combined with 18-FDG PET in patients

selected for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Abdom Radiol (NY)*. Mayo de 2018;43(5):1094-100.

[60] Gadelhak B, Tawfik AM, Saleh GA, Batouty NM, Sobh DM, Hamdy O, et al. Extended abdominopelvic MRI versus CT at the time of adnexal mass characterization for assessing radiologic peritoneal cancer index (PCI) prior to cytoreductive surgery. *Abdom Radiol*. Junio de 2019;44(6):2254-61.

[61] Dohan A, Hobeika C, Najah H, Pocard M, Rousset P, Eveno C. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Visc Surg*. Septiembre de 2018;155(4):293-303.

[62] Patel CM, Sahdev A, Reznick RH. CT, MRI and PET imaging in peritoneal malignancy. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):123-39.

[63] Espada M, García-Flores JR, Jiménez M, Álvarez-Moreno E, De Haro M, González-Cortijo L, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. *Eur Radiol*. Septiembre de 2013;23(9):2636-42.

[64] Michielsen K, Dresen R, Vanslebrouck R, De Keyser F, Amant F, Mussen E, et al. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. *Eur J Cancer*. Septiembre de 2017;83:88-98.

[65] Fehniger J, Thomas S, Lengyel E, Liao C, Tenney M, Oto A, et al. A prospective study evaluating diffusion weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) in the detection of peritoneal carcinomatosis in suspected gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. Julio de 2016;142(1):169-75.

[66] Michielsen KLM, Vergote I, Dresen R, Op de Beeck K, Vanslebrouck R, Amant F, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent ovarian cancer: a clinical feasibility study. *BJR*. 21 de septiembre de 2016;89(1067):20160468.

[67] Yuan Y, Gu Z-X, Tao X-F, Liu S-Y. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission

tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Radiol.* Mayo de 2012;81(5):1002-6.

[68] Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Sci.* 11 de febrero de 2010;101(6):1471-9.

[69] Regacini R, Puchnick A, Luisi FAV, Lederman HM. Can diffusion-weighted whole-body MRI replace contrast-enhanced CT for initial staging of Hodgkin lymphoma in children and adolescents? *Pediatr Radiol.* Mayo de 2018;48(5):638-47.

[70] Namimoto T, Awai K, Nakaura T, Yanaga Y, Hirai T, Yamashita Y. Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases. *Eur Radiol.* Marzo de 2009;19(3):745-60.

[71] Low RN. Diffusion-weighted MR imaging for whole body metastatic disease and lymphadenopathy. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* Mayo de 2009;17(2):245-61.

[72] Forstner R. Radiological staging of ovarian cancer: imaging findings and contribution of CT and MRI. *European Radiology.* 14 de noviembre de 2007;17(12):3223-35.

[73] Holloway BJ, Gore ME, A'Hern RP, Parsons C. The significance of paracardiac lymph node enlargement in ovarian cancer. *Clin Radiol.* Septiembre de 1997;52(9):692-7.

[74] Raban O, Peled Y, Krissi H, Goldberg N, Aviram A, Sabah G, et al. The significance of paracardiac lymph-node enlargement in patients with newly diagnosed stage IIIC ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* Agosto de 2015;138(2):259-62.

[75] LaFargue CJ, Bristow RE. Transdiaphragmatic cardiophrenic lymph node resection for Stage IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* Septiembre de 2015;138(3):762-3.

[76] Prader S, Harter P, Grimm C, Traut A, Waltering K-U, Alesina PF, et al. Surgical management of cardiophrenic lymph nodes in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* Mayo de 2016;141(2):271-5.

- [77] Mazzei MA, Khader L, Cirigliano A, Cioffi Squitieri N, Guerrini S, Forzoni B, et al. Accuracy of MDCT in the preoperative definition of Peritoneal Cancer Index (PCI) in patients with advanced ovarian cancer who underwent peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Abdom Imaging*. Diciembre de 2013;38(6):1422-30.
- [78] Diaz-Gil D, Fintelmann FJ, Molaei S, Elmi A, Hedgire SS, Harisinghani MG. Prediction of 5-year survival in advanced-stage ovarian cancer patients based on computed tomography peritoneal carcinomatosis index. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(11):2196-202.
- [79] Klumpp B, Aschoff P, Schwenzler N, Koenigsrainer I, Beckert S, Claussen CD, et al. Correlation of preoperative magnetic resonance imaging of peritoneal carcinomatosis and clinical outcome after peritonectomy and HIPEC after 3 years of follow-up: preliminary results. *Cancer Imaging*. 2013;13(4):540-7.
- [80] De Gaetano AM, Calcagni ML, Rufini V, Valenza V, Giordano A, Bonomo L. Imaging of peritoneal carcinomatosis with FDG PET-CT: diagnostic patterns, case examples and pitfalls. *Abdom Imaging*. Junio de 2009;34(3):391-402.
- [81] Fasih N, Galwa RP, Macdonald DB, Fraser-Hill MA, McInnes M, Khalili K. Thinking beyond peritoneal carcinomatosis: imaging spectrum of unusual disseminated peritoneal entities. *Can Assoc Radiol J*. Mayo de 2011;62(2):125-34.
- [82] Laasik M, Kempainen J, Auranen A, Hietanen S, Grénman S, Seppänen M, et al. Behavior of FDG-avid supradiaphragmatic lymph nodes in PET/CT throughout primary therapy in advanced serous epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Cancer Imaging*. 29 de mayo de 2019;19(1):27.
- [83] Kim T-H, Lim MC, Kim SI, Seo S-S, Kim SH, Park S-Y. Preoperative Prediction of Cardiophrenic Lymph Node Metastasis in Advanced Ovarian Cancer Using Computed Tomography. *Ann Surg Oncol*. Abril de 2016;23(4):1302-8.
- [84] Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer*. 1 de octubre de 2000;89(7):1532-40.

- [85] Byrom J, Widjaja E, Redman CWE, Jones PW, Tebby S. Can pre-operative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy? *BJOG*. Abril de 2002;109(4):369-75. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2003.02022.x>
- [86] Chiva LM, Lapuente F, Alonso S. Approaching suspicious lymph nodes on the upper abdomen in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*. Octubre de 2013;131(1):213.
- [87] Liu Y, Liu H, Bai X, Ye Z, Sun H, Bai R, et al. Differentiation of metastatic from non-metastatic lymph nodes in patients with uterine cervical cancer using diffusion-weighted imaging. *Gynecol Oncol*. Julio de 2011;122(1):19-24.
- [88] Chou CK, Liu GC, Su JH, Chen LT, Sheu RS, Jaw TS. MRI demonstration of peritoneal implants. *Abdom Imaging*. Abril de 1994;19(2):95-101.
- [89] González-Moreno S, González-Bayón L, Ortega-Pérez G, González-Hernando C. Imaging of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J*. Junio de 2009;15(3):184-9.
- [90] Iafrate F, Ciolina M, Sammartino P, Baldassari P, Rengo M, Lucchesi P, et al. Peritoneal carcinomatosis: imaging with 64-MDCT and 3T MRI with diffusion-weighted imaging. *Abdom Imaging*. Agosto de 2012;37(4):616-27.
- [91] Lombardo Galera S, Espejo Herrera J, López Redondo C, Pérez Montilla M, Muñoz Casares F, Zurera Tendero L. Peritoneal Cancer Indexes in Ovarian Carcinomatosis: Correlation between CT and Intraoperative Results and Survival. Is the CT A Good Tool for Correlation? *J Cardiovasc Surg*. 2016;1:6.
- [92] De Iaco P, Musto A, Orazi L, Zamagni C, Rosati M, Allegri V, et al. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: Value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. *Eur J Radiol*. Noviembre de 2011;80(2):e98-103.
- [93] López López V, Cascales Campos PA, Gil J, Frutos L, Andrade RJ, Fuster-Quiñonero M, et al. 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. *Eur J Radiol*. Octubre de 2016;85(10):1824-8. *Cancer*. Febrero de 2018;28(2):316-22.

[94] Liberale G, Lecocq C, Garcia C, Muylle K, Covas A, Deleporte A, et al. Accuracy of FDG-PET/CT in Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: Potential Tool for Evaluation of Chemotherapeutic Response. *Anticancer Res.* Febrero de 2017;37(2):929-34.

[95] Pfannenbergh C, Konigsrainer I, Aschoff P, Oksuz MO, Zieker D, Beckert S, et al. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* Mayo de 2009;16(5):1295-303.

[96] Low RN, Barone RM. Combined diffusion-weighted and gadolinium-enhanced MRI can accurately predict the peritoneal cancer index preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol.* Mayo de 2012;19(5):1394-401.

[98] Klumpp BD, Schwenzer N, Aschoff P, Miller S, Kramer U, Claussen CD, et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. *Abdom Imaging.* Febrero de 2013;38(1):64-71.

[99] Lee RM, Zaidi MY, Gamboa AC, Speegle S, Kimbrough CW, Cloyd JM, et al. What is the Optimal Preoperative Imaging Modality for Assessing Peritoneal Cancer Index? An Analysis From the United States HIPEC Collaborative. *Clin Colorectal Cancer.* Marzo de 2020;19(1):e1-7.

[100] Goswami G, Kammar P, Mangal R, Shaikh S, Patel MD, Bhatt A. Accuracy of CT Scan in Predicting the Surgical PCI in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with/without HIPEC-a Prospective Single Institution Study. *Indian J Surg Oncol.* Junio de 2019;10(2):296-302.

[101] Suzuki C, Wallgren H, Abraham-Nordling M, Palmer G. Preoperative CT-based predictive factors for resectability and medium-term overall survival in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Clin Radiol.* Agosto de 2018;73(8):756.e11-756.e16.

[102] Cotton F, Pellet O, Gilly F-N, Granier A, Sournac L, Glehen O. MRI evaluation of bulky tumor masses in the mesentery and bladder involvement in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* Diciembre de 2006;32(10):1212-6.

- [103] Abdalla Ahmed S, Abou-Taleb H, Ali N, M Badary D. Accuracy of radiologic-laparoscopic peritoneal carcinomatosis categorization in the prediction of surgical outcome. *Br J Radiol*. Agosto de 2019;92(1100):20190163.
- [104] Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, Gutman M, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 1 de noviembre de 2010;102(6):565-70.
- [105] Qayyum A, Coakley FV, Westphalen AC, Hricak H, Okuno WT, Powell B. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. Febrero de 2005;96(2):301-6.
- [106] Elzarkaa AA, Shaalan W, Elemam D, Mansour H, Melis M, Malik E, et al. Peritoneal cancer index as a predictor of survival in advanced stage serous epithelial ovarian cancer: a prospective study. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(4):e47.
- [107] Forstner R, Meissnitzer M, Cunha TM. Update on Imaging of Ovarian Cancer. *Curr Radiol Rep*. Junio de 2016;4(6):31.
- [108] Rosendahl M, Harter P, Bjørn SF, Høgdall C. Specific Regions, Rather than the Entire Peritoneal Carcinosis Index, are Predictive of Complete Resection and Survival in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. Febrero de 2018;28(2):316-22.
- [109] Gu B, Xia L, Ge H, Liu S. Preoperative PET/CT score can predict complete resection in advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Quant Imaging Med Surg*. Marzo de 2020;10(3):743-53.
- [110] Low RN, Sebrechts CP, Barone RM, Muller W. Diffusion-Weighted MRI of Peritoneal Tumors: Comparison With Conventional MRI and Surgical and Histopathologic Findings - A Feasibility Study. *AJR*. Agosto de 2009;193(2):461-70.
- [111] Berthelin M-A, Barral M, Eveno C, Rousset P, Dautry R, Pocard M, et al. Preoperative assessment of splenic involvement in patients with peritoneal carcinomatosis with CT and MR imaging. *Eur J Radiol*. Enero de 2019;110:60-5.
- [112] Sociedad Española de Radiología Médica. *Radiología Esencial*. Ed. Médica Panamericana; 2010. 1016 p.

[113] Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol*. 2019 Feb;29(2):792–805.

[114] Azaïs H, Canlorbe G, Nikpayam M, Gonthier C, Belghiti J, Uzan C. [Are there still indications of lymph node dissection in epithelial ovarian cancers after the LION trial? *Bull Cancer*. 3 de octubre de 2019;

[115] Kurokawa R, Nakai Y, Gonoï W, Mori H, Tsuruga T, Makise N, et al. Differentiation between ovarian metastasis from colorectal carcinoma and primary ovarian carcinoma: Evaluation of tumour markers and “mille-feuille sign” on computed tomography/magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. Marzo de 2020;124:108823.

[116] Sala E, Kataoka MY, Priest AN, Gill AB, McLean MA, Joubert I, et al. Advanced ovarian cancer: multiparametric MR imaging demonstrates response- and metastasis-specific effects. *Radiology*. Abril de 2012;263(1):149-59.

[117] Jiang Y, Hou G, Wu F, Zhu Z, Zhang W, Cheng W. The maximum standardized uptake value and extent of peritoneal involvement may predict the prognosis of patients with recurrent ovarian cancer after primary treatment: A retrospective clinical study. *Medicine (Baltimore)*. Febrero de 2020;99(8):e19228.

[118] Rema P, John ER, Samabasivan S, Prahladan A, George P, Ranjith JS, et al. Evaluation of Computed Tomography Scan and CA 125 Response in Predicting Operability in Advanced Ovarian Cancer and Assessing Survival Outcome in Interval Cytoreductive Surgery. *Indian J Surg Oncol*. Septiembre de 2019;10(3):426-34.

[119] Qin L, Huang H, Chen M, Liang Y, Wang H. Clinical study of a CT evaluation model combined with serum CA125 in predicting the treatment of newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 18 de junio de 2018;11(1):49.

[120] Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Mironov S, Iyer RB, et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. Septiembre de 2014;134(3):455-61. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.002.

- [121] Palomar Muñoz A, Cordero García JM, Talavera Rubio P, García Vicente AM, González García B, Bellon Guardia ME, et al. Usefulness of CA125 and its kinetic parameters and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with fluorodeoxyglucose ([¹⁸F] FDG) in the detection of recurrent ovarian cancer. *Med Clin (Barc)*. 10 de agosto de 2018;151(3):97-102.
- [122] Evangelista L, Palma MD, Gregianin M, Nardin M, Roma A, Nicoletto MO, et al. Diagnostic and prognostic evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and its correlation with serum cancer antigen-125 (CA125) in a large cohort of ovarian cancer patients. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015;16(3):137-44.
- [123] Balestreri L, Bison L, Sorio R, Morra A, Campagnutta E, Morassut S. Abdominal recurrence of ovarian cancer: value of abdominal MR in patients with positive CA125 and negative CT. *Radiol Med*. Diciembre de 2002;104(5-6):426-36.
- [124] Prayer L, Kainz C, Kramer J, Stiglbauer R, Schurawitzki H, Baldt M, et al. CT and MR accuracy in the detection of tumor recurrence in patients treated for ovarian cancer. *J Comput Assist Tomogr*. Agosto de 1993;17(4):626-32.
- [125] Gu P, Pan L-L, Wu S-Q, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. Julio de 2009;71(1):164-74.
- [126] Yuan S-J, Qiao T-K, Qiang J-W. Diffusion-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging for early evaluation of the response to docetaxel in rat epithelial ovarian cancer. *J Transl Med*. 5 de diciembre de 2018;16(1):340.
- [127] Nakamura K, Imafuku N, Nishida T, Niwa I, Joja I, Hongo A, et al. Measurement of the minimum apparent diffusion coefficient (ADC_{min}) of the primary tumor and CA125 are predictive of disease recurrence for patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. Febrero de 2012;124(2):335-9.

ANEXOS



ANEXOS

ANEXO I: ACCESO AL REPOSITORIO PÚBLICO CON LOS DATOS ORIGINALES DEL ESTUDIO

Los datos están disponibles para su descarga en el enlace:

<https://data.mendeley.com/datasets/scw2hkvmg2/draft?a=7aca43cc-b921-4215-9d60-59f218c89d97>

Con un DOI reservado:

<http://dx.doi.org/10.17632/scw2hkvmg2.1>

The screenshot shows the Mendeley Data interface for a dataset. The title is "RM de cuerpo completo con secuencias de difusión para el estudio del cáncer ginecológico avanzado: Capacidad diagnóstica y predicción de la carga tumoral." The contributor is Javier García Prado. The page includes a description of the data, the latest version (Draft of version 1), experiment data files (36 KB), and steps to reproduce the study. A feedback form is visible at the bottom.



