

112402
13

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina y Cirugía
División de Estudios de Postgrado

Título:

**INDICE PREDICTIVO DE CITORREDUCCION
OPTIMA EN CANCER EPITELIAL DE OVARIO
ESTUDIO PROSPECTIVO**

TESIS

Para Obtener el Diploma de
Especialista en Cirugía Oncológica

Presenta:

DR. EDUARDO NAUFAL GHARZOUZI BASSILA
RESIDENTE TERCER AÑO CIRUGIA ONCOLOGICA

Asesor:

DR. CARLOS MARIO LOPEZ GRANIEL
División de Cirugía

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Carlos Mario López Granel

Dr. Carlos Mario López Granel
Asesor de Tesis


Dr. Jose Luis Aguilar Ponce

Dr. Jose Luis Aguilar Ponce
Subdirector de Educación Médica
Jefatura de Enseñanza

[Signature]
SPECIALIZACION
DE POSGRADO
DE MEDICINA
MEXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
AV. SAN FERNANDO S.J. 22 C.P. 14060
MEXICO, D.F.
27 SEP 2002
SUBDIRECCION DE EDUCACION
MEDICA



INDICE

Resumen	1
Introducción	4
Justificación	9
Objetivos	10
Hipótesis	10
Material y Métodos	11
Resultados	13
Discusión	16
Conclusiones	22
Bibliografía	24
Anexos	25

RESUMEN

Introducción: Las tasas de citorreducción óptima (CO) en el tratamiento de cáncer de ovario se reportan entre 25-40% en la literatura mundial. En nuestro medio apenas alcanzan entre 40-49.6%. Hay pocos estudios retrospectivos que investigan la posibilidad de predecir qué pacientes serán poco probables de una CO para poder enviar a estos pacientes a quimioterapia neoadyuvante e intentar una citorreducción de intervalo. En el INCAN, el Martínez Sald y cols. propusieron un índice predictivo de CO basado en parámetros clínicos (tumor abdominal palpable, fondo de saco ocupado por tumor, presencia de ascitis) y el nivel de CA 125, estableciendo que las pacientes con más de 2 parámetros presentes lograban citorreducirse óptimamente en un 32%, mientras que aquellas con ninguna o una variable presente se lograban citoreducir en 62% de los casos. Nuestro objetivo fue validar prospectivamente este índice y proponer un algoritmo de manejo basado en el mismo

Materiales y Métodos: Cuarenta y siete (47) pacientes con sospecha clínica de cáncer epitelial de ovario vírgenes a tratamiento fueron llevadas consecutivamente a quirófano para una laparotomía exploradora con intento de CO. Cada paciente fue evaluada pre-operatoriamente y asignada un puntaje basado en un índice que evalúa la presencia de 4 parámetros (tumor abdominal palpable, tacto vaginal o tacto rectal anormal por fondo de saco ocupado por tumor, presencia de ascitis, y niveles de CA 125 > 1000 U/ml). Se asignó 1 punto por cada parámetro presente. Luego se confirmó el éxito o fracaso de CO definida como tumor residual \leq 2 cm. Posteriormente se analizó la probabilidad del índice asignado a cada paciente de predecir el éxito o fracaso de CO y se compararon los resultados.

Resultados: Treinta y dos pacientes lograron una CO (68.1%). El 89.3% de los pacientes con 0-2 puntos pudieron citorreducirse óptimamente, comparado con solo 36.8% con 3-4 puntos. La morbimortalidad en estos pacientes con 3-4 puntos que lograron CO, fue de 57.1%, para una tasa de CO sin muertes ni complicaciones graves de 15.8% en este grupo. Al analizar los pacientes con 3-4 puntos en etapas III y IV, la posibilidad de CO sin morbimortalidad es de apenas 5.9%. El índice

predice una citorreducción subóptima con una sensibilidad de 84.2%, especificidad de 89.3%, valor predictivo positivo de 84.2%, y valor predictivo negativo de 89.3%.

Conclusiones: Es posible identificar a aquellas pacientes poco probables de obtener una CO, y evitarles un procedimiento quirúrgico inefectivo, altamente mórbido e incluso letal. A través de un índice predictivo basado en signos clínicos y el nivel de CA 125, se logra identificar a las pacientes que se beneficiarán de quimioterapia neoadyuvante, mejorando las posibilidades de una CO en una cirugía de intervalo.

INTRODUCCION

El cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados representa el reto clínico más importante en la oncología ginecológica. Aproximadamente el 65-75% de las pacientes con cáncer de ovario se presentan en estadios III y IV (1). La supervivencia (SV) global a 5 años en estas etapas alcanza apenas 15-20%. No es de extrañar que, a nivel mundial, el cáncer de ovario ocupe el 1er. lugar entre las causas de muerte por cáncer ginecológico (1).

En México, la situación no es diferente; Ocupa el tercer lugar en incidencia de cáncer en la mujer, después del cáncer cervico-uterino y cáncer de la glándula mamaria, y el segundo lugar de causa de muerte (3.4 x 100,000) por cáncer ginecológico luego del cáncer de cérvix (2). El 67-80% se presentan en etapas III y IV (3).

La piedra angular en el tratamiento del cáncer de ovario continúa siendo la citorreducción óptima primaria, seguida de quimioterapia adyuvante a base de platino y taxanos (4). La definición de citorreducción óptima (CO) se ha modificado en las últimas dos décadas, desde una masa residual no mayor de 2 cm. hasta menor de 0.5 cm. (5).

Vergote y cols. demostraron que la cantidad de masa tumoral residual, más que el tamaño, era más importante. Concluyeron que la supervivencia (SV) era significativamente mejor sólo en pacientes con menos de 1 gramo de tumor residual total por lo que sugieren que se defina CO como un tumor residual de 0-1 gramo, que significa un tumor de aproximadamente 1 x 1 cm. (6). La citorreducción sub-óptima (CSO) no ofrece ninguna ventaja en la sobrevida de estos pacientes.

Un gran número de estudios, principalmente retrospectivos han demostrado, sin duda alguna, el beneficio pronóstico que ofrece una CO vs. una CSO (7-17). El último gran meta-análisis fue publicado por Bristow y cols. quienes revisaron un total de 53 estudios que incluían 6,885 pacientes tratados en la era del platino (18). Concluyeron que por cada 10% de aumento de pacientes citorreducidos óptimamente, hay un aumento en la SV media de 5.8-6.9%. Estos beneficios

parecieran muy pequeños, pero los resultados cambian según el lugar donde se esté efectuando el procedimiento quirúrgico. En instituciones con < de 25% de tasas de CO, la SV es de aproximadamente 23 meses. Por el contrario, instituciones con tasas > de 75% de CO, la SV es de 38.6 meses. Esto se traduce en un incremento de 60% en la SV (18). En promedio, se duplica la SV al lograr una CO (SV de 25-46 meses con CO vs. 15-25% con CSO) (18,19). En nuestra institución la SV a 5 años en pacientes citorreducidos óptimamente es de 46% comparado con apenas el 6% con CSO (3).

Desafortunadamente las tasas de CO primaria no son alentadoras: varían entre 25-40% (rango de 17-91%) siendo mayor en centros con experiencia en este tipo de cirugía (20). Bristow en su meta-análisis reportó 41.9% (18). Quiere decir que el abordaje tradicional de laparotomía e intento de citorreducción tumoral **no** beneficia a la mayoría de pacientes con cáncer de ovario avanzado. Por otro lado, no ofrecer el intento de CO puede privar a un número sustancial de pacientes un procedimiento que potencialmente puede duplicar su sobrevida.

En nuestro medio, las tasas de CO varían entre 40-49.6% (3,23). Además es un procedimiento que frecuentemente se acompaña de complicaciones graves: entre 33 y 70% de los casos, dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico (13,20-22).

