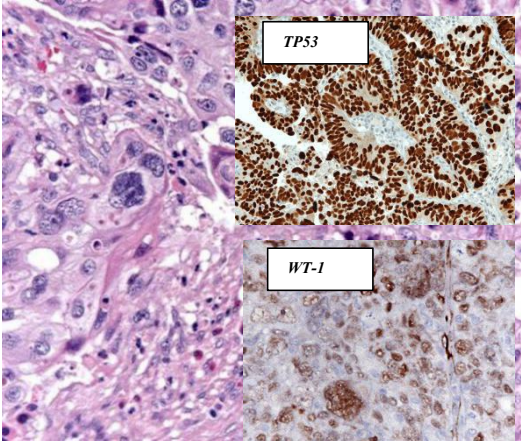
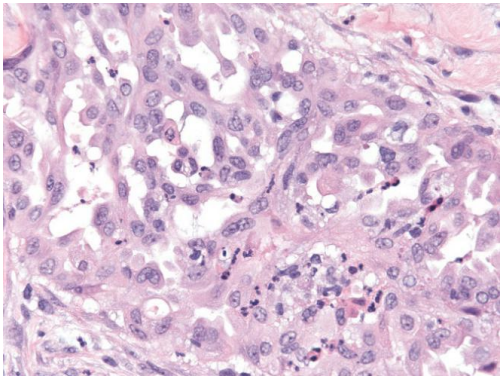
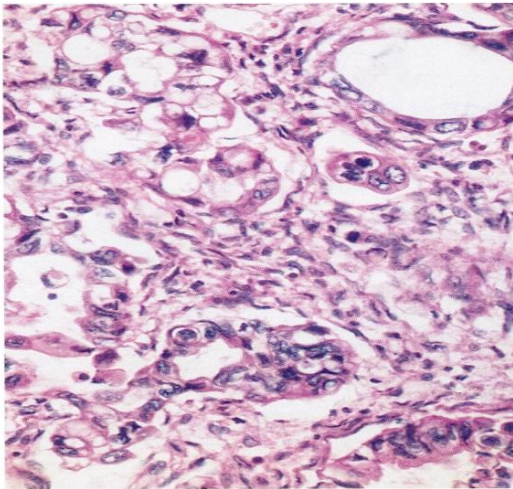
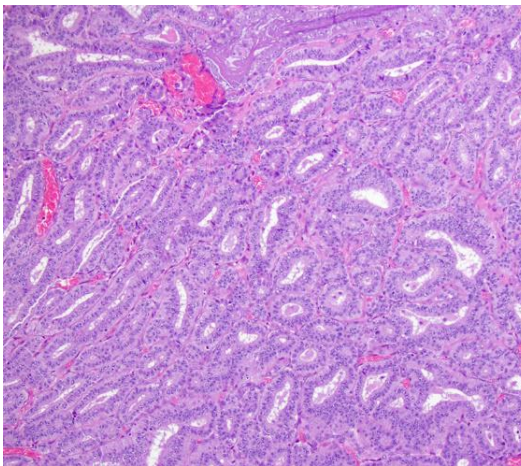
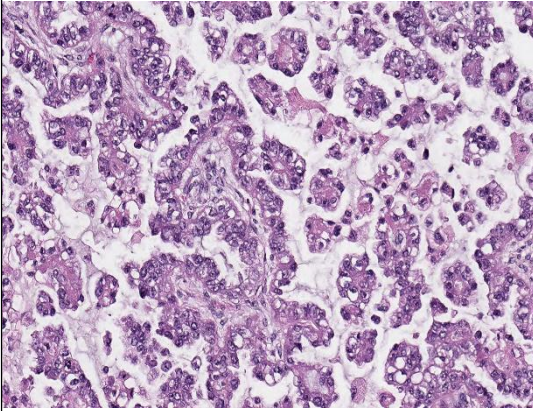


## ANEXO

*Tabla suplementaria 1: Diferentes subtipos histológicos del cáncer epitelial de ovario y de sus principales características. Imágenes obtenidas de artículos correspondientes a las referencias de la 52 a la 56*