Research article

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in peritoneal carcinomatosis from suspected ovarian cancer: Diagnostic performance in correlation with surgical findings

Javier García Prado^{a,b,*}, Concepción González Hernando^{c,d}, David Varillas Delgado^b, Raquel Saiz Martínez^a, Priya Bhosale^e, Javier Blazquez Sanchez^a, Luis Chiva^{f,g}

^a Department of Radiology, MD Anderson Cancer Center, C/ Arturo Soria 270, 28033, Madrid, Spain

^b Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Francisco de Vitoria, Carretera Pozuelo-Majadahonda km 1.800 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid), Spain

^c Department of Radiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro – Majadahonda, C/Manuel de Falla 1 28222, Majadahonda, Madrid, Spain

^d Universidad Autónoma de Madrid (UAM) Medicine School, C/ Arzobispo Morcillo 4, 28029, Madrid, Spain

^e Department of Radiology, MD Anderson Cancer Center, 1400 Pressler Street, FCT 15.6038, Houston, TX, 77030, United States

^f Department of Gynecology, Clínica Universitaria de Navarra, C/Marquesado de Sta. Marta, 1, 28027, Madrid, Spain

^g University of Navarre, Medicine School, Department of Gynecology -Director, C/ Iruñakara 1, 31008, Pamplona, Navarra, Spain



A B S T R A C T

Purpose: Ovarian cancer (OC) is the commonest cause of death by gynaecological cancer in developed countries.

Peritoneal carcinomatosis (PC) complete debulking without residual disease of > 1 cm is the best prognostic predictor in advanced OC.

PC is assessed with Computed tomography (CT). CT accuracy and cytoreduction success predictive ability are limited. PET/CT is not an imaging standard for PC. PC shows high signal foci in Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI MRI).

We assessed the diagnostic performance (DP) and tumour burden correlation of Whole body DWI with background suppression MRI (WB-DWIBS/MRI) in PC of suspected OC using the Peritoneal Cancer Index (PCI), referring to cytoreduction surgery as the standard reference.

Method: Fifty patients with suspicion of disseminated OC underwent cytoreduction and WB-DWIBS/MRI. The PCI scores tumour burden (0–3) in 13 anatomical regions (global range of 0–39). Two radiologists (Rad1/Rad2) assessed the PCI preoperatively and with surgical findings.

We evaluated regional and global DP, the interobserver agreement (Cohen's kappa coefficient), statistical differences (McNemar test) and tumour burden (Pearson's test).

Results: 72% (36/50) were epithelial OC and 78% (39/50) achieved complete cytoreduction. Global-PCI correlation was 0.762 (Rad1) with DP: Sensitivity 0.84, specificity 0.89, accuracy 0.89, and kappa 0.41.

Average global-PCI was 7. The pelvis and right hypochondrium showed the highest positive rate and DP, while the intestinal regions presented the lowest. Previous studies reported higher sensitivity than CT or PET/CT, although only a few used the PCI.

Conclusions: WB-DWIBS/MRI is reliable to depict, quantify and to predict complete cytoreductive surgery in OC PC.

1. Introduction

Ovarian cancer (OC) is the primary cause of death by gynaecological cancer in developed countries, with an annual incidence of 3412 and a 5-year prevalence in the general population of 7939 for 2017 in Spain, similar to other industrialized countries [1,2]. The most common OC histology is epithelial type, and up to 65% of patients are diagnosed

at stages III and IV with peritoneal carcinomatosis (PC) and nodal dissemination, with high mortality [2,3].

The treatment of choice for OC is primary surgical cytoreduction followed by platinum-based adjuvant chemotherapy [4]. If there are no criteria against abdominal resection [5], achieving complete surgical debulking without residual disease > 1 cm (R0) is the best prognostic predictor in advanced OC [5,6]. Occasionally, if primary surgery cannot

Abbreviations: OC, ovarian cancer; PC, peritoneal carcinomatosis; PCI, peritoneal cancer index; CT, computed tomography; PET/CT, positron emission tomography CT with 18-fluorodeoxyglucose; HIPEC, hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion; DWI, diffusion-weighted imaging; WB-DWIBS/MRI, whole body DWI with background suppression MRI; DP, diagnostic performance

* Corresponding author at: Department of Radiology, MD Anderson Cancer Center, C/ Arturo Soria 270, 28033, Madrid, Spain.

E-mail addresses: jgarcia@mdanderson.es (J. García Prado), cghernando@salud.madrid.org (C. González Hernando), david.varillas@ufv.es (D. Varillas Delgado), rsaiz@mdanderson.es (R. Saiz Martínez), Priya.Bhosale@mdanderson.org (P. Bhosale), jblazquez@mdanderson.es (J. Blazquez Sanchez), lchiva@unav.es (L. Chiva).

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108696>

Received 13 February 2019; Received in revised form 13 September 2019; Accepted 26 September 2019
0720-048X/ © 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

ANEXO III: PERMISO DE MODIFICACIÓN DEL DIAGRAMA PCI

RE: Permission for modifying PCI diagram

Sugarbaker, Paul <Paul.Sugarbaker@Medstar.net>

Mié 19/04/2017 18:52

Para: Francisco Javier Garcia Prado <fgarcia@mdanderson.es>

 1 archivos adjuntos (1 KB)
image001.jpg;

THAT CHANGE IS ACCEPTABLE.
Can you send us a copy of the sex change diagram for our records?
Much appreciated,
Paul H. Sugarbaker

From: Francisco Javier Garcia Prado [mailto:fgarcia@mdanderson.es]
Sent: Wednesday, April 19, 2017 3:12 AM
To: Sugarbaker, Paul
Cc: Santiago Gonzalez Moreno
Subject: Permission for modifying PCI diagram

Good morning

I hope this email finds you doing well.

My name is Javier Garcia Prado and I am currently working in PCI evaluation of ovarian carcinomatosis with Difussion Weighted Whole Body MRI.
I would like to use your PCI diagram adapting the original image of a man by a woman's with no further changes due to the sex-related nature of the pathology.

Thank you for your time and attention.

Kind regards

Javier
Francisco Javier Garcia Prado
Médico



C/ Arturo Soria, 270
28033 Madrid, España

T +34 91 787 86 00
F +34 91 787 86 38

www.mdanderson.es @MDAnderson_ES



Antes de imprimir este mensaje, asegúrese de que es necesario.

Este correo y cualquier archivo enviado con él son confidenciales y exclusivamente para el uso de la persona a quien va dirigida. Si usted ha recibido este mensaje por error, por favor envíelo de vuelta a la persona que se lo envió a usted. Todas las opiniones que se presentan son exclusivamente de su autor y no representan necesariamente las de MD Anderson International España S.A. La publicación no autorizada, uso, difusión, transmisión, impresión o copia de este mensaje de correo electrónico y sus archivos adjuntos está estrictamente prohibida.

ANEXO IV: APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO



BIOBANCO Fundacion MD Anderson

Madrid, a 23 de octubre de 2017.

El Comité Ético del Biobanco Fundacion MD Anderson ha revisado el Proyecto de investigación con referencia MD17/011, titulado: **“Valoración de la resonancia magnética de cuerpo completo con secuencias de difusión (WBMR/DWIBS) en el estudio de extensión del cáncer de origen ginecológico”**. Cuyo Investigador Principal es el Dr. Francisco Javier Garcia Prado, del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital MD Anderson Cáncer Center Madrid

El comité ha tomado el acuerdo de considerar el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Deberá mantenerse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: 

Secretario del Comité Ético: Dra. Natalia Carballo

Biobanco Fundacion MD Anderson

(Nº registro B.0000745, ISCIII)

Biobanco MDAnderson
Fundacion MD Anderson Int. Esp.
www.mdanderson.es
C/Gomez Hemans, 2. 28033. Madrid
Tlf. Contacto: 917878600-2734

ANEXO V: MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE "Valoración de la resonancia magnética de cuerpo completo con secuencias de difusión (WB-MR/DWIBS) en el estudio de extensión del cáncer de origen ginecológico."

Me llamo.....DNI.....;

MÉDICO QUE INFORMA:

Nombre:

.....

Nº de colegiado:

Como Ud. ya sabe, las imágenes de la Resonancia Magnética Realizada van a ser revisadas dentro un programa de investigación.

Las contestaciones que Ud. nos proporcione, nos ayudarán a comprender más completamente algunos de los problemas de las personas mayores y cómo podemos ayudarles.

Es necesaria una mejor comprensión de los mecanismos detrás de los mecanismos de diseminación del cáncer de origen ginecológico. El conocimiento profundo de los mecanismos subyacentes y sus factores de riesgo nos posibilitaría implementar intervenciones preventivas y plantear nuevas técnicas de diagnóstico por imagen más precisas, rápidas y cómodas que ayuden al mejor tratamiento del mismo. Por este motivo, el Hospital MD Anderson Cancer Center de Madrid va a realizar un estudio que recoja la máxima información posible y necesaria para hacer análisis lo más exhaustivos posibles en relación con estas enfermedades y su interrelación.

La participación en el estudio conlleva la realización de estudios de imagen por Resonancia Magnética junto con los controles clínicos y analíticos habituales. Análisis de sangre incluyendo algunas hormonas y marcadores genéticos relacionados con estas patologías, plasma y extracción de ADN (ácido desoxirribonucleico). Estas muestras serán conservadas en un archivo de laboratorio (seroteca) por si fueran precisos otros estudios futuros. En ningún caso, el material plasma y ADN será utilizado para otros propósitos que los previstos en este estudio. Asimismo conservaremos parte de su sangre para realizar posibles análisis en un futuro. Los riesgos asociados a estas exploraciones son mínimos (como pequeños hematomas locales) e infrecuentes.

Toda la información que usted generosamente nos proporcione será utilizada solamente en esta investigación y será protegida por el secreto profesional. Se asegura la confidencialidad de los datos, cumpliendo en todo momento la ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (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). Los datos clínicos de Ud. serán guardados en ficheros de investigación clínica en el Hospital MD Anderson Cancer Center de Madrid, cuyos responsables son los investigadores adscritos al estudio y pertenecientes al Hospital. En el momento que lo desee puedo retirar este consentimiento por mí mismo o mediante un representante designado por mí, y puedo ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a la inclusión en el estudio, dirigiéndome para ello a cualesquiera de los investigadores en la Fundación de Investigación Hospital MD Anderson Cancer Center

de Madrid.

Si no manifestara mi deseo de conocer la investigación no seré informado de la misma a no ser que de ella se derive una utilidad clara para las enfermedades que padezca yo o mis familiares.

Si precisa más información no dude en preguntar.

Si Ud. acepta la colaboración en este estudio, por favor, firme a pie de página.

Si precisa más información no dude en preguntar.

Gracias por su colaboración.

DECLARACIONES y FIRMAS,

Nombre del donante:DNI del donante:.....

Yo,, declaro que:

- He sido informado por el facultativo de forma comprensible de la naturaleza, finalidad, duración del estudio, así como de los procedimientos a realizar durante el mismo y los riesgos que estos implican.
- Estoy satisfecho de la información recibida, he podido realizar todas las preguntas que he creído conveniente y me han sido aclaradas todas las dudas planteadas.

En consecuencia, presto voluntariamente mi consentimiento para participar en este estudio pudiendo, no obstante, revocarlo en cualquier momento sin expresión de causa

En -----, a..... del mes de de 20.....

Firma del donante:

Firma del familiar, representante legal, acompañante o testigo*:

* (Exigible en caso de deterioro cognitivo del donante).

Nombre y Firma del médico o del personal entrenado que realiza la extracción y que garantiza haber explicado los fines y riesgos de la extracción de sangre:

.....

.....

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha

Fecha de la revocación.....

Firma:

ANEXO VI: ACUERDO INTEROBSERVADOR

Ampliación de las tablas 15 y 16 que muestran el grado de acuerdo interobservador (Rad 1/ Rad 2) y el valor p de significación estadística ($p < 0,05$) calculado con el test de la Chi cuadrado en los valores categorizados en las distintas regiones PCI y RCI.

PCI	κ	X^2 (cat)	p.value	RCI	κ	X^2 (cat)	p.value
0	0,4	25,5	0,002	0	0,15	17,3	0,008
1	0,63	32,3	0	1	0,25	5,9	0,207
2	0,22	9,5	0,396	2	0,13	2	0,572
3	0,8	51,7	0	3	0,66	5,6	0,018
4	0,6	48,3	0	4a	0,61	86,9	0
5	0,34	42,2	0	4b	0,46	73,7	0
6	0,47	34,4	0	5	0,22	62,9	0
7	0,27	27,2	0,001	6	0		
8	0,47	30,1	0	7	0,45	24,2	0
9	0,4	15,3	0	8	0,12	24,8	0
10	0,15	2	0,366	9	0,12	5,5	0,236
11	0,12	3,1	0,382	10	0,38	24,5	0
12	0,38	33,8	0	11	0,22	5,5	0,482
				12	0,24	6,5	0,372
Global	0,53	183	0	Global	0,43	127	0

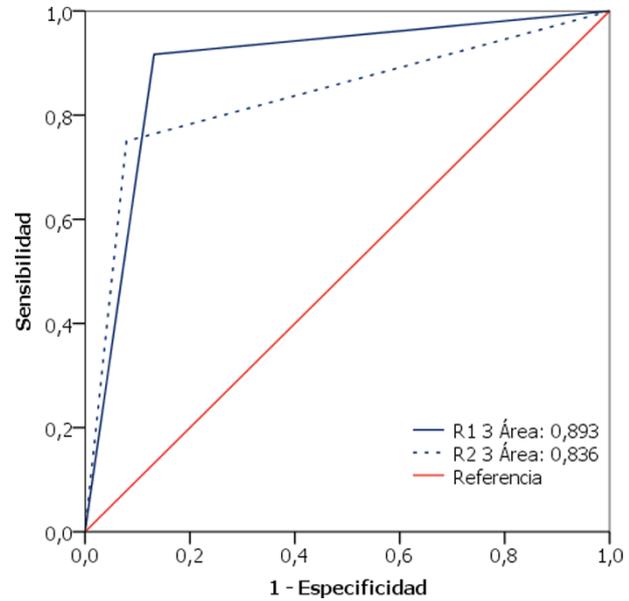
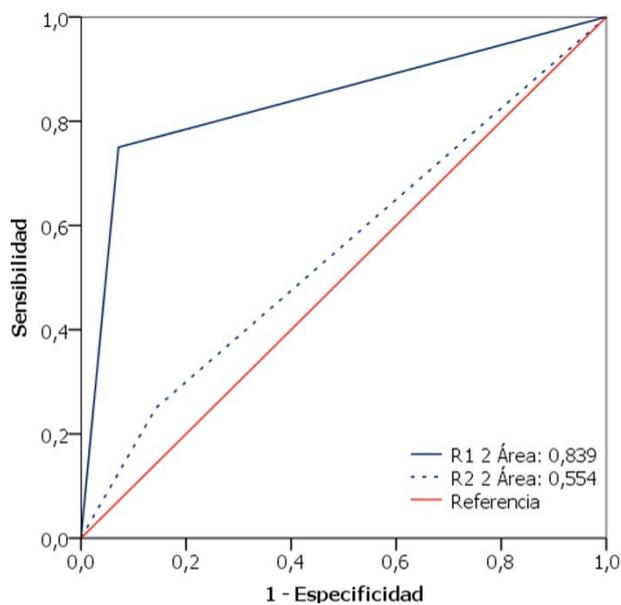
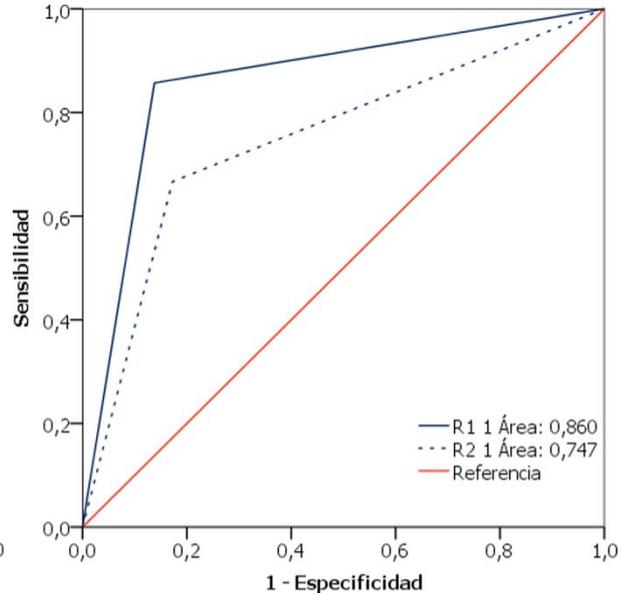
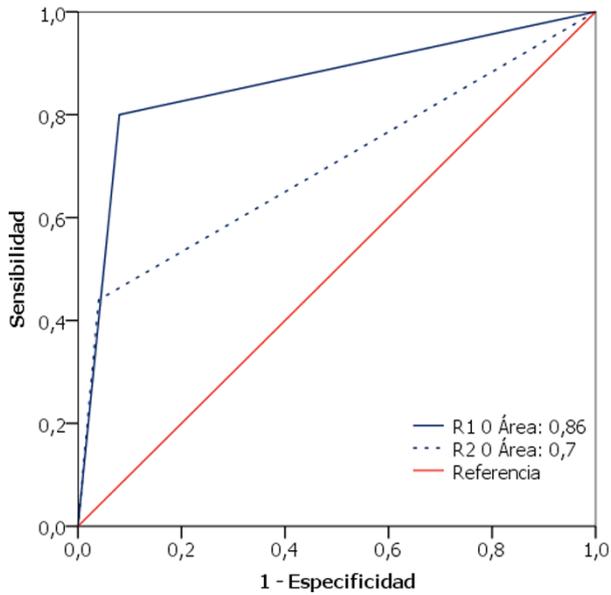
ANEXO VII: ACUERDO INTEROBSERVADOR PCI RAD 1 Y RAD 2 FRENTE A LA CIRUGÍA