Debido a las bajas tasas de CO y al pobre pronóstico de las pacientes con citorreducciones sub-óptimas, se ha introducido el uso de quimioterapia (QT) neoadyuvante seguida de un intento de citorreducción óptima "de Intervalo". Múltiples estudios retrospectivos han demostrado que la QT neoadyuvante es una buena alternativa, disminuyendo la cantidad de carga tumoral y aumentando las posibilidades de CO de intervalo en hasta 56-89% de los casos, con morbilidades reportadas de 15-20% y SV muy similares al tratamiento estándar de cirugía seguida de QT adyuvante (14,24-27). En nuestro medio, la mitad de las pacientes que reciben QT neoadyuvante llegan a someterse a una cirugía de intervalo con un éxito de citorreducción óptima del 70.5% (3). Otro estudio reveló hasta 78% de CO (28).

El único estudio prospectivo que compara cirugía con quimioterapia, aunque no en pacientes vírgenes a tratamiento, es el de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer, por sus siglas en inglés) finalizado en 1993. Ellos compararon a pacientes citorreducidos sub-óptimamente que recibieron 3 ciclos de QT luego de la cirugía. Posteriormente fueron aleatorizados a recibir 3 ciclos más de QT (un brazo) o cirugía de intervalo + 3 ciclos de QT (otro brazo). Encontraron mejor PLE (6 meses), mejor SV (5 meses) y 33% menos muertes por la enfermedad para el brazo de cirugía. La SV a 2 años para el brazo de cirugía fue de 56% vs. 46% para los que no recibieron cirugía, y no reportaron aumento en la morbi-mortalidad (29). A partir de los resultados de este estudio y la evidencia retrospectiva ya mencionada, ha nacido el estudio prospectivo que intentará resolver la controversia de QT neoadyuvante vs. citorreducción primaria. El protocolo No. 55971 de la EORTC-GCCG aleatoriza a pacientes en etapas IIIc y IV a cirugía inicial o a quimioterapia neoadyuvante. Habrá que esperar los resultados de este estudio para resolver esta controversia.

En forma retrospectiva se han analizado varios factores que determinan la posibilidad de CO. Entre ellos, se han identificado como factores adversos para reseccabilidad óptima un mayor grado de diferenciación, la presencia de ascitis, un mayor número de metástasis peritoneales (carcinomatosis peritoneal) y para-aórticas, mayor tamaño inicial del tumor y mayor edad (4,6). Desafortunadamente muchos de estos parámetros son hallazgos trans-operatorios o resultado del estudio patológico del espécimen quirúrgico.

Pero, ¿cómo saber qué pacientes se encuentran en ese 25-40% que podrán ser citorreducidos óptimamente? En otras palabras, ¿cómo saber preoperatoriamente, con el armamentario disponible (examen físico, marcadores tumorales, estudios de imagen), qué pacientes no podrán citorreducirse y que podrían beneficiarse de QT neoadyuvante, evitando una cirugía innecesaria con riesgo de morbilidad hasta del 70%, que además retrasaría la aplicación del tratamiento sistémico? Ya se mencionó que la presencia de ascitis, por ejemplo, que puede ser evaluada por

clínica o por imagen, es un factor de riesgo adverso para lograr una CO. Por otro lado, se ha visto que la presencia de derrame pleural maligno, como único sitio de metástasis extraperitoneal, no afecta la reseabilidad óptima (3,4,6).

El CA 125 se encuentra elevado (> 35 U/ml) en 90% de los casos de cáncer de ovario en estadios avanzados. Entonces parece que una mayor carga tumoral conlleva niveles séricos de CA 125 mayores. Varios autores han estudiado el valor de los niveles de CA 125 para predecir la probabilidad de CO en pacientes con cáncer de ovario (30-34). Geisler y cols. evaluaron niveles de CA 125 en 82 pacientes en varios estadios. El valor promedio de CA 125 en pacientes que se pudieron citorreducir a una masa residual no mayor de 2 cm. fue 966 U/ml, mientras que aquellos con tumores residuales mayores de 2 cm. registraron niveles de CA 125 promedio de 3,316 U/ml (30).

Recientemente se han publicado otros 4 estudios retrospectivos (Tabla 1) que evalúan el valor predictivo del CA 125 utilizando un corte de 500 U/ml. Concluyen que el CA 125, por sí solo, no es un predictor confiable de CO y que se necesitan estudios prospectivos (31-34). Únicamente Chi y cols. se atrevieron a proponer que en pacientes con CA 125 > 500 U/ml, una alternativa puede ser laparoscopia inicial para obtener biopsias y evaluar la reseabilidad del tumor. Si se considera que la CO no es posible, entonces se puede administrar quimioterapia neoadyuvante casi en el postoperatorio inmediato (31). Ya existen estudios que demuestran buenos resultados con la evaluación laparoscópica del cáncer de ovario y el uso de quimioterapia neoadyuvante casi inmediatamente después (6,25).

Retrospectivamente, también se han evaluado los hallazgos tomográficos como predictores de CO (Tabla 2). Según las localizaciones anatómicas de actividad tumoral identificadas por la Tomografía Axial Computarizada (TAC), estos autores han diseñado modelos o índices predictores con mejores resultados que los estudios con CA 125 (35-38). Sin embargo, no se han podido confirmar estos resultados prospectivamente.

El Martínez Saíd y cols. revisaron la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) de cáncer de ovario avanzado (3, en prensa). A través de un análisis univariado y estratificado de 15 variables distintas, determinaron que 4 de éstas se relacionaban significativamente a una menor probabilidad de CO. Estas variables son 1) tumor abdominal palpable, 2) saco de Douglas ocupado por tumor a la exploración vaginal y/o rectal, 3) presencia de ascitis, y 4) CA 125 > 1000 U/ml. Se observó que en el grupo de pacientes con cero a una variable, se lograba un residual tumoral < de 2 cm. en 62%; mientras que en el grupo de pacientes con 2 a 4 variables, se logró con éxito la CO en apenas el 32% (3).

JUSTIFICACION

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) ingresan entre 65-75 pacientes anualmente con diagnóstico clínico, radiológico y/o bioquímico (a través de marcadores tumorales) presuntivo de cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado. Generalmente estas pacientes son sometidas a laparotomía exploradora diagnóstica con intento de estadificación y citorreducción primaria. Sin embargo, en menos del 50% de estas mujeres se logra la cirugía citorreductora óptima, y aproximadamente el 45-50% presenta complicaciones secundarias al procedimiento con el consecuente retraso en el inicio de la quimioterapia.

Se ha observado en nuestro Instituto que la quimioterapia de inducción permite una CO de intervalo en hasta el 70% de los casos con morbilidad menor del 15%. Pero no existe ningún método universal que identifique a los pacientes pre-operatoriamente como candidatos a citorreducción primaria o a quimioterapia de inducción. Hasta la fecha no existe ningún estudio prospectivo investigando los diversos factores que pueden influir en la resecabilidad óptima de un tumor ovárico, únicamente estudios retrospectivos.

Por lo anterior, y basados en los resultados de la serie del INCAN, se busca evaluar prospectivamente los factores predictores de CO que se han estudiado previamente, y así

determinar la mejor estrategia de tratamiento en cada paciente, evitando procedimientos innecesarios que conlleven morbilidad significativa, retraso del tratamiento definitivo y deterioro en la calidad de vida.

OBJETIVOS

Validar prospectivamente el índice predictivo de citorreducción óptima reportado en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado, atendidos previamente en el INCAN.

Proponer un algoritmo de manejo para la mujer con cáncer epitelial de ovario avanzado, basado en el Índice Predictivo de Citorreducción Óptima.