<p><b>Seroso de alto grado (52)</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cánceres altamente agresivos y generalmente bilaterales con masas sólidas y quísticas</li> <li>• Edad media de 63</li> <li>• Patrón de crecimiento sólido o papilar</li> <li>• Lesión precursora es generalmente el STIC</li> <li>• Células tumorales con atipia y núcleos grandes e irregulares</li> <li>• Alto índice mitótico <math>\geq 12</math> mitosis por 10 campos de alta potencia</li> <li>• Quimiosensibles, pero se vuelven resistentes a la quimioterapia con el tiempo</li> <li>• Descripción molecular: TP53, BRCA1/2, Cambios prominentes en el número de copias de ADN, incluidos los oncogenes CCN1, MYC, NOTCH3, PIK3CA, AKT</li> <li>• Tinción positiva para PAX8, WT1, p16 (~60%), ER (80%), PR (30%), CK7, D2-40 (variable), calretinina (variable), p53</li> </ul>
<p><b>Seroso de bajo grado (53)</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comportamiento indolente</li> <li>• Quimioresistente</li> <li>• Edad media de 50-60 años</li> <li>• Origen en los tumores borderline</li> <li>• Masas ováricas bilaterales sólidas o quísticas con calcificaciones</li> <li>• Mutaciones KRAF y BRAF en un 50-60% de los casos, NRAS</li> <li>• Patrón micropapilar</li> <li>• Células tumorales con núcleo pequeño y uniforme</li> <li>• Cuerpos de psamoma frecuentes</li> <li>• Bajo índice mitótico <math>&lt;12</math> mitosis por 10 campos de alta potencia</li> <li>• Tinción positiva para CK7, PAX8, WT1, ER (95%), PR (50%)</li> <li>• Bajo índice de proliferación Ki67</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tinción negativa para P53 y P16</li> </ul>
<b>Mucinoso (54)</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grandes tumores ováricos rellenos de mucina</li> <li>• El 77% de los tumores mucinosos del ovario son metástasis y sólo el 23% siendo de origen ovárico</li> <li>• Quimioresistente</li> <li>• El origen se encuentra en tumores benignos o borderlines</li> <li>• Características que orientan más a un origen ovárico versus metástasis son: unilateral, invasión de tipo expansivo, patrón papilar complejo, &gt;10cm, superficie externa lisa, en asociación con tumor de Brenner, teratoma, adenofibroma o endometriosis</li> <li>• Dos tipos de invasión: expansiva o infiltrativa</li> <li>• Tinción positiva a CEA, CK7, CK20, CA125 (débil)</li> <li>• Mutaciones en K-RAS son comunes</li> </ul>
<b>Endometriode (55)</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalmente de bajo grado y diagnosticado en una etapa temprana</li> <li>• El de bajo grado comparte el mismo perfil que el seroso de bajo grado y el de alto grado comparte el mismo perfil que el seroso de alto grado</li> <li>• Patrón sólido y quístico</li> <li>• Edad media de 55 años</li> <li>• Asociado con endometriosis/quiste endometriode (15%), adenocarcinoma endometriode del endometrio o hiperplasia endometrial</li> <li>• Asociado con el síndrome de Lynch: la deficiencia de los genes “mismatch repair” se ha visto en un 23% de los tumores</li> <li>• Tinción positiva para: Keratina, EMA, CK7, PAX8 (15% negativa), ER y PR, p53</li> <li>• Tinción negativa para: WT1, Napsina A, CDX2, SATB2, Inhibina</li> <li>• Perfil molecular: CTNNB1 (53%), PIK3CA (40%), KRAS (33%), ARID1A (30%)</li> </ul>

	y PTEN (17%)
<b>Células claras (56)</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células que contienen glucógeno con un citoplasma claro</li> <li>• Patrones tubuloquistico, papilar, solido, o mixto</li> <li>• Relacionado con endometriosis y síndrome de Lynch</li> <li>• Pronostico pobre y resistencia a la quimioterapia</li> <li>• Tinción positiva a CK7, EMA, PAX8, HNF1<math>\beta</math>, Napsina A, AMACR, p53, PAS</li> <li>• Perfil molecular: ARID1A, PIK3CA, KRAS, TERT, “DNA Mismatch deficiency” (más frecuente MSH2)</li> </ul>