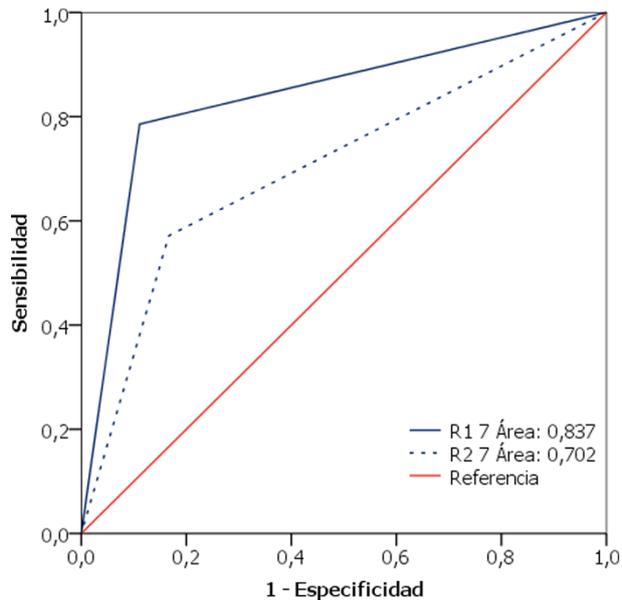
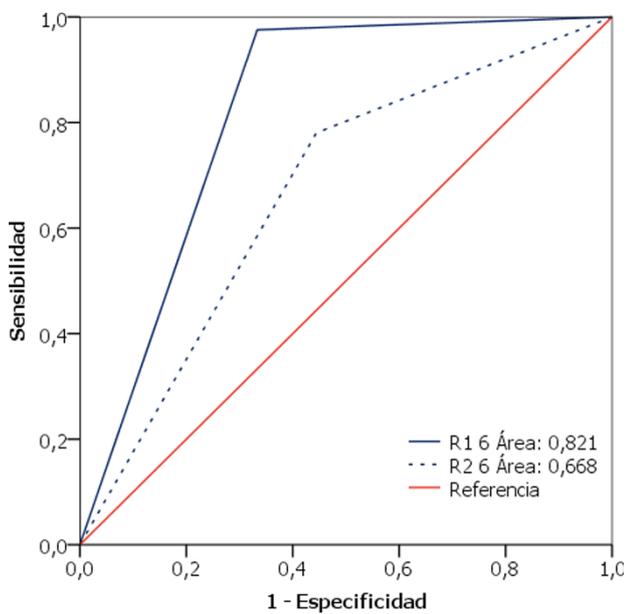
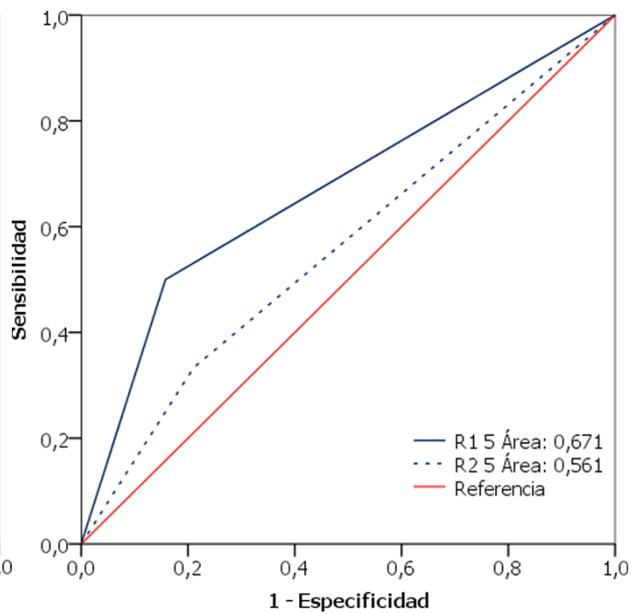
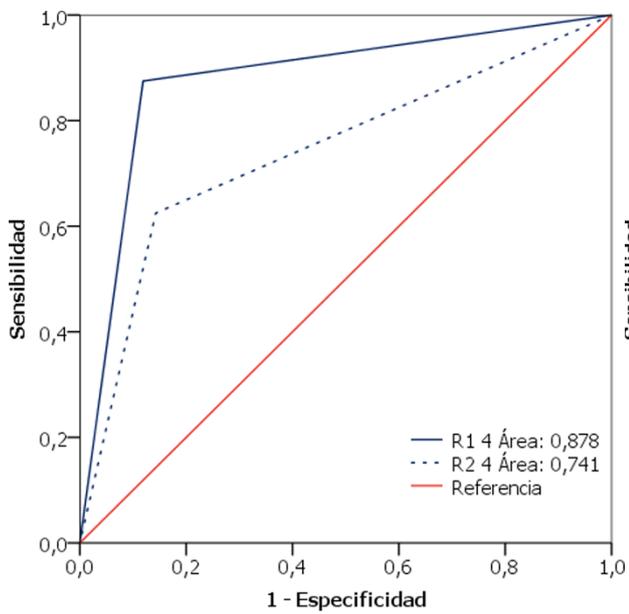
Grado de acuerdo interobservador entre Rad 1 y Rad 2 y la Cirugía con el valor p de significación estadística ($p < 0,05$) calculado con el test de la Chi cuadrado en los valores categorizados en las distintas regiones PCI.

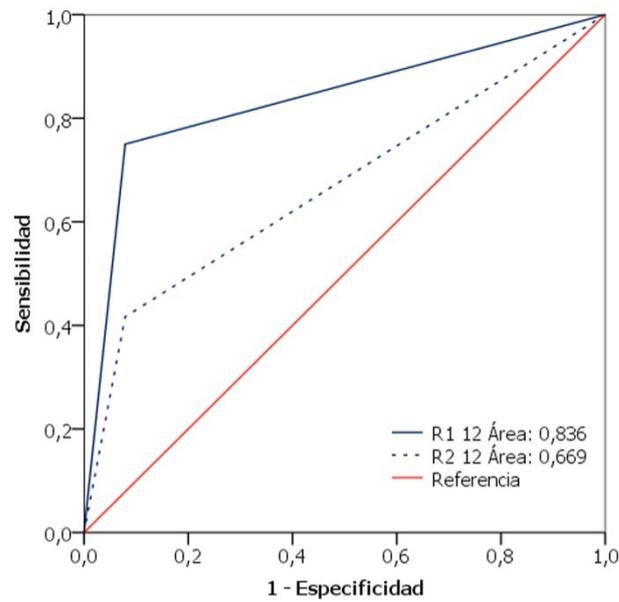
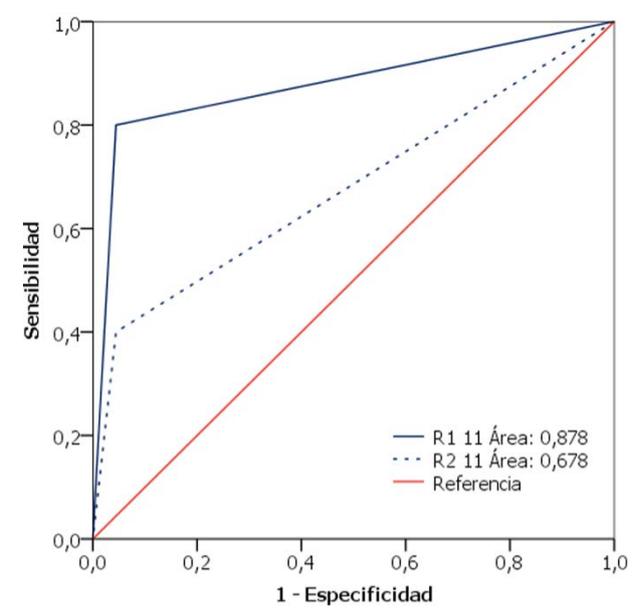
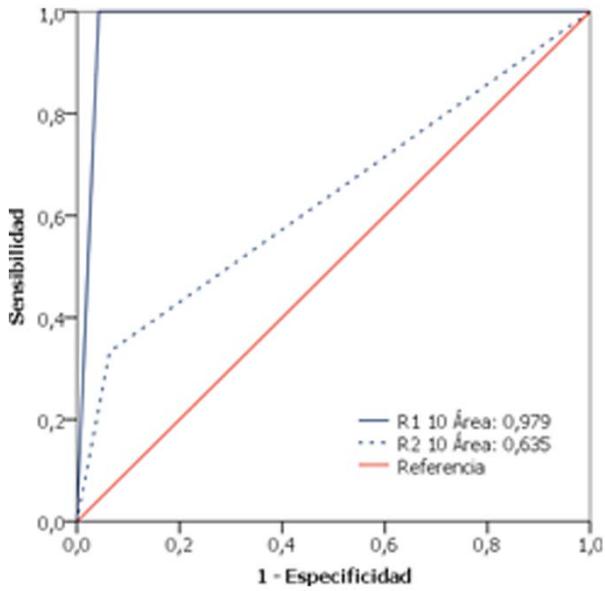
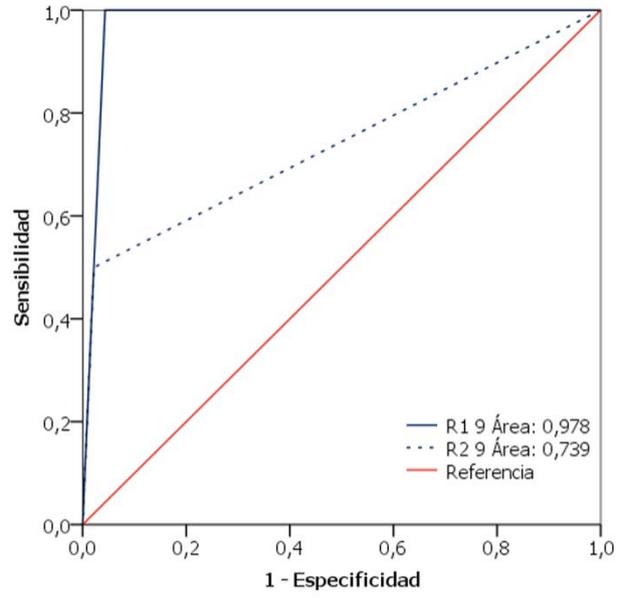
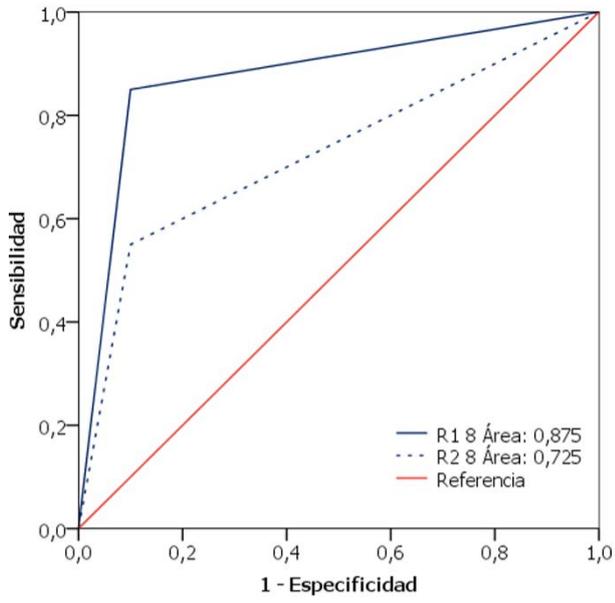
Región	Observador	Kappa (vs Qx)	p
0	Rad 1	0,72	0
	Rad 2	0,4	0
1	Rad 1	0,71	0
	Rad 2	0,5	0
2	Rad 1	0,65	0
	Rad 2	0,11	0,45
3	Rad 1	0,7	0
	Rad 2	0,67	0
4	Rad 1	0,63	0
	Rad 2	0,42	0
5	Rad 1	0,34	0,02
	Rad 2	0,12	0,39
6	Rad 1	0,7	0
	Rad 2	0,28	0,04
7	Rad 1	0,66	0
	Rad 2	0,4	0
8	Rad 1	0,75	0
	Rad 2	0,47	0
9	Rad 1	0,78	0
	Rad 2	0,54	0
10	Rad 1	0,73	0
	Rad 2	0,23	0,1
11	Rad 1	0,69	0
	Rad 2	0,39	0,01
12	Rad 1	0,67	0
	Rad 2	0,38	0,01
Global	Rad 1	0,67	0
	Rad 2	0,38	0,08

ANEXO VIII: CURVAS ROC REGIONALES Y GLOBALES PARA PCI

Se muestran las curvas de cada una de las regiones PCI (0-12) para Rad 1(R1) y Rad 2 (R2).