HIPOTESIS

Es posible predecir el éxito o fracaso de citorreducción óptima primaria en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado a través de un índice predictivo de factores clínicos y bioquímicos evaluados pre-operatoriamente (tumor abdominal palpable, saco de Douglas ocupado por tumor, presencia de ascitis, y niveles de CA 125 $< o >$ a 1000 U/ml).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, observacional de enero 2001 a agosto 2002. Se incluyeron pacientes con sospecha clínica, radiológica, y/o bioquímica de cáncer epitelial de ovario, que consecutivamente fueron llevadas a laparotomía etapificadora con intento de citorreducción óptima primaria. Todas las pacientes fueron evaluadas pre-operatoriamente por uno de los 3 investigadores (> 90% por el autor principal). A cada paciente se le asignó una puntuación de 0-4 puntos basada en el índice predictivo de citorreducción óptima reportado por Martínez Saíd y cols. (3). Este índice incluye los siguientes parámetros:

Tumor abdominal palpable **1 punto**

Tacto Vaginal/Tacto Rectal (TV/TR) anormal:

tumor palpable en fondo de saco de Douglas, sin necesidad de palpación bimanual, ya sea por implante tumoral o fijación del tumor primario a dicho espacio.

1 punto

Presencia de Ascitis: sospecha clínica de líquido

en la cavidad peritoneal, a tensión o no.

1 punto

Niveles de CA 125 > 1000 U/ml

1 punto

Los niveles séricos de CA 125 se determinaron utilizando el kit de inmunoensayo comercialmente disponible por Abbott Laboratorios (CA-125-EIA monoclonal). Ante la duda si existía la presencia o no de cualquiera de los primeros 3 parámetros, se otorgó el punto. Posteriormente se investigó el éxito o fracaso de citorreducción óptima primaria. Finalmente se verificó el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario a través del reporte histopatológico final del espécimen entregado al servicio de patología post-operatoriamente. Se definió como citorreducción óptima al procedimiento quirúrgico en el que el residual tumoral de mayor diámetro al final de la cirugía fue < 2 cm. Una citorreducción subóptima incluyó tumores residuales mayores de 2 cm., así como también procedimientos en que solamente se efectuó una biopsia.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- pacientes con diagnóstico clínico, radiológico y bioquímico (marcador tumoral) sugestivo de cáncer epitelial de ovario
- pacientes vírgenes a tratamiento

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- pacientes operadas fuera del INCAN con intento de citorreducción
- pacientes que ya recibieron algún tipo de tratamiento sistémico previo
- reporte histopatológico de cáncer de ovario No epitelial

ANALISIS ESTADISTICO

Es un estudio prospectivo observacional. Se aplicaron pruebas de tendencia central. Las diferencias entre proporciones se obtuvieron por medio de pruebas de X^2 y prueba exacta de Fisher. Para obtener la probabilidad de una cirugía citorreductora sub-óptima se aplicaron riesgos relativos con intervalos de confianza del 95%. Finalmente se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada parámetro por separado y del índice predictivo. Se utilizaron las curvas de ROC (Receiver Operating Characteristics) para determinar el corte del nivel de CA 125 más representativo, así como el corte del índice predictivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

El promedio de edad para todas las pacientes fue de 51.9 años (rango de 32-79 años). Se logró con éxito una citorreducción óptima en 32 pacientes (68.1%). En cuanto a la edad, no se observó diferencia significativa entre el grupo de citorreducción óptima (CO) y el grupo de citorreducción subóptima (CSO). La frecuencia de los 4 parámetros evaluados para cada grupo se observa en la Tabla 3. Todos los parámetros, a excepción de tumor abdominal palpable, presentaron diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes con CO vs. aquellas sin CO. El riesgo relativo de no lograr una CO para cada parámetro oscila entre 3 y 7. En cuanto a la cantidad de ascitis, como dato de referencia, el promedio de líquido en pacientes a quienes no se les detectó clínicamente fue de 404 cc. (rango: 0-1,500 cc), mientras que para las pacientes con ascitis clínica fue de 1,983 cc (rango: 800-9,000 cc).

La estirpe histopatológica y el grado de diferenciación de los tumores no demostraron diferencias significativas entre los 2 grupos, a excepción del mayor porcentaje de pacientes no citorreducidos con diagnóstico de carcinoma poco diferenciado (53.3% vs. 15.6%; $p < 0.05$) (Tabla 3).

Para llegar al valor de corte de 1000 U/ml para el CA 125 analizamos el porcentaje de verdaderos positivos (sensibilidad) contra el porcentaje de falsos positivos (1-especificidad) a diferentes cortes del nivel del marcador (Tabla 4). El análisis de ROC demuestra la curva generada por los resultados (Figura 1). El estudio ideal tendría una tasa de verdaderos positivos de 100% y una tasa de falsos positivos de 0%, y se localizaría en la esquina superior izquierda de la gráfica. El punto en la curva más cercano a la esquina superior izquierda de la gráfica corresponde al corte de CA 125 de 1000 U/ml.

Establecido este parámetro, ya se pudo asignar la puntuación total a cada paciente según el índice. De igual manera, para identificar el valor de corte para el índice (en 1,2,3 o 4 parámetros) se efectuó el mismo análisis con curva de ROC (Tabla 5 y Figura 2). Así se llegó al corte de 0-2 vs. 3-4

variables. Esta es una diferencia con el índice de Martínez Saíd y cols., en donde el corte con mejores resultados fue de 0-1 vs. 2-4 puntos (3).

Como se puede observar en la Tabla 3, el promedio de puntos para las pacientes óptimamente citorreducidos fue ligeramente menor de 2, mientras que para aquellas con CSO, ligeramente mayor de 3. Esto apoya aún más nuestro valor de corte para el índice. Casi el 80% de lo pacientes citorreducidos óptimamente tenían 0-2 puntos y 20% con 3-4 puntos. Estos porcentajes se invierten para los pacientes en el grupo de CSO ($p < 0.0001$).

Si se analizan los pacientes con 3-4 puntos, únicamente 7 de 19 (36.8%) alcanzaron una CO. En realidad todos tenían 3 puntos. Ningún paciente con 4 puntos fue citorreducido óptimamente (Tabla 6). Sin embargo, a continuación presentamos datos alarmantes sobre estos 7 pacientes. Tres murieron en el post-operatorio inmediato (24 hrs.) por complicaciones secundarias a hemorragia masiva por arriba de 3,000-4,000 cc.: mortalidad de **42.8%**. Otra paciente curso con complicaciones severas secundarias a hemorragia de 3,500 cc., tiempo prolongado de cirugía, etc. La paciente necesitó cuidados en terapia intensiva por más de 3 semanas. Fue necesario empaquetarla al finalizar la primera cirugía y en 2 ocasiones más. Posteriormente curso con dehiscencia de herida quirúrgica, sepsis abdominal, insuficiencia renal, y neumonía. Egresó 41 días después de la cirugía inicial. Hasta el momento lleva 2 meses de haber egresado, sin poder recibir aún QT adyuvante. Si se agrega la morbilidad de esta paciente (14.3%), se obtiene una morbimortalidad relacionada al procedimiento quirúrgico de **57.1%** para estos pacientes con 3-4 puntos

La cirugía citorredutora es un procedimiento electivo en el cual no debe haber complicaciones mayores a lo aceptable (10%), ni mucho menos muertes por la misma. Si se reanalizan los resultados del índice como predictor de citorreducción óptima más supervivencia del acto quirúrgico sin complicaciones, solamente 3 de 19 pacientes (**15.8%**) lograron una CO sin mortalidad ni morbilidad severa asociada. Ningún paciente con 0-2 puntos citorreducido óptimamente murió, ni presentó complicaciones graves. El porcentaje global de complicaciones menores (infección de

herida operatoria, trombosis venosa profunda, fiebre post-operatoria, ileo intestinal, etc.) fue de 13.2%.