*Documento de aceptación de realización de la Tesis.*



Pr François-Xavier MAHON  
DIRECTEUR GÉNÉRAL

Bordeaux, November 14

Beatriz Fatima Navarro Santana is an ESGO fellow in Institut Bergonié. The research work entitled « Use of the SPY elite fluorescence imaging system in ovarian cancer » is going to be part of her thesis.

This research work will be developed at Institut Bergonié, Bordeaux, France between July 2019 and July 2021

Signed by fellow responsible:

Dr Frédéric Guyon

Onco-gynecological surgery  
Interventional Technical Support Coordinator  
Bergonié Institute  
Regional Center for the Fight against Cancer Bordeaux-Aquitaine  
f.guyon@bordeaux.unicancer.fr



[www.bergonie.fr](http://www.bergonie.fr)

229 cours de l'Argonne - CS61283 - 33076 Bordeaux cedex - Tél. Standard +33 (0)5 56 33 33 33 - Fax. +33 (0)5 56 33 33 30 - *initiale prénom.nom@bordeaux.unicancer.fr*  
ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ PRIVÉ D'INTÉRÊT COLLECTIF - MEMBRE DU GROUPE UNICANCER

07/2017



*Tabla suplementaria 2: Estrategia de Búsqueda*

<u>Pubmed</u>	<u>Web of science</u>	<u>Cochrane Library</u>
1. Ovarian neoplasms [MeSH] OR "Genital Neoplasms, Female"[Mesh] OR ((ovary OR fallopian OR adnexa* OR ovaries) AND (neoplasm* OR cancer* OR carcinom* OR adenocarcinoma OR malignan* OR tumor* OR tumour*))	1. (TS= "ovarian cancer*" OR TS= "ovarian carcinoma*" OR TS="ovarian neoplasm*" OR TS="ovarian tum*" OR TS="ovarian adenocarcinoma*" OR TS= "Ovarian malignant tum*") AND <b>DOCUMENT TYPES:</b> (Article)	1. (adnexa* OR fallopian OR ovari* OR ovary) AND (nEoplas* OR cancer* OR carcinom* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR tumour* OR tumor*)
2. "Anastomotic leak" [MeSH] OR "anastomotic leak*" [tw]	2. (TS= "anastomotic leak*") AND <b>DOCUMENT TYPES:</b> (Article)	"anastomotic leak*"
1 AND 2	1 AND 2	1 AND 2
3. "Enterostomy"[Mesh] OR "ileostomy"[MeSH] OR "colostomy"[MeSH] OR "Surgical Stomas"[Mesh] OR "diverting ileostom*" [tw] OR "protective ileostom*" [tw] OR "diverting colostom*" [tw] OR "protective colostom*" [tw] OR "defunctioning ileostom*" [tw] OR "defunctioning colostom*" [tw] OR	3. (TS=ileostom* OR TS= colostom* OR TS= "diverting ileostom*" OR TS= "protective ileostom*" OR TS="diverting colostom*" OR TS= "protective colostom*" OR TS= "defunctioning ileostom*" OR TS="defunctioning colostom*") AND <b>DOCUMENT TYPES:</b> (Article)	3. ileostom* OR colostom* OR "diverting ileostom*" OR "protective ileostom*" OR "diverting colostom*" OR "protective colostom*" OR "defunctioning ileostom*" OR "defunctioning colostom*" OR stoma* OR "diverting stoma*" OR "protective stoma*"