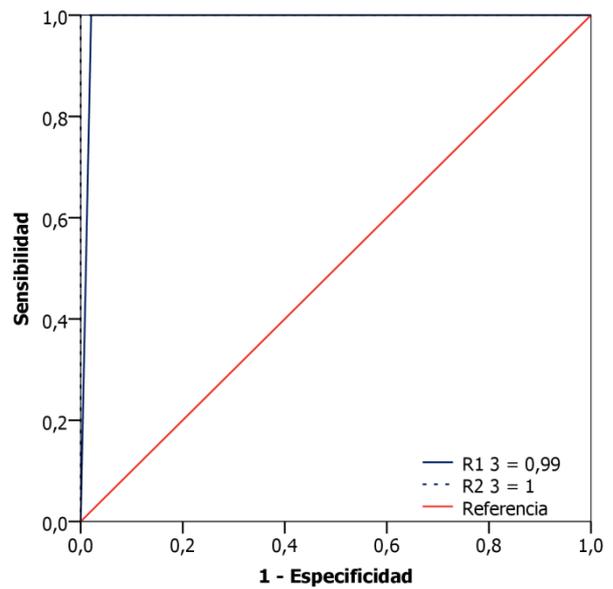
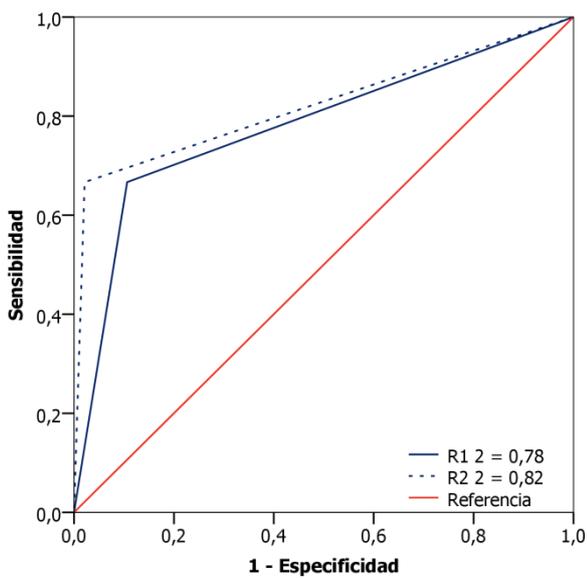
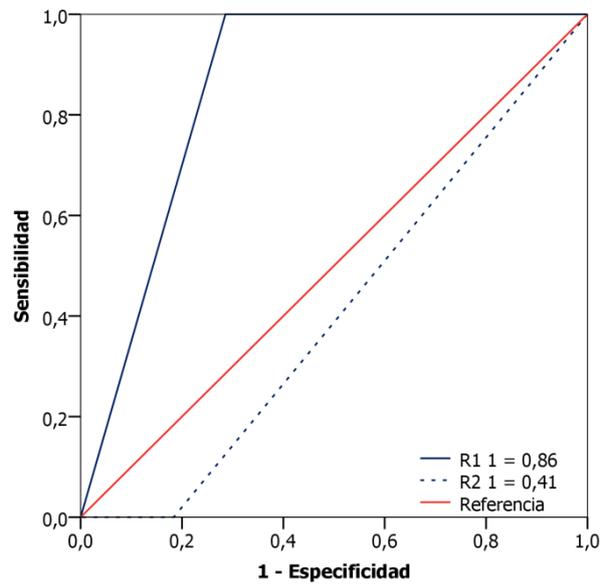
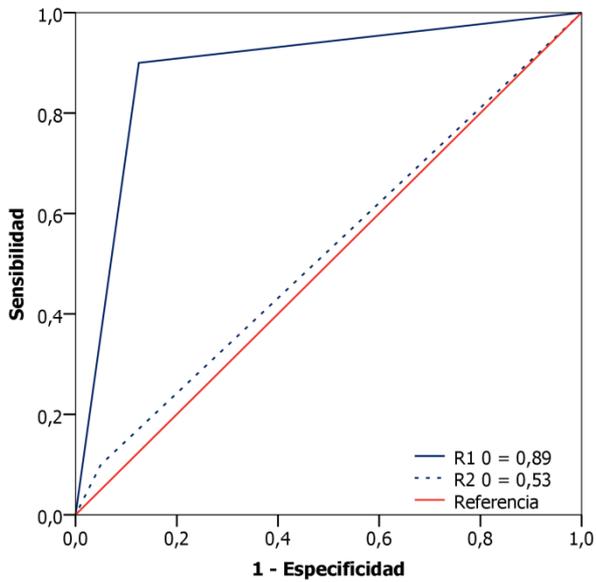


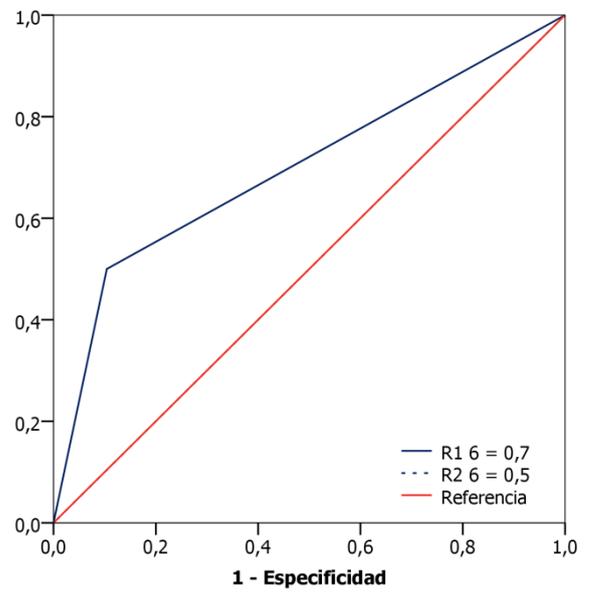
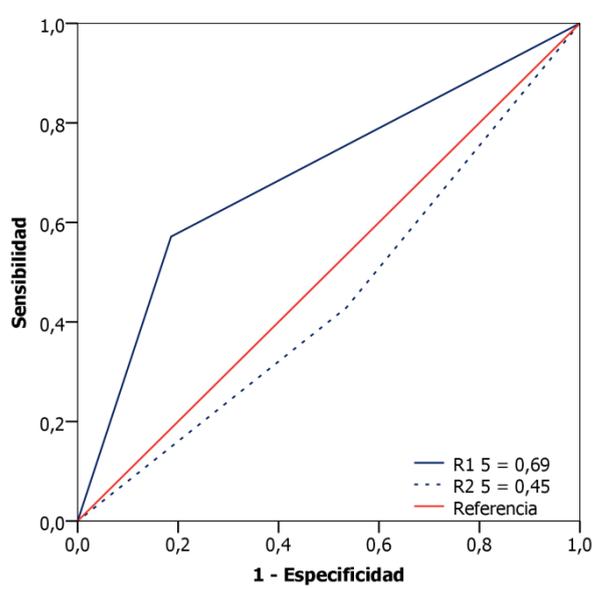
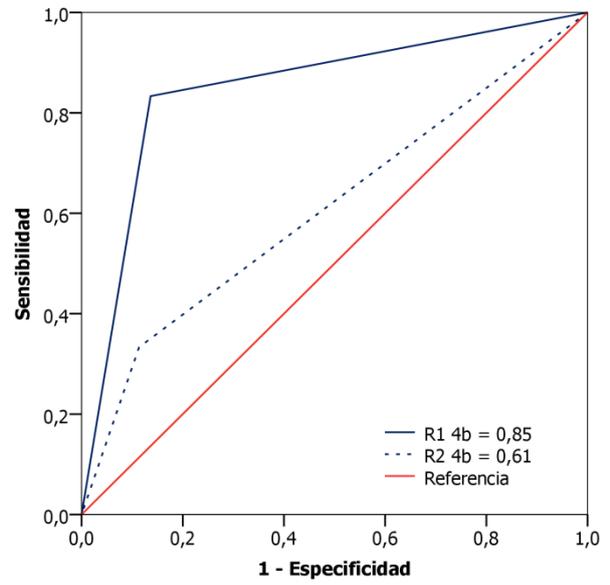
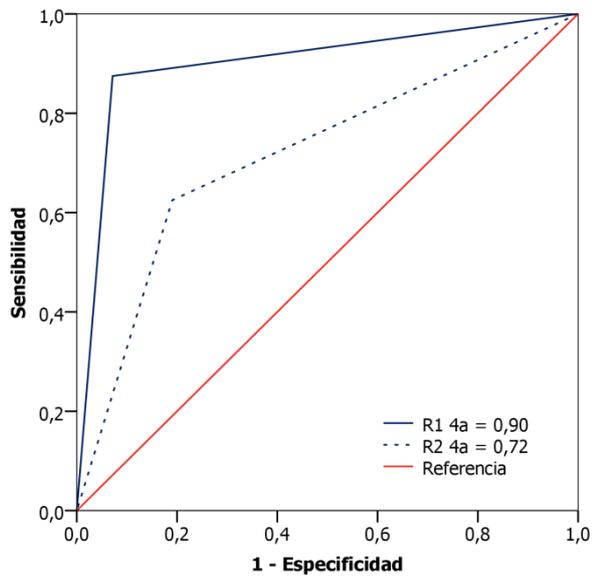


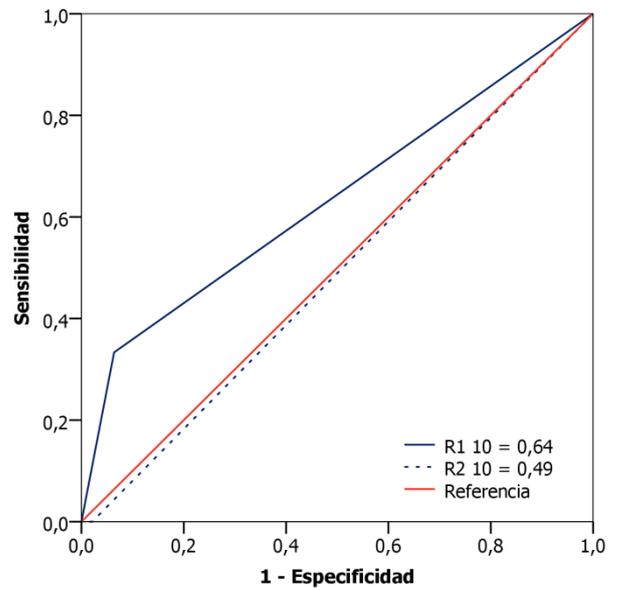
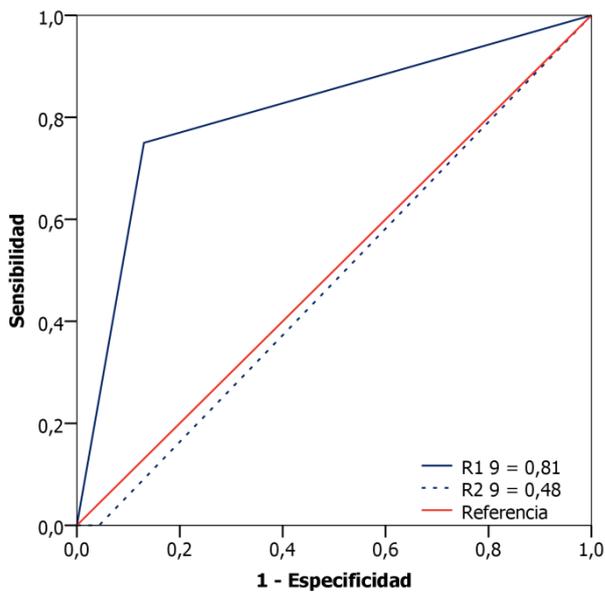
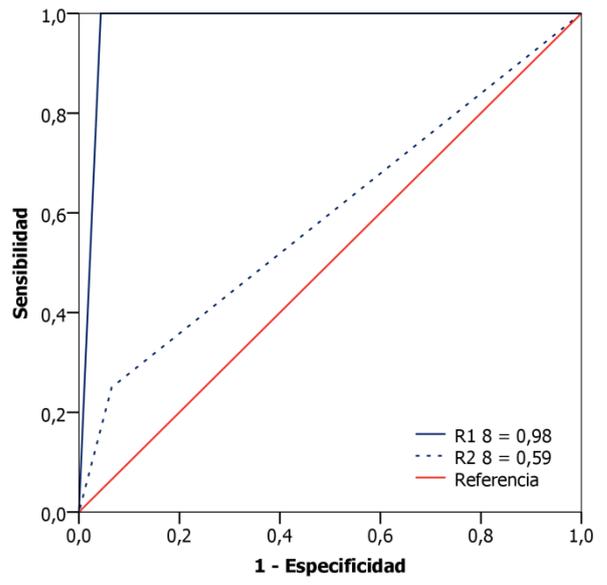
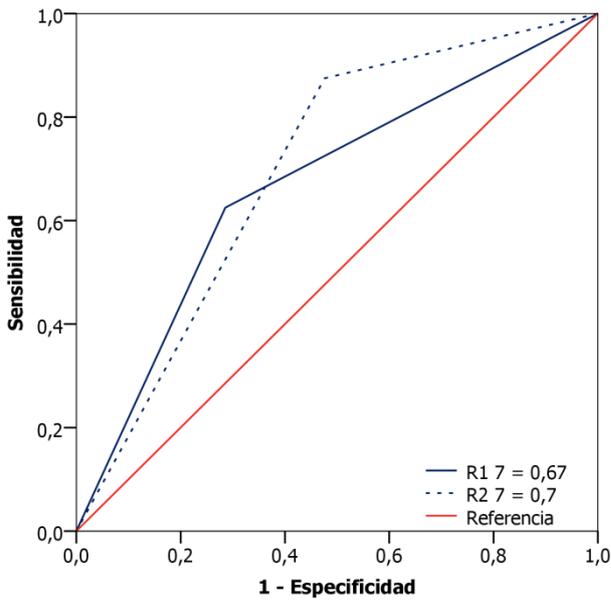


ANEXO IX: CURVAS ROC REGIONALES Y GLOBALES PARA RCI

Se muestran las curvas de cada una de las regiones PCI (0-12) para Rad 1(R1) y Rad 2 (R2).

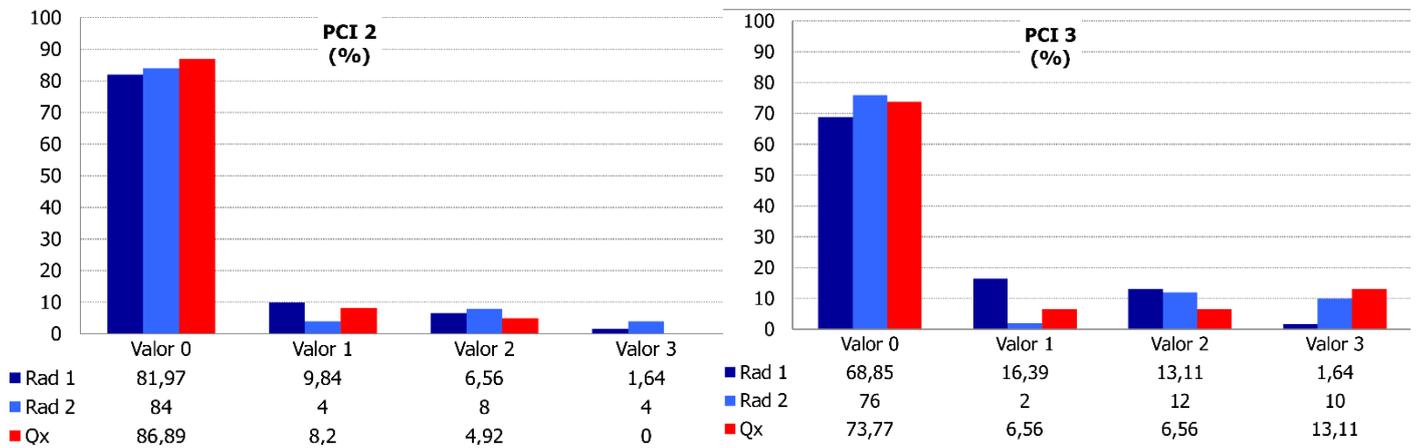
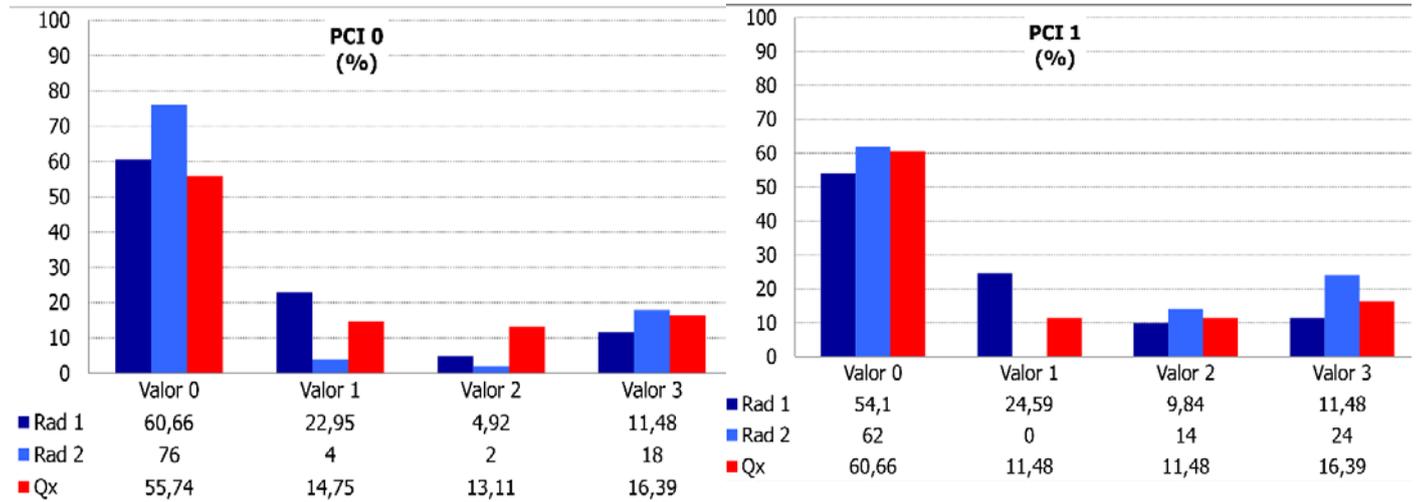


