



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 COMPLETA EN CIRUGÍA DE INTERVALO PARA PACIENTES
CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL AVANZADO DEL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA DE MEXICO ENERO 2018 – DICIEMBRE 2021”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. PAOLA MARIA ESPINOZA SANDOVAL

DR. SALIM ABRAHAM BARQUET MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS



Ciudad Universitaria, CDMX – 2022



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, mis padres Blanca y José Martín, mi hija amada Ester Valentina, mis hermanos, Randall y Milton Espinoza, Melba y Petronila García, familia, amigas y amigos.

A mi tutor, maestros y compañeros de trabajo por lo que me enseñaron día a día.

A todas mis pacientes y a las mujeres con cáncer, que ponen su vida en nuestras manos.

INDICE

1. RESUMEN -----	6
2. MARCO TEÓRICO -----	7
2.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES -----	7
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 -----	12
2.6. CRIBADO -----	13
2.7. PRESENTACIÓN CLÍNICA -----	14
2.8. DIAGNÓSTICO -----	15
2.9. ESTADIFICACION -----	18
2.10. TRATAMIENTO DEL CANCER DE OVARIO EN ETAPA AVANZADAS-----	20
2.11. PREDICTORES DE CITORREDUCCIÓN -----	25
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -----	32
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN -----	33
5. JUSTIFICACIÓN -----	34
6. OBJETIVOS -----	35
6.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS -----	35
6.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS -----	35
7. MATERIAL Y MÉTODOS -----	37
8. RESULTADOS -----	42
9. DISCUSIÓN -----	48
10. CONCLUSIONES -----	53
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	54
12. ANEXOS -----	61

ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

SIGLAS	DESCRIPCIÓN
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.
FSH	Hormona folículo estimulante.
FIGO	Federación internacional de ginecología y obstetricia.
LH	Hormona latinizante.
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

1. RESUMEN

Antecedente: En cáncer de ovario etapas clínicas avanzadas, el factor predictor de mayor potencia es la ausencia de enfermedad macroscópicamente visible en una cirugía de citorreducción primaria o de intervalo, no contamos con un modelo predictivo con criterios sólidos para predecir la resección quirúrgica completa en la cirugía citorreductora de intervalo.

Métodos estadísticos: se revisaron retrospectivamente 506 pacientes con cáncer de ovario epitelial (COE) avanzado, llevadas a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo desde enero 2018 – diciembre 2021 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).

Resultado: En la cirugía de intervalo, de 506 pacientes llevadas a citorreducción de intervalo 283 (55.93 %) tuvieron citorreducción completa. Identificamos 7 variables asociadas a citorreducción no completa (óptima y subóptima), 4 factores clínicos preoperatorios y 3 criterios radiológicos fueron significativas. El Ca125 con OR 0.53, (IC 95% 0.34 - 0.8, P=0.004); ASA 2, OR 0.25, (IC 95% 0.07 - 0.84, P=0.025); La cirugía de intervalo OR 0.62, (IC 95% 0.42 - 0.91, P=0.017); Cambio de línea OR 0.44, (IC 95% 0.25 - 0.79, P=0.006); Los criterios radiológicos fueron TC: Nódulos raíz mesenterio OR 1.93, (IC 95% 1.12 - 3.30, P=0.016); Nódulo estómago OR 0.09, (IC 95%, 0.01- 0.93, P=0.044); Nódulo hepático OR: 0.38, (IC 95% 0.23 - 0.64, P=0.000).

Conclusiones: Desarrollamos un modelo de predicción basado 7 variables asociadas a citorreducción completa, 4 variables clínicas y 3 radiológicas en pacientes con cáncer de ovario avanzado que recibieron como manejo inicial quimioterapia neo adyuvante: Ca125, ASA 2, cirugía de intervalo, cambio de línea de quimioterapia y por tomografía nódulos raíz mesenterio, nódulo estómago, nódulo hepático. Estas pueden indicar un alto riesgo asociado con citorreducción no completa en cirugía de intervalo, con una precisión del 65.22% y especificidad del 44.9 %. La precisión de este modelo de predicción debe validarse externamente y ajustarse en un estudio prospectivo multicéntricos.

Palabras claves: Cáncer ovario, cirugía citorreductora de intervalo, quimioterapia neo adyuvante, factores predictivos, tomografía computarizada, modelos predictivos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El “Cáncer de ovario” es 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 de la fimbria de la trompa de Falopio (2). 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 de bajo y alto grado, endometrio, células claras, mucinosos y transicional, el 70 – 80% corresponden a carcinoma seroso de alto grado (3).

Se ha considerado por mucho tiempo que el estándar de tratamiento para el cáncer de ovario epitelial avanzado (COE) es cirugía citorreductora primaria y quimioterapia adyuvante basada en platinos, está 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. (4) La cirugía primaria no es siempre una citorreducción óptima y puede asociarse a alta morbilidad peri operatoria.

Como alternativa se han investigado el uso de quimioterapia neo adyuvante antes de la cirugía citorreductora o de intervalo. Con ventajas como menor enfermedad residual, y en caso

más objetivo una citorreducción completa sin enfermedad residual macroscópicamente visible R=0, cirugía menos extensa, menor pérdida de sangre, menor morbilidad, estadía hospitalaria más corta, mejor calidad de vida (5).

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 para evaluar la extensión de la enfermedad (6).

Se han propuesto diferentes modelos predictivos basados en variables que corresponden a los hallazgos por imagen (tomografía axial computarizada, tomografía por emisión de positrones) hallazgos clínicos (CA-125, ECOG), índices por hallazgos laparoscópicos para determinar la extensión de la enfermedad y la posibilidad de una citorreductora completa en cirugía primaria, (7-8). Las variables individuales se han combinado en modelos predictivos de citorreducción para mejorar la precisión en el contexto de citorreducción primaria y la enfermedad recurrente. Para la cirugía de intervalo se investigó el papel de la reducción de Ca 125 como un valor cuya disminución porcentual posterior a quimioterapia neo adyuvante podría predecir el alcance de la cirugía citorreductora de intervalo y los resultados oncológicos donde 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 menos morbilidad. Un CA-125 preoperatorio < 20 sugiere un mejor resultado. Estos hallazgos son útiles para la planificación del tratamiento y el asesoramiento al paciente (9,10). Desafortunadamente, no existe suficiente evidencia que evalúe modelos predictivos aplicables y precisos para citorreducción completa en pacientes sometidos a cirugía de intervalo en cáncer de ovario avanzado.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo, se estima que en 2020 se produjeron 19,3 millones de nuevos casos de cáncer y casi 10,0 millones de muertes por cáncer. EL cáncer de ovario ocupa el 20 lugar en el mundo y en mujeres el séptimo lugar, diagnosticando 313 959, con una mortalidad de 207,252 anual. (11). Ocupando el segundo lugar de los cánceres ginecológicos, Su incidencia a nivel mundial es de 6.6 casos por cada 100,000 mujeres (4). El cáncer de ovario es el tercer cáncer ginecológico más común y con la tasa de mortalidad más alta. (12).

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 (13).

El cáncer de ovario, es tres veces más letal que el cáncer de mama, (14). Se prevé que, para el año 2040, la tasa de mortalidad de este cáncer aumentará significativamente. (15) La alta tasa de mortalidad es causada por el crecimiento asintomático, la aparición tardía de los síntomas y la falta de un cribado, que resulte en un diagnóstico en etapas avanzadas. 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 y la histología epitelial maligna. (16)

Las neoplasias de origen epitelial 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 mesénquimales no específicas. El 75% de se diagnostican 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. (17)

2.3 ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

El cáncer de ovario se divide en 3 grupos: germinales, estromales y epiteliales. La frecuencia depende de la edad. Las neoplasias epiteliales son las más frecuentes. (18) Los tumores epiteliales se clasifican 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. (2,18) Asociado con mutaciones de KRAS y BRAF. Los tumores tienen estabilidad genómica. (17)

En las neoplasias epiteliales, se han propuesto dos hipótesis principales: 1. Ovulación incesante. Donde un traumatismo del epitelio ovárico propiciaría transformación maligna. Se apoya en que las mujeres con supresión periódica de la ovulación por ACO, embarazo y lactancia tienen menor incidencia, mientras que la menarca precoz o la menopausia tardía aumentan el número total de ovulaciones y, de riesgo. (19). 2. Exposición a las gonadotropinas. Se ha observado que los tumores de ovario inducidos experimentalmente contienen receptores de gonadotropinas y el exceso de estimulación por andrógenos del epitelio ovárico aumenta el riesgo, como sucede en el síndrome de ovario poli quístico. Los ACO disminuyen el nivel de andrógenos, y las progestinas tendrían un efecto protector.