<p>“covering stom*”[tw] OR  “protective stom*”[tw] OR  “defunctioning stom*”[tw]  OR ileostomy [tw] OR  colostomy [tw]</p>		
1 AND 3	1 AND 3	1 AND 3
<p>4. “Bowel resection*” [tw]  OR “intestinal  resection*”[tw] OR “bowel  anastomos*”[tw] OR  “intestinal anastomos*”[tw]  OR “rectosigmoid  resection*” [tw] OR  “posterior pelvic  exenteration”[tw] OR  “colorectal resection*”[tw]  OR “colorectal  anastomos*”[tw] OR “low  anterior resection”[tw]</p>	<p>4. (TS= “Bowel resection*” OR TS= “intestinal  resection*” OR TS= “bowel anastomos*”OR TS=  “intestinal anastomos*” OR TS=“rectosigmoid  resection*” OR TS=“posterior pelvic exenteration”  OR TS=“colorectal resection*” OR TS=“colorectal  anastomos*”OR TS=“low anterior  resection”) AND <b>DOCUMENT TYPES:</b> (Article)</p>	<p>4. “Bowel resection*”  OR “intestinal  resection*” OR “bowel  anastomos*”OR  “intestinal anastomos*”  OR “rectosigmoid  resection*” OR  “posterior pelvic  exenteration” OR  “colorectal resection*”  OR “colorectal  anastomos*”OR “low  anterior resection”</p>
1 AND 4	1 AND 4	1 AND 4







*Tabla suplementaria 3 Características de los estudios incluidos*

	Periodo del estudio	Diseño del estudio	Pacientes (n)	ostomía a No ostomía (n)	DA ostomía/ No ostomía (n)	Tipo de ostomía	Estadío	Tipo de resección intestinal	Definición de criterios para DA	Razones para realizar ostomía	Enfermedad residual	Tipo de cirugía
<b>Canlorbe et al (188)</b>	2006-2011	Retrospectivo de cohortes, un centro	99	9/90	1/6	Ileostomía/colostomía de protección	IIIB-IVA	Resección rectosigmoidea en todos los pacientes con o sin una o dos resecciones intestinales.	NR	*Inadecuada calidad de los tejidos *Múltiples anastomosis *Corta distancia entre dos anastomosis y colostomía previa *Anastomosis colorrectales creadas con el colon derecho	Completa	Primaria Intervalo

<b>Lago et al (200)</b>	2010-2018	Retrospectivo de cohorte multicéntrico	457	108/349	15/31	Ileostomía de protección	II-IV	Resección rectosigmoidea en todos los casos con o sin resección intestinal adicional.	NR	No	NR	Primaria Intervalo Recurrencia
<b>Tseng et al (188)</b>	2005-2014	Retrospectivo de cohortes, un centro	331	44/287	2/19	Ileostomía de protección	II-IV	Resección rectosigmoidea con o sin colon descendente/Resecciones intestinales distintas de la rectosigmoidea	NR	*Anastomosis rectosigmoideas bajas.  *Resección extensa del colon.  *Defecto operatorio anastomótico observado en las pruebas intraoperatorias.	Completa/Optima/Subóptima	Primaria
<b>Grimm et al (183)</b>	1999-2015	Retrospectivo de cohortes, dos centros	518	74/444	3/33	Ostomía de protección	III-IV	Rectosigmoide con o sin otra resección intestinal (intestino delgado o grueso sin intestino delgado) /resección intestinal sin resección rectosigmoide	*Líquido feculento de drenajes, cúpula vaginal o herida.  *Extravasación de la zona anastomótica	*Más de dos resecciones intestinales, *Estado funcional bajo,  *Larga duración de la cirugía (>480min),  *Anastomosis <8cm del borde	NR	Primaria Intervalo

									verificada por tomografía computerizada.  *Cirugía de revisión.	anal y/o  *Enfermedad inflamatoria intestinal a discreción del cirujano.		
<b>Bartl et al (184)</b>	2003-2017	Retrospectivo de cohortes, un centro	192	14/178	4/5	Ostomía de protección	IIB-IV	Rectosigmoide con o sin otra resección intestinal (pequeña o grande o pequeña+grande) / resección intestinal sin resección de rectosigma	*Cirugía de revisión	NR	Completa Otras	Primaria
<b>Kalogera et al (186)</b>	1994-2011	Caso-control retrospectivo, un centro	126	9/117	0/42	Ileostomía/colostomía de protección	III-IV	Rectosigmoide solo con o sin intestino grueso/ resección de intestino grueso sin rectosigma	*Líquido feculento de los drenajes, la herida o la vagina,  * Evidencia radiográfica  * Cirugía revisión	NR	Completa/ Optima/ Subóptima	Primaria Recurrente