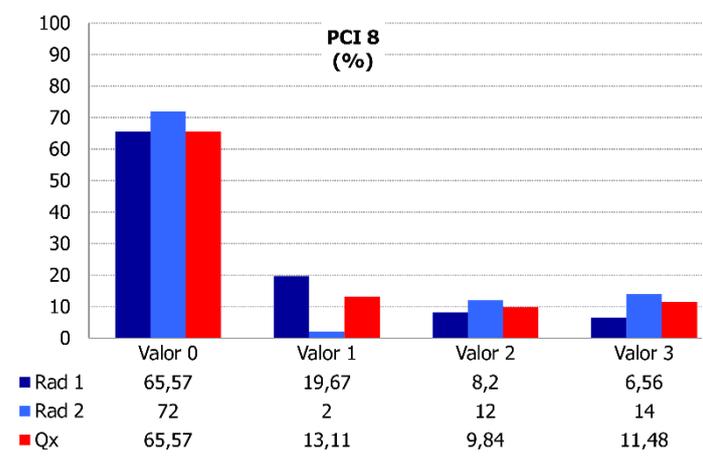
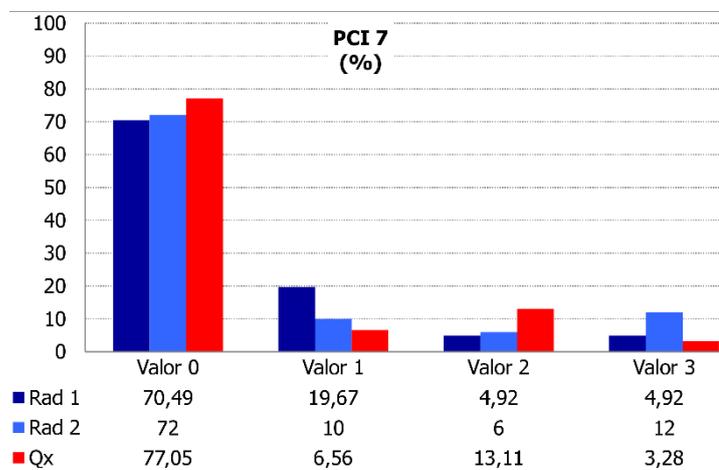
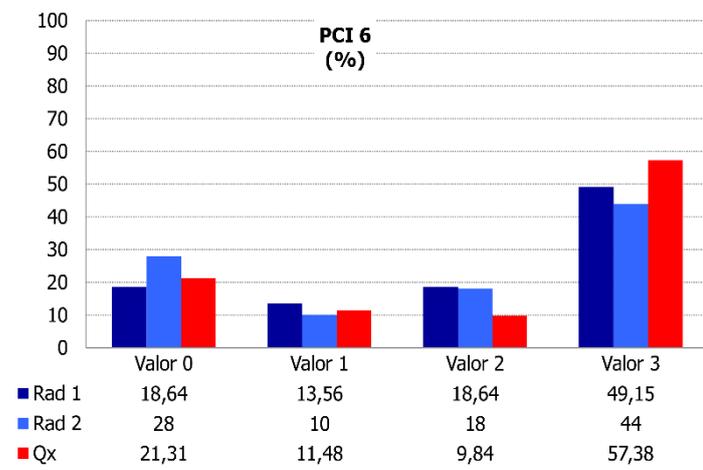
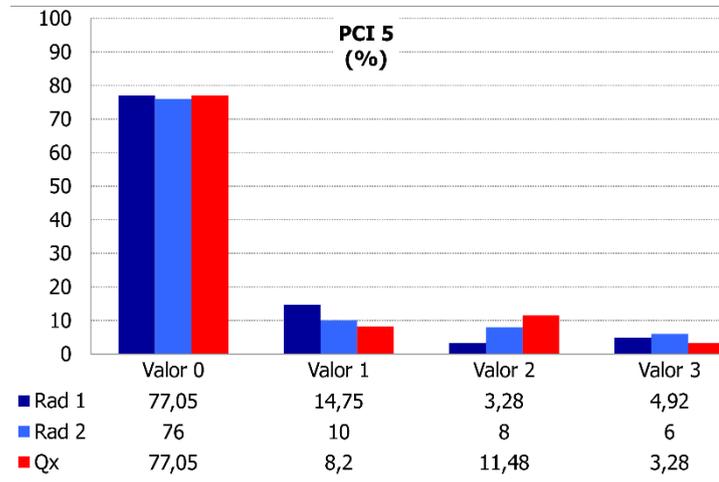
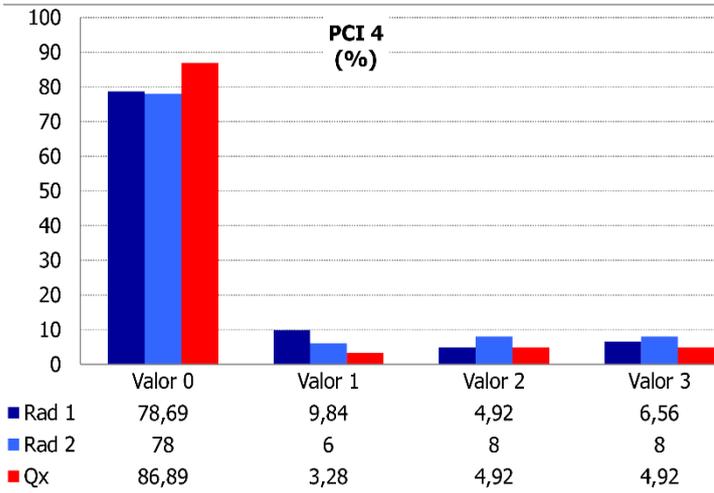


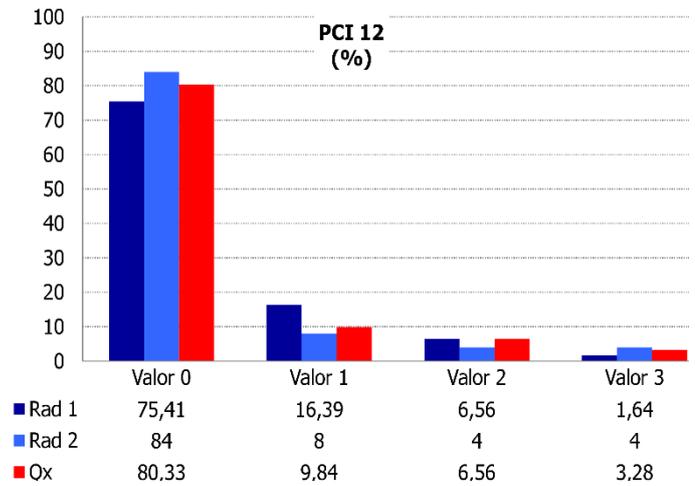
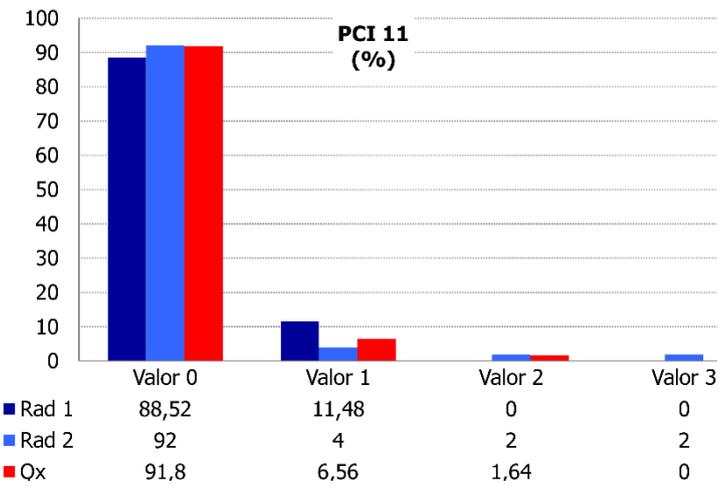
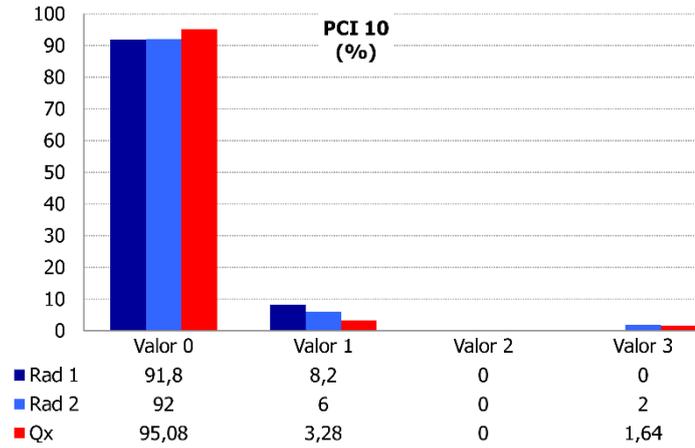
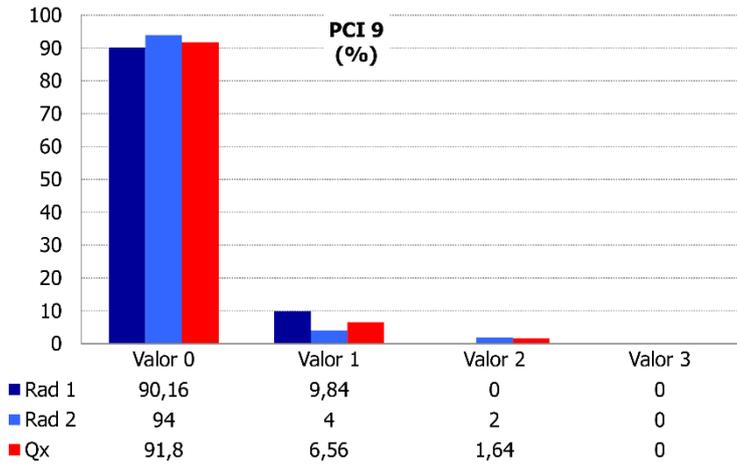


ANEXO X: DISTRIBUCIÓN PERCENTUAL DE LA CARGA TUMORAL PCI

Porcentaje de distribución de los valores PCI (0-3) en cada región PCI (0-12) para Rad 1 (R1, azul oscuro), Rad 2 (R2, azul claro) y Cirugía (Qx, rojo).







ANEXO XI: TABLAS CONTINGENCIA CARGA TUMORAL PCI

Muestra el número de concordancias entre los valores (0 a 3) descritos por los dos radiólogos y los hallazgos identificados en la cirugía en cada región PCI.

PCI	Rad 1	Qx					Rad 2	Qx				
0		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	31	1	1	3	36	0	24	4	6	4	38
	1	2	7	5	1	15	1	0	0	2	0	2
	2	1	0	1	1	3	2	0	1	0	0	1
	3	0	1	1	5	7	3	1	3	0	5	9
	Total	34	9	8	10	61	Total	25	8	8	9	50
1		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	30	2	0	1	33	0	24	3	2	2	31
	1	4	5	4	2	15	1	0	0	0	0	0
	2	1	0	2	3	6	2	2	1	3	1	7
	3	2	0	1	4	7	3	3	3	1	5	12
	Total	37	7	7	10	61	Total	29	7	6	8	50
2		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	49	1	1	0	51	0	36	3	3	0	42
	1	2	3	0	0	5	1	1	1	0	0	2
	2	1	1	2	0	4	2	3	1	0	0	4
	3	1	0	0	0	1	3	2	0	0	0	2
	Total	53	5	3	0	61	Total	42	5	3	0	50
3		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	38	0	1	1	40	0	35	1	1	1	38
	1	5	3	1	3	12	1	0	1	0	0	1
	2	2	0	2	4	8	2	2	1	2	1	6
	3	0	1	0	0	1	3	1	1	0	3	5
	Total	45	4	4	8	61	Total	38	4	3	5	50
4		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	48	1	0	0	49	0	36	0	2	1	39
	1	0	1	2	2	5	1	0	1	1	1	3
	2	2	0	1	0	3	2	2	1	0	1	4
	3	3	0	0	1	4	3	4	0	0	0	4
	Total	53	2	3	3	61	Total	42	2	3	3	50
5		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	40	2	3	2	47	0	30	3	3	2	38
	1	6	3	1	0	10	1	3	2	0	0	5
	2	0	0	2	0	2	2	3	0	1	0	4
	3	1	0	1	0	2	3	2	0	1	0	3
	Total	47	5	7	2	61	Total	38	5	5	2	50
6		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	9	1	0	0	10	0	5	1	3	5	14
	1	1	0	1	6	8	1	1	2	1	1	5
	2	1	4	2	5	12	2	1	1	1	6	9

6 _(cont.)	0	1	2	3	Total	0	1	2	3	Total	
3	2	2	3	24	31	3	2	3	0	17	22
Total	13	7	6	35	61	Total	9	7	5	29	50

PCI	Rad 1	Qx					Rad 2	Qx				
7		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	42	1	1	1	45	0	30	3	2	1	36
	1	3	3	5	1	12	1	2	1	2	0	5
	2	2	0	0	0	2	2	1	0	2	0	3
	3	0	0	2	0	2	3	3	0	2	1	6
	Total	47	4	8	2	61	Total	36	4	8	2	50

8	0	1	2	3	Total	0	1	2	3	Total	
0	36	2	1	0	39	0	27	2	5	2	36
1	1	5	4	2	12	1	0	1	0	0	1
2	2	1	0	2	5	2	2	2	0	2	6
3	1	0	1	3	5	3	1	3	1	2	7
Total	40	8	6	7	61	Total	30	8	6	6	50

9	0	1	2	3	Total	0	1	2	3	Total	
0	54	0	0	0	54	0	45	2	0	0	47
1	2	4	0	0	6	1	0	2	0	0	2
2	0	0	1	0	1	2	1	0	0	0	1
3	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
Total	56	4	1	0	61	Total	46	4	0	0	50

10	0	1	2	3	Total	0	1	2	3	Total	
0	56	0	0	0	56	0	44	1	0	1	46
1	2	2	0	1	5	1	2	1	0	0	3
2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	1
Total	58	2	0	1	61	Total	47	2	0	1	50

11	0	1	2	3	Total	0	1	2	3	Total	
0	53	1	0	0	54	0	43	2	1	0	46
1	3	3	1	0	7	1	0	2	0	0	2
2	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1
3	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	1
Total	56	4	1	0	61	Total	45	4	1	0	50

12	0	1	2	3	Total	0	1	2	3	Total	
0	44	0	3	0	47	0	35	2	4	1	42
1	3	6	1	0	10	1	2	2	0	0	4
2	2	0	0	1	3	2	1	1	0	0	2
3	0	0	0	1	1	3	0	1	0	1	2
Total	49	6	4	2	61	Total	38	6	4	2	50

Global	0	1	2	3	Total	0	1	2	3	Total	
0	530	12	11	8	561	0	414	27	32	20	493
1	34	45	25	18	122	1	11	16	6	2	35
2	14	6	13	16	49	2	19	9	9	11	48
3	10	4	9	38	61	3	21	14	5	34	74
Total	588	67	58	80	793	Total	465	66	52	67	650