El mecanismo incluye un desequilibrio entre los oncogenes y genes supresores, El oncogén HER-2/neu está sobre expresado en 34% de los casos carcinoma serosa de alto grado y endometrial de alto grado. 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, asociado con mutaciones de KRAS y BRAF, 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. (20) Carcinoma endometrial de bajo grado, Asociado con mutaciones PTEN, ARID1A y PIK3CA,

Puede tener inestabilidad de micro satélites, Carcinoma de células claras, Asociada con mutaciones ARID1A y PIK3CA, carcinoma mucinoso, parecen desarrollarse de tumores limítrofes y seguir una secuencia adenoma - carcinoma, asociado con mutaciones de KRAS en 30%, ha demostrado además una respuesta alterada a distintos péptidos, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante (TGF) e interleucina - 8. (17) También se ha documentado que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) juega un papel importante en la fisiopatología. (19)

Recientemente, 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. mientras que el carcinoma endometriode y el cáncer de células claras estarían asociados con endometriosis. (20)

2.4. FACTORES GENÉTICA

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 reparar efectivamente rupturas que dañan la integridad de la doble hélice: 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, confiere un riesgo de hasta 15% para cáncer de ovario. 12 genes se han 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. (19)

2.5 FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES

Varios factores pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, incluidos los factores genéticos, ya descritos, incluyendo mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 hasta el 17%, síndrome de Lynch edad media de 63 años y una fuerte asociación con historia familiar de cáncer de mama y ovario (1). Y otros genes implicados en la reparación del ADN, como CHEK2, MRE11A, RAD50, ATM y TP53.

Factores reproductivos: el uso de terapia hormonal posmenopáusica, la infertilidad menarca temprana y la nuliparidad incrementa el riesgo de cáncer de ovario. En contraste

embarazo, la paridad incrementada, lactancia materna por más de 12 meses (14 reducción de las concentraciones de estradiol y hormona luteinizante (LH) y elevados niveles de hormona folículo estimulantes (FSH) y el uso de ACO por al menos 5 años (reducen el riesgo 50%. 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. (1,21). 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.

Terapia de reemplazo hormonal (TRH): la principal indicación de TRH son los síntomas postmenopáusicos severos. 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. (1,19). La edad, el IMC, en mujeres con IMC de 35 - 39, el Riesgo relativo es 1.5 para desarrollar cáncer de ovario. (1). Incluso curiosamente, los flavonoides y el té negro podrían estar asociados con un riesgo reducido de cáncer de ovario, pero estos requieren más estudios. (17)

2.6. CRIBADO

Se han intentado 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). Pero por cada cáncer de ovario detectado 2 mujeres tuvieron cirugías innecesarias. y 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; USG 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. (2,22) 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 cual dicho protocolo es ahora ampliamente utilizado en SOB reductoras de riesgo.

2.7. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La diversidad de presentaciones clínicas, hace difícil el diagnóstico, con múltiples diagnósticos diferenciales y la una amplia variedad de opciones terapéuticas. Entre los diagnósticos diferenciales de patologías benignas están: Embarazo ectópico, quistes funcionales, ovarios poli quísticos, cistoadenomas, quistes peritoneales de inclusión, endometriosis, salpingitis, apendicitis, abscesos apendiculares, diverticulitis, abscesos diverticulares. (1,3,18)

Casi todas las pacientes con tumores anexiales pequeños son asintomáticas y diagnosticado incidentalmente otras condiciones. Con el aumento del tamaño, se presenta sensación de presión pélvica, dolor por la compresión alrededor de las estructuras. Un tumor de gran tamaño puede ocasionar síntomas genitourinarios incluyendo, urgencia urinaria, poliuria y dispareunia. Si el tumor esta fijo a la pelvis puede comprimir el colon sigmoidees 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. 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. (3,18,19)

En enfermedad avanzada la presentación clínica es variable, anorexia, fatiga, saciedad temprana y pérdida del apetito. Caquexia tumoral en las pacientes con gran volumen tumoral y asociarse a cuadros de oclusión intestinal. Dolor abdominal constante ocasionado por la infiltración del peritoneo y mesenterio intestinal o ascitis extensa. (19)

2.8. DIAGNÓSTICO

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 (3). Deberá correlacionar los estudios de laboratorio con los de imagen. El estudio estándar es el histopatológico, mediante biopsia en laparotomía o laparoscópica, con el fin de obtener una muestra adecuada y realizar una etapificación quirúrgica; y la BAAF es útil para documentar enfermedad ganglionar regional o recurrencia. (2,3,18)

Estudios de imagen: Dicha herramienta es útil como tamizaje sin mostrar beneficio significativo en cáncer de ovario, pacientes con tumor anexial con alta sospecha de malignidad y pacientes con cáncer de ovario para evaluar extensión de la enfermedad sea esta afección del epiplón, implantes peritoneales, enfermedad ganglionar, metástasis hepáticas, u otras. El ultrasonido abdominal 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. (18)

La tomografía computada contrastada con una sensibilidad es de 90%; especificidad del 88.7%; valor predictivo positivo de 78.2%; negativo de 95.1%. sirve para documentar enfermedad extra ovárica, metástasis hepáticas o en pulmón, implantes peritoneales cuando son mayores de 1 cm. Identificaron de ganglios pélvicos o para aórticos y evaluación de respuesta a la quimioterapia para identificar pacientes en con posible cito reducción óptima. (1,5,7). Algunos resultados no son reproducibles. Y en enfermedad pequeña disminuye su sensibilidad notablemente.

La resonancia magnética nuclear sensibilidad de 90% y especificidad de 95%, evalúa mejor las estructuras vasculares, pero no supera a la tomografía computarizada para evaluar resecabilidad; útil en el diagnóstico diferencial de lesiones persistentes indeterminadas. Es el estándar para el estudio de tumores pélvicos (2,18)

La tomografía por emisión de positrones se usa en sospecha de recurrencia por elevación de CA-125 en ausencia de enfermedad por clínica u otros estudios. No se recomienda como estudio preoperatorio de rutina para evaluar extensión de enfermedad (1,8).

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

Otra herramienta de imagen es la evaluación posterior a la terapia de inducción o neoadyuvante, el poder usar RECIST 1.1, en el cual se evalúa la respuesta del tumor. donde debe haber por lo menos un tumor que se pueda medir mediante radiografías, TC o IRM. Los tipos de respuesta que un paciente puede tener son: respuesta completa que es la ausencia de tumor a menos

de 4 semanas (RC), respuesta parcial disminución de al menos 30% de la suma de sus diámetros con respecto al basal (RP), progresión de la enfermedad aumento de 20% o más, o aumento de 5mm o aparición de 1 o más nuevas nódulos (PE) y enfermedad estable que es la disminución menor de 30% que no llega a ser respuesta parcial o aumento pero no llega al 20% y no se considerarse progresión (EE). Consideramos la resección completa es el objetivo principal en la cirugía de cáncer de ovario. En la cual, al hacer una laparotomía, obtenemos una mejor predicción, reproducible y con reducción de laparotomía innecesaria.

Estudios de laboratorio: Marcadores tumorales: CA-125, valor normal menor 35 U/ml, en pre menopáusicas, 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. En cáncer de ovario epitelial etapa temprana, el CA-125 se eleva en 50% de los casos. Hay cambios durante la quimioterapia del valor de CA-125 como un factor pronóstico importante en la sobrevida libre de progresión, útil para evaluar la respuesta al tratamiento. Y de esto la aplicación clínica en el seguimiento. CA 125, Para predecir la enfermedad intraabdominal extensa, no tiene punto de corte y hasta un 10% de los casos en estadios avanzados no puede elevar CA-125.

Laparoscopia: Permite al cirujano predecir la citorreducción basada en su propia habilidad quirúrgica y experiencia, además de una recuperación rápida, y evita la laparotomía innecesaria. Nos permite biopsias antes de comenzar el tratamiento neo adyuvante. Score laparoscopia con este podemos comparar los resultados. Existen diferentes Score 1. Estadio FIGO 2. PCI (peritoneal cáncer índice) 3. Fagotti 4. Eisenkop 5. Aletti.

Fagotti en 2008. Valido el rendimiento de un modelo basado en laparoscopia para predecir la citorreducción óptima en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Tasa de precisión global LPS 77.3% y 100%. Donde un Índice ≥ 8 , basado en hallazgos LPS de enfermedad, predijo la probabilidad de CRS óptima en 0 y la tasa de laparotomía innecesaria 40.5. El modelo LPS, parece una herramienta confiable y flexible para predecir la citorreducción óptima en el CO avanzado. Útil pero no accesible para la mayoría de los prestadores de salud en América latina.