<b>Koscienly et al (185)</b>	2010-2017	Retrospectivo de cohortes, un centro	136	22/114	0/23	Ileostomía de protección	IIC/IVA	Cualquier tipo de resección intestinal	*Secreción feculenta de drenajes, herida o vagina, *Extravasación de un sitio anastomótico verificada por TAC * Salida de aire de los drenajes durante una rectoscopia diagnóstica o * Cirugía de revisión.	* Más de una resección intestinal simultánea, * Bajo estado funcional, *Pérdida estimada de sangre elevada (>1.000 ml), *Anastomosis baja <8cm del borde anal y *Tiempo quirúrgico prolongado (>8h).	NR	Primaria Intervalo Recurrente
<b>Moutardier et al (191)</b>	1980-2001	Retrospectivo de cohortes, un centro	28	7/21	1/0	Ileostomía/colostomía de protección	NR	Todos los pacientes se sometieron a una exenteración pélvica posterior	NR	A discreción del cirujano a cargo	NR	Primaria Recurrente

<b>Fournier et al (192)</b>	2005-2013	Retrospectivo de cohortes, un centro	68	40/28	0/2	Ileostomía de protección	II-IV	Todos los pacientes fueron sometidos a resección rectosigmoidea con o sin resección de intestino delgado o grueso.	NR	*Sistemáticamente antes de 2010.  *Entonces sólo cuando existían factores de riesgo de fuga (anastomosis baja, resección intestinal múltiple, ascitis > 500 mL).	Completa Optima Subóptima	Primaria Intervalo
<b>Mourton et al (196)</b>	1994-2004	Retrospectivo de cohortes, un centro	70	12/58	0/1	Ileostomía de protección	IIIC-IV	A todos los pacientes se les practicó una resección anterior baja con o sin (resección de intestino grueso o delgado)	*Clínica (dolor pélvico y fiebre) y radiológica	*Obstrucción intestinal preoperatoria  *Anastomosis tensa  *Anastomosis baja  *Pérdida de sangre intraoperatoria  *Poca preparación intestinal  *Resección	Completa Optima Subóptima	Primaria

										intestinal extensa  *Hemorragia presacra  *Uso prolongado de esteroides		
<b>Obermair et al (197)</b>	1996- 2000	Retrospecti vo de cohortes, un centro	65	38/27	1/1	Ileostomía/colosto mía de protección	IIB-IV	Todos los pacientes tenían una resección anterior baja	*Salida del contenido intestinal a través del drenaje abdominal  *Clínica (fiebre, leucocitosis y signos peritoneales)	NR	Completa  Optima  Subóptima	Primaria
<b>Emin et al (189)</b>	2000- 2013	Retrospecti vo de cohortes, un centro	152	25/127	1/2	Ileostomía/colosto mía de protección	II-IV	Todos los pacientes se sometieron a resección rectosigmoidea con o sin resección de intestino grueso o delgado.	NR	NR	Completa  Otra	Primaria  Intervalo  Recurrente

