



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**“DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO  
CLÍNICO-RADIOLÓGICO DE CITORREDUCCIÓN ÓPTIMA EN  
CIRUGÍA DE INTERVALO PARA PACIENTES CON CÁNCER DE  
OVARIO EPITELIAL AVANZADO”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**DR. OSCAR JAVIER IBARRA LÓPEZ**

**DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN**  
**Director de Investigación clínica - INCan**  
**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. SALIM ABRAHAM BARQUET MUÑOZ**  
**Adscrito al departamento de Ginecología Oncológica**  
**ASESOR DE TESIS**



**Ciudad Universitaria, CDMX – 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **Dedicatoria**

*A Dios por su amor y bondad que no tiene fin, por darme vida, salud y familia.*

*A mis padres Oscar y Ruth, ya que son mi pilar fundamental y apoyo en mi formación académica, quienes me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, principios, perseverancia y mi empeño, todo ello de una manera desinteresada y llena de amor.*

*Con todo mi amor y cariño a mi esposa Nidia y a mis hijas Montserrat y Valentina quienes son mi motivación, mi fuerza y mi ilusión, sus sacrificios y esfuerzos van de la mano con los míos y hacen posible cumplir este proyecto.*

*A mis hermanos Eliethe, Sara, Gustavo y con mucho cariño a mis suegros César y Leda que han sido apoyo y ejemplo de lucha para alcanzar mis metas.*

*A todas las personas que hicieron posible este trabajo.*

# CONTENIDO

1. RESUMEN .....	5
2. MARCO TEÓRICO .....	6
2.1. ANTECEDENTES:.....	6
2.2. EPIDEMIOLOGÍA: .....	9
2.3. ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS DEL CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL. ....	10
2.4. GENÉTICA DEL CÁNCER DE OVARIO .....	12
2.5. FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES: .....	13
2.6. TAMIZAJE: .....	15
2.7. PRESENTACIÓN CLÍNICA:.....	16
2.8. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN:.....	17
2.9. TRATAMIENTO DEL CANCER DE OVARIO EPITELIAL EN ETAPA AVANZADAS: ...	20
2.10. PREDICTORES DE CITORREDUCCIÓN .....	22
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	29
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	29
5. JUSTIFICACIÓN .....	30
6. OBJETIVOS:.....	31
6.1. OBJETIVO GENERAL. ....	31
6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
6.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	32
7. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	32
8. RESULTADOS .....	36
9. DISCUSIÓN .....	43
10. CONCLUSIONES .....	50
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS: .....	51
12. ANEXOS .....	56

## Abreviaturas

- **ACO:** Anticonceptivos orales.
- **BAAF:** Biopsia por aspiración de aguja fina.
- **CC:** Células claras.
- **COA:** Cáncer de ovario avanzado.
- **COE:** Cáncer de ovario epitelial.
- **COEA:** Cáncer de ovario epitelial avanzado.
- **CSPBG:** Carcinoma seroso papilar de bajo grado.
- **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.
- **FIGO:** Federación internacional de ginecología y obstetricia.
- **FSH:** Hormona foliculoestimulante.
- **LH:** Hormona luteinizante.
- **NEO:** Neoadyuvancia.
- **OR:** Odds Ratio.
- **PET-CT:** Tomografía por emisión de positrones.
- **QT:** Quimioterapia.
- **RMN:** Resonancia magnética nuclear.
- **SG:** Sobrevida global.
- **SLE:** Sobrevida libre de enfermedad.
- **TC:** Tomografía computarizada.
- **TRH:** Terapia de reemplazo hormonal.

## 1. RESUMEN

**Antecedentes:** La citorreducción óptima (residual macroscópico menor o igual a 1cm) es el mejor factor predictor de supervivencia en cáncer de ovario epitelial. No existe un modelo predictivo con criterios consolidados para predecir la resección quirúrgica óptima en la cirugía citorreductora de intervalo. El objetivo de este estudio es desarrollar y validar un modelo predictivo de citorreducción óptima en cirugía de intervalo para el cáncer de ovario, trompa de Falopio, peritoneo en etapa avanzada.

**Métodos:** Analizamos retrospectivamente 326 pacientes con cáncer de ovario epitelial (COE) avanzado, llevadas a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo desde enero de 2011 hasta diciembre de 2017 tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología, México. La correlación entre las variables clínico-patológicas y la enfermedad residual en cirugía de intervalo se ha investigado con un análisis univariado y multivariado. Se informó el desempeño de cada variable individual y la correlación de todas las variables significativas. Se evaluó variables con sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP).

**Resultados:** En la cirugía de intervalo, 242 pacientes (74,2%) tuvieron citorreducción óptima con enfermedad residual menor o igual a 1cm (R = 1). Cinco factores clínicos preoperatorios y un criterio radiológico fueron los que se asociaron significativamente a citorreducción subóptima: Edad  $\geq$  58 años (OR 2.51,  $p=0.002$ ); cirugías previas (OR 2.48,  $p=0.008$ ); razón de ca-125  $>3.59$  (OR 2.22,  $p=0.03$ ); histologías CSPBG, CC y otras (OR 2.1,  $p=0.027$ ); estudio tomográfico con presencia de nódulo en parénquima hepático (OR 4.77,  $p<0.001$ ); cambio en línea de quimioterapia de inducción (OR 3.21,  $p=0.011$ ).

**Conclusiones:** Nuestro modelo predice en un gran número de pacientes una citorreducción subóptima en cirugía de intervalo, limitando el porcentaje de cirugías extensas e innecesarias con una precisión del 77.61% y una especificidad del 95.8%. El modelo debe validarse prospectivamente en una serie más grande de pacientes con cáncer de ovario epitelial sometidos a cirugía de intervalo.

**Palabras claves:** cáncer ovario, cirugía citorreductora de intervalo, quimioterapia neoadyuvante, factores predictivos, tomografía computarizada, modelos predictivos.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. ANTECEDENTES:**

Al “Cáncer de ovario” nos referimos a la neoplasia maligna Mülleriana que se origina en el peritoneo, trompas de Falopio y ovario(1). Se ha supuesto que las neoplasias malignas de la trompa de Falopio eran raras, sin embargo, la evidencia histológica, molecular y genética muestra que hasta el 80% de los tumores que se clasificaron como carcinomas de alto grado de ovario o peritoneo pueden haberse originado en el extremo fimbrial de la trompa de Falopio (2). Su incidencia a nivel mundial es de 6.6 casos por cada 100,000 mujeres (3). Los factores de riesgo establecidos son factores genéticos, incluyendo una predisposición genética conocida como la mutación de los genes BRCA 1/2, cáncer colorrectal no polipósico hereditario (síndrome de Lynch) y una fuerte asociación con historia familiar de cáncer de mama y ovario (1). El carcinoma de ovario es un grupo heterogéneo de neoplasias con características histológicas distintivas, alteraciones genéticas y pronósticos diferentes. Se clasifican en germinales, estromales y epiteliales de acuerdo con su origen, el más frecuente son los epiteliales y a su vez se clasifican en serosos, endometriode, células claras, mucinosos y transicional, el 70 – 80% corresponden a carcinoma seroso de alto grado (4) . En las etapas tempranas el cáncer de ovario no dará síntomas y en la mayoría de los casos se diagnosticará como un tumor anexial, del cual sólo se tendrá la confirmación hasta que sea evaluado histopatológicamente. En etapas avanzadas, la sintomatología será inespecífica y las molestias gastrointestinales se presenta con frecuencia, entre las que se encuentran estreñimiento, dolor y distensión abdominal (4). La edad

promedio de presentación es de 63 años. Aproximadamente el 75% de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas (FIGO III o IV) y la supervivencia es de 66, 45 y 30% a uno, tres y cinco años. El más letal es el carcinoma seroso de alto grado. (5)

Se ha considerado por mucho tiempo que el estándar de tratamiento para el cáncer de ovario epitelial avanzado (COEA) es cirugía citorreductora primaria y quimioterapia adyuvante basada en platinos, algunos estudios han establecido que el único factor que impacta en la supervivencia de las pacientes es el volumen tumoral residual posterior a la cirugía primaria específicamente enfermedad residual microscópica o tumor residual < 1cm. La capacidad de realizar una citorreducción primaria completa depende de la extensión de la enfermedad y de las habilidades del equipo quirúrgico. (6)

Desafortunadamente la cirugía primaria no está siempre asociada con citorreducción óptima y puede ser complicada por la alta morbilidad perioperatoria. Como alternativa a la cirugía citorreductora primaria seguida de quimioterapia, algunos autores han investigado el uso de quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía citorreductora. Las posibles ventajas de la quimioterapia neoadyuvante incluyen una mayor tasa de enfermedad residual óptima, cirugía menos extensa, menor pérdida de sangre, menor morbilidad, estadía hospitalaria más corta, mejor calidad de vida(7). No obstante, la estandarización basada en la evidencia de la evaluación de la extensión de la enfermedad y la condición del paciente es esencial para predecir la posibilidad de enfermedad macroscópica residual después de la cirugía citorreductora primaria. El diagnóstico preoperatorio con tomografía



computarizada, tomografía por emisión de positrones (PET – CT) o resonancia magnética de cuerpo entero ponderada en difusión, debe utilizarse para evaluar la extensión de la enfermedad (8).

Se han propuesto diferentes modelos predictivos basados en variables que corresponden a los hallazgos imagenológicos (tomografía axial computarizada, tomografía por emisión de positrones) para evaluar la posibilidad de realizar una citorreductora completa en cirugía primaria, también se han integrado hallazgos clínicos (CA-125, ECOG), hallazgos de imagen al igual que índices por hallazgos laparoscópicos como los propuestos por Fagotti que son reproducibles y se obtiene la mayor precisión para determinar la extensión de la enfermedad con una especificidad de hasta 96%. Lo que permite una evaluación más objetiva de la extensión de la enfermedad (9–11).

Las variables individuales se han combinado en modelos predictivos de citorreducción para mejorar la precisión en el contexto del citorreducción primaria y la enfermedad recurrente. Para la cirugía de intervalo se investigó el papel de la reducción de Ca 125 en valor porcentual posterior a quimioterapia neoadyuvante en la predicción del alcance de la cirugía citorreductora de intervalo y los resultados oncológicos y se cree que una reducción de CA-125 de al menos el 90% se asocia con una citorreducción completa, una respuesta patológica favorable, menos resecciones intestinales y consecuente menos morbilidad asociado a la cirugía. Un CA-125 preoperatorio < 20 sugiere un mejor resultado. Estos hallazgos son útiles para la planificación del tratamiento y el asesoramiento al paciente (12,13).

Desafortunadamente, no existe suficiente evidencia que evalúe modelos predictivos aplicables y precisos para citorreducción óptima y subóptima en pacientes sometidos a cirugía de intervalo en cáncer de ovario avanzado.