Analizando cada una de las 4 variables por separado, ninguna actúa como predictor confiable de citorreducción sub-óptima (Tabla 7). Algunos tienen mayor sensibilidad, pero poca especificidad (tumor abdominal palpable, TV/TR anormal), mientras que otros son más específicos pero poco sensibles (ascitis y CA 125 > 1000 U/ml). Ninguno ofrece un valor predictivo positivo (VPP) aceptable, lo que quiere decir que un número importante de pacientes catalogadas como no citorreducibles, sí logran citorreducirse. Por ejemplo, el VPP del CA 125 es de 60%. Quiere decir que un número sustancial de pacientes catalogados como no citorreducibles, de hecho sí pudieron citorreducirse (40%). Cuando se integran las 4 variables en el índice, obtenemos valores globalmente mejores, sin embargo nuestro VPP aún no deja de decepcionar (Tabla 8). Tomando en cuenta la morbi-mortalidad antes descrita, se obtiene que el índice es altamente sensible y específico para predecir **citoreducción óptima con vida y sin complicaciones**. Más importante aún los VPP y VPN se acercan a 85% y 90% respectivamente.

Al evaluar a los pacientes por etapas se observan los resultados de la Tabla 9. Todas las pacientes en etapas I y II fueron citorreducidas óptimamente. Menos del 10% tuvieron 3-4 puntos. Por otro lado, solamente el 40% en Etapas III y IV lograron una CO; y sin morbi-mortalidad, solamente 24% ($p < 0.0001$). El índice predictivo para pacientes en etapas III y IV es igual de alentador (Tabla 8). El valor predictivo negativo (VPN) disminuye por las 3 pacientes con 0-2 puntos que se consideraron inicialmente citorreducibles, pero que no se logró una CO. Curiosamente ninguna de las 3 pacientes presentó ascitis, y los niveles de CA 125 fueron reportados en 35, 250, y 270 U/ml respectivamente.

DISCUSION

No hay duda del beneficio de la cirugía primaria en el paciente con cáncer epitelial de ovario avanzado, siempre y cuando se logre una citorreducción óptima (CO)(4). Desafortunadamente, es un reto que no es alcanzado en la mayoría de pacientes. El promedio en la literatura mundial oscila entre 25-40% (20). En instituciones especializadas en el manejo de estas pacientes, estas cifras aumentan hasta 60-75% (20). Dos estudios previos en nuestra institución reportaron la tasa de éxito de CO en 40% y 49.6% respectivamente (3,23). En este análisis prospectivo, se logró una CO en 68.1%. Sin embargo, para etapas III y IV, únicamente se logró en 40% de los casos. Pero más importante aún, en estas pacientes citorreducidas, la morbi-mortalidad es muy alta (40%), aunque entre los rangos reportados en la literatura. Finalmente, solo 6 de 25 pacientes en etapas III y IV se beneficiaron de una cirugía citorreductora primaria (24%). De tal manera que estamos sometiendo a 3 de cada 4 pacientes en estas etapas a una cirugía innecesaria, altamente mórbida, e incluso letal.

Existe en la literatura suficiente evidencia que la quimioterapia neoadyuvante seguida de citorreducción de intervalo es una alternativa con muchas ventajas para las pacientes con cáncer de ovario localmente avanzado, disminuyendo el volumen tumoral, mejorando las tasas de citorreducción óptima con menos pérdida sanguínea, tiempo operatorio, estancia hospitalaria y número de reingresos (24-27). La morbilidad disminuye hasta un 15-20%.

Se ha observado además que estas pacientes toleran mejor la quimioterapia, con menor número de reducciones de dosis y número de deserción de tratamiento, que aquellas que reciben la QT en forma adyuvante. La SV y período libre de enfermedad (PLE) son similares en la mayoría de estudios que los han comparado.

En el INCAN, de las pacientes sometidas a QT neoadyuvante, únicamente la mitad (51.5%) llegan a someterse a una cirugía de intervalo. Pero la tasa de citorreducción óptima supera el 70%. A

pesar de estos resultados, la SV a 5 años de las pacientes que reciben QT y luego CO es menor (20%) que las que se pueden citoreducir inicialmente y luego reciben QT adyuvante (42%).

Por lo que no se discute que la citorreducción primaria sea el primer paso más apropiado en el manejo de la mujer con sospecha de cáncer de ovario avanzado, ya que establece el diagnóstico y reduce la carga tumoral a un grado que aparentemente hace más efectiva la quimioterapia adyuvante. Sin embargo, si uno es capaz de identificar aquellas pacientes poco probables de citoreducir exitosamente en la cirugía inicial, su tratamiento será, casi invariablemente, paliativo. Es para este grupo de mujeres, que la QT neoadyuvante, ofrece una alternativa eficaz de paliación, sin necesidad de someter a la paciente a la morbilidad de cirugía extensa pero inefectiva, o igual de importante, a una disminución en su calidad de vida.

La paciente mexicana con cáncer de ovario se presenta casi una década más tempranamente que en otros lugares del mundo. Tanto el estudio de la experiencia del INCAN, como el presente lo reflejan (edad promedio de 50-51 años). Los tumores poco diferenciados fueron los más frecuentes (27.7%) y los más asociados a SCO. Si esto significa un comportamiento biológico más agresivo en la población mexicana es difícil establecer. Sin embargo, el hecho que nuestras tasas de citorreducción óptima sean de un 20-25% menos que en los otros estudios, puede reflejar un tumor más agresivo, aunque se sabe que el éxito de citorreducción óptima también depende mucho de la experiencia del cirujano y de su institución en el manejo de estas pacientes. El Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de México DF., es una institución de referencia y de tercer nivel donde ingresan entre 90 y 110 mujeres anualmente con cáncer epitelial de ovario. Aproximadamente, un 65-70% se presentan en etapas III y IV. Aproximadamente 50% acuden vírgenes a tratamiento. El departamento de ginecología oncológica cuenta con cinco cirujanos y ginecólogos oncólogos adscritos con amplia experiencia (entre 7 y 18 años), lo que representa 62 años/cirujano y aproximadamente 120 procedimientos por cada uno. Se registran aproximadamente entre 100 y 120 procedimientos quirúrgicos por tumores ováricos al año, ya sea por tumores benignos, malignos, en etapas tempranas o avanzadas, cirugías primarias, de intervalo

o secundarias. Aún con esta experiencia, el porcentaje de éxito de CO es de aproximadamente 40% en etapas avanzadas.

No todas las pacientes de este estudio contaron con una TAC preoperatoria. Muchas llegaron a nuestra institución con un ultrasonido que se considero suficiente para apoyar la conducta de llevar a las pacientes a cirugía. Por esta razón no se puede hacer comparaciones con los estudios que evaluaron los hallazgos tomográficos como predictores de CO. Pero si se pudo evaluar con la literatura que analizó el CA 125 (Tabla 10). La diferencia en la mediana de los niveles de CA 125 para los pacientes con CO vs. CSO es estadísticamente significativa, y bastante comparable con los demás estudios. Los dos estudios que reportaron esta diferencia, así como el de Geisler y cols. demostraron, al igual que nosotros, que en los pacientes con CSO la mediana de CA 125 fue mayor de 1000 U/ml (Tabla 10) (30,32-33).

El CA 125 por sí solo no fue un factor predictor de CO confiable como tampoco lo fue en los estudios extranjeros en general. Para nosotros, el corte más adecuado fue de 1000 U/ml. Para los otros fue de 500 U/ml. Sin embargo el método estadístico para obtener el corte fue el mismo. Los porcentajes de CO por arriba y debajo del corte se comparan favorablemente (Tabla 1). Por arriba del corte, la tasa de CO oscila entre 22-29%, mientras que por debajo del corte aumentan a 73-77%. Únicamente Cooper y cols. reportan tasas de CO mayores a éstas. Los porcentajes de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), y valor predictivo negativo (VPN) también son muy similares. Nuestros datos reflejan sensibilidad un poco menor, pero especificidad un poco mayor que los demás, con VPP y VPN casi iguales.