<b>Houvenaeghel et al (190)</b>	1990-2004	Retrospectivo de cohortes, multicéntrico	302	59/243	5/20	Ileostomía/colostomía de protección	II-IV	Todos los pacientes se sometieron a resección rectosigmoidea con o sin resección de intestino grueso o delgado.	NR	Decisión del cirujano	Completa Optima Subóptima	Primaria Intervalo Recurrente
<b>Bridges et al (193)</b>	1984-4988	Retrospectivo de cohortes, un centro	43	2/41	0/0	Colostomía de protección	II-IV	Todos los pacientes se sometieron a resección rectosigmoidea con o sin otra resección intestinal	NR	NR	Optima Subóptima	Primaria
<b>Harpain et al (195)</b>	2008-2018	Retrospectivo de cohortes, multicéntrico	56	3/53	0/0	Ileostomía de protección	II-IV	A todos los pacientes se les practicó una resección anterior baja con o sin resección de intestino grueso o delgado	NR	Decisión del cirujano	NR	Primaria Intervalo
<b>Bristow et al (194)</b>	2004-2007	Retrospectivo de cohortes, dos centros	55	7/48	1/2	Ileostomía/colostomía de protección	I/IV	Todos los pacientes se sometieron a resección rectosigmoidea con o sin resección de intestino grueso o delgado o ileocecal.	NR	*Tensión en la línea de grapas anastomótica.  *Preocupación por la adecuada vascularización de la anastomosis.	NR	Recurrente



										*Contaminación local por derrame del contenido intestinal.		
<b>Song et al (198)</b>	2003-2007	Retrospectivo de cohortes, un centro	21	2/19	0/0	Ileostomía de protección	IIIC-IV	Colectomía total	NR	*Alteración del test al aire  *Anillo de grapas de la anastomosis incompleto	Completa  Optima	Primaria  Intervalo

DA: Dehiscencia de la anastomosis. NR: No reportado.

*Tabla suplementaria 4 : Calidad de los estudios de cohorte incluidos*

	<i>Representatividad de la cohorte expuesta</i>	<i>Selección de la cohorte no expuesta</i>	<i>Comprobación de la exposición</i>	<i>Demostración de que la variable de interés no estaba presente al comienzo del estudio</i>	<i>Comparabilidad de las cohortes</i>	<i>Evaluación de la variable objetivo</i>	<i>Seguimiento suficientemente largo?</i>	<i>El seguimiento fue completo en la cohorte</i>	<i>Total</i>
<i>Canlorbe y col (188)</i>	*	*	*	*	**	*	*	*	9
<i>Lago y col (200)</i>	*	*	*	*	**	*	-	-	9
<i>Tseng y col (188)</i>	*	*	*	*	**	*	*	*	9
<i>Grimm y col (183)</i>	*	*	*	*	-	*	-	-	7
<i>Bartl y col (184)</i>	*	*	*	*	-	*	-	-	7
<i>Koscielny y col (185)</i>	*	*	*	*	-	*	*	*	7
<i>Moutardier y col (191)</i>	*	*	*	*	-	*	-	-	5
<i>Fournier y col (192)</i>	*	*	*	*	-	*	*	*	7
<i>Mourton y col (196)</i>	*	*	*	*	-	*	*	*	7
<i>Obermair y col (197)</i>	*	*	*	*	-	*	-	-	5
<i>Eminy col (189)</i>	*	*	*	*	-	*	-	-	5

<i>Houvenaeghel y col (190)</i>	*	*	*	*	-	*	*	-	6
<i>Bridges y col (193)</i>	*	*	*	*	-	*	*	*	7
<i>Harpain y col (195)</i>	*	*	*	*	-	*	*	*	7
<i>Bristowy col (194)</i>	*	*	*	*	-	*	*	*	7
<i>Song y col (198)</i>	*	*	*	*	-	*	*	*	7

*Tabla suplementaria 5: Calidad del estudio de caso control incluido*

	<i>Definición de caso</i>	<i>Representatividad de los casos</i>	<i>Selección de los controles</i>	<i>Definición de los controles</i>	<i>Comparabilidad de los casos y de los controles en las bases del diseño del estudio</i>	<i>Constatación de la exposición</i>	<i>Mismo método de constatación para los casos y los controles</i>	<i>No tasa de respuesta</i>	<i>Total</i>
<i>Kalogera y col (186)</i>	*	*	-	*	**	*	-	-	6