## **2.2. EPIDEMIOLOGÍA:**

El cáncer de ovario es uno de los cánceres con la mayor mortalidad a nivel mundial, es la neoplasia maligna con el mayor número de muertes del tracto genital femenino, se estimaron para 2020 al menos 207,000 muertes ocupando el segundo lugar de los cánceres ginecológicos, en México se reportaron 4,963 nuevos casos para una tasa de incidencia de 6,8 por cada 100,000 mujeres ocupando el sexto lugar en incidencia entre todos los cánceres en la mujer y el tercero de los ginecológicos y provocó 3,038 muertes en el mismo año siendo el segundo cáncer ginecológico con el mayor número de muertes (3). Las neoplasias de origen epitelial son las más frecuentes y corresponden al 90% de todos los diagnósticos y el 81% de todas las neoplasias malignas del ovario en mujeres mayores de 50 años seguidas por las neoplasias de células germinales en el 6%, neoplasias del estroma gonadal en el 4% y el 9% restante corresponde a neoplasias mesenquimales no específicas. Aproximadamente el 75% de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas (FIGO III o IV) y la supervivencia es de 66, 45 y 30% a uno, tres y cinco años. La edad promedio de presentación es de 63 años. El más letal es el carcinoma seroso de alto grado. (5)

### **2.3. ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS DEL CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL.**

En general los tumores de ovario se dividen en 3 grandes grupos: las neoplasias germinales, las neoplasias estromales y las neoplasias epiteliales. La frecuencia de cada una de ellas depende de la edad. Las neoplasias epiteliales son las más frecuentes de todas las neoplasias malignas del ovario. (14)

Los tumores epiteliales se clasifican de acuerdo con su diferenciación en serosos, mucinosos, endometrioides, células claras, transicionales (Brenner) e indiferenciados. Los carcinomas serosos se dividen al alto y bajo grado, se trata de dos patologías diferentes que se originan de dos lesiones precursoras distintas siendo la lesión intraepitelial del epitelio tubárico el origen del carcinoma seroso de alto grado y la hiperplasia de epitelio tubárico el origen del seroso de bajo grado. (2,14)

En las neoplasias epiteliales, los mecanismos patogénicos no se han determinado, por lo que se han propuesto dos hipótesis principales:

1. **Ovulación incesante.** Las mujeres con mayor número de ciclos foliculares presentan un riesgo más alto dado que la ovulación repetida ocasionaría un traumatismo del epitelio ovárico el cual propiciaría transformación maligna. Esta observación se apoya en que las mujeres con supresión periódica de la ovulación por anticonceptivos orales, embarazo y lactancia tienen menor incidencia de cáncer epitelial, mientras que la menarca precoz o la menopausia tardía aumentan el número total de ovulaciones y, por lo tanto, el riesgo. (15)

**2. Exposición a las gonadotropinas.** La exposición persistente del ovario a las gonadotropinas puede ser un factor cancerígeno. Se ha observado que los tumores de ovario inducidos experimentalmente contienen receptores de gonadotropinas; además, el exceso de estimulación por andrógenos del epitelio ovárico aumenta el riesgo, como sucede en el síndrome de ovario poliquístico. Los hormonales orales disminuyen el nivel de andrógenos, mientras que las progestinas tendrían un efecto protector. El mecanismo carcinogénico incluye un desequilibrio entre los oncogenes y genes supresores, que produce activación o sobreexpresión de genes específicos. El oncogén HER-2/neu está sobreexpresado en 34% de los casos, mientras que KRAS en 30% de los tumores mucinosos. Se ha demostrado además una respuesta alterada a distintos péptidos, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante (TGF) e interleucina-8. También se ha documentado que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) juega un papel importante en la fisiopatología. (15)

Se ha propuesto un modelo dual para el origen del cáncer tipo seroso, una vía consiste en la progresión de los tumores limítrofes (de bajo potencial maligno o borderline) a la variedad serosa invasora, donde KRAS y BRAF tienen un papel destacado; otra vía se caracteriza por rápida transformación del epitelio superficial del ovario, originando cáncer seroso de alto grado, donde la mutación de P53 jugaría un papel importante. (16)

En fechas recientes, se ha postulado que los carcinomas serosos de alto grado se originan de la parte distal de la salpinge a través de un carcinoma intraepitelial que se disemina hacia la superficie ovárica y, posteriormente, al

estroma; estas observaciones se deben a que se han encontrado estas lesiones precursoras en las fimbrias de pacientes con mutaciones de BRCA que son sometidas a salpingooforectomía reductora de riesgo. Los tumores mucinosos parecen desarrollarse de tumores limítrofes y seguir una secuencia adenoma-carcinoma, mientras que el carcinoma endometrioide y el cáncer de células claras estarían asociados con endometriosis. (16)

#### **2.4. GENÉTICA DEL CÁNCER DE OVARIO**

El enfoque tradicional recae en la asociación de mutaciones germinales de los BRCA1/2 dentro del síndrome de cáncer de mama ovario hereditario. Sin embargo, la evidencia actual impulsa a concebir el síndrome de cáncer mama ovario como una enfermedad que agrupa a genes de la reparación por recombinación homóloga. La vía de la recombinación homóloga es la encargada de resarcir efectivamente rupturas que dañan la integridad de la doble hélice: por tanto, es un mecanismo de reparación del cual depende la integridad del genoma y cuya falta conlleva a la carcinogénesis. En la reparación por mal apareamiento (MMR) las mutaciones germinales de los genes involucrados se relacionan al síndrome de Lynch, con un riesgo de hasta 15% para carcinoma de ovario. Hasta el momento se han identificado 12 genes asociados al riesgo hereditario de cáncer de ovario. El 45 – 65% de las mutaciones se encontrarán en los genes BRCA 1 y 2, un 10 a 15 % en los genes de MMR, MSH2, MLH1, PMS2 y MSH6 del síndrome de Lynch. El 35% restante recae en genes asociados a la recombinación homóloga, específicamente a los genes PALB2, BARD1 BRIP1, RAD51C y RAD51D. En algunas series se ha

reportado un 1% de mutaciones en el gen TP53 responsable de síndrome de Li-Fraumeni. (14,17)

## **2.5. FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES ASOCIADOS AL CÁNCER DE OVARIO.**

Se ha reportado en diferentes estudios que el peso e IMC son relevantes en el desarrollo del cáncer de ovario, en mujeres con IMC de 35 - 39, el Riesgo relativo es 1.5 para desarrollar cáncer de ovario, un IMC elevado se ha asociado con un riesgo incrementado de cáncer de ovario seroso limitrofe (OR 1,24 por cada 5 Kg/m<sup>2</sup>), para tipo endometriode invasor (OR 1,17) y mucinoso invasor (OR 1,19), sin embargo un análisis del *Ovarian Cancer Cohort Consortium* en más de 5,000 mujeres con cáncer de ovario no mostró ninguna asociación importante del IMC con el cáncer de ovario de cualquier subtipo. (1)

Factores reproductivos: Embarazo y lactancia en algunos estudios ha indicado que la menarca temprana incrementa el riesgo de cáncer de ovario en contraste la paridad incrementada, lactancia materna y el uso de anticonceptivos orales reduce el riesgo. En algunos estudios de casos y controles muestran que el embarazo reduce el riesgo de cáncer de ovario y que es mayor con cada embarazo adicional. Un embarazo después de los 35 años es más protector que un embarazo en una mujer menor de 25 años independiente al número de gestaciones lo que sugiere que el embarazo en edades avanzadas involucra otros mecanismos de reducción de riesgos que el cese de la ovulación. Mujeres que dieron lactancia materna por más de 12 meses tienen una reducción sustancial en el riesgo de cáncer de ovario probablemente por diferentes mecanismos adicionales incluyendo

reducción de las concentraciones de estradiol y hormona luteinizante (LH) y elevados niveles de hormona foliculoestimulantes (FSH). (1,15)

Los anticonceptivos orales (ACO) por al menos 5 años reducen el riesgo de cáncer de ovario en un promedio del 50% con una concomitante reducción de la mortalidad. La protección contra el cáncer de ovario es probablemente el beneficio no contraceptivo más importante de los ACO. En diferentes análisis controlados y metaanálisis en países de altos ingresos que incluyen 23,257 pacientes con cáncer de ovario y 87,303 controles que usaron ACO redujeron la incidencia de cáncer de ovario de 1.2 casos por cada 100 mujeres a 0.5 casos por cada 100 usuarias. Un análisis de los efectos de los ACO en los diferentes subtipos de cáncer de ovario mostró que una duración del uso de ACO de 5 años a más reduce el riesgo de cáncer de ovario seroso, endometriode y células claras en un 14% y 15%. Aún no se está claro si el efecto protector está dado por la edad de inicio o por la duración del uso. El efecto protector aún no es del todo conocido y entendido, probablemente mediado por la supresión de la ovulación, reducción de los niveles de gonadotropinas y la inducción de la apoptosis, se entiende que los ACO suprimen los niveles de FSH, LH y estradiol que promueven la proliferación celular tumoral. Otra hipótesis es que los ACO se usan para tratar la endometriosis y reducir el riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria, dos condiciones conocidas que se asocian al cáncer de ovario. (1,18)

Terapia de reemplazo hormonal (TRH): la principal indicación de TRH son los síntomas postmenopáusicos severos. Muchos estudios evaluaron la relación de los estrógenos y progesteronas como TRH y el riesgo para desarrollar cáncer de

ovario, en un seguimiento a 5.6 años de 8000 mujeres tratadas con estrógenos y acetato de medroxiprogesterona vs placebo, 20 mujeres en el grupo de estrógenos y progestágenos presentaron cáncer de ovario, sin embargo, 12 fueron los casos en el grupo de placebo, no fue significativo estadísticamente, pero representó un HR de 1.64. El ensayo observacional “*Million Women Study*” mostró un incremento en el riesgo de cáncer de ovario con el uso de estrógenos sólo con un HR 1.49. (1,15,19)

## **2.6. TAMIZAJE:**

Se han realizado múltiples estudios intentando demostrar el beneficio del tamizaje en la población general para la detección del cáncer de ovario en etapas tempranas, a partir del marcador tumoral CA 125 y el ultrasonido transvaginal de forma individual o combinada. El estudio UCK-TOCS mostró una reducción en la mortalidad de un 8% con tamizaje multimodal (USG y CA 125). Por cada cáncer de ovario detectado 2 mujeres tuvieron cirugías innecesarias. Así pues, deben tamizarse 641 mujeres durante 14 años para prevenir 1 muerte por cáncer de ovario. El 3.1 % de las pacientes sin cáncer de ovario se complicaron a causa del procedimiento. Por otro lado, el estudio fase II UK FOCSS (*United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study*) donde las participantes tenían mutación BRCA 1 y BRCA 2, el tamizaje se realizó con mediciones de CA 125 cada 4 meses e incorporó al algoritmo ROCA (cálculo basado en riesgo para cáncer de ovario); el USG se realizó anual o cada dos meses si el marcador tumoral presentaba resultados anormales. Este estudio mostró un mejor diagnóstico en etapa temprana, pero sin beneficio en la mortalidad.(2,20)



En pacientes de alto riesgo con mutación de BRCA está indicado realizar salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo, de ellas el 9% presentó carcinomas microscópico oculto al examinarse bajo el protocolo de análisis microscópico SEE – FIM (sectioning and extensively examining the fimbriated ends) por lo cuál dicho protocolo es ahora ampliamente utilizado en SOB reductoras de riesgo.

### **2.7. PRESENTACIÓN CLÍNICA:**

El diagnóstico y tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario es difícil por la diversidad de presentaciones clínicas, los diferentes diagnósticos diferenciales y la amplia variedad de opciones terapéuticas. Entre los diagnósticos diferenciales de patologías benignas están: Embarazo ectópico, quistes funcionales, ovarios poliquísticos, cistoadenomas, quistes peritoneales de inclusión, endometriosis, salpingitis (enfermedad inflamatoria pélvica), apendicitis, abscesos apendiculares, diverticulitis, abscesos diverticulares. (1,4,14)

Casi todas las pacientes con tumores anexiales pequeños son asintomáticas: el tumor es usualmente diagnosticado incidentalmente durante la evaluación por otras condiciones. Con el aumento del tamaño del tumor se presenta sensación de presión pélvica, el dolor se presenta por la compresión alrededor de las estructuras. Un tumor de gran tamaño puede ocasionar síntomas genitourinarios incluyendo urgencia urinaria, poliuria y dispareunia. Posteriormente un tumor fijo a la pelvis puede comprimir el colon sigmoides causando constipación severa y dolor. Estos síntomas pueden ocurrir en patologías benignas o en cáncer de ovario temprano. Es muy difícil diferenciar una patología benigna de una patología maligna solo por

la exploración clínica. Se convierte en una urgencia cuando la paciente manifiesta dolor abdominal intenso, en este caso los diagnósticos diferenciales incluyen ruptura, torsión y posible isquemia del tumor ovárico. En algunos casos puede presentarse dolor abdominal causado por hemorragia intratumoral la cual lo distiende y a consecuencia presenta ruptura de este y ocasiona hemoperitoneo. (4,14,15)

En pacientes con enfermedad avanzada la presentación clínica es variable, algunos síntomas no específicos que experimentan las pacientes son anorexia, fatiga, saciedad temprana y pérdida del apetito. La pérdida de peso es inusual en cáncer de ovario por la presencia de ascitis difusa en producción, caquexia tumoral puede presentarse en las pacientes con gran volumen tumoral y asociarse a cuadros de oclusión intestinal. Algunas pacientes manifiestan hinchazón difusa del abdomen, dolor abdominal constante ocasionado por la infiltración del peritoneo y mesenterio intestinal o ascitis extensa. (15)