PCI (PERITONEAL CÁNCER INDEX). Permite comparar los resultados. Consta de buena predicción de resección completa. Determina una distribución exacta de la carcinomatosis, correlaciona con el pronóstico, pero requiere del acceso a todas las áreas del abdomen. (23)

2.9. ESTADIFICACION

I	Tumor limitado a los ovarios o las trompas uterinas
IA	Tumor limitado a uno o ambos ovarios (cápsula intacta) o una trompa uterina; no hay tumor en la superficie externa del ovario o la trompa; y ninguna célula maligna en líquido ascítico o en lavados peritoneales
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o las trompas uterinas; no hay tumor en la superficie externa del ovario o la trompa y ninguna célula maligna en líquido ascítico o en lavados peritoneales
CI	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas uterinas, más cualquiera de los siguientes:
IC1	Derrame quirúrgico

IC2	La cápsula se rompió antes de la cirugía o hay tumor en la superficie del ovario o la trompa uterina
IC3	Células malignas en líquido ascítico o en los lavados peritoneales
II	Tumor que compromete uno o ambos ovarios o trompas uterinas con extensión pelviana (por debajo del estrecho superior de la pelvis) o cáncer peritoneal primario
IIA	Extensión y/o implantes en el útero, las trompas uterinas y/o los ovarios
IIB	Extensión y/o implantes en otros tejidos pelvianos intraperitoneales
III	Tumor que afecta uno o ambos ovarios o trompas uterinas o cáncer peritoneal primario con metástasis peritoneales confirmadas en la microscopia fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales
IIIA	Ganglios linfáticos retroperitoneales positivos, con o sin metástasis peritoneales microscópicas que se extienden más allá de la pelvis
IIIA1	Solo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos (confirmados mediante histología)
IIIA1 (I)	Metástasis \leq 10 mm de diámetro máximo
IIIA1 (II)	Metástasis $>$ 10 mm de diámetro máximo

IIIA2	Compromiso peritoneal microscópico extra pélvico (más allá del borde pélvico), con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos
IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas que se extienden más allá de la pelvis y que tienen ≤ 2 cm de dimensión mayor y ganglios linfáticos retroperitoneales positivos o negativos
IIIC	Metástasis peritoneales macroscópicas que se extienden más allá de la pelvis y son > 2 cm en la dimensión más grande, con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye la extensión del tumor a la cápsula del hígado y el bazo sin compromiso parenquimatoso de ninguno de los órganos)
IV	Metástasis a distancia
IVA	Derrame pleural con citología positiva
IVB	Metástasis al parénquima hepático o esplénico y/o metástasis a órganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los que están fuera de la cavidad abdominal) y/o compromiso transmural del intestino

(21. 22)

2.1 MANEJO DEL CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL AVANZADO

En el diagnóstico inicial, los pacientes que acceden al tratamiento médico adecuado deberán tomar decisiones sobre su tratamiento. El objetivo principal del tratamiento del cáncer de ovario es maximizar el control del cáncer y paliar la enfermedad y los síntomas durante el mayor tiempo posible. La cirugía realizada por un oncólogo ginecológico es el tratamiento principal. La

extensión de la cirugía está determinada por la etapa del cáncer y el paciente. Los resultados de la cito reducción quirúrgica son frecuentemente referido como subóptimo, es decir, cualquier enfoque tiene un tamaño ≥ 1 cm (R2), óptimo, es decir, < 1 cm cáncer residual (R1) o sin evidencia de enfermedad macroscópica (R0). Donde no completa englobaría los términos optima y suboptima que es con enfermedad residual macroscópicamente visible sea esta menor o mayor de 1 cm. Pacientes con resección macroscópica completa (R0) después de la cirugía tienen mejoras significativas en los resultados de supervivencia general (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP), en comparación con los pacientes con enfermedad residual visible posoperatorios de intervalo o primaria. (24).

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. 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 completa y puede ser complicada por la alta morbilidad peri operatoria. Como alternativa a la cirugía primaria seguida de quimioterapia, algunos autores han investigado el uso de quimioterapia neo adyuvante 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. Esta ha incrementado en los últimos años como tratamiento de cáncer de ovario avanzado (5, 25).

Se ha evaluado el beneficio de la cirugía citorreductora posterior a quimioterapia de inducción basada en platino 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 (2).

En un estudio (GOG 182), pacientes con cáncer de ovario en estadio III o IV con citorreducción óptima, R1 tuvo peor pronóstico que pacientes sin evidencia de enfermedad macroscópica residual (R0) después de la quimioterapia basada en platino. Sin embargo, los pacientes con citorreducción óptima tienen una significativamente mejor mediana de SSP y supervivencia general que pacientes con citorreducción subóptima (27).

En la cirugía citorreducción primaria el objetivo principal de la cirugía es lograr la resección macroscópica completa de la carcinomatosis diseminada, que a menudo implica técnicas quirúrgicas complejas, incluida la resección en bloque del intestino, útero y masas anexiales, así como peritonectomía.

Definir el mejor abordaje quirúrgico y determinar la idoneidad de la cirugía antes de la administración de quimioterapia versus NACT es crucial.

Ignace Vergote, MD, et al, compara en pacientes con carcinoma epitelial de ovario en estadio IIIC o IV, carcinoma de trompas de Falopio o carcinoma peritoneal primario a cirugía citorreductora primaria seguida de quimioterapia a base de platino vs quimioterapia neoadyuvante a base de platino seguida de cirugía de intervalo, encontrando 670, 632 (94,3%) fueron elegibles y comenzaron el tratamiento. La mayoría de pacientes con estadio IIIC o IV en la cirugía

citoreductora primaria (lesiones metastásico que tenían más de 5 cm de diámetro en el 74,5% de los pacientes y más de 10 cm en el 61,6%). El tumor residual más grande tenía 1 cm o menos de diámetro en el 41,6% de los pacientes después de la citorreducción primaria y en el 80,6% de los pacientes después de la citorreducción de intervalo. Las tasas posoperatorias de efectos adversos y mortalidad tendieron a ser más altas después de la citorreducción primaria que después de la citorreducción de intervalo. La razón de riesgo de muerte fue 0,98 (intervalo de confianza [IC] del 90%, 0,84 a 1,13; P = 0,01 para la no inferioridad), y la razón de riesgo para la enfermedad progresiva fue 1,01 (IC del 90%, 0,89 a 1,15).

La resección completa de toda la enfermedad macroscópica (en la cirugía primaria o de intervalo) fue la variable independiente más fuerte para predecir la supervivencia general. Concluyendo que la quimioterapia neo adyuvante seguida de cirugía citoreductora de intervalo no fue inferior a la cirugía citoreductora primaria seguida de quimioterapia como una opción de tratamiento para pacientes con carcinoma de ovario voluminoso en estadio IIIC o IV. La resección completa de todas las enfermedades macroscópicas, ya sea que se realice como tratamiento primario o después de la quimioterapia neo adyuvante, sigue siendo el objetivo siempre que se realice una cirugía citoreductora. (28)

El estudio CHORUS en pacientes con estadio III avanzado o cáncer en estadio IV asignado al azar a cualquiera. Cirugía citoreductora seguida de quimioterapia (que consiste en carboplatino y paclitaxel o carboplatino solo) o NACT (tres ciclos) seguido de cirugía citoreductora y tres ciclos más de quimioterapia (carboplatino y paclitaxel o carboplatino solo) no mostraron una diferencia significativa en la supervivencia global entre el grupo que recibió NACT (24,1 meses) y los que recibieron cirugía inicial (22,6 meses; índice de riesgo (HR): 0,87; IC del 95%: 0,72-1,05) (14). Además, la SLP fue similar para ambos grupos: 12 meses en el grupo NACT en

comparación con 10,7 meses para la cirugía primaria grupo (HR: 0,91; IC del 95%: 0,76-1,09). Sin embargo, el número de muertes postoperatorias fue menor en el NACT grupo que en el grupo de cirugía inicial. (15) Algunos centros médicos están probando el uso de algoritmos con laparoscopia diagnóstica para determinar resecabilidad del tumor e identificar a los pacientes apropiado para cirugía citorreductora de primera línea versus los adecuados para NACT; sin embargo, actualmente no se ha establecido ningún instrumento preoperatorio validado (29).

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 peri operatorias 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 peri operatoria moderada y severa, así como la calidad de vida son más favorables en el grupo de quimioterapia (QT) neoadyuvante y cirugía de intervalo (30).

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 (31,32).

Persiste la controversia sobre la identificación de los candidatos apropiados para NACT y si NACT induce una resistencia inicial al platino. En consecuencia, un consenso general sobre la equivalencia de NACT seguido de cirugía y cirugía inicial seguida de Terapia de mantenimiento después de NACT.

2.11 PREDICTORES DE CITORREDUCCIÓN

El papel de la citorreducción es esencial, no siempre es posible un procedimiento quirúrgico óptimo requerido para la enfermedad en estado avanzado (III a IV), especialmente en mujeres cuyas enfermedades son extensas.

Otro obstáculo para la cirugía primaria extensa radica en la condición médica de la mujer, un mal estado funcional proyectado o contraindicaciones médicas. La quimioterapia de inducción puede desempeñar un papel alternativo en estas circunstancias, para reducir el tamaño del tumor, lo que permite una cirugía completa. Muchos autores informan que las tasas de resección óptima en la EID después de la quimioterapia de inducción oscilan entre el 77% y el 94%, puede ser una menor morbilidad, al eliminar las masas tumorales de menor tamaño inducidas por la quimioterapia, la cirugía de intervalo facilitaría la resección de los tumores residuales (si los hubiera) o de las lesiones microscópicas a la quimioterapia posterior.

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 cirugía citorreductora completa. El diagnóstico preoperatorio con PET – CT o RM debe utilizarse para evaluar la extensión de la enfermedad. (6)

Se han propuesto diferentes modelos predictivos basados en variables que corresponden a los hallazgos imagenológicos para evaluar la posibilidad de realizar una cirugía citorrreductora 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 (7,30,33).