Aunque los resultados no son del todo malos, concluimos que por sí solo, el CA 125 no debería dictar la conducta de enviar a cirugía o a QT neoadyuvante a la paciente con cáncer de ovario. El valor más alto de todos los pacientes de este estudio fue de 21,932 U/ml y esta paciente fue citorreducida óptimamente y sin complicaciones. Sumó 2 puntos por tumor abdominal palpable, pero no tenía ascitis, ni tumor en fondo de saco de Douglas.

Los 4 estudios extranjeros definieron una CO como un residual ≤ 1 cm. En nuestra Institución aún se considera una CO con un residual ≤ 2 cm. Convenientemente, 3 estudios también reportaron la tasa de CO con residuales ≤ 2 cm. Para las etapas III y IV nuestra tasa de CO se encuentra un 20-25% menor que lo reportado en estos estudios, aunque aún dentro de la media de la literatura mundial. El único estudio que evaluó sus resultados para todas las etapas fue el de Cooper y cols. quienes reportaron una tasa de CO en 66%, casi igual a la nuestra de 68.1% (Tabla 10) (31-34). Desafortunadamente ninguno de los trabajos extranjeros reportó la morbi-mortalidad de sus procedimientos.

Nosotros hemos demostrado que agregando signos clínicos muy sencillos que se pueden evaluar en la primera consulta del paciente, se pueden mejorar significativamente las posibilidades de predecir el éxito o fracaso de CO. Para pacientes con un índice de 0-2 puntos, donde el 71.4% se van a encontrar en etapas I y II, casi un 90% puede citorreducirse exitosamente. Con 3-4 puntos, el 89.5% se encontrarán en etapas III y IV, por lo que obviamente el éxito de CO disminuye a 36.8% ($p < 0.0001$). Los porcentajes estadísticos son globalmente mejores con casi 80% de sensibilidad y especificidad y un VPN de casi 90%. Sin embargo el VPP es de 63.2%, que significa que 1 de 3 pacientes catalogada como no citorreducible, si obtuvo una CO (Tabla 8).

Pero es imposible evaluar la eficacia de un procedimiento, sin evaluar sus secuelas. La morbi-mortalidad que observamos en las pacientes con enfermedad avanzada es verdaderamente alarmante. Analizando todas las etapas, la morbi-mortalidad en pacientes citorreducidas es del 12.5%, considerando únicamente las complicaciones severas. Nuestra tasa de CO sin muertes ni complicaciones graves entonces disminuye a 59.6%. Para etapas III y IV únicamente, la morbi-mortalidad aumenta hasta 40%, para una tasa de CO sin muertes ni complicaciones severas de 24%.

El índice predictivo hubiera enviado a estas pacientes a quimioterapia neoadyuvante con mucha mejor probabilidad de una CO de intervalo con menor morbilidad. Aplicando el índice, se hubiera privado a 3 pacientes del beneficio de la CO que si se obtuvo en ellas sin complicaciones. Pero esto es nada mas un **5.9%** de las pacientes en etapas III y IV; que de igual manera, probablemente evolucionarían de manera satisfactoria a la QT neoadyuvante con iguales o mejores posibilidades de CO de intervalo con menor morbilidad. Simplemente por este mínimo beneficio, no vale la pena seguir enviando a estos pacientes a cirugía.

Al analizar el índice como predictor de CO sin muerte ni complicaciones severas, todos los parámetros estadísticos (sensibilidad, especificidad, VPP, y VPN) aumentan a casi 85%, 90%, 85%, y 90% respectivamente: resultados muy superiores a cualquier estudio con CA 125 como predictor de CO (Tabla 1), y muy comparables con los estudios retrospectivos que utilizaron los hallazgos de TAC como predictores de CO (Tabla 2); incluso al analizar únicamente las etapas III y IV (Tabla 8). ¿Será necesaria entonces la TAC? La respuesta es: No en todas las pacientes. Aquellas pacientes con 0-2 puntos en el índice predictivo con hasta un 89.3% de chance de éxito de CO, pueden ir directo a quirófano sin más estudios. Las pacientes con 3-4 puntos que serán enviadas a QT neoadyuvante, si necesitarán una TAC de base para poder evaluar la respuesta a la QT y decidir el intento de citorreducción de intervalo. En estas pacientes el diagnóstico se deberá buscar a través de una paracentesis, toracentesis, biopsia guiada por estudios de imágenes, biopsia del fondo de saco de Douglas, o en último caso a través de una laparoscopia o mini-laparotomía.

Es de enfatizar que este estudio incluyó sólo aquellas pacientes con cáncer de ovario en condiciones aceptables de ser llevadas a un procedimiento quirúrgico. La razón es que era la única forma objetiva de verificar el éxito o fracaso de la CO y la validez del índice predictivo. No se incluyeron aquellas pacientes en malas condiciones que probablemente se presentaron con enfermedad muy avanzada y que se enviaron a QT neoadyuvante de inicio, haciendo el diagnóstico a través de paracentesis, toracentesis, o biopsias dirigidas por estudios por imagen. Muy probablemente, un gran número de estas pacientes presentaron más de 3 puntos en el índice

predictivo, más sin embargo no fueron llevadas a quirófano anticipando un fracaso casi seguro en el intento de obtener una CO. Estas pacientes hipotéticamente mejorarían nuestros resultados del índice predictivo aún más.

Este estudio se sigue llevando a cabo. Sabemos que son pocos los pacientes que analizamos hasta ahora. Sin embargo los resultados son claros. Con apenas un 15.8% de beneficio global en pacientes con cáncer de ovario que se presentan inicialmente con 3-4 puntos, y menos del 6% en etapas III y IV, incluso dudamos que éticamente podamos seguir enviando a estas pacientes a cirugía.

Uno de los sesgos de este estudio es que los procedimientos quirúrgicos fueron efectuados por varios cirujanos, con diferente experiencia. Sin embargo buscamos reflejar los resultados de una institución, y no sólo los de un cirujano. También caemos en el sesgo de apreciación. La apreciación si se dejó un residual < 2 cm. o no puede variar entre cirujano y cirujano. La evaluación inicial de los parámetros también es muy subjetiva y puede variar entre examinador y examinador (i.e. ascitis o no, fondo de saco de Douglas ocupado o no, etc.); aunque más del 90% de las pacientes fueron evaluadas por el primer autor. Sin embargo, ante la duda, se otorgaba el punto, lo que no puede ayudar a mejorar los resultados, sino por el contrario, los perjudica. Por ejemplo, si una paciente sumó 2 puntos y existió duda si tenía ascitis o no, se le otorgó los 3 puntos. Si en la cirugía se logró una CO, esto sería un falso positivo y afectaría nuestra especificidad.

CONCLUSIONES

La citorreducción óptima (CO) primaria seguida de quimioterapia adyuvante sigue siendo el tratamiento estándar para el cáncer de ovario epitelial en cualquier etapa clínica. Sin embargo, en etapas avanzadas las posibilidades de CO primaria son menos del 50%. Es posible identificar a las pacientes poco probables de ser citorreducidas a través de un índice predictivo sencillo de aplicar basado en hallazgos clínicos y en el valor de CA 125. Aquellas pacientes que sumen 0 a 2 puntos en el índice deberán ir a cirugía con intento de CO sin más estudios. Casi un 90% de estas pacientes lograrán una CO y luego recibirán quimioterapia adyuvante.