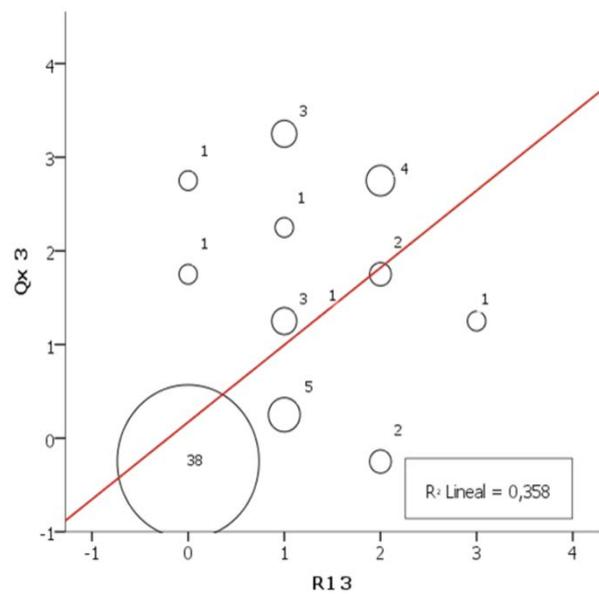
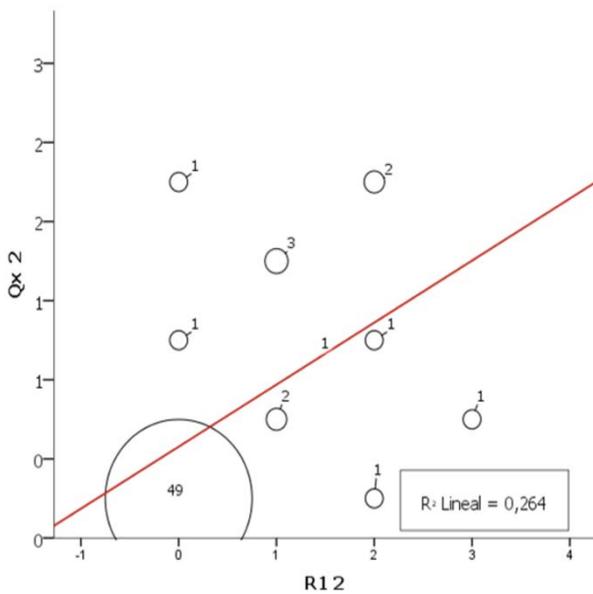
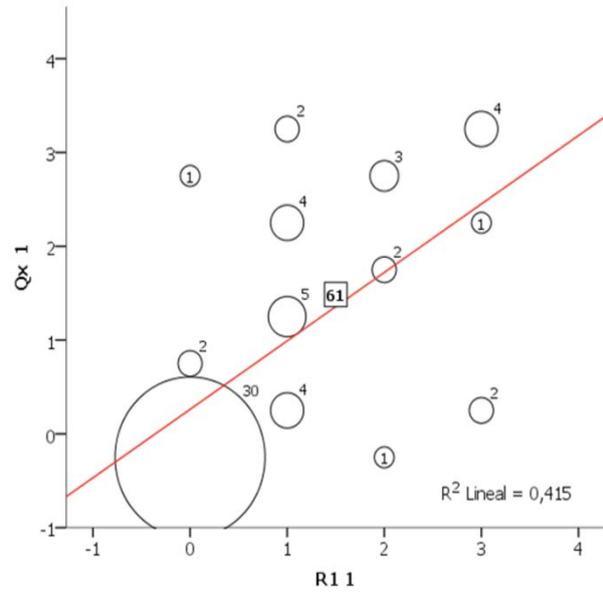
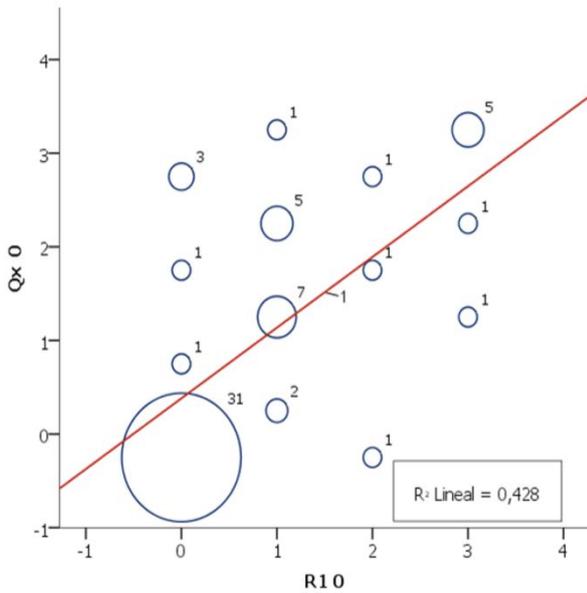
**ANEXO XII: PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA UNA MUESTRA.
PCI GLOBAL**

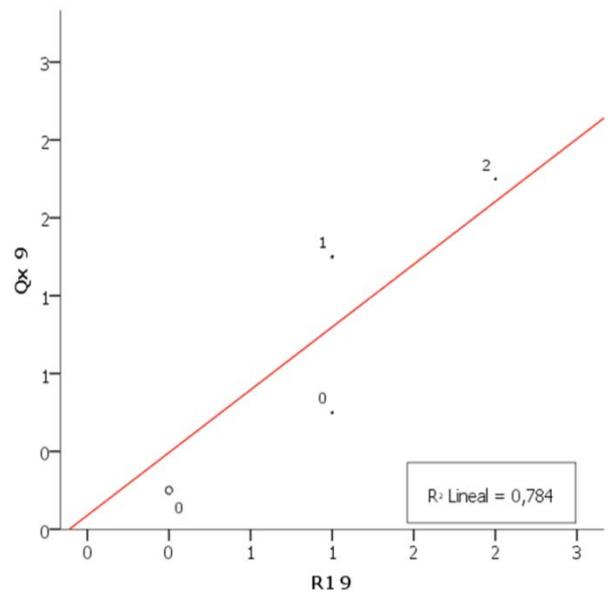
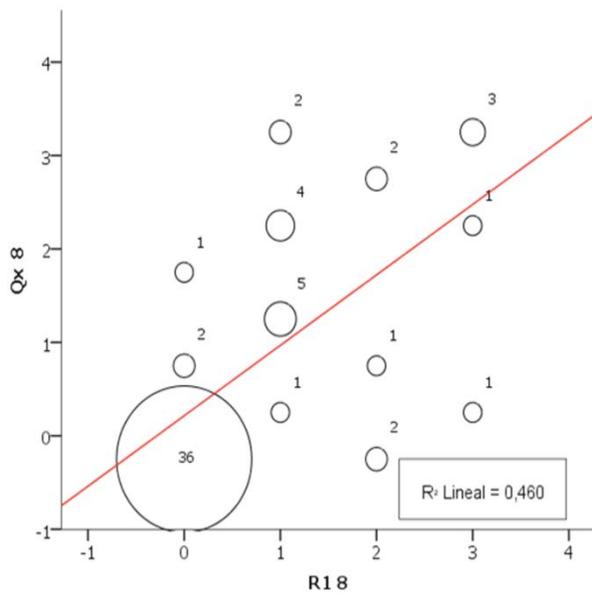
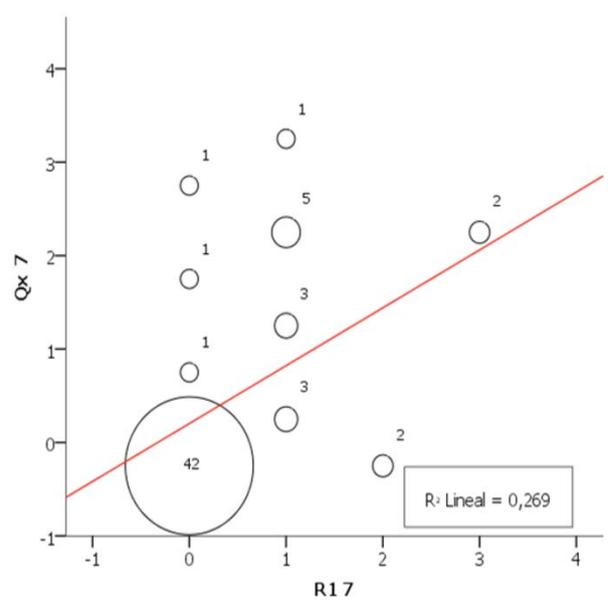
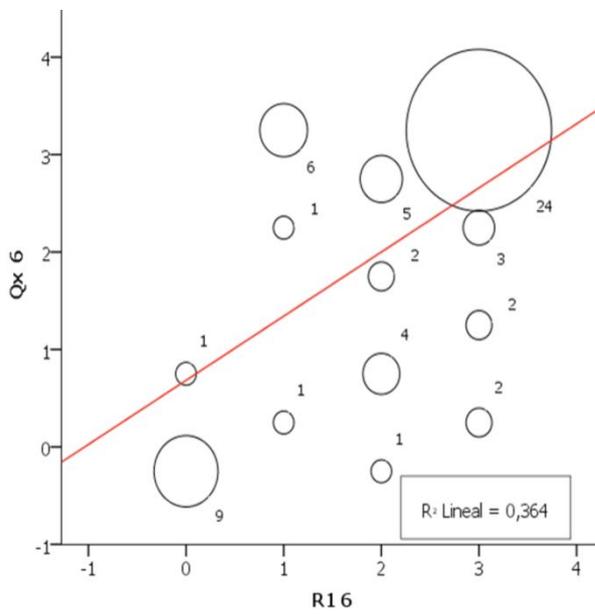
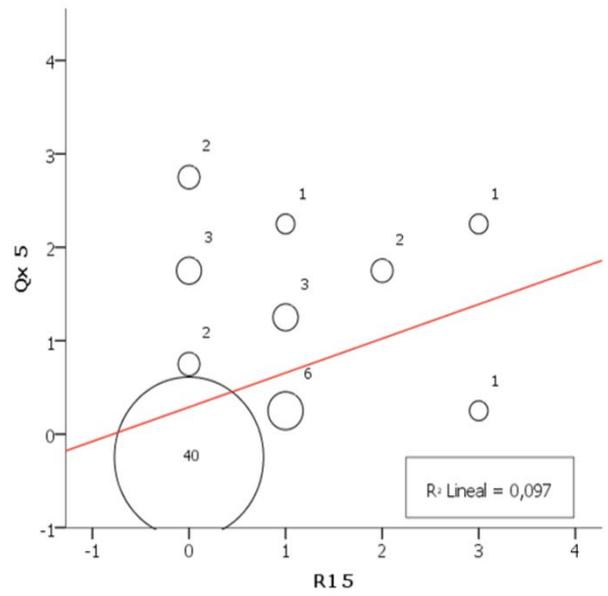
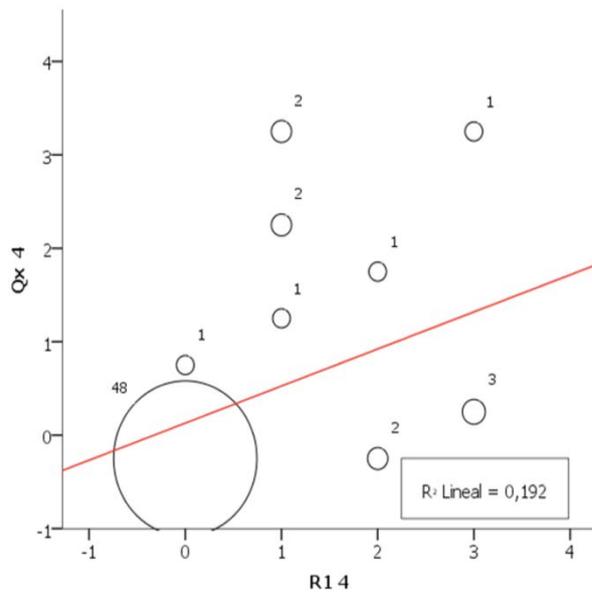
Test de normalidad para una muestra. La hipótesis nula asume una distribución no normal de la misma.

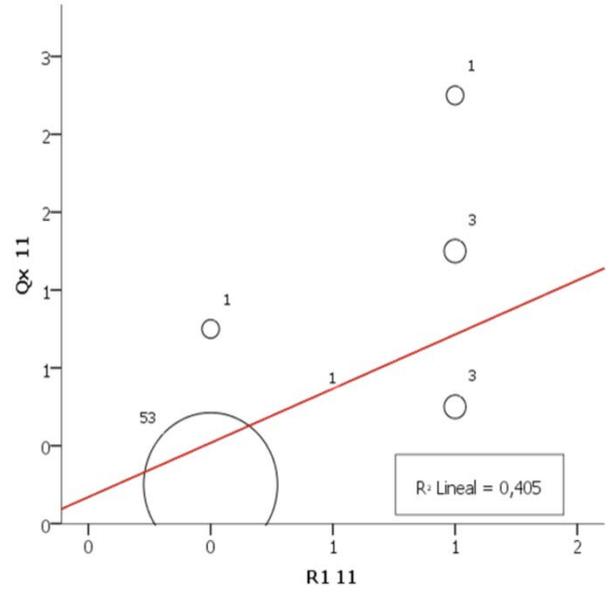
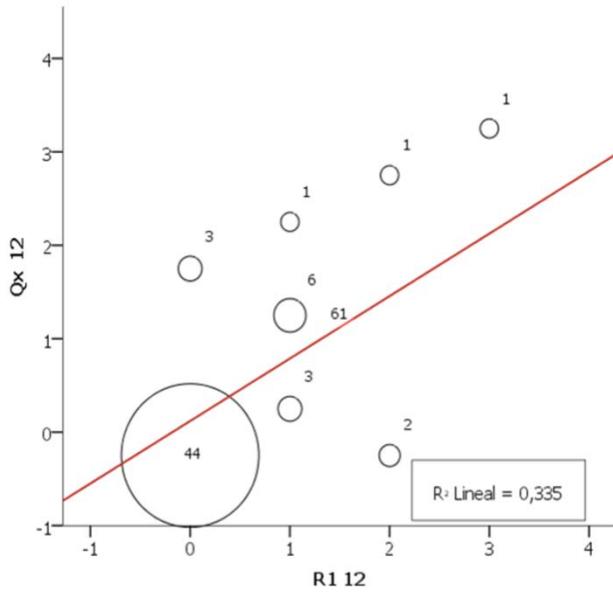
PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA UNA MUESTRA				
		PCI total Qx	PCI total R1	PCI total R2
N		61	61	50
Parámetros normales	Media	6,93	6,66	7,06
	Desviación típica	5,42	5,56	7,03
Diferencias más extremas	Absoluta	0,15	0,17	0,22
	Positiva	0,15	0,17	0,22
	Negativa	-0,1	-0,12	-0,16
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,16	1,37	1,54
Sig. asintót. (bilateral)		0,14	0,05	0,02
Significado		Retiene H0	Rechaza H0	Rechaza H0

ANEXO XIII: RECTAS DE REGRESIÓN PCI

Gráfico de nube puntos con recta de regresión lineal que muestra la relación entre la carga tumoral peritoneal quirúrgica (eje de ordenadas) y la descrita por Rad 1 (R1, abscisas) en cada región PCI (0-12). El tamaño de cada circunferencia representa el número de observaciones (valor adyacente).