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

En 2004 H. Martínez Said y col. en el Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de México realizaron un estudio retrospectivo basado en la hipótesis de que es factible identificar aquellos pacientes no susceptibles de someterse a una cirugía citorrreductora 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 citorrreducción 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 citorrreducción 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), 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 (34).

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 CA125 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 (10).

En el 2015 Seun Hyuk Shim y col. realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de desarrollar un nomograma basado en 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 PET/CT 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 PET/CT 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 PET/CT 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 3 y la presencia de cualquier residual macroscópico ($R \geq 1$) después de la cirugía de intervalo se asociaron significativamente con una SLP más corta ($p < 0,001$, $p < 0,001$ y $p = 0,004$ respectivamente) (36). 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 citorrreductora de intervalo, las pacientes se dividieron en 2 grupos según la enfermedad residual en la cirugía citorrreductora 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 SG y SLE 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 (37).

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 citorrreductora 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 (9)

Elisabeth Chéreau, MD. comparo las puntuaciones de carcinomatosis y determino su relevancia para predecir la resecabilidad, la morbilidad y el resultado. Según índice de cáncer peritoneal, puntuaciones modificadas de Eisenkop, Aletti y Fagotti. Hubo una fuerte correlación entre los diferentes puntajes. En la predicción de la resecabilidad, el índice de cáncer peritoneal modificado por Fagotti superó a otras puntuaciones. Demostramos una fuerte asociación entre la

aparición de complicaciones posoperatorias y Aletti, índice de cáncer peritoneal y puntuaciones de Eisenkop ($p < 0,0001$). Para la supervivencia libre de progresión, observaron diferencias significativas entre los estadios FIGO, índice de cáncer peritoneal, Eisenkop, modificado por Fagotti y Aletti ($p < 0,05$). Para los pacientes en estadio III / IV, solo la puntuación de Aletti sigue siendo significativa para predecir la reseabilidad. Esto sugiere que la reseabilidad completa está más relacionada con el esfuerzo quirúrgico que con la extensión de la enfermedad. Los sistemas de clasificación alternativos proporcionan información adicional sobre FIGO para la reseabilidad completa, las complicaciones y la supervivencia. (38)

El pronóstico empeora cuando el grado tumoral es más alto o cuando la cirugía no puede extirpar todo el tejido macroscópicamente comprometido; en esos casos, el pronóstico mejora cuando el tejido comprometido se reduce a < 1 cm de diámetro o idealmente hasta una cantidad microscópica (cirugía de citorreducción). En los estadios III y IV, con tasas de recidivas son de alrededor del 70%.

La citorreducción de intervalo representa un gran desafío de la cirugía dependiendo de: Presentación en estadios avanzados, Complejidad de la citorreducción, y la capacidad para predecir la citorreducción completa. La participación de un equipo multidisciplinario activo e Instalaciones hospitalarias. Mas paciente con bajo PS – y comorbilidad. Con el objetivo de evitar laparotomía innecesaria, evitar la morbilidad quirúrgica, discutir enfoque multidisciplinario

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de ovario representa el cáncer ginecológico con mayor letalidad en el mundo, se reportan aproximadamente 3000 muertes al año en México, siendo el segundo cáncer ginecológico en mortalidad después de cáncer cervico uterino, el 80-90% son cáncer de ovario epitelial. Esta mortalidad se debe a la etapa al momento del diagnóstico, el tipo de diseminación y la complejidad quirúrgica, la enfermedad residual posterior a la cirugía de intervalo en pacientes con quimioterapia de inducción constituye un factor predictivo más importante de supervivencia global y libre de recurrencia.

Existe un modelo para citorreduccion optima desarrollado en nuestra institución en 2021, basado en 5 factores clínicos preoperatorios y 1 criterio imagenologico para predecir la cirugía citorreductora subóptima en pacientes con cáncer de ovario avanzado: se analizaron 242 pacientes se hizo un análisis univariado y multivariado, se informó el desempeño de cada variable individual y la correlación de todas las variables significativas, como resultado la edad ≥ 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%.

No existe un modelo para predecir citorreduccion completa en cirugía de intervalo en población Mexicana. Un modelo que combine factores clínicos e imagenologicos preoperatorios, tendría el impacto de la citoreeducion completa en supervivencia global y libre de enfermedad, dicho esto es importante tener lo elementos, diseñar y validar un modelo predictivo de citorreducción completa en cirugía de intervalo, en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

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

5. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de ovario en etapas avanzadas, es de difícil manejo por la extensa diseminación y el resultado de una cirugía de citorreducción no siempre es completo en una cirugía primaria, por lo que una opción es la inducción con quimioterapia que reduzca el volumen tumoral y permita en una cirugía de intervalo alcanzar una citorreducción completa, con factores clínicos e imagenológicos preoperatorios que determinen resecabilidad.

Se han descrito criterios imagenológicos y laparoscópicos ampliamente para cirugía primaria, alcanzando una concordancia de predicción de 90 %, también para citorreducción óptima contamos con el estudio previo realizado en nuestro centro para citorreducción óptima, pero no existe para citorreducción completa.

Requerimos de un score que integre factores que predigan con mayor exactitud la citorreducción completa posterior a la quimioterapia de inducción en los pacientes para alcanzar el residual 0 como factor pronóstico de mayor importancia en la Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Progresión. Se debe desarrollar y validar un modelo predictivo no invasivo de citorreducción completa para cirugía de intervalo y tratar de predecir cuales pacientes no se pueden citoreducir de manera completa y disminuir la cantidad de cirugías innecesarias que agregan una morbilidad y no beneficiarían a las pacientes.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Encontrar factores pronósticos que integren un modelo para predecir una citorreducción de intervalo completa en pacientes con cáncer de ovario en etapas clínicas III y IV con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial avanzado en el Instituto Nacional de Cancerología de México enero 2018 – diciembre 2021

6.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1 Describir las características el grupo de pacientes con cáncer de ovario estadio III y IV con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial avanzado tratadas con cirugía citorrreductora de intervalo Instituto Nacional de Cancerología de México.

2 Evaluar el periodo libre de enfermedad de las pacientes posterior a la quimioterapia de consolidación.

3 Determinar porcentajes de citorreducción completa en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado tratadas con cirugía de intervalo.

4 Identificar variables asociadas con predicción de citorreducción completa en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado tratadas con cirugía citorrreductora de intervalo.

5 Describir los diferentes procedimientos quirúrgicos realizados durante la cirugía citorrreductora de intervalo en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado.

6 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.

7. MATERIAL Y MÉTODO

1.TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional, analítico, longitudinal. Estudio de cohorte retrospectivo.

2.TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Debido a la baja incidencia de la enfermedad, obtendremos una muestra por conveniencia del total de las pacientes sometidas a citorreducción de intervalo en el periodo de estudio.

3.RECURSOS DE INFORMACIÓN:

Revisión de expedientes electrónicos en la plataforma de INCANET del Instituto Nacional de Cancerología del servicio ginecología en el periodo comprendido de 2018-2021

4.TIEMPO DEL ESTUDIO:

Entre el 1 de enero de 2018 al 31 diciembre 2021

5.CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a. Pacientes con confirmación histológica de cáncer epitelial de ovario.
- b. Paciente con cáncer epitelial de ovario avanzado etapa III y IV (FIGO 2018) que fueron tratadas con cirugías citorreductora de intervalo.
- c. Pacientes con al menos 2 tomografías abdominal – pélvica, al diagnóstico y posterior a quimioterapia, pero previo a cirugía de intervalo.
- d. Pacientes con determinación de CA-125 al diagnóstico y posterior a quimioterapia.

6.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a. Pacientes con expediente incompleto o con tratamiento incompleto
- c. Pacientes tratadas con cirugía primaria.

7.VARIABLES:

Edad, sexo, ECOG, peso, talla, IMC, Etapa clínica, Localización del tumor por imagen, Antecedente de cirugía, Tratamiento sistémico /quimioterapia neo adyuvante, Ca 125, albumina HE4, TAC, US, PET-CT, RECIST, Tratamiento quirúrgico, Histología, Tratamiento con quimioterapia adyuvante, Recurrencia con tratamiento quirúrgico, Estado actual (Vivo o muerto).

8. METODOLOGÍA:

Se identificaron 506 pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado a las que se les realizó cirugía citorreductora de intervalo, todas las pacientes contaban con dos tomografía computarizada de abdomen y pelvis una preoperatoria con contraste intravenoso, y una posterior a la QT neo adyuvante, 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 neo adyuvante, todo ello se obtuvo del registro médico del INCAN expediente clínico de las pacientes.

Una junta multidisciplinaria llamada unidad funcional del servicio de ginecología, que incluía un ginecólogo oncólogo o varios, un cirujano oncólogo, un oncólogo médico, un radiólogo oncólogo y un representante de imagen, evaluaron la viabilidad de la resección quirúrgica para

determinar la posibilidad de citorreducción completa. Los pacientes con enfermedad extensa y localización anatómica que imposibilitaría una citorreducción completa o paciente no apto para ser sometido a una cirugía extensa por factores propios como el estado funcional, la edad y comorbilidades para neo adyuvante y posterior cirugía de intervalo.