## ***2.8. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN:***

Durante el abordaje diagnóstico de la paciente es importante correlacionar los estudios de laboratorio (marcadores tumorales) con los de imagen. El estudio estándar más valioso para el diagnóstico es el histopatológico. Salvo casos excepcionales, se acepta el estudio citológico del líquido ascítico como evidencia suficiente para iniciar tratamiento. El diagnóstico se realiza mediante biopsia en laparotomía o vía laparoscópica, con el fin de obtener una muestra adecuada y realizar una etapificación quirúrgica; por su parte, la biopsia por aspiración por aguja

fina (BAAF) es útil para documentar enfermedad ganglionar regional o recurrencia. (2,4,14)

### **Marcadores tumorales**

El biomarcador más útil en cáncer epitelial del ovario es la mucina CA-125, con cifras normales entre 0 y 35 U/mL, aunque 99% de las mujeres sanas y posmenopáusicas puede llegar hasta 20 U/mL y, en mujeres premenopáusicas, durante menstruación o embarazo puede elevarse hasta 100 U/mL. En el 85% de los casos de cáncer de ovario se encuentra elevado a un corte de 35 U/mL principalmente en el subtipo seroso. El marcador es inespecífico y puede elevarse en condiciones inflamatorias que involucren al peritoneo (pancreatitis, diverticulitis, enfermedad pélvica inflamatoria, cirrosis, endometriosis), así como en otras neoplasias y condiciones no patológicas. (14,15)

En cáncer de ovario epitelial etapa temprana, el CA-125 se encuentra elevado en 50% de los casos. Asimismo, los cambios en CA-125 durante la quimioterapia de inducción son uno de los factores pronósticos más importantes en sobrevida libre de progresión, útil para evaluar la respuesta al tratamiento. Por consiguiente, la aplicación clínica más importante del CA-125 es en el seguimiento de mujeres con cáncer epitelial de ovario.

### **Estudios de imagen**

Los estudios de imagen son útiles en tres condiciones: a) tamizaje, b) pacientes con tumor anexial en estudio o con alta sospecha de malignidad (ascitis, tumor abdominal palpable, enfermedad ganglionar evidente al examen físico) y c)

pacientes con cáncer de ovario para evaluar extensión de la enfermedad (afección a epiplón, implantes peritoneales, enfermedad ganglionar, metástasis hepáticas, entre otras). El ultrasonido abdominal y transvaginal detecta ascitis y establece la presencia de un tumor sólido o quístico, tamaño, localización y nivel de complejidad; ambas deben considerarse con alto nivel de sospechosas y caracterizarse mejor.

(14)

La tomografía computada (TC) con medio de contraste es útil para documentar enfermedad extraovárica, como metástasis hepáticas o en pulmón, aunque los implantes peritoneales son visibles cuando son mayores de 1 cm. También permite identificar ganglios pélvicos o paraaórticos y es útil tanto en la evaluación de respuesta a la quimioterapia como para identificar pacientes en quienes la citorreducción óptima es poco probable. La sensibilidad es de 90%; especificidad del 88.7%; valor predictivo positivo de 78.2%; negativo de 95.1%.

(1,9,10)

En pacientes con carcinomatosis peritoneal, la biopsia guiada por ultrasonido o tomografía computada es buena opción, con diagnóstico específico hasta 93% de los casos.

La resonancia magnética nuclear (RMN) evalúa mejor las estructuras vasculares, pero no supera a la tomografía computarizada (TC) para evaluar resecabilidad; es útil en el diagnóstico diferencial de lesiones persistentes indeterminadas. Tiene sensibilidad de 90% y especificidad de 95%. Se considera equivalente a la tomografía, más costosa y con un mayor tiempo para su realización.

En la actualidad, la RMN con medio de contraste es el estándar para el estudio de tumores pélvicos (2,14)

La tomografía por emisión de positrones (PET-CT) se usa en sospecha de recurrencia por elevación de CA-125 en ausencia de enfermedad detectable por clínica u otros estudios. No se recomienda como estudio preoperatorio de rutina para evaluar extensión de enfermedad (1,11).

### **2.9. TRATAMIENTO DEL CANCER DE OVARIO EPITELIAL EN ETAPA AVANZADAS:**

Se ha considerado por mucho tiempo que el estándar de tratamiento para el cáncer de ovario epitelial avanzado (COA) es cirugía citorreductora primaria y quimioterapia adyuvante basada en platinos, algunos estudios han establecido que el único factor que impacta en la sobrevida de las pacientes es el volumen tumoral residual posterior a la cirugía primaria, específicamente enfermedad residual microscópica o tumor residual < 1cm. La capacidad de realizar una citorreducción primaria completa depende de la extensión de la enfermedad y de las habilidades del equipo quirúrgico. (6)

Desafortunadamente la cirugía primaria no está siempre asociada con citorreducción óptima y puede ser complicada por la alta morbilidad perioperatoria.

Como alternativa a la cirugía citorreductora primaria seguida de quimioterapia, algunos autores han investigado el uso de quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía citorreductora de intervalo. El concepto de cirugía de intervalo ha surgido con el fin de disminuir la morbilidad, mejorar la calidad de

vida e incluso la sobrevida de las pacientes. La quimioterapia neoadyuvante seguida de una cirugía citorreductora de intervalo ha incrementado en los últimos años para el tratamiento de cáncer de ovario avanzado (5,7).

Se ha evaluado el beneficio de la cirugía citorreductora posterior a quimioterapia de inducción basada en platinos en aquellas pacientes que no se logró enfermedad residual < 1cm en la cirugía primaria, en donde Van der Burg y col aleatorizaron 319 pacientes que fueron llevadas a cirugía primaria y que tenían enfermedad residual > 1cm a quienes el 65% se le realizó cirugía citorreductora de intervalo, se logró que en el 45% se redujeran quirúrgicamente las lesiones a menos de 1cm y la supervivencia global fueron más prolongadas en este grupo (21).

El ensayo EORTC 55971 y el ensayo CHORUS mostró una sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) similar para los pacientes con enfermedad en estadio IIIC o IV que recibieron quimioterapia neoadyuvante y cirugía citorreductora de intervalo en comparación con cirugía citorreductora primaria pero ambos estudios contenían porcentajes bajos de pacientes con citorreducción primaria completa (<20%) (22,23).

Fagotti y col. investigaron si la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorreductora de intervalo es superior a la cirugía citorreductora primaria en términos de complicaciones perioperatorias y supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer epitelial avanzado de ovario, trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario con alta carga tumoral. Se demostró que la morbilidad perioperatoria moderada y severa, así como la calidad de vida son más favorables en el grupo de quimioterapia (QT) neoadyuvante y cirugía de intervalo (24).

Las posibles ventajas de la quimioterapia neoadyuvante incluyen una mayor tasa de enfermedad residual óptima, cirugía menos extensa, menor pérdida de sangre, menor morbilidad, estancia hospitalaria más corta, mejor calidad de vida. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes no puede ser sometida a citorreducción óptima incluso después de quimioterapia neoadyuvante y esto conduce a la morbilidad de la cirugía sin beneficio esperado en la supervivencia. Es una práctica común intentar la citorreducción de intervalo solo en pacientes que responden a QT neoadyuvante pero este enfoque causa varias laparotomías innecesarias si no se puede lograr una citorreducción óptima (25,26).

#### **2.10. PREDICTORES DE CITORREDUCCIÓN**

No obstante, la estandarización basada en la evidencia de la evaluación de la extensión de la enfermedad y la condición del paciente es esencial para predecir la posibilidad de enfermedad macroscópica residual después de la cirugía citorreductora. El diagnóstico preoperatorio con tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones (PET – CT) o resonancia magnética de cuerpo entero ponderada en difusión, debe utilizarse para evaluar la extensión de la enfermedad. (8)

Se han propuesto diferentes modelos predictivos basados en variables que corresponden a los hallazgos imagenológicos (TAC, PET - CT) para evaluar la posibilidad de realizar una citorreductora completa en cirugía primaria, también se han integrado hallazgos clínicos (CA-125, ECOG), hallazgos de imagen al igual que índices por hallazgos laparoscópicos como los propuestos por Fagotti que son reproducibles y se obtiene la mayor precisión para determinar la extensión de la

enfermedad con una especificidad de hasta 96%. Lo que permite una evaluación más objetiva de la extensión de la enfermedad (9,27,28).

Las variables individuales se han combinado en modelos predictivos de citorreducción para mejorar la precisión en el contexto del citorreducción primaria y la enfermedad recurrente. Desafortunadamente, no existe suficiente evidencia que evalúe modelos predictivos aplicables y precisos para citorreducción óptima y subóptima en pacientes sometidos a cirugía de intervalo en cáncer de ovario avanzado.

En el 2004 H. Martínez Said y col. realizaron un estudio retrospectivo en el Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de México basado en la hipótesis de que es factible identificar aquellos pacientes no susceptibles de someterse a una cirugía citorreductora primaria y de intervalo óptima basado en la exploración física, hallazgos tomográficos, marcadores tumorales, volumen tumoral. Se incluyeron 235 pacientes de las cuales 159 (67.6%) fueron llevadas a cirugía primaria y 76 (32.4%) a cirugía de intervalo. Se obtuvo citorreducción óptima en el 49.6% (n=79) de las pacientes llevadas a cirugía primaria y el 70.5% (n=36) de las pacientes llevadas a citorreducción de intervalo. Las variables asociadas con menor probabilidad de éxito en este estudio son la presencia de tumor abdominal palpable en la exploración física (p=0.019), la presencia de tumor palpable en fondo de saco de Douglas a la exploración vaginal (p=0.035), presencia de ascitis en cualquier cantidad (p=0.002), elevación de CA-125 por encima de 1000 U/L (p=0.0003), presencia de metástasis pulmonares y hepáticas (p=0.006). La tasa de éxito de la



citorreducción fue del 62% cuando ninguna o una de estas variables estaba presente y del 32% cuando estaban presentes dos o más variables (29).

En el 2013 Naoto Furukawa y col. evaluaron los cambios en los valores de corte de CA-125 predictivos de la cirugía citorreductora de intervalo completa después de la quimioterapia neoadyuvante. Se identificaron 75 pacientes y se logró una citorreducción completa en 46 pacientes (61,3%) y se observó una citorreducción no completa en 29 pacientes (38,7%). La mediana del nivel de CA-125 previo al inicio de quimioterapia neoadyuvante fue de 639 U/mL en el grupo citorreducción completa y 1,427 U/mL en el grupo de citorreducción no completa. La mediana del nivel de CA-125 previo a la cirugía fue de 15 U/mL en el grupo de citorreducción de intervalo completa y 53 U/mL en el grupo de citorreducción de intervalo no completa ( $p < 0,001$ ). Los análisis multivariados realizados con citorreducción completa como criterio de valoración revelaron solo el CA-125 previo a cirugía de intervalo como predictor independiente. La razón de posibilidades de la citorreducción no completa fue de 10.8 cuando el nivel de CA-125 previo a la cirugía era superior a 20 U/ml. Sugieren que en el contexto de la cirugía citorreductora después de la quimioterapia basada en platino para el cáncer de ovario avanzado, un nivel de CA-125 antes de la cirugía menor de 20 U/ml es un predictor independiente de la citorreducción completa (13).