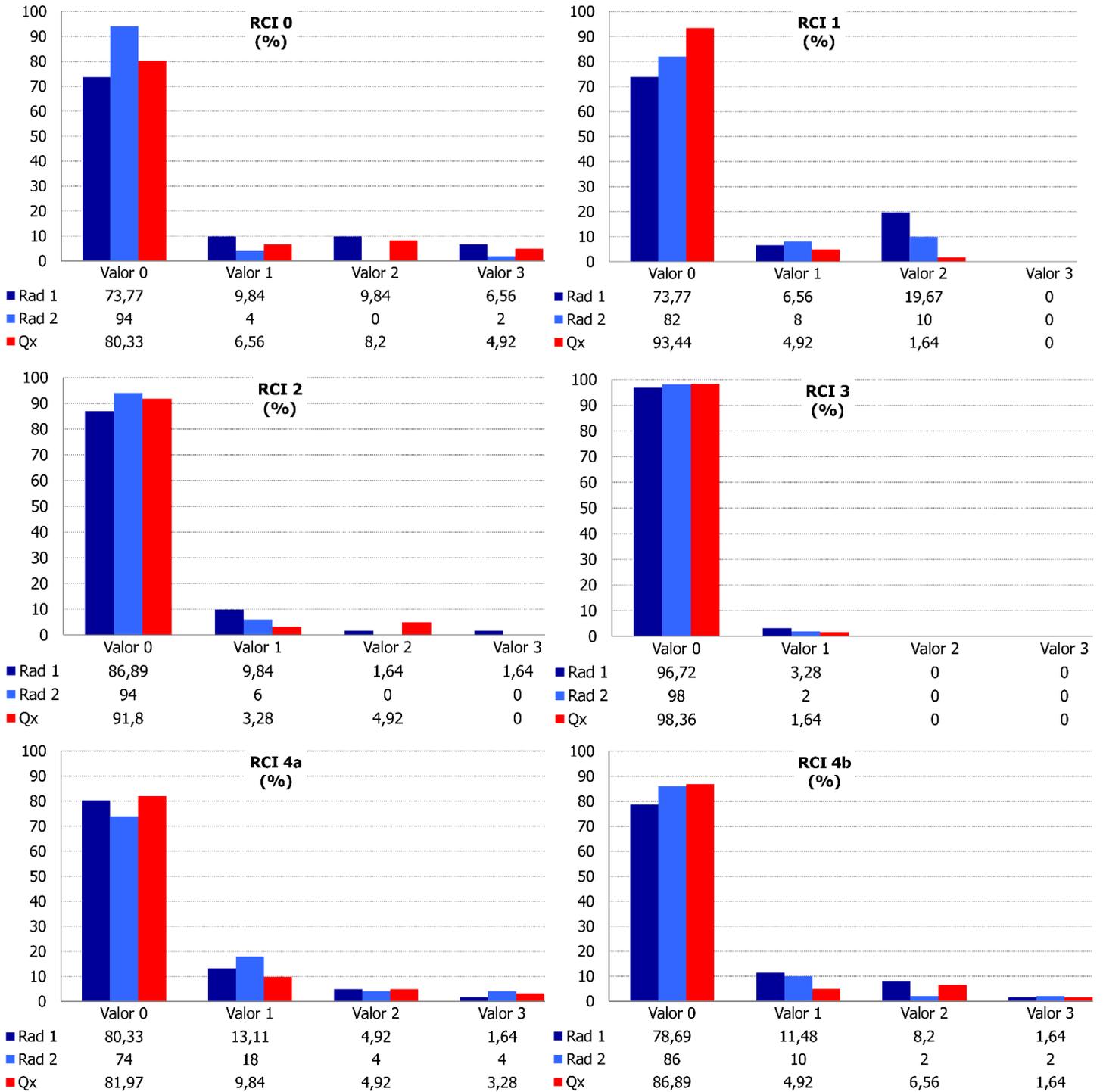


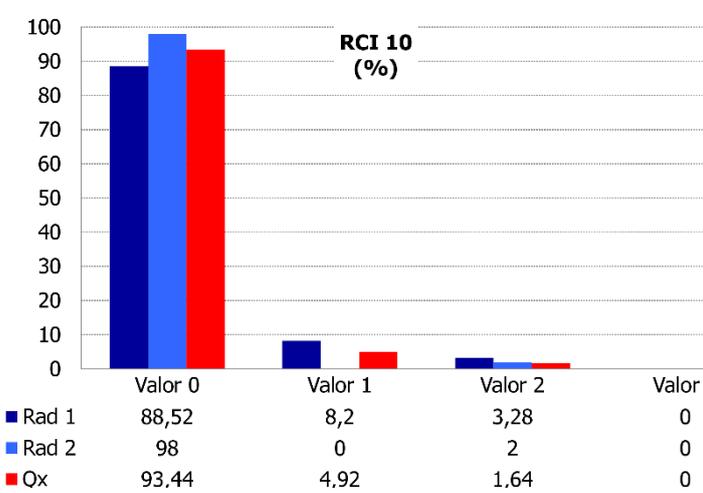
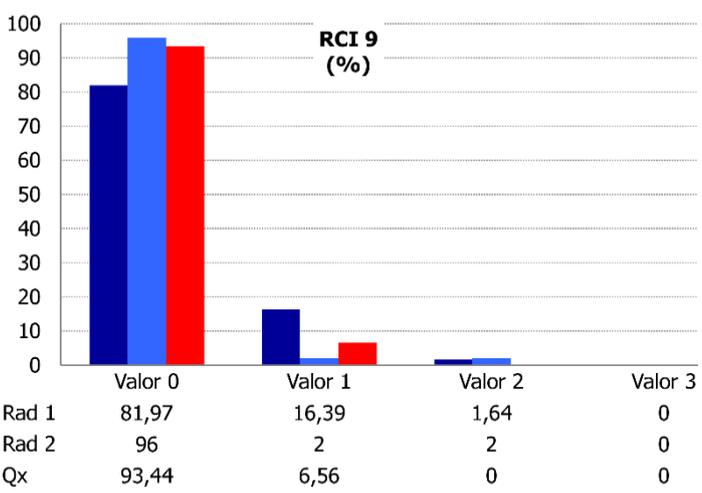
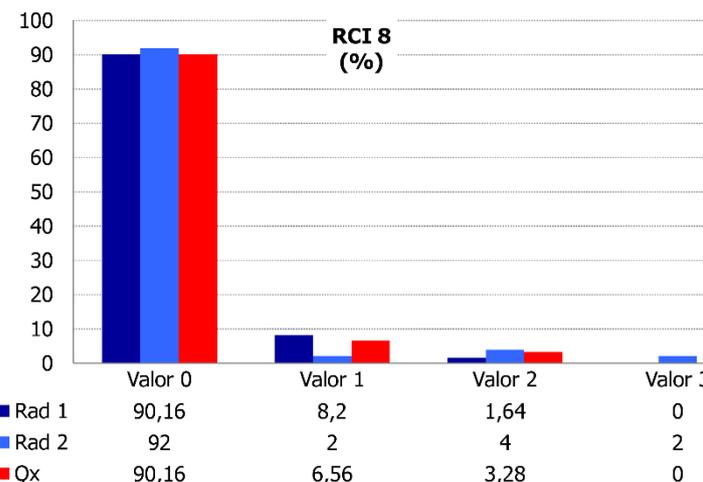
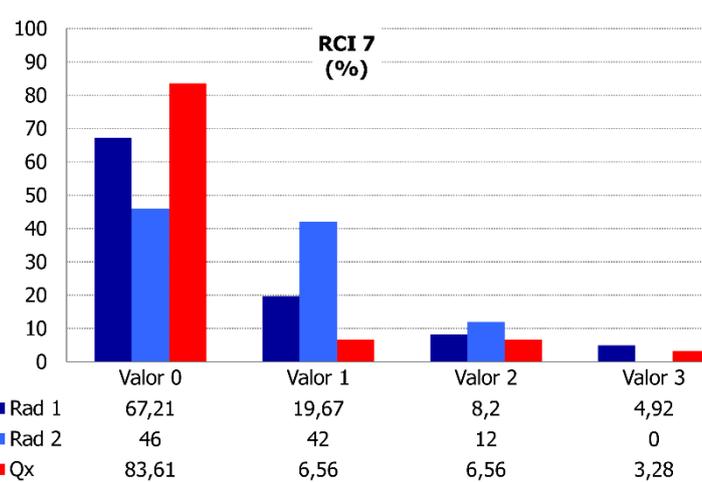
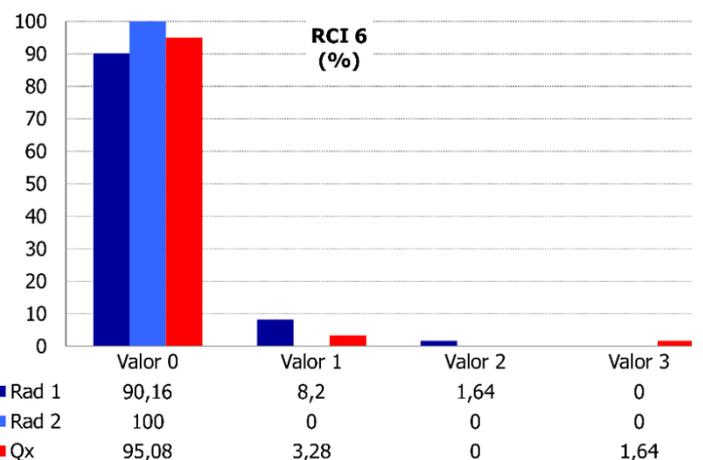
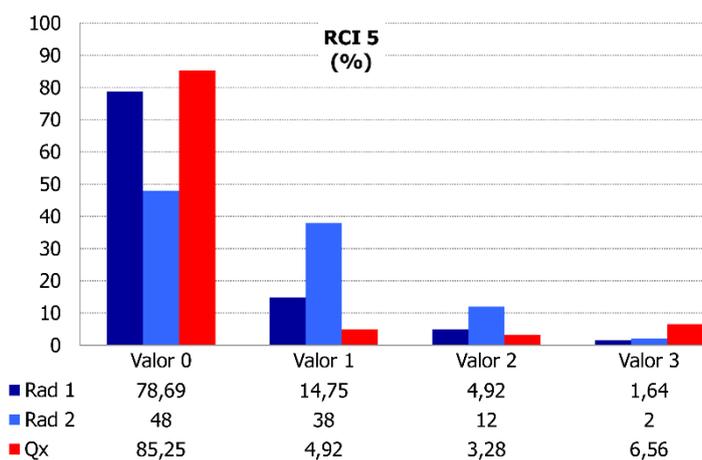


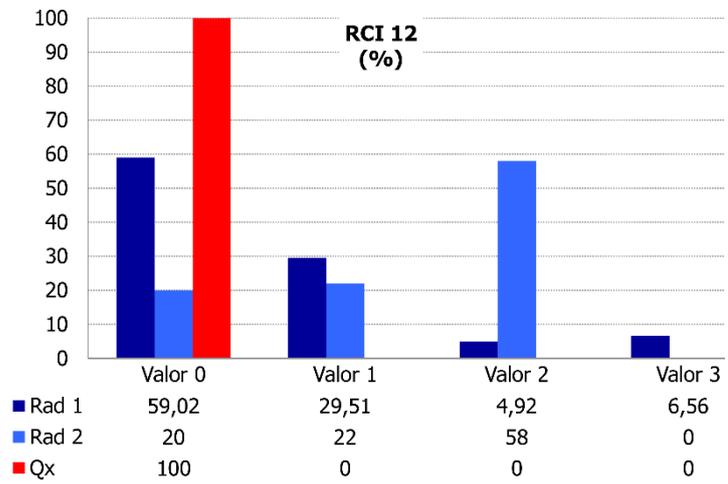
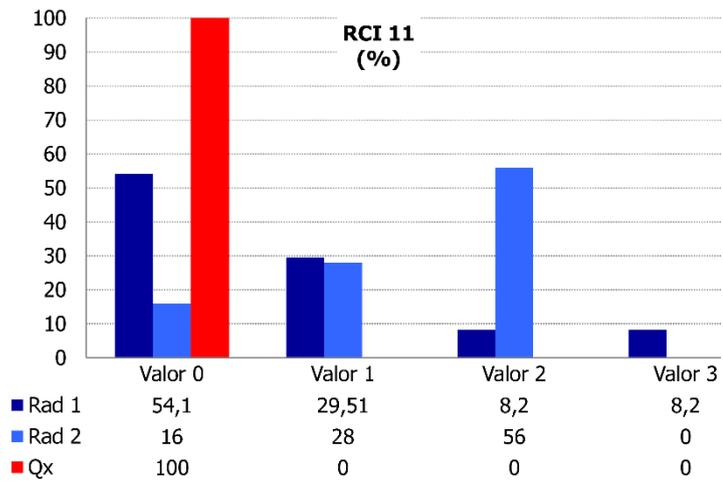


ANEXO XIV: DISTRIBUCIÓN PERCENTUAL CARGA TUMORAL RCI

Porcentaje de distribución de los valores PCI (0-3) en cada región RCI (0-12) para Rad 1 (R1, azul oscuro), Rad 2 (R2, azul claro) y Cirugía (Qx, rojo).







ANEXO XV: TABLAS CONTINGENCIA CARGA TUMORAL RCI

Muestra el número de concordancias entre los valores (0 a 3) descritos por los dos radiólogos y los hallazgos identificados en la Cirugía en cada región RCI.

RCI	R1	Qx					R2	Qx				
		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
0		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	42	0	0	1	43	0	38	4	4	1	47
	1	1	1	4	2	8	1	1	0	0	1	2
	2	3	3	0	0	6	2	0	0	0	0	0
	3	3	0	1	0	4	3	1	0	0	0	1
1	Total	49	4	5	3	61	Total	40	4	4	2	50
		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	43	1	1	0	45	0	40	1	0	0	41
	1	3	1	0	0	4	1	4	0	0	0	4
	2	11	1	0	0	12	2	5	0	0	0	5
	3	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
2	Total	56	2	3	0	61	Total	47	2	1	0	50
2		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	50	1	2	0	53	0	46	0	1	0	47
	1	4	1	1	0	6	1	1	2	0	0	3
	2	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	3	1	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0
Total	56	2	3	0	61	Total	47	2	1	0	50	
3		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	59	0	0	0	59	0	49	0	0	0	49
	1	1	1	0	0	2	1	0	1	0	0	1
	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
Total	60	1	0	0	61	Total	49	1	0	0	50	
4a		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	46	2	1	0	47	0	34	2	0	1	37
	1	3	3	0	2	10	1	7	2	0	0	9
	2	1	1	2	0	3	2	0	1	1	0	2
	3	1	0	0	0	1	3	1	0	0	1	2
Total	50	6	3	2	61	Total	42	5	1	2	50	
4b		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	46	0	1	1	48	0	39	3	0	1	43
	1	4	1	2	0	7	1	3	0	2	0	5
	2	2	2	1	0	5	2	1	0	0	0	1
	3	1	0	0	0	1	3	1	0	0	0	1
Total	53	3	4	1	61	Total	44	3	2	1	50	
5		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	44	2	0	2	48	0	20	1	1	2	24
	1	6	1	1	1	9	1	18	0	0	1	19
	2	2	0	1	0	3	2	5	1	0	0	6
	3	0	0	0	1	1	3	0	0	0	1	1
Total	52	3	2	4	61	Total	43	2	1	4	50	

RCI	R1	Qx					R2	Qx				
6		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	53	1	0	1	55	0	48	1	0	1	50
	1	4	1	0	0	5	1	0	0	0	0	0
	2	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	Total	58	2	0	1	61	Total	48	1	0	1	50
7		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	36	2	2	1	41	0	22	1	0	0	23
	1	9	1	1	1	12	1	17	1	2	1	21
	2	4	1	0	0	5	2	3	1	1	1	6
	3	2	0	1	0	3	3	0	0	0	0	0
	Total	51	4	4	2	61	Total	42	3	3	2	50
8		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	53	2	0	0	55	0	43	1	2	0	46
	1	2	1	2	0	5	1	1	0	0	0	1
	2	0	1	0	0	1	2	1	1	0	0	2
	3	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	1
	Total	55	4	2	0	61	Total	46	2	2	0	50
9		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	49	1	0	0	50	0	44	4	0	0	48
	1	7	3	0	0	10	1	1	0	0	0	1
	2	1	0	0	0	1	2	1	0	0	0	1
	3	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	Total	57	4	0	0	61	Total	46	4	0	0	50
10		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	52	2	0	0	55	0	46	3	0	0	49
	1	3	1	1	0	4	1	0	0	0	0	0
	2	2	0	0	0	2	2	1	0	0	0	1
	3	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	Total	57	3	1	0	61	Total	47	3	0	0	50
11		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	33	0	0	0	33	0	8	0	0	0	8
	1	18	0	0	0	18	1	14	0	0	0	14
	2	5	0	0	0	5	2	28	0	0	0	28
	3	5	0	0	0	5	3	0	0	0	0	0
	Total	61	0	0	0	61	Total	50	0	0	0	50
12		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	36	0	0	0	36	0	10	0	0	0	10
	1	18	0	0	0	18	1	11	0	0	0	11
	2	3	0	0	0	3	2	29	0	0	0	29
	3	4	0	0	0	4	3	0	0	0	0	0
	Total	61	0	0	0	61	Total	50	0	0	0	50
Global		0	1	2	3	Total		0	1	2	3	Total
	0	642	11	3	6	662	0	487	21	8	6	522
	1	83	19	16	6	124	1	78	6	4	3	91
	2	35	9	4	0	48	2	74	4	2	1	81
	3	17	0	2	1	20	3	4	0	0	2	6
	Total	777	39	25	13	854	Total	643	31	14	12	700