Con las siguientes variables se integró una base de datos los cuales fueron 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 neo adyuvante, hallazgos tomográficos posterior a QT neo adyuvante y previo a cirugía, cálculo de la razón de CA-125 preoperatoria e inicial, tipo de quimioterapia, número de ciclos, cambio de línea de QT neo adyuvante, enfermedad residual después de cirugía de intervalo, fecha de progresión o evento (muerte) y último seguimiento.

Pacientes con enfermedad residual macroscópicamente no visible se consideró como citorreducción de intervalo completa. Se describieron los diferentes procedimientos quirúrgicos realizados durante la cirugía y se analizó cuales se asociaron a citorreducción completa. Se definió cirugía de intervalo a la cirugía que se realizó posterior a quimioterapia de inicio independientemente al número de ciclos recibidos, se definió la supervivencia global (SG) como el tiempo en meses, transcurrido entre el inicio de la quimioterapia y la presentación del evento muerte y 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.

9. ANALISIS ESTADÍSTICOS:

Se realizará un análisis descriptivo y una descripción demográfica de las variables. De las variables significativas, se realizará regresión logarítmica para obtener OR y hacer un análisis univariado y multivariado del modelo obtenido se realizarán rendimientos de calidad y calibración, posteriormente se realizará validación interna con método Bootstrap. Se realizó análisis para las variables cuantitativas se utilizó el modelo estadístico Shapiro-Wilks para evaluar la distribución poblacional, se estableció una media 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 tres grupos de estudio, el primero de citorreducción completa, y no completa. Se realizó un análisis comparativo entre todos los 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 completa. Se utilizó una muestra de entrenamiento inicial en donde se utilizó regresión logística con análisis univariado y multivariado. Para el modelo final se eligieron las variables estadísticamente significativas, un modelo moderadamente estricto. 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 , la sensibilidad mejore con el ajuste de bondad goodness se utilizó STATA

versión 16.1/00.0 para el análisis estadístico, y se hizo un análisis de supervivencia como objetivo secundario.

10. RESULTADOS ESPERADOS:

Se espera que factores como ECOG, Ca 125, omental cake y presencia o no de nódulos en diferentes sitios anatómicos detectados por tomografía sean factores asociados a citorreducción y estos sean incluidos en un modelo que prediga la citorreducción completa.

8. RESULTADOS

Se realizó una revisión de 506 expedientes, de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado de histología epitelial etapas clínicas III y IV, tratadas con cirugía de intervalo en el servicio de ginecología oncológica del Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 – 2021.

En la tabla 1, se muestra las características generales de la población incluidas en la cohorte. La mediana de edad fue de 53.55 años \pm 10.89 (RIC: 42.66-64.44), la mediana del IMC fue de 59 kg/m² (RIC: 52.4-65), 254 (50.21%) eran etapa III y 252 (49.8 %) etapa IV al diagnóstico, 284 (56.13 %) pacientes se les realizó algún tipo de cirugía previo al abordaje oncológico realizado en el instituto, 452 pacientes (89.32%) presentaban buen estado funcional de acuerdo con el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) con un puntaje \leq 1 puntos al momento del diagnóstico.

El valor sérico de CA 125 inicial previo a la quimioterapia neo adyuvante fue de 1440.45 (RIC: 380-3200.3 UI/ml) y posterior a la misma fue de 31.9 (RIC: 13-102 UI/ml), correspondiente a una reducción porcentual del 98.4%, el valor sérico de albúmina fue de 4 g/dl (RIC: 3.8 a 4.3 g/dl). El subtipo histológico que predominó fue el carcinoma seroso papilar de alto grado en 379 paciente (74.9%). En la cirugía de intervalo el porcentaje de pacientes con citorreducción completa se alcanzó en 283 (55.93%), y no completa 223 (residual \leq 1 cm y mayor de 1 cm - 44%). Durante la cirugía de intervalo el procedimiento más realizado fue resección en omento y/o bazo, 175 (34.58 %), seguido de cirugía en colon 163 (32.21%), y peritonectomía 121 (23.91%), con menor proporción de eventos fueron cirugía de intestino delgado, cúpula diafragmática, resección hepática e hilio hepático menores de 20%. Tabla 1.

En la Tabla 2. Se muestra una comparación entre cirugía completa, y no completa (óptima y no óptima), de las pacientes con citorreducción completa en cirugía de intervalo, el 60.42% (171 de 283) habían sido llevadas a una cirugía previa, y fue estadísticamente significativa ($p=0.001$), la mediana de los valores séricos de Ca-125 iniciales fueron similares para citorreducción completa 1494 UI/ml, y no completa 1425 UI/ml, pero la reducción del valor de Ca-125 posterior a la quimioterapia fue mayor en las pacientes llevadas a citorreducción completa 25.1 UI/ml, (RIC: 11-80) vs las no completa 42.35 UI/ml, (RIC: 16.9-137.2) y estadísticamente significativas con $p=0.0054$, en citorreducción completa vs no completa los hallazgos tomográficos con significado estadístico fueron: nódulo parénquima hepático ($p<0.001$), nódulo pared de estómago ($p=0.011$), implantes en raíz de mesenterio ($p=0.034$), y el cambio de línea de quimioterapia neo adyuvante ($P<0.001$).

Las pacientes con citorreducción completa que recibieron terapia sistémica neo adyuvante a base de carboplatino y paclitaxel fueron 270 (95.41%) con un promedio de 4 ciclos (3–6 c), y se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el número de ciclos de tratamiento neo adyuvante y la citorreducción completa o no completa ($p=0.0043$), el régimen de quimioterapia neo adyuvante que más se utilizó en todos los grupos fue carboplatino/paclitaxel. Los procedimientos quirúrgicos que se realizaron con mayor frecuencia en el grupo de citorreducción completa fueron cirugía de colon en 84 (29.68 %), resección de omento y/o bazo 79 (27.92 %) y cirugía de cúpula diafragmática 43 (15.19 %). No se encontró diferencia significativa entre las pacientes que lograron citorreducción completa y no completa respecto a la edad, peso, índice de masa corporal, estado funcional, albumina, ASA, tipos histológicos, RESIST ni etapa. Tabla 2.

En el análisis univariado fueron 8 las variables que se asociaron a citorreducción no completa en cirugía de intervalo, entre ellas 6 variables clínicas y 2 radiológica fueron

significativas. Edad \geq 58 años (OR 0.67; IC 95% 0.46-0.98; $p=0.04$); Cirugías previas (OR 1.49; IC 95% 1.04-2.12; $p=0.028$); razón Ca 125 102, (OR 0.65; IC 95% 0.44-0.95; $p=0.026$); ASA I–II (OR 0.31; IC 95% 0.09-0.99; $p=0.048$); Número de ciclos (OR 0.86; IC 95% 0.79-0.93; $p=0.001$); Cambio de línea de quimioterapia de inducción (OR 0.34; IC 95% 0.19-0.59; $p<0.001$); Estudio tomográfico con presencia de nódulo en parénquima hepático sin importar el tamaño (OR 0.37; IC 95% 0.23-0.59; $p<0.001$); Implantes en raíz de mesenterio (OR 1.87; IC 95% 1.13-3.09; $p=0.015$).

En el análisis multivariado 7 fueron las variables asociadas a citorreducción no completa, 4 variables clínicas y 3 radiológicas fueron significativas. Ca125 predico (OR 0.53; IC 95% 0.34-0.81; $P=0.004$); ASA 2 (OR 0.25; IC 95% 0.07-0.84; $P=0.025$); CX de intervalo (OR 0.62; IC 95% 0.42-0.91; $P=0.017$); Cambio de línea (OR 0.44; IC 95% 0.25-0.79; $P=0.006$); TC: Nódulos raíz mesenterio (OR 1.93; IC 95% 1.12-3.30; $P=0.016$); Nódulo estomago (OR 0.09; IC 95% 0.01-0.93, $P=0.044$); Nódulo hepático (OR 0.38; IC 95% 0.23-0.64; $P=0.000$). Tabla 3.

Con respecto a los resultados oncológicos y pronóstico. Se encontró que el porcentaje de recurrencia en el grupo de pacientes con citorreducción completa fue de 64.66 % a los 33 meses de finalizado el tratamiento y una sobrevida libre de enfermedad a 5 años del 25.31%, las recurrencias fueron mayores en el grupo de citorreducción no completa con residual mayor de 1 cm presentándose en el 75.40% ($p=0.001$). La tasa de mortalidad a 33.8 meses fue menor en las pacientes con citorreducción completa en comparación con el grupo de pacientes con citorreducción no completa fue 22.97%, y 42.86% respectivamente ($p<0.001$) y la mediana de supervivencia global a 5 años fue 106.1 meses en el grupo de citorreduccion completa y 48.57 meses en el grupo de citorreduccion no completa ($P<0.001$). Tabla 4. Fig 1-4.

En la validación nuestro modelo predictivo mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.6852, sensibilidad de 81.63%, especificidad de 44.39%, valor predictivo positivo de 65.07% y valor predictivo negativo 65.56%. Fig 5.