Aquellas que sumen 3 o más puntos, tienen apenas un 15.8% de posibilidades de ser citorreducidas óptimamente sobreviviendo sin complicaciones al procedimiento. Estas pacientes se beneficiarán de quimioterapia neoadyuvante, con respuestas de hasta 80%. Para obtener diagnóstico citohistopatológico, bastará con efectuar un estudio citológico del líquido de ascitis o líquido pleural, a través de punciones percutáneas. Estos pacientes necesitarán una TAC de base para evaluar la respuesta a la QT posteriormente. Así mismo, si aún no se tiene diagnóstico, se podrá efectuar biopsias guiadas durante la misma TAC o con ultrasonido. También se podrá intentar biopsias a través del fondo de saco en caso de tumor palpable en esta localización. Si con estas medidas no se consigue un diagnóstico se podrá recurrir a la laparoscopia o mini-laparotomía. Estas pacientes recibirán 3 ciclos de QT neoadyuvante, se evaluará la respuesta a la misma y se considerará la posibilidad de citorreducción óptima de intervalo, seguida de 3 ciclos más de QT (Figura 3).

Finalmente el siguiente algoritmo de manejo es el que proponemos para la mujer con cáncer de ovario epitelial en base al índice predictivo de citorreducción óptima que hemos descrito.

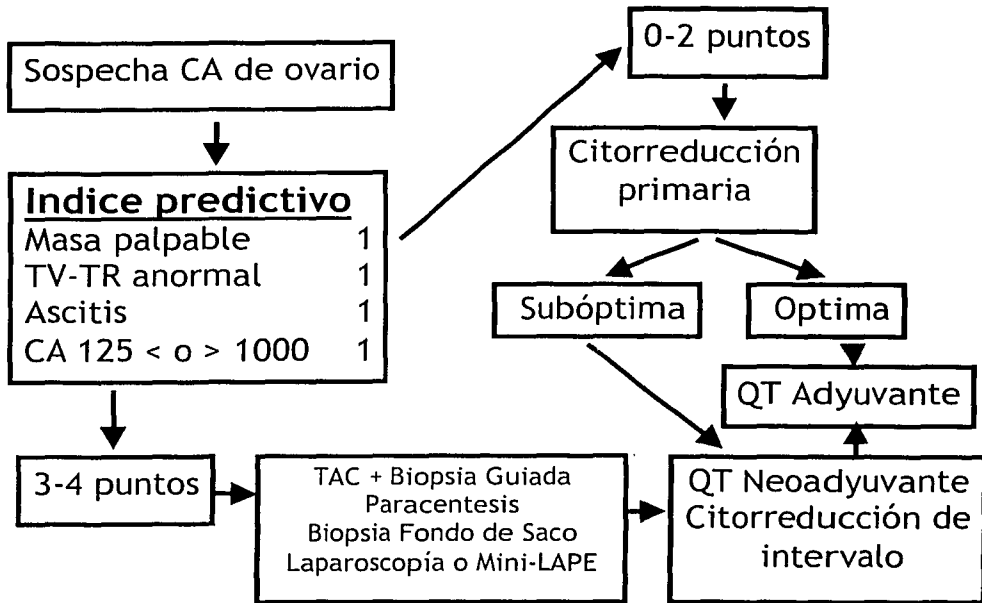


Figura 3. Algoritmo de Manejo del Paciente con Sospecha de Cáncer de Ovario Epitelial

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1) Greenlee RT et al. *Cancer Statistics*. CA Cancer J Clin 2001;51:15-36
- 2) Registro Histopatológico de las Neoplasias en México. Secretaría de Salud. 1999
- 3) Martínez Said H et al. Abstracts of 11th International Anticancer Treatment. Paris 2000.
- 4) Marsden DE et al. *Current Management of Epithelial Ovarian Cancer: A Review*. Semin Surg Oncol 2000;19:11-19
- 5) Vergote I et al. *Interval Debulking Surgery: An Alternative for Primary Surgical Debulking?*. Semin Surg Oncol 2000;19:49-53
- 6) Vergote I et al. *Neoadjuvant Chemotherapy versus Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer*. Semin Oncol 2000;27(3)(Suppl 7):31-36
- 7) Griffiths CT. *Surgical Resection of Tumor Bulk in the Primary Treatment of Ovarian Carcinoma*. Natl Cancer Inst Monogr 1975;42:101-104
- 8) Bertelsen K. *Tumor Reduction Surgery and Long-Term Survival in Advanced Ovarian Cancer: A DACOVA Study*. Gynecol Oncol 1990;38:203-209
- 9) Hoskins WJ et al. *The Influence of Cytoreductive Surgery on Recurrence-free Interval and Survival in Small Volume Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecology Oncology Group Study*. Gynecol Oncol 1992;47:159-166
- 10) Hoskins WJ et al. *The Effect of Diameter of Largest Residual Disease on Survival After Primary Cytoreductive Surgery in Patients with Suboptimal Residual Epithelial Ovarian Carcinoma*. Am J Obstet Gynecol 1994;170:974-979
- 11) Goodman HM et al. *The Role of Cytoreductive Surgery in the Management of Stage Epithelial Ovarian Carcinoma*. Gynecol Oncol 1992;46:367-371
- 12) Hunter WR et al. *Meta-analysis of Surgery in Advanced Ovarian Carcinoma: Is Maximum Cytoreductive Surgery an Independent Determinant of Prognosis?* Am J Obstet Gynaecol 1992;166:504-511
- 13) Liu PC et al. *Effect of Surgical Debulking on Survival in Stage IV Ovarian Cancer*. Gynecol Oncol 1997;64:4-8
- 14) Schwartz PE et al. *Cytoreductive Surgery for the Management of Stage IV Ovarian Cancer*. Gynecol Oncol 1997;64:1-3
- 15) Allen DG et al. *A Meta-analysis of Residual Disease and Survival in Stage III and IV Carcinoma of the Ovary*. Eur J Gynecol Oncol 1995;16:349-355
- 16) Vanesmaa P. *Epithelial Ovarian Cancer: Impact of Surgery and Chemotherapy on Survival during 1977-1990*. Obstet Gynecol 1994;84:8-11
- 17) Eisenkop SM et al. *Complete Cytoreductive Surgery is Feasible and Maximizes Survival in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Prospective Study*. Gynecol Oncol 1998;69:103-8
- 18) Bristow RE et al. *Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer During the Platinum Era: A Meta-analysis*. J Clin Oncol 2002;20:1248-1259
- 19) Boente MP et al. *The Role of Surgery in the Management of Ovarian Cancer: Primary and Interval Cytoreductive Surgery*. Semin Oncol 1998;25:326-334
- 20) Covens AL. *A Critique of Surgical Cytoreduction in Advanced Ovarian Cancer*. Gynecol Oncol 2000;78:269-274
- 21) Guidozi F, Ball JHS. *Extensive Primary Cytoreductive Surgery for Advanced Epithelial Ovarian Cancer*. Gynecol Oncol 1994;53:326-330
- 22) Vanesmaa P et al. *Morbidity and Mortality Associated with Primary and Repeat Operations for Ovarian Cancer*. Obstet Gynecol 1992;80:168-172
- 23) Montoya M et al. *Utility of Relaparotomy in Patient with Ovarian Cancer Previously Operated on*. Abstracts of 11th International Anticancer Treatment. Paris 2000.
- 24) Schwartz PE et al. *Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer*. Gynecol Oncol 1994;53:33-37
- 25) Surwit EA et al. *Survival and Morbidity of Neoadjuvant Chemotherapy compared to Primary Cytoreductive Surgery in Advanced Ovarian Cancer*. Gynecol Oncol 1998;68:122-123