En el 2015 Seun Hyuk Shim y col. realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de desarrollar un nomograma basado en tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET – CT) para predecir la citorreducción incompleta en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Entre 2006 y 2012, 343

pacientes con cáncer de ovario avanzado se sometieron a tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada antes de la citorreducción primaria: 240 y 103 pacientes fueron asignadas a la cohorte de desarrollo y validación del modelo, respectivamente. La citorreducción incompleta se definió como cualquier tamaño de tumor residual macroscópico remanente. Evaluaron el índice de agresividad quirúrgica de cada cirujano (número de cirugías de alta complejidad / número total de cirugías). Todos los posibles predictores, incluido el índice de agresividad quirúrgica y las características de la tomografía por emisión de positrones se analizaron mediante modelos de regresión logística. Se desarrolló y validó externamente un nomograma basado en este modelo. Se logró una citorreducción completa en 120 pacientes (35%). El índice de agresividad quirúrgica y cinco características de tomografía por emisión de positrones fueron predictores independientes de citorreducción incompleta (cualquier residual macroscópico). El nomograma predijo una citorreducción incompleta al incorporar estas variables y demostró una buena precisión predictiva (índice de concordancia = 0,881; IC del 95% = 0,838-0,923). La precisión predictiva de la cohorte de validación también fue buena (índice de concordancia = 0,881; IC del 95% = 0,790-0,932) y la probabilidad predictiva estuvo cerca del resultado real observado. Este modelo demostró un buen desempeño entre cirujanos con diversos grados de agresividad quirúrgica. (30)

Ghisoni y col. desarrollaron un modelo predictivo para citorreducción óptima en cirugía de intervalo basado en la experiencia de 2 centros oncológicos de referencia de alto volumen del norte de Italia, ellos analizaron retrospectivamente 93 de 432 pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado (COE) llevadas a

quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía de intervalo desde enero de 2010 a diciembre de 2016. Crearon una puntuación predictiva de citorreducción combinando todas las variables significativas. En la cirugía de intervalo el 69,8% tuvieron citorreducción completa sin enfermedad residual ( $R = 0$ ). Tres criterios predijeron de forma independiente la citorreducción completa: edad  $\geq 60$  años ( $p = 0,014$ ), CA-125 antes de quimioterapia neoadyuvante  $> 550$  UI/dl ( $p = 0,044$ ) y el índice de carcinomatosis peritoneal (ICP)  $> 16$  ( $p < 0,001$ ). Una puntuación predictiva de citorreducción  $\geq 3$  puntos se asocian a una mejor precisión (85,8%), limitando el número de cirugías incompletas al 16,5%. Además, un índice de carcinomatosis peritoneal  $> 16$ , una puntuación predictora  $\geq 3$  y la presencia de cualquier residual macroscópico ( $R \geq 1$ ) después de la cirugía de intervalo se asociaron significativamente con una sobrevida libre de progresión más corta ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  y  $p = 0,004$  respectivamente) (31).

Se han analizado los diferentes factores predictores preoperatorios asociados a citorreducción completa y el resultado de supervivencia en cáncer de ovario posterior a quimioterapia neoadyuvante. Baek Min Hyun y col. en 2017 realizaron un análisis retrospectivo de 85 pacientes que se sometieron a 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía citorreductora de intervalo, las pacientes se dividieron en 2 grupos según la enfermedad residual en la cirugía citorreductora de intervalo y se compararon los datos clínico-patológicos, quirúrgicos y de seguimiento. Los niveles de CA-125 antes de la cirugía de intervalo precisamente después de completar la quimioterapia neoadyuvante fueron más altos en el grupo con alguna enfermedad residual (42 U/ml vs 116 U/ml,  $p = 0,006$ ).

La tasa de disminución de CA-125 después de la quimioterapia neoadyuvante fue mayor en el grupo de citorreducción completa (96,8% vs 89,9%,  $p = 0,001$ ). Los pacientes con enfermedad residual mostraron resultados de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad menores que los pacientes sin enfermedad residual. En el análisis univariado, CA-125 de 100 U/ mL o menos antes de la cirugía de intervalo y una tasa de disminución antes de la citorreducción de intervalo mayor al 80% fueron factores predictivos preoperatorios para la citorreducción completa. En el análisis multivariado, una tasa de caída de CA-125 después de la quimioterapia neoadyuvante superior al 80% fue un factor predictivo preoperatorio independiente para la citorreducción completa ( $p = 0.002$ ). Concluyendo que la caída significativa de CA-125 después de quimioterapia (QT) neoadyuvante y datos por imagen de seguimiento que sugieren progresión de la enfermedad son predictores preoperatorios independientes de citorreducción completa, recaída temprana y muerte (32).

Se investigó el papel de la reducción de Ca 125 en valor porcentual posterior a quimioterapia neoadyuvante en la predicción del alcance de la cirugía citorreductora de intervalo y los resultados oncológicos. Mahdi y col. identificaron 115 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante por cáncer de ovario en estadio avanzado entre 2000 y 2013, la reducción porcentual se clasificó en 2 grupos: Reducción  $\geq 90\%$  y reducción  $< 90\%$  en relación al valor de CA-125 pre-quimioterapia y el valor de CA-125 antes de la cirugía. De los 115 pacientes identificados, el 73% mostró una reducción  $\geq 90\%$  y el 27% tenía  $< 90\%$ . Se logró citorreducción óptima y completa en 87% y 38%, respectivamente. En comparación

con el grupo de reducción  $< 90\%$ , el grupo de reducción  $\geq 90\%$  tenía más probabilidades de tener una citorreducción completa ( $p = 0.035$ ), además, menos probabilidades de tener una resección intestinal ( $p < 0.001$ ) y más probabilidades de no tener un tumor viable o enfermedad microscópica secundario al efecto del tratamiento ( $p < 0.001$ ). No se observaron diferencias en la supervivencia global ( $p = 0.81$ ) y la supervivencia libre de progresión ( $p = 0.60$ ) entre los grupos. Los pacientes con CA-125 preoperatorio  $< 20$  U/ml tuvieron una SG ( $p = 0,05$ ) y una SLP ( $p = 0.05$ ) significativamente más prolongadas. Entonces concluyen que una reducción de CA-125 de al menos el 90% se asocia con una citorreducción completa, una respuesta patológica favorable y menos resecciones intestinales. Un CA-125 preoperatorio  $< 20$  sugiere un mejor resultado (12).

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica con mayor letalidad a nivel mundial. Se reportaron 3,038 muertes en el año 2020, siendo el segundo cáncer ginecológico con el mayor número de muertes después del cáncer cervicouterino. El cáncer epitelial de ovario constituye el 80 – 90% de todos los tumores malignos del ovario

La enfermedad residual posterior a QT neoadyuvante ha sido descrita como un factor pronóstico en el cáncer de ovario avanzado. Existen modelos predictivos desarrollados y validados para citorreducción óptima en cirugía primaria, sin embargo, no se ha desarrollado un modelo aplicable a la población mexicana para predecir citorreducción óptima en cirugía de intervalo para cáncer de ovario epitelial avanzado, por las razones antes mencionadas es importante construir, desarrollar y validar un modelo reproducible e invaluable para predecir citorreducción óptima en pacientes con cáncer de ovario epitelial sometidas a cirugía de intervalo.

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las variables clínico – imagenológicas predictoras de citorreducción óptima en cirugía de intervalo para el cáncer de ovario epitelial avanzado?

## 5. JUSTIFICACIÓN

Las etapas clínicas avanzadas del cáncer de ovario constituyen un problema de manejo cuando existe enfermedad voluminosa, o bien las condiciones generales de la paciente no permiten la cirugía primaria óptima. En caso de no ser candidata a una citorreducción primaria óptima es preferible recibir quimioterapia de inducción y proceder a una cirugía de intervalo, los criterios preoperatorios de irresecabilidad basados en hallazgos clínicos, estudios de imagen (TAC) y hallazgos laparoscópicos se han descrito ampliamente para cirugía primaria con una certeza de hasta el 90% para una citorreducción óptima, no así en el caso de cirugía de intervalo que no existe un modelo predictivo desarrollado y estandarizado, por lo que consideramos que se debe desarrollar y validar un modelo predictivo no invasivo de citorreducción óptima para cirugía de intervalo y tratar de predecir cuales pacientes no se pueden citoreducir de manera óptima y disminuir la cantidad de cirugías innecesarias que agregan una morbilidad y no un beneficio a estas pacientes.

## **6. OBJETIVOS:**

### **6.1. OBJETIVO GENERAL.**

- Desarrollar y validar un modelo predictivo para predecir citorreducción óptima en cirugía de intervalo para pacientes con cáncer de ovario avanzado.

### **6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Conocer las características demográficas de las mujeres con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial avanzado tratadas con cirugía citorreductora de intervalo en el período 2011- 2017 en el Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.
2. Determinar porcentajes de citorreducción óptimas en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado tratadas con cirugía de intervalo en el período 2011- 2017 en el Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.
3. Identificar variables asociadas con predicción de citorreducción óptima en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado tratadas con cirugía citorreductora de intervalo en el período 2011- 2017 en el Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.
4. Describir los diferentes procedimientos quirúrgicos realizados durante la cirugía citorreductora de intervalo en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado tratadas en el período 2011- 2017 en el Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.



### **6.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Establecer el pronóstico en cuanto a sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia de las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial avanzado tratadas con cirugía citorreductora de intervalo en el período 2011- 2017 en el Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.
- Crear un nomograma clínico-radiológico para predecir citorreducción óptima en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado llevadas a cirugía citorreductora de intervalo.

### **7. MATERIAL Y MÉTODOS:**

1. **Tipo de estudio:** Retrospectivo, observacional y analítico.
2. **Tipo de población y tamaño de la muestra:** Un total de 402 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial avanzado (Etapas III/IV FIGO) confirmado histológicamente que han sido tratadas entre enero 2011 y diciembre 2017 en el Instituto Nacional de Cancerología ubicado en la ciudad de México. La muestra fueron 326 pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado a las que se les realizó cirugía citorreductora de intervalo.
3. **Criterios de inclusión:**
  - a) Pacientes con confirmación histológica de carcinoma epitelial de ovario.

- b)** Paciente con carcinoma epitelial de ovario avanzado etapa III y IV (FIGO 2018) que fueron tratadas con cirugías citorreductora de intervalo.
- c)** Pacientes con al menos 1 estudio tomográfico abdominal y pélvico previo a cirugía de intervalo.
- d)** Pacientes con determinación de CA-125 al diagnóstico y posterior a quimioterapia.

#### **4. Criterios de exclusión:**

- a)** Pacientes con expediente incompleto o con tratamiento incompleto
- b)** Pacientes tratadas fuera del Instituto Nacional de Cancerología
- c)** Pacientes tratadas con cirugía primaria.

#### **5. Metodología:**

Se identificaron 326 pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado a las que se les realizó cirugía citorreductora de intervalo. A todas las pacientes se les realizó una tomografía computarizada preoperatoria de abdomen y pelvis con contraste intravenoso, todas las tomografías computarizadas se analizarán retrospectivamente utilizando un panel de 18 características radiográficas sin conocimiento de los hallazgos quirúrgicos, también se evaluaron los valores séricos de Ca-125 al momento del diagnóstico y posterior a QT neoadyuvante, todo ello se obtuvo del registro médico de las pacientes. En todos los casos, una junta multidisciplinaria, que incluía un al menos un ginecólogo oncólogo, un cirujano oncólogo, un oncólogo médico y un radiólogo oncólogo, evaluaron la viabilidad de

la resección quirúrgica. Los pacientes fueron sometidos a citorreducción primaria cuando se consideró alcanzable la citorreducción óptima, mientras que iniciar QT neoadyuvante y posterior cirugía de intervalo fue la opción preferida cuando la extensión y localización de la enfermedad probablemente impediría una citorreducción óptima y/o el paciente no toleraría una cirugía extensa debido a la edad o las comorbilidades. Las siguientes variables han sido ingresadas en una base de datos y analizadas retrospectivamente: edad, estado funcional según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), estadio FIGO, histología, cirugía previa, CA-125 sérico en el momento del diagnóstico y después de la QT neoadyuvante, hallazgos tomográficos posterior a QT neoadyuvante y previo a cirugía, cálculo de la razón de CA-125 ( $CA-125 \text{ preoperatoria} / CA-125 \text{ inicial} \times 100$ ), tipo de quimioterapia, número de ciclos, cambio de línea de QT neoadyuvante, enfermedad residual después de cirugía de intervalo, fecha de progresión y último seguimiento. Pacientes con enfermedad residual  $\leq 1\text{cm}$  se consideró como citorreducción de intervalo óptima y completa cuando no había enfermedad macroscópica. Se describieron los diferentes procedimientos quirúrgicos realizados durante la cirugía de intervalo y se analizó cuales se asociaron a citorreducción óptima y completa. Se definió cirugía de intervalo a la cirugía que se realizó posterior a quimioterapia de inicio independientemente al número de ciclos recibidos, e definió la supervivencia global (SG) como el tiempo en meses, transcurrido entre el inicio de la QMT y la presentación del evento muerte. Asimismo, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) se definió como el tiempo en meses, transcurrido desde el inicio del tratamiento y el desarrollo del evento recaída.