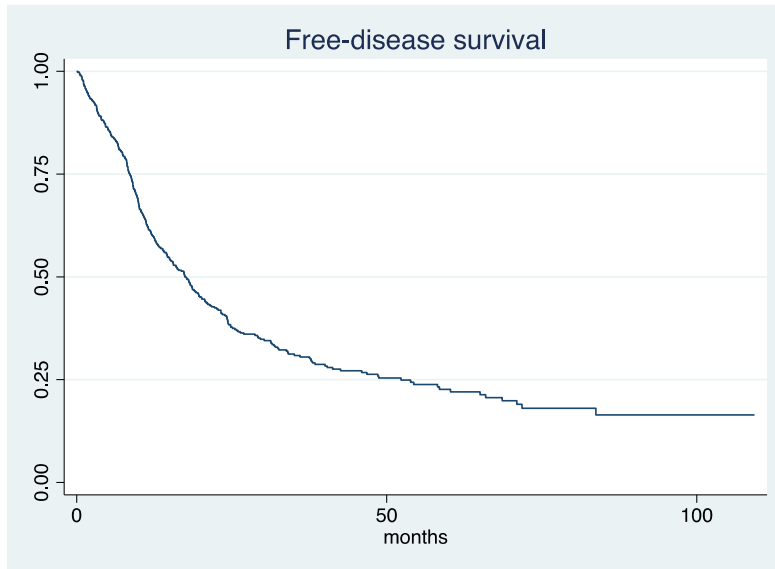


Fig 1.

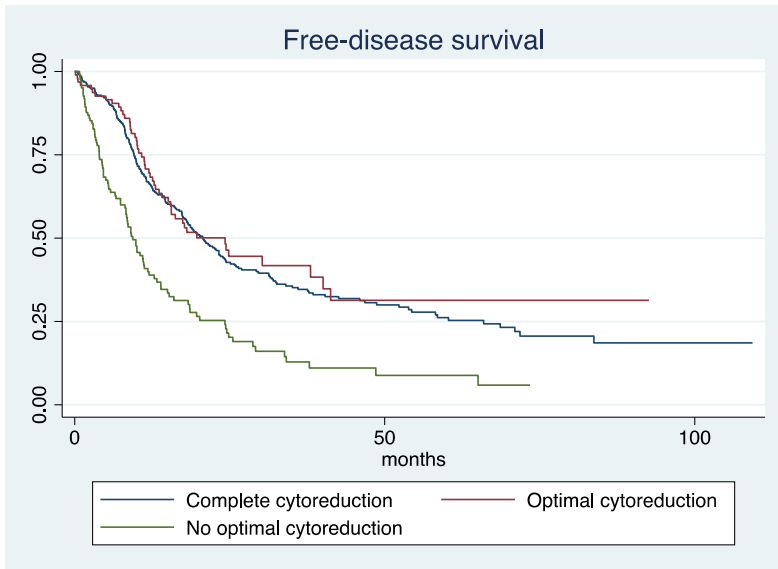


Fig 2.

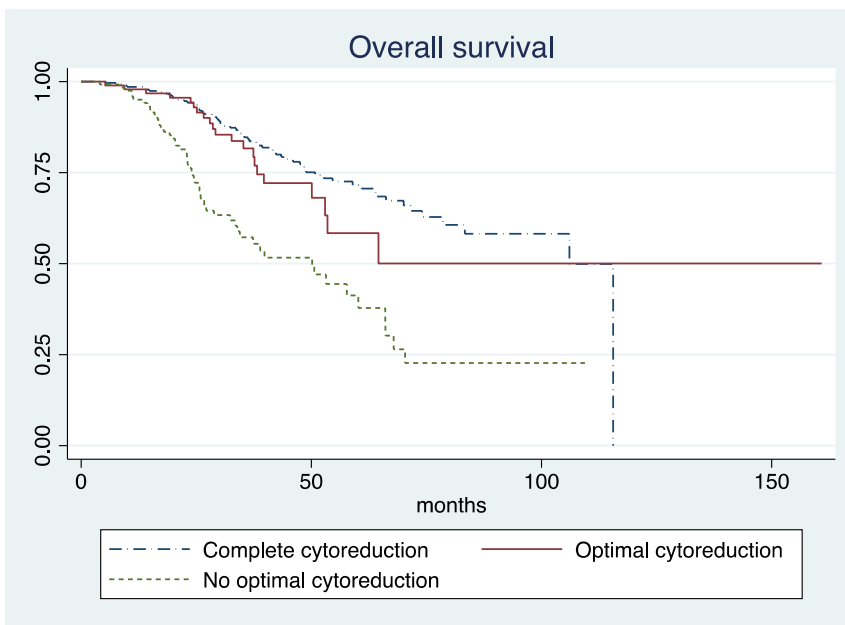


Fig 3.

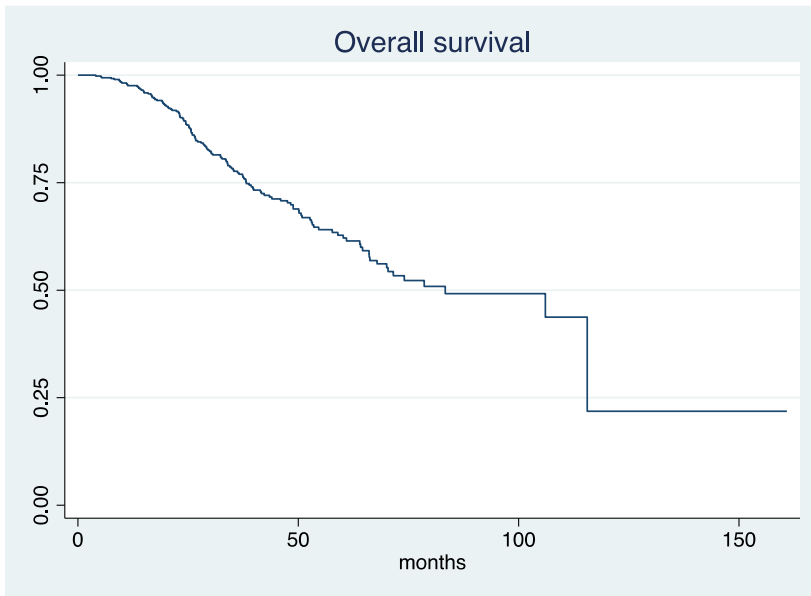


Fig 4.

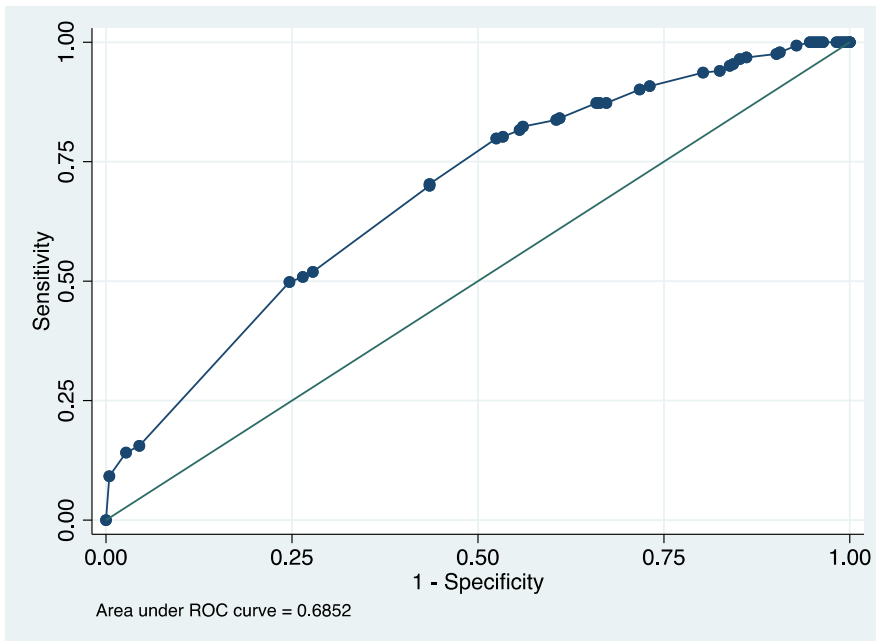


Fig 5.

9. DISCUSIÓN:

Un pilar del tratamiento de mujeres con cáncer de ovario epitelial diagnosticado en etapas avanzado es la citorreducción completa, y se logra basado en la selección del paciente y el momento adecuado para ser llevado a una cirugía citorreducción donde el resultado alcanzado sea una citorreducción completa como el mayor indicador pronóstico de supervivencia libre de enfermedad y global. Existen modelos predictivos de resultado quirúrgico basados en tomografía computarizada sola o en combinación con niveles séricos de CA-125, edad y estado funcional u otras variables para ayudar en la decisión entre cirugía citorreductora primaria o quimioterapia neoadyuvante seguida de citorreducción de intervalo.

No contamos con criterios de selección adecuados para predecir citorreducción completa en cirugía de intervalo, lo que subraya que este enfoque sigue siendo objeto de debate e investigación para determinar la población que se beneficia del abordaje quirúrgico de intervalo en el momento en que se prediga una citorreducción completa con mayor exactitud.