- 26) Schwartz PE et al. *Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer: Long-Term Survival*. Gynecol Oncol 1990;72:93-99
- 27) Onnis A et al. *Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer*. Eur J Gynecol Oncol 1996;17:393-396
- 28) Barajas LX et al. *Induction Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer*. Abstracts of 11th International Anticancer Treatment. Paris 2000.
- 29) Van den Burg MEL et al. *The Effect of Debulking Surgery after Induction Chemotherapy on the Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Cancer*. N Eng J Med 1995;332:629-634
- 30) Geisler et al. *Relationship of Preoperative Serum Ca 125 to Survival in Epithelial Ovarian Carcinoma*. J Reprod Med 1996;41:140-142
- 31) Chi DS et al. *The Ability of Preoperative Serum Ca-125 to Predict Optimal Primary Tumor Cytoreduction in Stage III Epithelial Ovarian Carcinoma*. Gynecol Oncol 2000;77:227-231
- 32) Gerner O et al. *Preoperative CA 125 Level as a Predictor of Non-optimal Cytoreduction of Advanced Epithelial Ovarian Cancer*. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:583-7
- 33) Cooper BC et al. *Preoperative CA 125 Levels: An Independent Prognostic Factor for Epithelial Ovarian Cancer*. Obstet Gynecol 2002;100:59-64
- 34) Saygılı U et al. *Can Serum CA 125 Levels Predict the Optimal Primary Cytoreduction in Patients with Advanced Ovarian Carcinoma?* Gynecol Oncol 2002;86:57-61
- 35) Nelson BE et al. *Preoperative Abdominopelvic Computed Tomographic Prediction of Optimal Cytoreduction in Epithelial Ovarian Carcinoma*. J Clin Oncol 1993;11:166-172
- 36) Meyer JI et al. *Ovarian Carcinoma: Value of CT in Predicting Success of Debulking Surgery*. Am J Roentrol 1995;165:875-878
- 37) Bristow RE et al. *A Model for Predicting Surgical Outcome in Patients with Advanced Ovarian Carcinoma Using Computed Tomography*. Cancer 2000;89:1532-1540
- 38) Taieb S et al. *Predictive Value of Preoperative Abdominopelvic CT for Optimal Cytoreduction Surgery in Ovarian Carcinoma*. Bull Cancer 2000;87:265-72

ANEXOS

Tabla 1. CA 125 como predictor de Citorreducción Óptima

	Chi y cols. Memorial, NY 2002	Gemer y cols. Israel 2001	Saygili y cols. Turquia 2002	Cooper y cols. Iowa 2002
Definición de Citorreducción	≤ 1 CM	≤ 1 CM	≤ 1 CM	≤ 1 CM
Corte Ca 125	500	500	500	500
Citorreducción				
- > a corte	22%	29%	27%	52%
- < a corte	73%	77%	77%	88%
Sensibilidad	78%	62%	73%	59%
Especificidad	73%	83%	77%	75%
VPP	78%	71%	75%	82%
VPN	73%	77%	75%	48%
Falsos Positivos	27%	17%	23%	25%
Falsos Negativos	27%	23%	25%	52%

VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo

Tabla 2. TAC como predictor de Citorreducción Óptima

	Nelson y cols. Yale 1993	Meyer y cols. Cleveland 1995	Bristow y cols. J. Hopkins 2000	Taleb y cols. Francia 2000
Definición de Citorreducción	≤ 2 CM	≤ 2 CM	≤ 1 CM	≤ 1 CM
Sensibilidad	92.30%	58%	100%	91%
Especificidad	79.30%	100%	85%	95%
VPP	66.70%	100%	87.50%	95%
VPN	96%	76%	100%	91%
Falsos Positivos	20.70%	0%	15%	5%
Falsos Negativos	4%	14%	0%	9%

VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo

Tabla 3. Citorreducción Óptima vs. Citorreducción Subóptima

	TOTAL n (%)	CIT. OPTIMA n (%)	CIT. SUBOPTIMA n (%)	p	RR (IC)
No. Pacientes	47	32	15		
Edad					
- Rango	32-79	32-76	36-79		
- Media	51.9	52.5	50.7		
- Mediana	48	47	49		
Tumor Palpable	42 (89.4)	27 (84.4)	15 (100)	p=0.11	3.4 (0.3-82.5)
TV/TR anormal	35 (74.5)	21 (65.6)	14 (93.3)	p<0.04	7.3 (0.8-169.1)
Ascitis	17 (36.2)	8 (25)	9 (60)	p<0.005	4.5 (1.03-20.7)
CA 125					
- Rango	5.3 - 21,932	5.3 - 21,932	36 - 13,647		
- Media	1996.3	1832.1	2,346.5		
- Mediana	370	222.5	1347		
- > 1000 U/ml	15 (31.9)	6 (18.8)	9 (60)	p<0.007	6.5 (1.4-32.6)
Puntos promedio	2.32	1.94	3.13		
Puntos					
0 -- 2	28 (59.6)	25 (78.1)	3 (20)		
3 -- 4	19 (40.4)	7 (21.9)	12 (80)	p<0.0001	14.3 (2.6-89.8)
RHP					
- Seroso papilar	13 (27.7)	9 (28.1)	4 (26.7)		
- Endometroide	7 (14.9)	7 (21.9)			
- Mucinoso	5 (10.6)	5 (15.6)			
- Células Claras	5 (10.6)	3 (9.4)	2 (13.3)		
- Poco Diferenciado	13 (27.7)	5 (15.6)	8 (53.3)	p<0.05	
- Otros	4 (8.5)	3 (9.4)	1 (6.7)		
Grado Diferenciación					
- Grado 1 - 2	21 (44.7)	14 (43.8)	7 (46.7)		
- Grado 3	26 (55.3)	18 (56.2)	8 (53.3)	p=0.85	

TV/TR: Tacto Vaginal/Tacto Rectal
RHP: Reporte Histopatológico
RR: Riesgo Relativo
IC: Intervalo de Confianza

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4. Predicción de citorreducción sub-óptima a diferentes cortes del nivel de CA 125

Corte en Nivel de Ca 125 (U/ml)	Verdaderos Positivos (Sensibilidad) (%)	Falsos Positivos (1-Especificidad)(%)
500	73.3	34.4
750	66.7	25
1000	60	18.7
1250	53.3	18.7
1500	46.6	15.6
2000	26.7	12.5

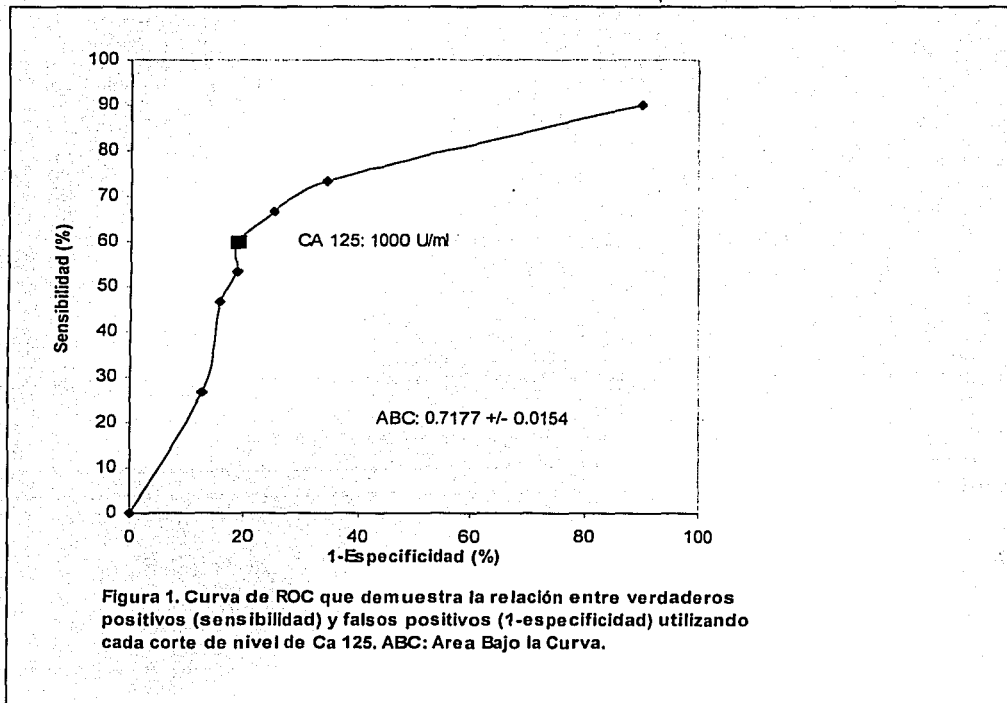


Figura 1. Curva de ROC que demuestra la relación entre verdaderos positivos (sensibilidad) y falsos positivos (1-especificidad) utilizando cada corte de nivel de Ca 125. ABC: Area Bajo la Curva.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 5. Predicción de citorreducción sub-óptima a diferentes cortes en el Índice Predictivo