## 6. Análisis estadístico

Para las variables cuantitativas se utilizó el estadístico de Shapiro-Wilk para evaluar la distribución poblacional. Se estableció una medida y tendencia central con mediana y rango intercuartil (RIC) para las variables con distribución no paramétrica; y se utilizó media y desviación estándar para las de distribución paramétrica. Se utilizó valor absoluto y relativo para las variables cualitativas. Se establecieron dos grupos de estudio, el de citorreducción óptima y el de citorreducción no óptima. Se realizó un análisis comparativo entre ambos grupos utilizando la prueba Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher, T de student o suma de rangos dependiendo del tipo de variable. Para la obtención del modelo predictivo, el evento fue la citorreducción subóptima. Se utilizó una muestra de entrenamiento inicial en donde se utilizó regresión logística con análisis univariado y multivariado. Se ajustó a confusores e interacciones. Para el modelo final se eligieron las variables estadísticamente significativas. Se ajustó a confusores y a interacciones. Se realizó una validación interna con el estadístico de bootstrapping. Se analizó el rendimiento del modelo con calibración utilizando gráficas y prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lomeshow; y se realizó discriminación con curvas ROC. Se estableció una significancia estadística cuando el valor p era  $< 0.05$ . Se utilizó STATA versión 16.2 para el análisis estadístico.

## 8. RESULTADOS

Durante los años 2011 – 2017, 326 pacientes presentaron cáncer de ovario avanzado de tipo epitelial estadíos clínicos III y IV las cuales fueron tratadas con cirugía de intervalo en el servicio de ginecología oncológica del Instituto Nacional de Cancerología. En la tabla 1 se muestra las características de las pacientes incluidas. La mediana de edad fue de 52 años (rango intercuartil [RIC] de 45 a 60 años), la mediana del IMC fue de 25 kg/m<sup>2</sup> (RIC: 22.1 – 27.4), de las 326 pacientes 171 (52.46%) fueron etapa III y 155 (47.54%) etapa IV al diagnóstico. A 233 pacientes (71.4%) se les realizó algún tipo de cirugía previo al abordaje oncológico realizado en el instituto. 289 pacientes (88.6%) presentaron un buen estado funcional de acuerdo con el *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* con un puntaje  $\leq 1$  puntos al momento del diagnóstico.

La mediana de los valores séricos de CA-125 obtenidos inicialmente antes de la quimioterapia neoadyuvante es de 1359 UI/ml (RIC: 310 a 3133 UI/ml) y posterior a la misma fue de 30.95 UI/ml (RIC: 11.8 a 102 UI/ml), correspondiente a una reducción porcentual del 97.72%, con relación a las medianas de los valores de albúmina esta fue de 4 g/dl (RIC: 3.8 a 4.3 g/dl). En 234 paciente (71.78%) el subtipo histológico que más predominó fue el carcinoma seroso papilar de alto grado. El 3.99% de las pacientes fueron llevadas a intento de citorreducción primaria en el instituto. **Tabla 1.**

De las pacientes con cáncer de ovario avanzado que fueron llevadas a cirugía de intervalo el porcentaje de citorreducción óptima (residual  $\leq 1$ cm) fue del 74.2% (242 de 329 pacientes). No se encontró diferencia significativa entre las pacientes

que lograron o no citorreducción óptima respecto a la edad, índice de masa corporal, estado funcional, valores de CA – 125 al momento del diagnóstico y posterior a la quimioterapia neoadyuvante ni en valores séricos de albúmina. De las pacientes llevadas a cirugía y que la citorreducción fue subóptima 68 de ellas (80.9%) fueron llevadas a una cirugía previo al abordaje oncológico a diferencia de las 165 pacientes (68.1%) en las que se logró una citorreducción óptima, dicha diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.026$ ).

Ambos grupos cursaban con buen estado funcional no hubo diferencia estadística ya que la mayoría tenían un puntaje ECOG  $\leq 1$  puntos (89.2% vs 86.9%;  $p=0.558$ ), la mediana de los valores séricos de Ca-125 iniciales fueron similares para citorreducción óptima 1,561 UI/ml y 1,126 U/ml en citorreducción subóptima sin diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.216$ ), sin embargo, la mediana de los valores preoperatorios fue menor en el grupo de citorreducción óptima con 27 UI/ml vs 38.7 UI/ml pero de igual manera no fue estadísticamente significativo ( $p=0.073$ ). La disminución de los valores séricos de CA-125 en valores porcentuales con relación a las medianas de los valores iniciales y preoperatorios fueron similares (98.2% vs 96.56%). **Tabla 2.**

En los hallazgos preoperatorios por imagen tomográfica las pacientes que se llevaron a cirugía de intervalo y que se logró citorreducción óptima 137 pacientes (56%) tenía carcinomatosis peritoneal y 55 pacientes (22%) presentaron implantes en raíz del mesenterio que fueron resecables de manera óptima, siendo éstos los hallazgos preoperatorios más frecuentes por imagen tomográficas posterior a terapia sistémica y previo a la cirugía, además, se evidenció adenopatías pélvicas

en 45 pacientes (18.6%), adenopatías paraaórticas en 43 pacientes (17.7%) e implantes subcapsulares y parenquimatosos hepáticos ambos presentes en 28 pacientes (11.5%) de las que se logró citorreducción óptima. **Tabla 2.**

Las pacientes con citorreducción óptima que recibieron terapia sistémica neoadyuvante a base de carboplatino y paclitaxel fueron 229 (94.6%) con un promedio de 4 ciclos (RIC: 3 – 6 ciclos), no se encontró diferencia significativa entre el número de ciclos de tratamiento neoadyuvante y la citorreducción óptima y subóptima ( $p=0.294$ ), el régimen de quimioterapia neoadyuvante que más se utilizó en ambos grupos fue carboplatino/paclitaxel (94.6% vs 84,5%), a 13/84 pacientes (15%) de las que la citorreducción fue subóptima tuvieron cambio a una segunda línea de quimioterapia neoadyuvante a diferencia de 15/242 pacientes (6.2%) de las que se logró citorreducción óptima siendo estadísticamente significativo ( $p=0.009$ ).

Los procedimientos quirúrgicos que se realizaron con mayor frecuencia en el grupo de citorreducción óptima fueron cirugía de colon en 82 pacientes (33.88%), resección de lesiones subdiafragmáticas en 41 pacientes (16.9%), seguida de resección de omento y esplenectomía en 40 pacientes (16.5%), además, se realizó resección óptima de lesiones a distancia (nódulos pulmonares y adenopatías inguinales) en 9 casos que representó el 3.7% de las pacientes. En el grupo de pacientes con citorreducción subóptima los procedimientos quirúrgicos que más se realizaron fueron peritonectomía en 60 pacientes (71.4%) en conjunto con cirugía de colon a 52 pacientes (61.9%), resección parcial de intestino delgado a 47 pacientes (55.9%) y cúpula diafragmática 36 pacientes (42.8%). **Tabla 3.**

En el análisis univariado 8 fueron las variables que se asociaron a citorreducción subóptima en cirugía de intervalo, entre ellas 7 variables clínicas y 1 radiológica fueron significativas. Edad  $\geq$  58 años (OR 1.95; IC 95% 1.17 – 3.28;  $p=0.011$ ); cirugías previas (OR 1.98; IC 95% 1.08 – 3.64;  $p=0.027$ ); razón Ca125  $>3.6$  (OR 2.33; IC 95% 1.09 – 4.96;  $p=0.029$ ); histologías CSPBG, CC y otros (OR 1.91; IC 95% 1.05 – 3.46;  $p=0.034$ ); ASA II y III (OR 1.92, IC 95% 1.11 – 2.32  $p=0.02$ ); estudio tomográfico con presencia de nódulo en parénquima hepático sin importar el tamaño (OR 3.82; IC 95% 2.09 – 6.97;  $p=<0.001$ ); esquema de quimioterapia de inducción diferente a carboplatino/paclitaxel (OR 3.22; IC 95% 1.43 – 7.28;  $p=0.005$ ); cambio de línea de quimioterapia de inducción (OR 2.77; IC 95% 1.26 – 6.09;  $p=0.011$ ). No se encontró una asociación en las variables de estado funcional de acuerdo con ECOG, IMC, peso, valores de albúmina preoperatorio, niveles de CA-125 preoperatorio, razón de CA-125, hallazgos tomográficos de nódulo pulmonar, ascitis, implantes subcapsulares hepáticos, implantes subdiafragmáticos, implantes en porta-hepatis, implante en hilio esplénico, carcinomatosis, implantes en colon, implantes en raíz del mesenterio, omental cake, implantes en fondo de saco posterior, adenopatías para-aórticas ni pélvicas, tampoco en el tamaño del nódulo mayor así como en etapa y número de ciclos de quimioterapia. **Tabla 4.**

En el análisis multivariado 7 fueron las variables asociadas a citorreducción subóptima, 5 variables clínicas y 2 radiológicas fueron significativas. Edad  $\geq$  58 años (OR 2.51; IC 95% 1.41 – 4.48;  $p=0.002$ ); cirugías previas (OR 2.48; IC 1.21 – 4.82;  $p=0.008$ ); razón de CA-125  $>3.59$  (OR 2.22; IC 95% 1.08 – 4.55;  $p=0.03$ ); histología

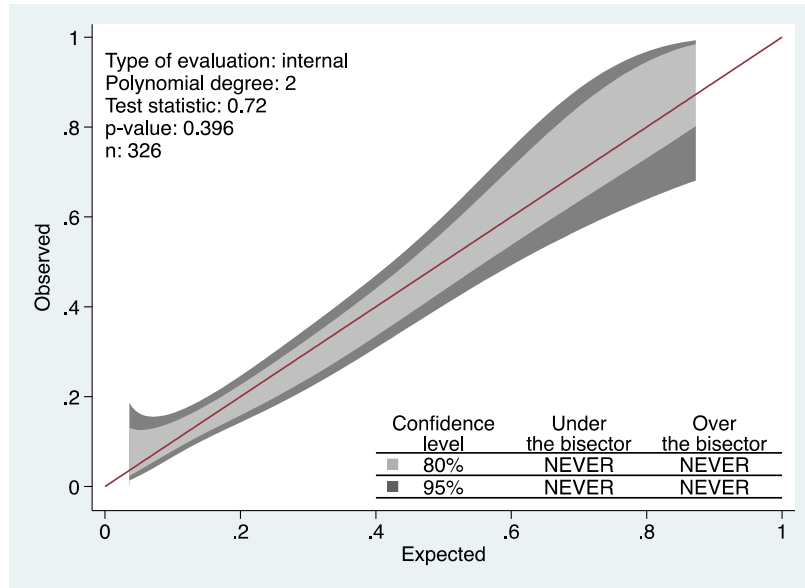


carcinoma seroso papilar de bajo grado (CSPBG), células claras (CC) y otras (OR 2.1; IC 95% 1.09 – 4.07;  $p=0.027$ ); estudio tomográfico con derrame pleural (OR 2.53; IC 95% 1.04 – 6.12;  $p=0.04$ ); estudio tomográfico con presencia de nódulo en parénquima hepático (OR 4.77; IC 95% 2.47 – 9.21;  $p<0.001$ ); cambio en línea de quimioterapia (OR 3.21; IC 95% 1.31 – 7.88;  $p=0.011$ ). **Tabla 4.**