En nuestra institución, el Dr. Oscar Ibarra en el 2021, realizó un estudio donde desarrolló y validó un modelo predictivo clínico-radiológico de citorreducción óptima en cirugía de intervalo para pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado basado en 5 factores clínicos preoperatorios y 1 criterio radiológico para predecir la cirugía citorreductora subóptima en pacientes con cáncer de ovario avanzado se identificaron: edad incluida ≥ 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 como indicadores de un alto riesgo asociado con citorreducción subóptima en cirugía de intervalo, con una precisión del 77.61% y especificidad

del 95.8%. considerando la precisión de este modelo de predicción debe validarse externamente y ajustarse en más estudios prospectivos multicéntricos.

Con respecto a la citorreducción completa y dada la importancia de esta, se diseña este estudio, como la necesidad de validar un modelo de predicción que combine hallazgos clínicos e imagenológicos preoperatorio de citorreducción completa, ya que es el objetivo quirúrgico a alcanzar porque está fuertemente asociado a mayores tasas de supervivencia libre de enfermedad y globales, requerimos que este sea preciso y exacto.

En nuestra institución de alto volumen para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado en cirugía de intervalo, identificamos 4 variables clínicas y 3 radiológica como predictores estadísticamente significativas (ca125 predico, tac nódulos raíz mesenterio, nódulo estómago, nódulo hepático, ASA 2, quimioterapia de intervalo, cambio de línea), asociados a citorreducción completa y se desarrolló un modelo predictivo en donde la tasa de citorreducción completa fue directamente proporcional al valor predictivo. Este modelo tiene una precisión de predicción global 65.22 %, con una sensibilidad 81.63%, especificidad de 44.39%, VPP 65.07%, VPN 65.56%, y una correcta clasificación 65.22%.

En relación con la edad, encontramos en nuestro modelo que la edad ≥ 58 años fue un predictor asociado a citorreducción no completa, no concuerda con los hallazgos de Seun Hyuk Shim y col. en su nomograma el cual no encontró relación entre la edad de las pacientes y la citorreducción no completa, lo que sugiere que la edad es un factor predictivo en nuestro modelo, es posible que a mayor edad puede empeorar el estado funcional, presentarse con mayor carga tumoral y pobres condiciones generales considerando estas pacientes menos candidatas a una intervención quirúrgica (35).

Anteriormente diferentes investigadores evaluaron la utilidad de los hallazgos clínicos y tomográficos posterior a quimioterapia neo adyuvante para predecir una citorreducción en cirugía de intervalo. Naoto Furukawa y col. evaluaron los cambios en los valores de corte del Ca125 antes y después de la quimioterapia neo adyuvante 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 no se encontró diferencia significativa entre las pacientes que lograron citorreducción completa y no completa asociado a los valores de Ca 125 al momento del diagnóstico, pero si a los valores del marcador posteriores a la quimioterapia y previos a la cirugía lo que traduce una respuesta a la terapia, menor volumen tumoral y mayor probabilidad de asociarse a mejores resultados quirúrgicos, y mayor tasa de citorreducción completo, lo que concuerda con los hallazgos de otros investigadores.

Baek Min – Hyun y col, en una revisión de 85 pacientes que se sometieron a 3 ciclos de NACT, 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 (37). Mahdi y col. investigar el papel de la reducción porcentual de CA-125 tratados con quimioterapia neo adyuvante antes de la cirugía, concluyendo que una reducción de CA-125 de al menos 90% se asocia con citorreduccion completa, respuesta patológica favorable y menos resecciones intestinales. Un CA-125 preoperatorio < 20 sugiere un mejor resultado. Siendo este hallazgo útil para la planificación del tratamiento. (9).

En nuestro modelo la histología no fue uno de los factores asociados a citorreducción completa Baek Min Hyun y col. en su estudio no encontró una asociación estadísticamente significativa con relación al subtipo histológico podría deberse a que el SPAG representa un 74.9 % en nuestro estudio y 85.9 % en estudio de Baek. (9). Ghisoni y col. tampoco encontraron

asociación en su modelo predictivo con tipo histológico. (40). 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.

Continúa siendo un reto la predicción de citorreducción completa en cirugía de intervalo a través del análisis preoperatorio de la respuesta al tratamiento basado en los estudios de imágenes, laboratorio como Ca 125 y estado funcional. En nuestro estudio identificamos 3 variables radiológicas estadísticamente asociadas a citorreducción no completa que son nódulos en la raíz del mesenterio, nódulo en estómago y nódulo hepático. El Dr. Nelson en su publicación 1991 también considera la Infiltración del parénquima hepático >2cm, y la afección del mesenterio como dos de los ocho criterios para predecir citorreducción no completa, esto debido a la complejidad técnica de reseca las metástasis parenquimatosas hepáticas y de la raíz del mesenterio y la morbilidad asociada de la misma (43).

La quimioterapia neo adyuvante estándar basado en platino y taxano en cáncer de ovario avanzado resulta en una tasa de supervivencia más alta en comparación con otros drogas, las diferencias en el régimen de quimioterapia pueden predecir resultados quirúrgicos no optimos, en nuestro estudio si hubo cambio a segunda línea por respuesta no satisfactoria, éste se asoció a citorreducción no completa, es posible que las paciente que no experimentan respuestas clínicas satisfactorias a la primer línea no logren la citorreducción completa debido a la persistencia de alta carga tumoral al momento de la cirugía. El porcentaje en el que se logró la citorreducción completa fue de 55.93 %, este dato concuerda con el hallazgo del Dr. Mueller y col. donde el 55% de los pacientes con quimioterapia sometidos a citorreducción de intervalo alcanzaron resección macroscópica completa. (44)

En citorreducción de intervalo el ensayo aleatorizado CHORUS describió una tasa de citorreducción completa de 39 % después de la cirugía de intervalo vs 19 % después de la cirugía primaria, lo que es similar al comparar con nuestros resultados, pero también para otras series como la del estudio JCOG 0602 publicado en 2015 alcanzando citorreducción completa en 64%. (23,38). Y discordante con el estudio SCORPION que reportó 100% en este se sometieron a laparoscopia donde se evaluó carga tumoral mediante un índice predictivo laparoscópico estandarizado previa a citorreducción.

En nuestro modelo la probabilidad de citorreducción completa o no completa, depende de la puntuación final en relación con las variables estudiadas. 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 que de los beneficios esperados en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, esto sustentada en 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 $R \leq 1$ 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 $R \leq 1$ cm para cirugía de intervalo (HR 1.73; p = 0.0054). (41).

En curso está el ensayo fase III TRUST el cual tiene como objetivo determinar 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 (42). También arrojada datos acerca: seguridad de la resección tumoral completa, supervivencia libre de progresión, calidad de vida y morbilidad quirúrgica.

Encontramos que las pacientes con citorreducción no completa tienen peor pronóstico con una supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia menor. La principal limitación es que se trata de un estudio retrospectivo. Las fortalezas son el número de pacientes analizados, un solo centro, esto minimiza el sesgo causado por diferencias en el manejo y tipo de cirugía que pueden surgir en estudios multicéntricos, a pesar de esto se requiere la validación externa, la puesta en escena del modelo en otros centros, que le dará consistencia a los resultados.

Nuestro estudio cuenta con el rigor estadístico para predecir una citorreducción completa, se ajustó a confusores e interacciones y se realizó una validación interna. Las variables encontradas en nuestro estudio además de predecir una citorreducción completa están asociadas a la supervivencia libre de enfermedad y global, similares a los encontrados en la literatura.

10. CONCLUSIONES

Desarrollamos un modelo de predicción basado 7 variables asociadas a citorreducción completa, 4 variables clínicas y 3 radiológicas en pacientes con cáncer de ovario avanzado que recibieron como manejo inicial quimioterapia neoadyuvante: Ca125, ASA 2, cirugía de intervalo, cambio de línea de quimioterapia y por tomografía nódulos raíz mesentérica, nódulo estómago, nódulo hepático. Estas pueden indicar un alto riesgo asociado con citorreducción no completa en cirugía de intervalo, con una precisión del 65.22% y especificidad del 44.9%. La precisión de este modelo de predicción debe validarse externamente y ajustarse en un estudio prospectivo multicéntrico.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍA

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. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. Vol. 393, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 1240–53.
4. 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 studien-gruppe ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the groupe d'Investigateurs nationaux pour les etudes des cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6).
5. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. 2006;103(3)
6. 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).