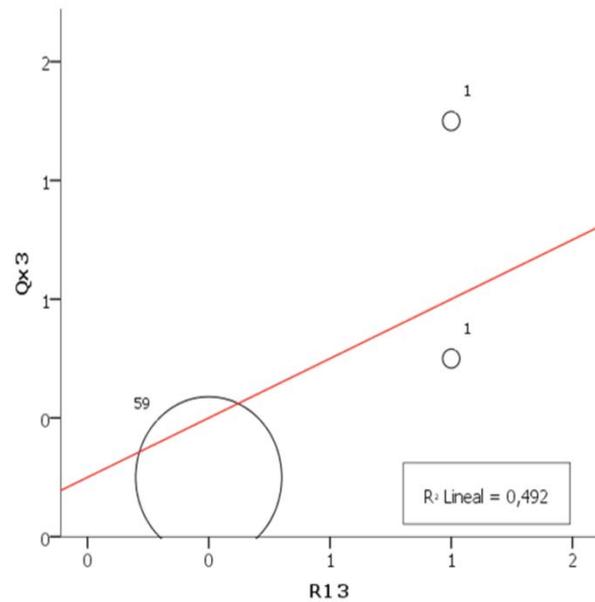
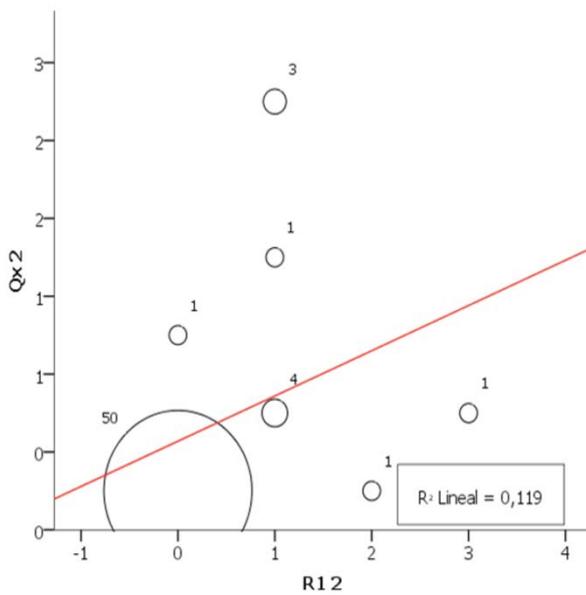
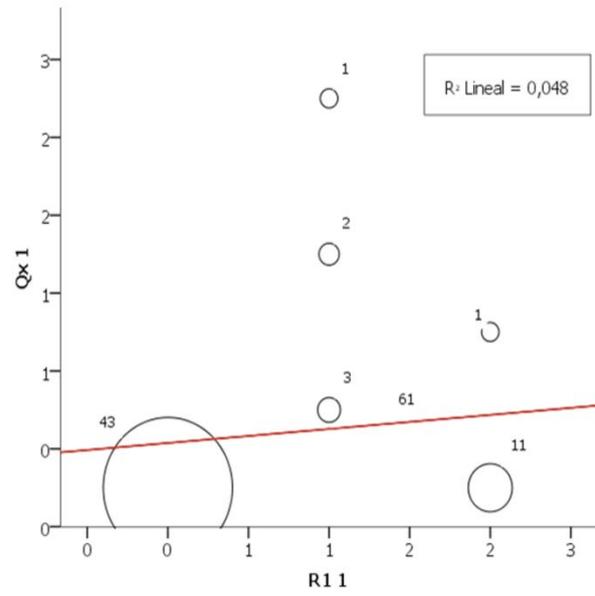
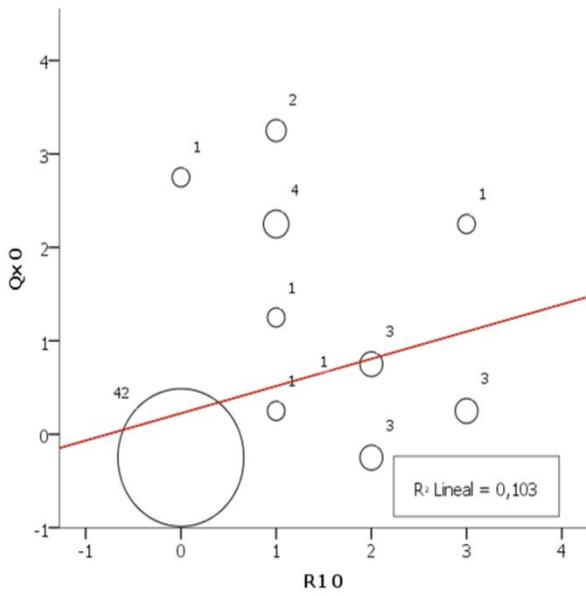
ANEXO XVI: PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA UNA MUESTRA RCI GLOBAL

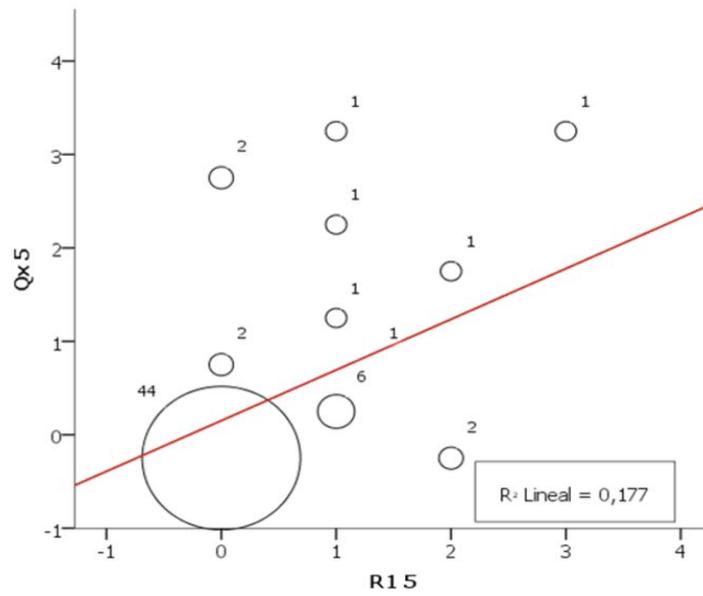
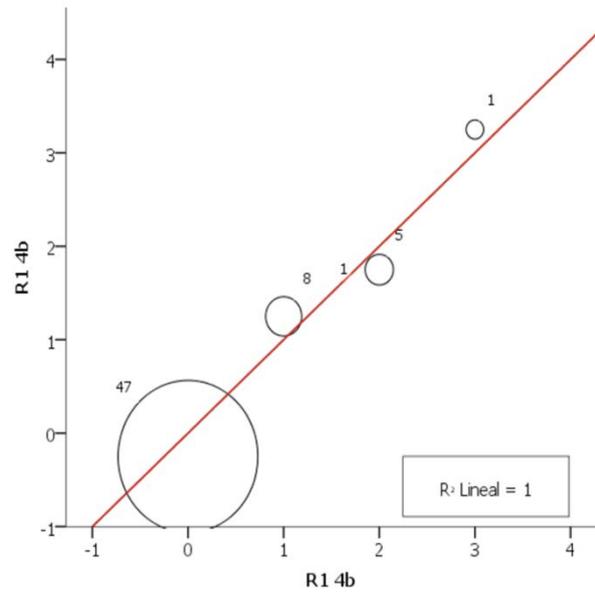
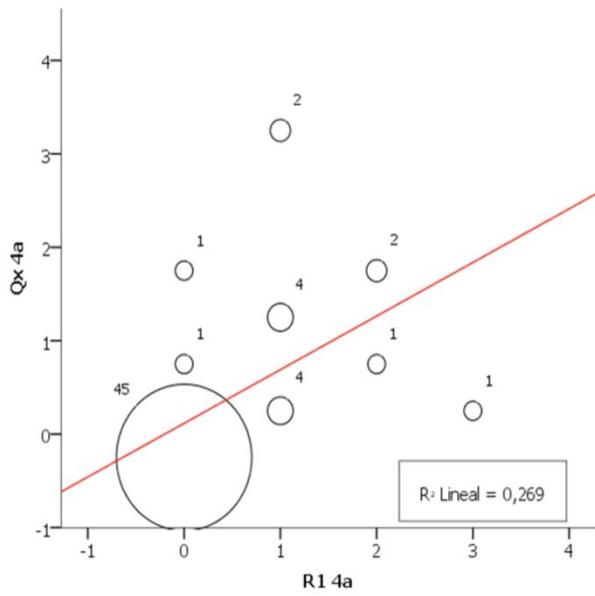
Test de normalidad para una muestra. La hipótesis nula asume una distribución no normal de la misma.

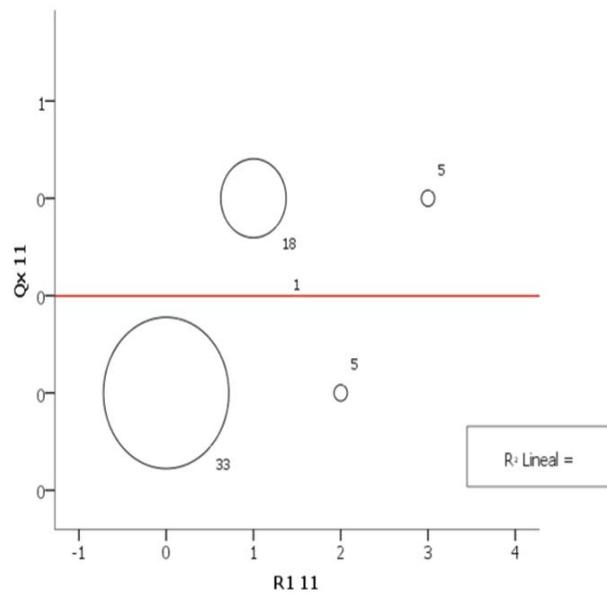
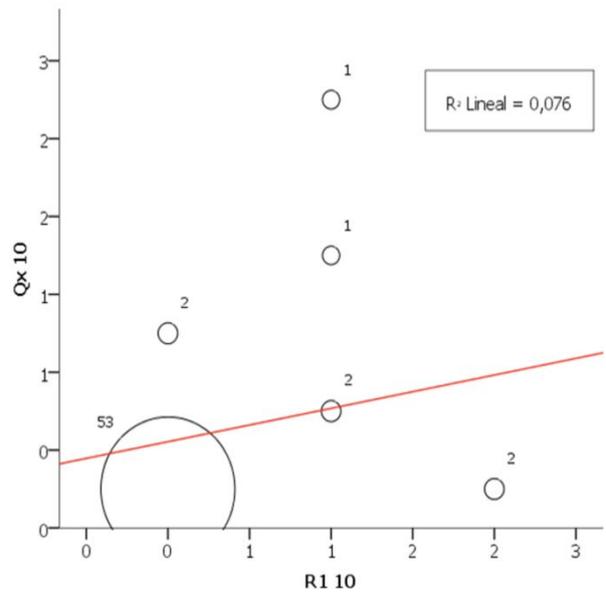
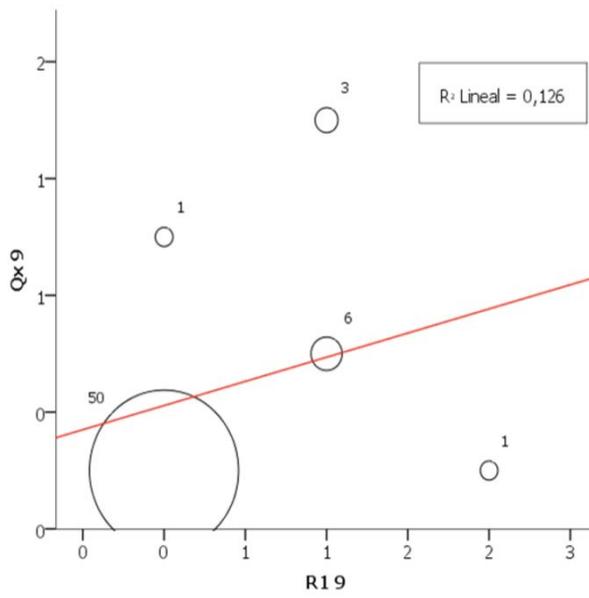
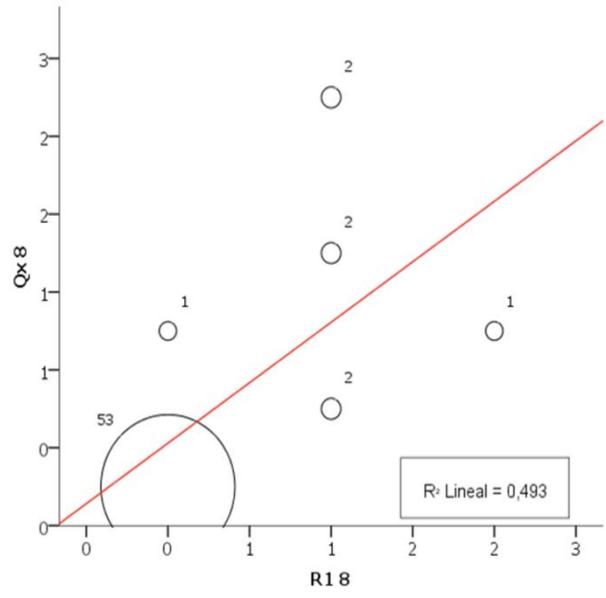
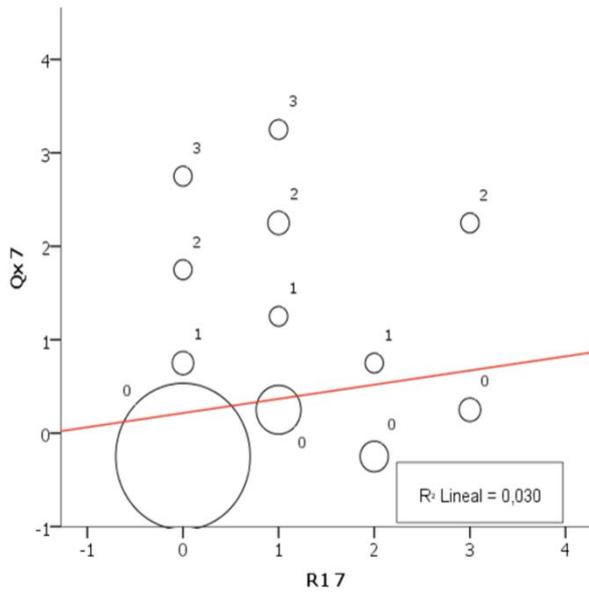
		RCI R1 Total	RCI R2 Total	RCI Qx Total
N		61	50	61
Parámetros normales	Media	4,59	5,42	2,08
	Desviación típica	4,54	3,76	3,85
Diferencias más extremas	Absoluta	0,16	0,14	0,31
	Positiva	0,15	0,14	0,31
	Negativa	-0,16	-0,1	-0,29
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,22	0,98	2,44
Sig. asintót. (bilateral)		0,1	0,29	0
Significado		Retiene H0	Retiene H0	Rechaza H0

ANEXO XVII: RECTAS DE REGRESIÓN RCI

Gráfico de nube puntos con recta de regresión lineal que muestra la relación entre la carga tumoral ganglionar quirúrgica (eje de ordenadas) y la descrita por Rad 1 (R1, abscisas) en cada región RCI. El tamaño de cada circunferencia representa el número de observaciones (valor adyacente).







ANEXO XVIII: PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV (PCI + RCI)

Test de normalidad para una muestra. La hipótesis nula asume una distribución normal de la misma.

PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA UNA MUESTRA				
		R1 PCI+RCI TOTAL	R2 PCI+RCI TOTAL	Ox PCI+RCI TOTAL
N		61	50	61
Parámetros normales ^{a,b}	Media	11,25	12,48	9,02
	Desviación típica	8,67	8,26	7,68
Diferencias más extremas	Absoluta	0,13	0,13	0,17
	Positiva	0,13	0,13	0,17
	Negativa	-0,13	-0,09	-0,12
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,02	0,95	1,32
Sig. asintót. (bilateral)		0,25	0,32	0,06
Significado		Retiene H0	Retiene H0	Retiene H0

ANEXO XIX: RECTAS DE REGRESIÓN PCI TOTALES CON LOGCA125

Gráfico de nube puntos con recta de regresión lineal que muestra la relación entre el valor del logCA125 (eje de ordenadas) y la carga PCI descrita por Rad 1 (R1, abscisas) en Rad 1 (a), Rad 2 (b) y Qx (c) y la carga RCI por los mismos observadores (d), (e) y (f).