Índice Predictivo	Verdaderos Positivos (Sensibilidad) (%)	Falsos Positivos (1-Especificidad)(%)
0 vs. 1-4	100	93.7
0-1 vs. 2-4	100	78.1
0-2 vs. 3-4	80	21.9
0-3 vs. 4	33	0

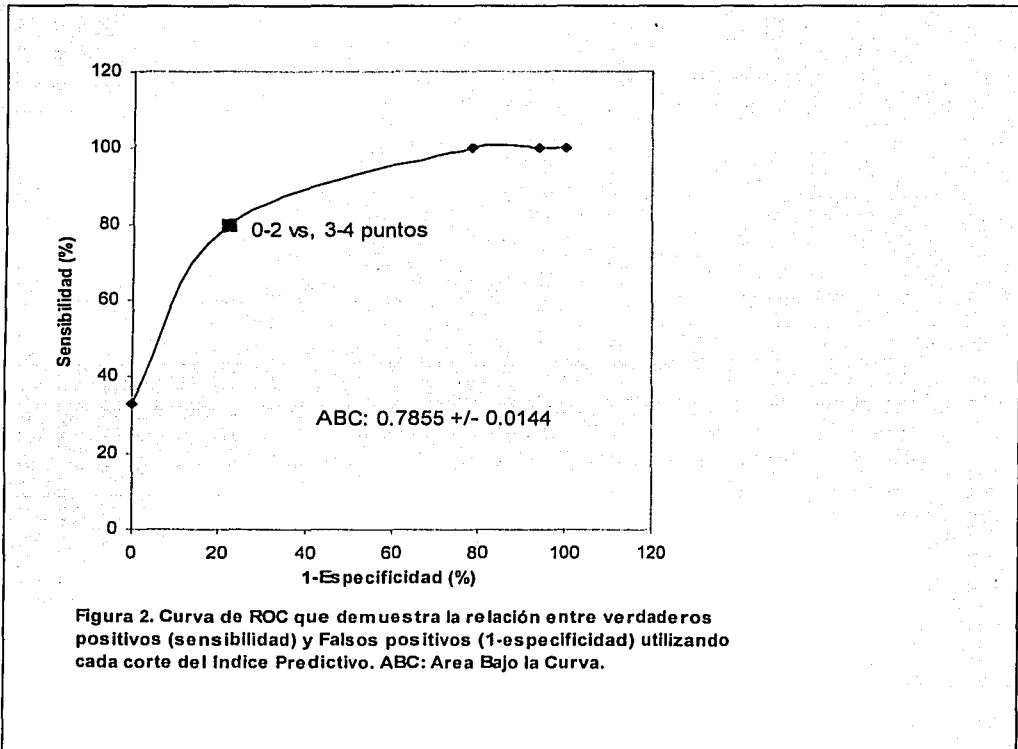


Figura 2. Curva de ROC que demuestra la relación entre verdaderos positivos (sensibilidad) y Falsos positivos (1-especificidad) utilizando cada corte del Índice Predictivo. ABC: Area Bajo la Curva.

Tabla 6. Citorreducción Óptima por puntos

PUNTOS	OPTIMA	SUB-OPTIMA	TOTAL
0	2 (100%)	----	2
1	5 (100%)	----	5
2	18 (85.7%)	3 (14.3%)	21
3	7 (50%)*	7 (50%)	14
4	----	5 (100%)	5

* Morbi-mortalidad de 57.1%

Tabla 7. Variables individuales como predictores de Citorreducción Óptima

	Tumor Abdominal	TV/TR Anormal	Ascitis	Ca 125 > 1000 U/ml
Citorreducción				
- Presente	64.30%	60%	35.70%	40%
- Ausente	100%	91.70%	81.80%	81.30%
Sensibilidad	100%	93.30%	60%	60%
Específicamente	15.60%	34.40%	84.40%	81.30%
VPP	35.70%	40%	64.30%	60%
VPN	100%	91.70%	81.80%	81.30%
Falsos Positivos	85.40%	75.60%	15.60%	20.70%
Falsos Negativos	0%	8.30%	18.20%	20.70%

VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 8. Índice Predictivo de Citorreducción Óptima

	Global	Sin MM	Etapas III y IV
Citorreducción			
- 3-4 puntos	36.80%	15.80%	5.90%
- 0-2 puntos	89.30%	89.30%	62.50%
Sensibilidad	80%	84.20%	84.20%
Especificidad	78.10%	89.30%	83.30%
VPP	63.20%	84.20%	94.10%
VPN	89.30%	89.30%	62.50%
Falsos Positivos	21.90%	10.70%	16.70%
Falsos Negativos	10.70%	10.70%	37.50%

VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo
MM: Morbi-Mortalidad

Tabla 9. Índice Predictivo según Etapificación

	I y II	III y IV
No. Pacientes	22	25
0-2 puntos	20 (90.9%)	8 (32%)
3-4 puntos	2 (9.1%)	17 (68%)
Cit. Óptima	22 (100%)	10 (40%)
Cit. Óptima sin MM	22 (100%)	6 (24%)

MM: Morbi-Mortalidad

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 10. Comparación con estudios que evaluaron Ca 125 como predictor de CO

	Chi y cols Memorial, NY 2000	Gemer y cols Ierzol 2001	Saygili y cols Turquia 2002	Cooper y cols Iowa 2002	M. Said y cols INCAN 2000	Gharzouzi y cols INCAN 2002
ESTUDIO	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	PROSPECTIVO
No. PACIENTES	100	40	92	142	235	47
ESTADIOS	III	III	IIIC	I - IV	III - IV	I - IV
EDAD (MEDIA)	60	65	55	NR	50.4	61.9
CA 125						
RANGO	5.6 - 26,200	2.7 - 3,291	25 - 6393	7 - 52,930	NR	5.3 - 21,832
MEDIA	NR	NR	NR	2,214	1238.3	1196.3
MEDIANA	819	341	494	584	NR	370
MEDIANA CA 125						
CIT. OPTIMA	NR	358	NR	399	763.6*	222.5
CIT. SUBOPTIMA	NR	1327	NR	1067	1998.7*	1347
CIT. OPTIMA						
DEFINICION	≤ 1 CM ≤ 2 CM	≤ 1 CM ≤ 2 CM	≤ 1 CM ≤ 2 CM	≤ 1 CM	≤ 2 CM	≤ 2 CM
% ÉXITO GLOBAL	45% 60%	60% 75%	52% 66%	66%	49.60%	68.6% (59.6%)**
ESTADIOS I y II	NE NE	NE NE	NE NE	98.70%	NE	100%
ESTADIOS III y IV	45% 60%	60% 75%	52% 66%	58%	49.60%	40% (24%)**

NR: No Reportado

NE: No Evaluado

* Media

** (sin morbi-mortalidad)