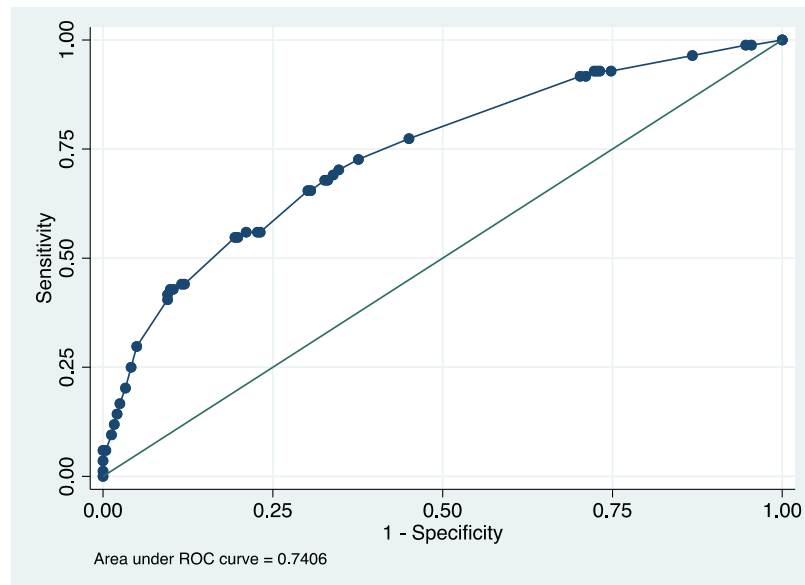
Para la obtención del modelo predictivo, el evento fue la citorreducción subóptima. El modelo inicial obtenido con las variables que se asociaron a citorreducción subóptima se ajustó sin encontrar interacciones, pero también se ajustó a confusores retirando la variable derrame pleural para obtener el modelo combinado más preciso y generando el modelo definitivo con 5 variables clínicas y 1 radiológica como predictoras estadísticamente significativas (edad, cirugía previa, razón CA-125, histología (CSPBG, CC y otras), presencia de nódulo hepático parenquimatoso y cambio en línea de QT). **Tabla 5.** Se construyó un nomograma basado en este modelo de regresión logística. **Figura 1.**

El modelo fue validado internamente usando remuestreo bootstrapping con 500 replicaciones, este se ajustó de manera adecuada y no hubo necesidad de realizar ajustes de ninguna variable y se pudo realizar una validación interna. **Tabla 6.**

En la calibración del modelo no hubo una diferencia significativa entre el valor predictivo y el valor real en la prueba de Hosmer – Lemeshow. ( $X^2 = 15.43$ ;  $p=0.396$ ) indicando que el nomograma está bien ajustado y calibrado.

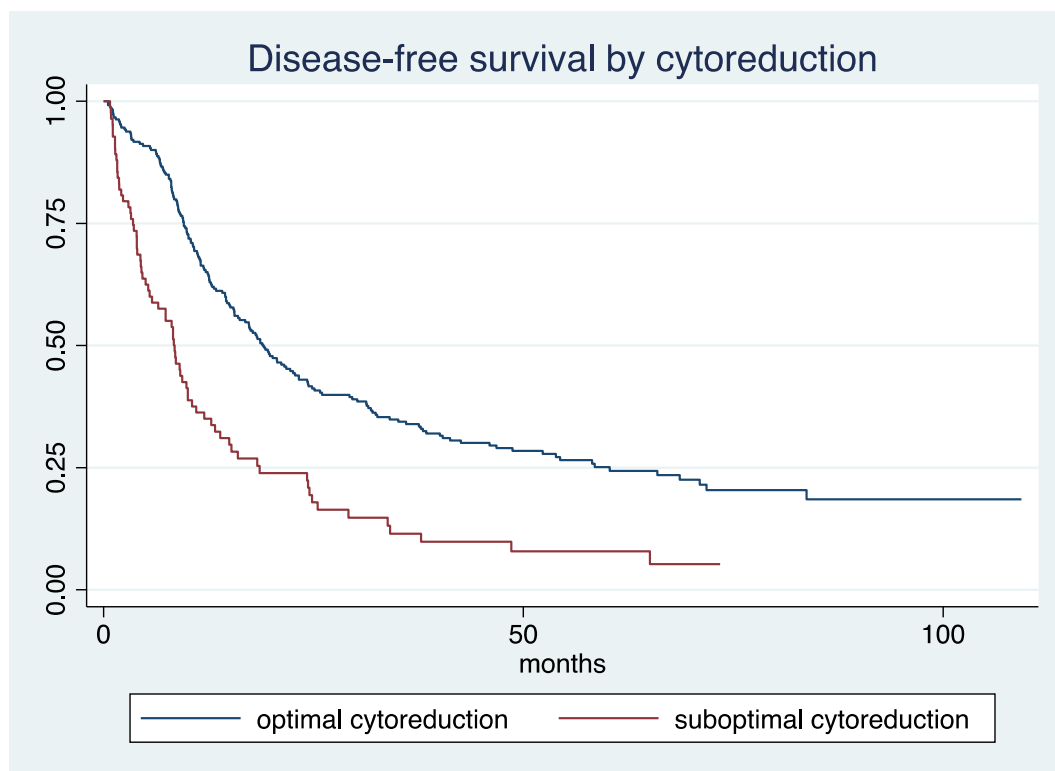


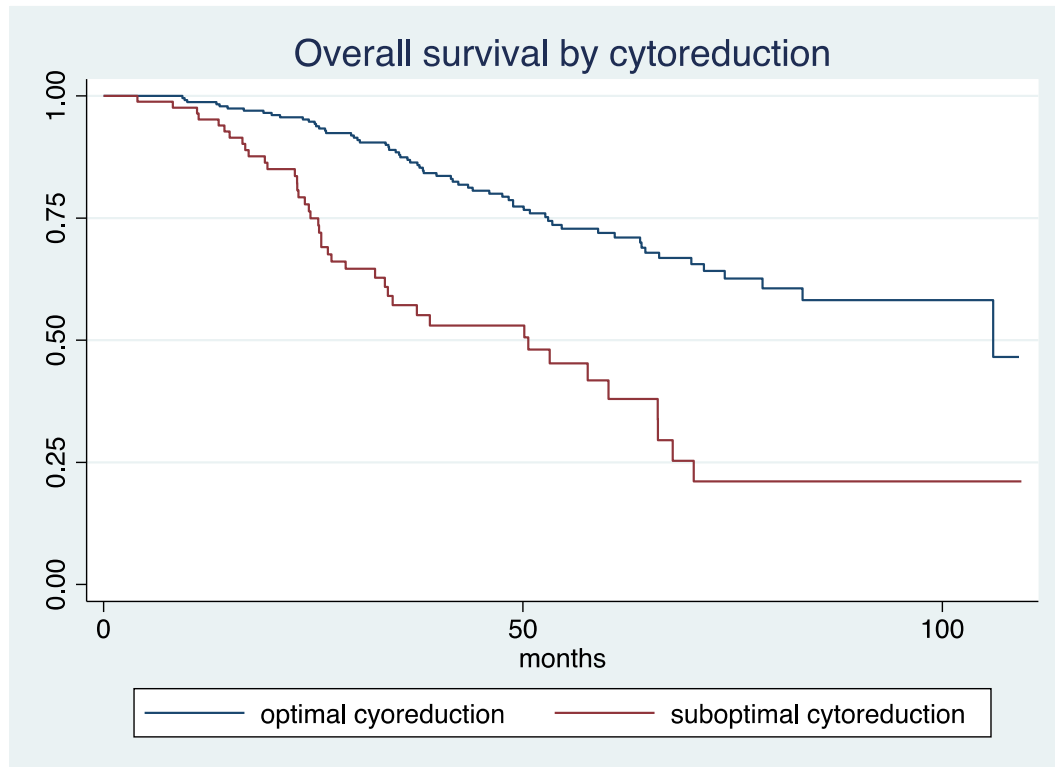
En la validación nuestro modelo mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.7406 mostrando que nuestro modelo predictivo tiene una buena discriminación, correspondiente a una sensibilidad del 25% y una especificidad de 95.87%, con un valor predictivo positivo de 67.74% y valor predictivo negativo de 78.64%.



- **Resultados oncológicos y pronóstico.**

El porcentaje de recurrencia en el grupo de pacientes con citorreducción óptima fue de 72.7% a los 50 meses de finalizado el tratamiento y una sobrevida libre de recurrencia a 50 meses del 27.3%, las recurrencias fueron mayores en el grupo de citorreducción subóptima presentándose en el 85.7% de las pacientes a 50 meses para una sobrevida libre de recurrencia al mismo tiempo menor (14.2%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.016$ ). La tasa de mortalidad a 50 meses fue menor en las pacientes con citorreducción óptima en comparación con el grupo de pacientes con citorreducción subóptima (26% vs 48.8%) siendo estadísticamente significativa ( $p= <0.001$ ) correspondiente a una sobrevida global a 50 meses del 74% en el grupo de citorreducción óptima y del 51.2% en el grupo de citorreducción subóptima al mismo tiempo.





## 9. DISCUSIÓN

Un tema clave en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado es la selección de pacientes aptos para citorreducción quirúrgica óptima. Modelos predictivos de resultado quirúrgico basados en tomografía computarizada sola o integrada por niveles séricos de CA-125, edad y estado funcional de las pacientes se han desarrollado para ayudar en la decisión entre cirugía citorreductora primaria o cirugía citorreductora de intervalo. Como se informó recientemente, todavía hay una ausencia de criterios de selección adecuados para predecir citorreducción óptima en cirugía de intervalo, lo que subraya que este enfoque sigue siendo objeto de debate.

La cirugía laparoscópica puede ser utilizada para evaluar la probabilidad de citorreducción óptima previo a laparotomía citorreductora primaria con el objetivo de evaluar el tamaño del tumor y el grado de diseminación de la enfermedad, Anne Fagotti desarrolló un sistema de puntuación laparoscópica ampliamente aceptado para seleccionar las pacientes candidatas a citorreducción primaria y diferir a recibir quimioterapia de inducción a las pacientes con un puntaje  $\geq 8$  puntos en quienes la probabilidad de obtener citorreducción óptimas es del 0% (27,28). Than Singh Tomar y col. evaluaron el papel de la laparoscopia en predecir los resultados quirúrgicos en pacientes llevadas a citorreducción de intervalo en donde se determinó que es un método seguro, eficaz y preciso para predecir la inoperabilidad en este contexto, sin embargo, al igual que en cirugía primaria el abordaje laparoscópico tiene los riesgos propios de un método invasivo como los anestésicos y complicaciones quirúrgicas, adicionalmente tiene limitaciones en la evaluación de lesiones retrohepáticas, retroperitoneales, infiltración gástrica y raíz mesentérica (33). Se ha considerado el costo beneficio de este abordaje concluyendo la laparoscopia requiere mayor tiempo y costo que otros procedimientos quirúrgicos, por lo que no está disponible en la mayoría de los centros hospitalarios para este objetivo, debido a esto apuntamos a desarrollar un modelo de evaluación y predicción preoperatorio que combine hallazgos clínicos e imagenológicos que nos permita obtener grandes beneficios.

En nuestra institución de alto volumen para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado identificamos 6 criterios clínicos – radiológicos asociados a citorreducción subóptima en cirugía de intervalo y se desarrolló un modelo predictivo

en donde la tasa de citorreducción subóptima fue directamente proporcional al valor predictivo. Este modelo tiene una precisión de predicción global 77.61%, con una especificidad del 95.87%.

En relación con la edad, encontramos en nuestro modelo que la edad  $\geq 58$  años fue un predictor asociado a citorreducción subóptima, Seun Hyuk Shim y col. en su nomograma no encontraron relación entre la edad de las pacientes y la citorreducción subóptima, lo que sugiere que la edad es un factor predictivo que aún está por determinarse, es posible que a mayor edad puede empeorar el estado funcional y es indicativo que las pacientes a mayor edad tienen una mayor carga tumoral y pobres condiciones generales y son menos candidatas a una intervención quirúrgica (30).

Anteriormente diferentes investigadores evaluaron la utilidad predictora de los hallazgos clínicos y tomográficos posterior a quimioterapia neoadyuvante para citorreducción óptima en cirugía de intervalo. Naoto Furukawa y col. evaluaron los cambios en los valores de corte del CA-125 antes y después de la quimioterapia neoadyuvante en 75 pacientes llevadas a cirugía citorreductora de intervalo, en donde el corte de CA-125 de 20 U/ml previo a cirugía fue un predictor independiente de citorreducción completa. En nuestro modelo el corte de razón de CA-125  $>3.59$  fue un predictor de citorreducción subóptima, no hay análisis previos registrados con relación a la razón de este marcador, pero se ha determinado que la disminución en los valores en relación con el control inicial y posterior a quimioterapias está asociado a los resultados quirúrgicos, a mayor reducción se espera mejor respuesta y mayor tasa de citorreducción óptimas (13). Baek Min –

Hyun y col, en una revisión de 85 pacientes en el análisis multivariado de la tasa de disminución del valor de CA-125 superior al 80% fue factor predictivo preoperatorio independiente de citorreducción completa (32). Mahdi y col. evaluaron la reducción porcentual de CA-125 antes de la cirugía, el 73% mostró una reducción  $\geq 90\%$  y el 27% tenía  $< 90\%$ . Se logró citorreducción óptima y completa en 87% y 38%, respectivamente. En comparación con el grupo de reducción  $< 90\%$ , el grupo de reducción  $\geq 90\%$  tenía más probabilidades de tener una citorreducción completa (12).

El nuestro modelo la histología fue uno de los factores asociados a citorreducción subóptima cuando ésta era una histología seroso papilar de bajo grado (SPBG), células claras (CC) u otros, la probabilidad de citorreducción óptima era menor, esto se debe probablemente a que este tipo de histologías son poco sensibles a tratamiento sistémico de inducción por lo tanto no se logra una respuesta satisfactoria antes de la cirugía. Baek Min Hyun y col. en su estudio no encontró una asociación estadísticamente significativa con relación al subtipo histológico (32). Ghisoni y col. tampoco encontraron asociación en su modelo predictivo (31).

Nosotros no encontramos asociación con citorreducción subóptima en relación con estado funcional de acuerdo con el ECOG, la mayoría de ellas tenían un buen estado funcional y fueron grupos muy homogéneos. En los modelos asociados a citorreducción óptima en cirugía de intervalo tampoco fue un factor significativo asociado a mejores resultados quirúrgicos (30,34,35).

Continúa siendo un reto la predicción de citorreducción óptima y completa en cirugía de intervalo a través del análisis preoperatorio de respuesta al tratamiento basado en los estudios de imágenes por tomografía. No hay evidencia científica suficiente que evalúe los hallazgos por imagen tomográfica previo al procedimiento. En nuestro estudio identificamos una sola variable radiológica estadísticamente significativa de citorreducción subóptima que es la enfermedad parenquimatosa hepática, Anne Fagotti y col. determinaron en su modelo laparoscópico en el contexto de cirugía primaria que la enfermedad parenquimatosa hepática es un criterio de irreseccabilidad con una especificidad del 94%, esto debido a que ya se ha descrito la complejidad técnica de reseca las metástasis parenquimatosas hepáticas en un mismo tiempo quirúrgico y la morbilidad de la misma (24,27,28).

El régimen basado en paclitaxel y platino es la quimioterapia estándar en el contexto neoadyuvante y adyuvante en el cáncer de ovario y resulta en una tasa de supervivencia más alta que la ciclofosfamida, por lo tanto, las diferencias en el régimen de quimioterapia pueden predecir resultados quirúrgicos subóptimos, en nuestro estudio no se encontró que un régimen diferente de quimioterapia fuera un predictor de citorreducción subóptima, pero si hubo cambio a segunda línea por respuesta no satisfactoria, éste sí se asoció a citorreducción subóptima, es posible que las paciente que no experimentaron respuestas clínicas satisfactorias a primera línea no lograron citorreducción óptima debido a la persistencia de alta carga tumoral al momento de la cirugía (36,37).

En nuestro estudio la tasa de citorreducción óptima (residual  $\leq 1$ cm) fue del 74.2%. Sin duda, estos datos confirmaron el principio de que después de la



administración de quimioterapia neoadyuvante, la tasa de reducción completa u óptima es considerablemente más alta. Las series recientes están en línea con nuestros resultados; en el artículo reciente de Mueller y col. el 55% de los pacientes con quimioterapia fueron sometidos a resección macroscópica completa. El ensayo aleatorizado CHORUS describió una mejor tasa de enfermedad residual = 0 después de la cirugía de intervalo que después de la cirugía primaria, incluso el 17% de citorreducción completa después de la cirugía primaria y el 39% después de la cirugía de intervalo lo que es drásticamente menor en comparación con nuestros resultados, pero también para otras series (23,38).

Dado que existen pruebas sustanciales de muchos estudios retrospectivos de que la extensión de la cirugía y el esfuerzo quirúrgico agresivo afecta la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario epitelial, Dennis Chi y col. evaluaron el papel de la agresividad quirúrgica en donde hay tres limitaciones principales de la cirugía citorreductora radical; primero, evidencia directa de ensayos aleatorizados sobre si la cirugía extensa en sí misma mejora la supervivencia es inexistente; en segundo lugar, los procedimientos quirúrgicos citorreductores radicales está asociado con un riesgo predecible de morbilidad y mortalidad; y tercero, la resección completa del tumor en centros no expertos es sólo alcanzable en una minoría de pacientes con cáncer de ovario avanzado. Algunos médicos han abandonado la cirugía radical, afirmando que es ineficaz, que la biología del tumor determina el resultado quirúrgico, y que el riesgo de morbilidad es demasiado alto. En nuestro estudio la cirugía más radical fue mayor en las pacientes con citorreducción subóptima, lo que sugiere que agrega mayor morbilidad sin obtener

mejores resultados, esto debido a la intención de lograr un beneficio no alcanzado (26,39,40).

En nuestro modelo la probabilidad de citorreducción subóptima depende de la puntuación final en relación con las variables estudiadas. Un puntaje de 22 en el score traduce una probabilidad de citorreducción subóptima en el 50% de los casos, sin embargo, un puntaje  $> 35$  existe un riesgo de cirugía citorreductora subóptima en más del 90% de los casos con una especificidad del 95.8% y VPP 68.7%.

Resecar toda la enfermedad macroscópica siempre será el objetivo en el tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario avanzado, pero principalmente en el escenario de la cirugía de intervalo en donde probablemente sea la única oportunidad de la paciente para una cirugía efectiva y de obtener los beneficios, esta opinión está sustentada por el ensayo publicado por Vergote y col. en donde el Hazard ratio (HR) para sobrevida global no fue significativamente diferente en un residual  $R=0$  para cirugía de intervalo (HR 1.11;  $p = 0.561$ ) o residual  $R \leq 1\text{cm}$  en cirugía primaria (HR 1.37;  $p = 0.130$ ) al compararlo con residual  $R = 0$  en cirugía primaria (referencia), pero fue significativamente peor en un residual  $R \leq 1\text{cm}$  para cirugía de intervalo (HR 1.73;  $p = 0.0054$ ). (22)

El ensayo fase III TRUST está investigando el rol de la cirugía primaria en comparación con la cirugía de intervalo en centros de alto volumen con cirujanos de mayor experiencia, se reclutaron 772 pacientes hasta el 2019 y se espera resultados oncológicos en el año 2024 a 5 años de seguimiento (41).

Nosotros encontramos que las pacientes con citorreducción subóptima el pronóstico era peor con una sobrevida global menor y una sobrevida libre de recurrencia menor.

La principal limitación de este estudio fue su diseño retrospectivo. El número de pacientes analizados son los puntos fuertes de nuestro estudio. Creemos que el uso de una cohorte de un solo centro minimiza el sesgo causado por diferencias en el manejo y tipo de cirugía que pueden surgir en estudios multicéntricos, por lo tanto, mejora la consistencia de los resultados. Nuestro estudio es el primer estudio con rigor estadístico, se ajustó a confusores e interacciones y se realizó una validación interna con estadístico bootstrapping, sin embargo, es necesario la validación interna y multicéntrica.

## **10. CONCLUSIONES**

En conclusión, desarrollamos un modelo de predicción basado en 5 factores clínicos preoperatorios y 1 criterio radiológico para predecir la cirugía citorreductora subóptima en pacientes con cáncer de ovario avanzado: edad incluida  $\geq 58$  años, cirugía previa al tratamiento oncológico, las histologías como SPBG y CC, razón de CA125  $> 3.59$ , nódulo en parénquima hepático y cambio de línea en la quimioterapia inicial pueden indicar un alto riesgo asociado con citorreducción subóptima en cirugía de intervalo, con una precisión del 77.61% y especificidad del 95.8%. La precisión de este modelo de predicción debe validarse externamente y ajustarse en más estudios prospectivos multicéntricos.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Chi DS, Berchuck A, Dizon D, Yashar CM. Epithelial Ovarian Cancer. In: Murphy D, Fleming G, Seidman Jeffrey, editors. Principles and practice of Gynecologic Oncology . Seventh edition. Philadelphia : Wolters Kluwer; 2017. p. 1087–150.
2. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2018 Oct 1;143:59–78.
3. World Health Organization. Cancer Today [Internet]. International Agency for Research on Cancer, México. 2020 [cited 2021 Sep 25]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
4. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. Vol. 393, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2019. p. 1240–53.
5. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecologic Oncology. 2009 Jul;114(1):26–31.
6. Bois A du, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the arbeitgemeinschaft gynaekologische onkologie studiengruppe ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the groupe d'Investigateurs nationaux pour les etudes des cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer. 2009;115(6).
7. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. Gynecologic Oncology. 2006;103(3).
8. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Annals of Oncology. 2019;30(5).

9. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(1).
10. 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*. 2000;89(7).
11. Hynninen J, Kemppainen J, Lavonius M, Virtanen J, Matomäki J, Oksa S, et al. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2013;131(2).
12. Mahdi H, Maurer KA, Nutter B, Rose PG. The impact of percent reduction in CA-125 levels on prediction of the extent of interval cytoreduction and outcome in patients with advanced-stage cancer of müllerian origin treated with neoadjuvant chemotherapy. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2015;25(5).
13. Furukawa N, Sasaki Y, Shigemitsu A, Akasaka J, Kanayama S, Kawaguchi R, et al. CA-125 cut-off value as a predictor for complete interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2013;24(2).
14. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016 Aug 25;2:1–22.
15. di Saia P, Creasman W. Epithelial Ovarian Cancer . In: Mannel RS, McMeekin S, Mutch D, editors. *Clinical Oncologic Oncology* . Eight edition. Philadelphia: Elsevier; 2015.
16. Kurman RJ, Shih IM. Pathogenesis of ovarian cancer: Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. Vol. 27, *International Journal of Gynecological Pathology*. 2008.
17. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncology*. 2016;2(4).
18. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G, Brinton L, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies

including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *The Lancet*. 2008;371(9609).

19. Lidegaard O. The Million Women Study. In: *Biology und Epidemiology of Hormone Replacement Therapy*. 2007.
20. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): A randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10022).
21. van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The Effect of Debulking Surgery after Induction Chemotherapy on the Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(10).
22. Vergote I, Tropé CG, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RHM, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer [Internet]. Vol. 363, *N Engl J Med*. 2010. Available from: <http://groups.eortc.be/qol/>
23. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015;386(9990).
24. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *European Journal of Cancer*. 2016;59.
25. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 Oct 6;
26. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;197(6).

27. 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. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13(8).
28. Fagotti A, Vizzielli G, de Iaco P, Surico D, Buda A, Mandato VD, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013;209(5).
29. Martínez-Saíd H, Rincón DG, Montes De Oca MM, Ruiz GC, Ponce JLA, Lopez-Graniel CM. Predictive factors for irresectability in advanced ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2004;14(3).
30. Shim SH, Lee SJ, Kim SO, Kim SN, Kim DY, Lee JJ, et al. Nomogram for predicting incomplete cytoreduction in advanced ovarian cancer patients. *Gynecologic Oncology*. 2015;136(1):30–6.
31. Ghisoni E, Katsaros D, Maggiorotto F, Aglietta M, Vaira M, de Simone M, et al. A predictive score for optimal cytoreduction at interval debulking surgery in epithelial ovarian cancer: A two- centers experience. *Journal of Ovarian Research*. 2018 May 30;11(1).
32. Baek MH, Lee SW, Park JY, Rhim CC, Kim DY, Suh DS, et al. Preoperative Predictive Factors for Complete Cytoreduction and Survival Outcome in Epithelial Ovarian, Tubal, and Peritoneal Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2017;27(3).
33. Tomar TS, Nair RP, Sambasivan S, Jagathnath Krishna KM, Mathew A, Iqbal Ahmed M. Role of laparoscopy in predicting surgical outcomes in patients undergoing interval cytoreduction surgery for advanced ovarian carcinoma: A prospective validation study. *Indian Journal of Cancer [Internet]*. 2017 [cited 2021 Sep 25];54(3).
34. Rutten MJ, van de Vrie R, Bruining A, Spijkerboer AM, Mol BW, Kenter GG, et al. Predicting surgical outcome in patients with international federation of gynecology and obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: A systematic review of prediction models. Vol. 25, *International Journal of Gynecological Cancer*. 2015.
35. Song YJ. Prediction of optimal debulking surgery in ovarian cancer. *Gland Surgery*. 2021;10(3):1173–81.

36. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. In: *International Journal of Gynecological Cancer*. 2003.
37. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(1).
38. Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, O’Cearbhaill RE, Alvi FA, el Haraki A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecologic Oncology*. 2016;140(3).
39. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2006;107(1).
40. Chang SJ, Bristow RE, Chi DS, Cliby WA. Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. Vol. 26, *Journal of Gynecologic Oncology*. Korean Society of Gynecologic Oncology and Colposcopy; 2015. p. 336–42.
41. Reuss A, du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019;29(8).



## 12. ANEXOS

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y lograron cirugía citorrreductora de intervalo.	
Características	n=326 (mediana)
Edad	52 (45-60)
Peso	59.5 (53-66)
IMC	25.05 (22.17-27.47)
Cirugías previas	233 (71.47)
ECOG	
0	45 (13.80)
1	244 (74.85)
2	31 (9.51)
>3	6 (1.84)
Albumina	4 (3.8-4.3)
Ca125 inicial	1359 (310-3133)
Ca125 preoperatorio	30.95 (11.8-102)
Histología	
CSPAG	234 (71.78)
CSPBG	18 (5.52)
CE	32 (9.82)
CC	5 (1.53)
Otros	37 (11.35)
Etapa	
IIIa	1 (0.31)
IIIb	6 (1.84)
IIIc	164 (50.31)
IVa	72 (22.09)
IVb	83 (25.46)

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*. CSPAG: *Carcinoma seroso papilar de alto grado*.

CSPBG: *Carcinoma seroso papilar de bajo grado*. CE: *Carcinoma endometriode*. CC: *Carcinoma de*

*células claras*. ASA: *American Society of Anesthesiologist Classification*.

Tabla 2. Análisis comparativo entre citorreducción óptima vs subóptima en cirugía de intervalo.			
	Óptima	Subóptima	Valor p=
	242 (74.23)	84 (25.77)	
Edad†	51 (45-59)	56 (46.5-62.5)	0.059
Peso†	60 (53-66)	58.5 (52.3-65.5)	0.253
IMC†	25.22 (22.22-27.47)	24.72 (21.97-27.59)	0.391
Cirugías previas‡	165 (68.18)	68 (80.95)	0.026
ECOG‡			
0-1	216 (89.26)	73 (86.90)	0.558
2-4	26 (10.74)	11 (13.10)	
Albumina†	4 (3.8-4.3)	4 (3.75-4.3)	0.765
Ca125 inicial†	1561.5 (307.4-3460)	1126.65 (353.5-2553.5)	0.216
Ca125 preoperatorio†	27 (11-82.2)	38.7 (15.5-132)	0.073
Histología‡			
CSPAG	176 (72.73)	58 (69.05)	0.016
CSPBG	12 (4.96)	6 (7.14)	
CE	28 (11.57)	4 (4.76)	
CC	1 (0.41)	4 (4.76)	
Otros	25 (10.33)	12 (14.29)	
ASA‡			
I	98 (40.50)	22 (26.19)	0.047
II	140 (57.85)	59 (70.24)	
III	4 (1.65)	3 (3.57)	
Intento citorreducción primaria‡	8 (3.31)	5 (5.95)	0.285
TAC			
Derrame pleural‡	17 (7.02)	11 (13.10)	0.087
Nódulo parenquima pulmonar‡	21 (8.68)	9 (10.71)	0.578
Ascitis masiva‡	1 (0.41)	1 (1.19)	0.218
Nódulo parenquima hepático‡	28 (11.57)	28 (33.33)	< 0.001
Implante subcapsular hepático‡	28 (11.57)	12 (14.29)	0.513
Implante subdiafragmático‡	18 (7.44)	5 (5.95)	0.647
Implante en porta hepatis‡	1 (0.41)	1 (1.19)	0.432
Nódulo pared de estómago‡	0 (0.0)	3 (3.57)	0.003
Implante en hilio esplánico‡	13 (5.37)	7 (8.33)	0.33
Carcinomatosis‡	137 (56.61)	50 (59.52)	0.642
Implantes en intestino delgado‡	5 (2.07)	0 (0.0)	0.184
Implantes en colon‡	7 (2.89)	6 (7.14)	0.086
Implantes en raíz de mesenterio‡	55 (22.73)	15 (17.86)	0.349
Omental cake‡	13 (5.37)	7 (8.33)	0.33

Implantes en fondo de saco posterior‡	10 (4.13)	6 (7.14)	0.271
Adenopatías paraaórticas‡	43 (17.77)	14 (16.67)	0.819
Adenopatías pélvicas‡	45 (18.60)	19 (22.62)	0.424
Adenopatías en otro lugar‡	33 (13.64)	8 (9.52)	0.327
Tamaño de nódulo mayor (mm)	49 (18-82.5)	30 (12-68)	0.029
† Mediana (Rango intercuartílico)			
‡ Número absoluto (%)			

Tabla 3. Análisis comparativo entre citorreducción óptima vs subóptima en cirugía de intervalo. (continuación)			
	Óptima	Subóptima	Valor p=
Respuesta RECIST‡			
Progresión	7 (2.89)	6 (7.14)	0.37
Estable	85 (35.12)	30 (35.71)	
Parcial	145 (59.92)	46 (54.76)	
Completa	5 (2.07)	2 (2.38)	
Etapa‡			
III	128 (52.89)	43 (51.19)	0.788
IV	114 (47.11)	41 (48.81)	
QT neo CBP/TXL‡	229 (94.63)	71 (84.52)	0.003
Número de ciclos inicial†	4 (3-6)	4 (3-6)	0.294
Cambio de línea de QT neo‡	15 (6.20)	13 (15.48)	0.009
Procedimiento realizado			
Resección en estómago	7 (2.89)	16 (19.05)	< 0.001
Cirugía en colon	82 (33.88)	52 (61.90)	< 0.001
Cirugía de intestino delgado	27 (11.16)	47 (55.95)	< 0.001
Cirugía en raíz de mesenterio	9 (3.72)	33 (39.29)	< 0.001
Resección hepática e hilio hepático	21 (8.68)	26 (30.95)	< 0.001
Resección en omento y/o bazo	40 (16.53)	41 (48.81)	< 0.001
Peritonectomía	9 (3.72)	60 (71.43)	< 0.001
Cirugía cúpula diafragmática	41 (16.94)	36 (42.86)	< 0.001
Resección ganglionar	25 (10.33)	10 (11.90)	0.688
Resección de tumor a distancia	9 (3.72)	2 (2.38)	0.558
Recurrencia‡	176 (72.73)	72 (85.71)	0.016
Muerte‡	26 (26.03)	41 (48.81)	< 0.001
† Mediana (Rango intercuartílico)			
‡ Número absoluto (%)			

**Tabla 4. Análisis univariado y multivariado de las variables asociadas con citorreducción subóptima en cirugía de intervalo.**

	Univariado			Multivariado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Edad, años</b>						
< 58 años	ref			ref		
≥ 58 años	1.95	1.17-3.28	0.011	2.51	1.41-4.48	0.002
<b>Peso normal-sobrepeso</b>	ref			ref		
Obesidad	0.54	0.22-1.26	0.154	0.43	0.17-1.09	0.075
<b>Cirugías previas</b>						
no	ref			ref		
si	1.98	1.08-3.64	0.027	2.48	1.21-4.82	0.008
<b>ECOG</b>						
0 a 1	ref					
2 a 4	1.25	0.59-2.66	0.559			
<b>Albúmina (log)</b>	0.99	0.98-1.01	0.602			
<b>Ca125 preoperatorio</b>						
< 65	ref					
≥ 65	1.54	0.92-2.58	0.098			
<b>Razón de CA 125</b>						
< 1.29	ref					
1.29-3.59	2.1	0.08-4.52	0.056			
3.60-11.7	2.33	1.09-4.96	0.029			
>11.7	2.1	0.98-4.52	0.056			
				ref		
> 3.59	1.47	0.89-2.42	0.13	2.22	1.08-4.55	0.03
<b>Histología</b>						
CSPAG y CE	ref			ref		
CSPBG, CC y Otros	1.91	1.05-3.46	0.034	2.1	1.09-4.07	0.027
<b>ASA</b>						
I	ref.			ref		
II y III	1.92	1.11-2.32	0.02	1.43	0.74-2.79	0.285
<b>Hallazgos tomográficos</b>						
<b>Derrame pleural</b>						
no	ref			ref		
si	1.99	0.89-4.45	0.092	2.53	1.04-6.12	0.04
<b>Nódulo parénquima pulmonar</b>						
no	ref					
si	1.26	0.55-2.88	0.579			

Ascitis masiva						
no	ref					
si	2.9	0.18-46.94	0.453			
Nódulo parénquima hepático						
no	ref			ref		
si	3.82	2.09-6.97	< 0.001	4.77	2.47-9.21	< 0.001
Implante subcapsular hepático						
no	ref					
si	1.27	0.62-2.64	0.514			
Implante subdiafragmático						
no	ref					
si	0.79	0.28-2.19	0.648			
Implante en porta hepatis						
no	ref					
si	2.9	0.19-46.94	0.453			
Implante en hilio esplánico						
no	ref					
si	1.6	0.62-4.16	0.334			
Carcinomatosis						
no	ref					
si	1.13	0.68-1.87	0.642			
Implantes en colon						
no	ref			ref		
si	2.58	0.84-7.92	0.097	2.32	0.68-7.98	0.18
Implantes en raíz de mesenterio						
no	ref					
si	0.74	0.39-1.39	0.35			
Omental cake						
no	ref					
si	1.6	0.62-4.16	0.334			
Implantes en fondo de saco posterior						
no	ref					
si	1.78	0.63-5.07	0.277			
Adenopatías paraaórticas						
no	ref					
si	0.93	0.48-1.79	0.819			
Adenopatías pélvicas						

no	ref					
si	1.28	0.69-2.34	0.424			
Adenopatías en otro lugar						
no	ref					
si	0.67	0.29-1.51	0.33			
Tamaño de nódulo mayor (mm)	0.99	0.98-1.00	0.058			
Etapa						
III	ref					
IV	1.07	0.65-1.76	0.788			
QTneo CBP/TXL						
CBP/TXL	ref					
Otros	3.22	1.43-7.28	0.005			
Número de ciclos inicial	1.08	0.91-1.28	0.388			
Cambio de línea de QT neo						
no	ref			ref		
si	2.77	1.26-6.09	0.011	3.21	1.31-7.88	0.011

**Tabla 5. Modelo predictivo final asociado a citorreducción subóptima**

<b>Citorreducción subóptima</b>	<b>OR</b>	<b>P</b>	<b>[IC- 95%]</b>	
Edad (> 58 años)	2.53	0.002	1.42	4.49
Cirugía previa	2.48	0.007	1.27	4.82
Razón ca125 (>1.29)	2.24	0.027	1.09	4.58
SPBG, CC y otras	2.07	0.030	1.07	3.99
Nódulo hepático (TAC)	4.55	0.000	2.38	8.72
Cambio de línea de QT	2.88	0.019	1.18	7.01

Tabla 6. Validación interna con bootstrapping del modelo final				
Citorreducción subóptima	OR	P	[IC- 95%]	
Edad (> 58 años)	2.53	0.004	1.34	4.74
Cirugía previa	2.48	0.011	1.23	4.99
Razón ca125 (>1.29)	2.24	0.027	1.09	4.58
SPBG, CC y otras	2.07	0.035	1.05	4.07
Nódulo hepático (TAC)	4.55	0.000	2.29	9.07
Cambio de línea de QT	2.88	0.030	1.10	7.54

**Figura 1.** Nomograma basado en variables asociadas a citorreducción subóptima.