7. 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).
8. Hynninen J, Kempainen J, Lavonius M, Virtanen J, Matomäki J, Oksa S, et al. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrastenhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2013;131(2).
9. 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).
10. 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).
11. Hyuna Sung PhD Jacques Ferlay MSc, ME Estadísticas mundiales de cáncer 2020: estimaciones de GLOBOCAN 04 de febrero de 2021 <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
12. Zohre Momenimovahed , 1, 2 Azita Tiznobaik , El cáncer de ovario en el mundo: epidemiología y factores de riesgo. *IJWH*.S19760PMCID: PMC6500433 PMID: 31118829 2019; 11: 287–299 3.
13. 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>

14. Coburn S, Bray F, Sherman M, Trabert B. Patrones y tendencias internacionales en la incidencia del cáncer de ovario, en general y por subtipo histológico . *Int J Cancer*. 2017; 140 (11): 2451–2460. doi: 10.1002 / ijc.30676 [artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Estadísticas mundiales de cáncer 2018: estimaciones de GLOBOCAN de incidencia y mortalidad en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países . *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (6): 394–424. [PubMed] Google Académico.
16. Badgwell D, Bast JRC. Detección precoz del cáncer de ovario. *Marcadores de Dis* . 2007; 23 (5–6): 397–410. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar
17. Banerjee S, Kaye SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Clin Cancer Res*. 2013;19: 961-968.
18. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016 Aug 25;2:1–22.
19. Di Saia P, Creasman W. *Epithelial Ovarian Cancer* . In: Mannel RS, McMeekin S, Mutch D, editors. *Clinical Oncologic Oncology* . Eight edition. Philadelphia: Elsevier; 2015
20. 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.

21. 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).
22. 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. Rat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012;460: 237-249.
22. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl 10):x111-x117.
23. Siriwan Tangjitgamol , 1 Sumonmal Manusirivithaya , 2 Malinee Laopaiboon , 3 Pisake Lumbiganon, 4 y Andrew Bryant La cirugía citorreductora de intervalo para el cáncer de ovario epitelial avanzado *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 4: CD006014. Publicado en línea el 30 de abril de 2013. doi: 10.1002 / 14651858.CD006014.pub6
24. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*.2011;474:609-615
25. 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.

26. Van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, Kobienska 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).
27. Sakai, W. et al. Secondary mutations as a mechanism of cisplatin resistance in BRCA2-mutated cancers. *Nature* 451, 1116–1120 (2008)
28. Kehoe, S. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 386, 249–257 (2015).
29. TNM, TNM classification of malignant tumours. Reproduced with permission from REF. 220, Elsevier
30. 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 tumor load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *European Journal of Cancer*. 2016;59.
31. 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;
32. 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).

33. 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).
34. Martínez-Saíd H, Rincón DG, Montes De Oca MM, Ruiz GC, Ponce JLA, LopezGraniel CM. Predictive factors for irresectability in advanced ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2004;14(3).
35. 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.
36. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Longterm 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. 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).
38. Siriwan Tangjitgamol , 1 Sumonmal Manusirivithaya , 2 Malinee Laopaiboon , 3 Pisake Lumbiganon, 4 y Andrew Bryant La cirugía citorrreductora de intervalo para el cáncer de ovario epitelial avanzado *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 4: CD006014. Publicado en línea el 30 de abril de 2013. doi: 10.1002 / 14651858.CD006014.pub6

39. 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).
40. 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).
41. 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/>
42. 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/AGOOVAR OP7). *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019;29(
43. Nelson BE, Rosenfeld AT, Schwartz PE: Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 11:166–172, 1993
44. 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.

12. ANEXOS:

Tabla 1. Características generales de la población en cohorte de descubrimiento n=506	
	n= 506 (100%)
Edad [∞]	53.55 (±10.89)
Peso†	59 (52.4-65)
IMC†	24.89 (21.98-27.48)
Cirugías previas‡	284 (56.13)
ECOG‡	
0	49 (9.68)
1	403 (79.64)
2	47 (9.29)
>3	7 (1.39)
Albumina†	4 (3.8-4.3)
Ca125 inicial†	1440.45 (380-3200.3)
Ca125 preoperatorio†	31.9 (13-102)
Histología‡	
CSPAG	379 (74.90)
CSPBG	22 (4.35)
CE	49 (9.68)
CC	8 (1.58)
Otros	48 (9.49)
ASA‡	
I	200 (39.53)
II	292 (57.71)
III	14 (2.77)
TAC	
Derrame pleural‡	49 (9.68)
Nódulo parénquima pulmonar‡	86. (17.00)

Ascitis‡	
No	392 (77.47)
Leve	93 (18.38)
Severa	21 (4.15)
Nódulo parénquima hepático‡	87 (17.19)
Implante subscapular hepático‡	59 (11.56)
Implante subdiafragmático‡	40 (7.91)
Implante en porta hepatis‡	5 (0.99)
Nódulo pared de estómago‡	7 (1.38)
Implante en hilio esplénico‡	26 (5.14)
Carcinomatosis‡	287 (56.72)
Implantes en intestino delgado‡	7 (1.38)
Implantes en colon‡	21 (4.15)
Implantes en raíz de mesenterio‡	82 (16.21)
Omental cake‡	25 (4.94)
Implantes en fondo de saco posterior‡	19 (3.75)
Adenopatías para aórticas‡	181 (35.77)
Adenopatías pélvicas‡	142 (28.06)
Adenopatías en otro lugar‡	104 (20.55)
Tamaño de nódulo mayor (mm)	22 (10-60)
Respuesta RECIST‡	
Progresión	16 (3.16)
Estable	145 (28.66)
Parcial	330 (65.22)
Completa	15 (2.96)
Etapas‡	
IIIa	4 (0.80)
IIIb	9 (1.78)

IIIc	241 (47.63)
IVa	85 (16.80)
IVb	167 (33.00)
QT neo CBP/TXL‡	474 (93.68)
Número de ciclos inicial†	4 (3-6)
Cambio de línea de QT neo‡	60 (13.04)
Tipo de citorreducción‡	
Sin residual	283 (55.93)
< 1 cm de residual	97 (19.17)
> 1 cm de residual	126 (24.90)
Procedimiento realizado	
Resección en estómago	32 (6.32)
Cirugía en colon	163 (32.21)
Cirugía de intestino delgado	92 (18.18)
Cirugía en raíz de mesenterio	54 (10.67)
Resección hepática e hilio hepático	73 (14.43)
Resección en omento y/o bazo	175 (34.58)
Peritonectomía	121 (23.91)
Cirugía cúpula diafragmática	99 (19.57)
Resección ganglionar	60 (11.86)
Resección de tumor a distancia	13 (2.57)
Recurrencia‡	327 (64.62)
Muerte‡	140 (27.67)

Abreviaturas:

∞ media (± desviación estándar)

† Mediana (rango intercuatilar)

‡ Número absoluto (%)

Tabla 2. Comparativo entre cirugía completa, óptima y no óptima

	Completa	Óptima	No óptima	p
	283 (55.93)	97 (19.17)	126 (24.90)	
Edad ∞	52.84 (\pm 10.28)	53.49 (\pm 10.55)	55.16 (\pm 12.30)	0.1404
Peso†	59 (53-66)	58 (51.3-63)	58 (51.6-65)	0.284
IMC†	25.29 (22.21-27.48)	23.92 (21.64-27.65)	24.48 (21.58-27.48)	0.3239
Cirugías previas‡	171 (60.42)	32 (32.99)	81 (64.29)	< 0.001
ECOG‡				
0-1	256 (90.46)	86 (88.66)	110 (87.30)	0.616
2-4	27 (9.54)	11 (11.34)	16 (12.70)	
Albumina†	4 (3.8-4.3)	4 (3.7-4.3)	4 (3.7-4.3)	0.5675
Ca125 inicial†	1494 (356-3254.1)	1633 (470-3185.9)	1217 (367-2885)	0.7518
Ca125 preoperatorio†	25.1 (11-80)	35.9 (13.5-113)	42.35 (16.9-137.2)	0.0054
Histología‡				
CSPAG	215 (75.97)	73 (75.26)	91 (72.22)	0.139
CSPBG	11 (3.89)	2 (2.06)	9 (7.14)	
CE	29 (10.25)	13 (13.40)	7 (5.56)	
CC	2 (0.71)	2 (2.06)	4 (3.17)	
Otros	26 (9.19)	7 (7.22)	15 (11.90)	
ASA‡				
I	118 (41.70)	40 (41.24)	42 (33.33)	0.162
II	161 (56.89)	53 (54.64)	78 (61.90)	
III	4 (1.41)	4 (4.12)	6 (4.76)	
Intento citorreducción primaria‡				
TAC				
Derrame pleural‡	24 (8.48)	9 (9.28)	16 (12.70)	0.407
Nódulo parenquima pulmonar‡	54 (19.08)	13 (13.00)	19 (15.08)	0.352

Ascitis‡	8 (2.83)	8 (8.25)	5 (3.97)	0.069
Nódulo parenquima hepático‡	31 (10.95)	18 (18.56)	38 (30.16)	< 0.001
Implante subcapsular hepático‡	30 (10.60)	11 (11.34)	18 (14.29)	0.56
Implante subdiafragmático‡	26 (9.19)	7 (7.22)	7 (5.56)	0.437
Implante en porta hepatis‡	1 (0.35)	2 (2.06)	2 (1.59)	0.25
Nódulo pared de estómago‡	1 (0.35)	1 (1.03)	5 (3.97)	0.011
Implante en hilio esplánico‡	13 (4.59)	4 (4.12)	9 (7.14)	0.493
Carcinomatosis‡	155 (54.77)	56 (57.73)	76 (60.32)	0.565
Implantes en intestino delgado‡	6 (2.12)	0 (0.0)	1 (0.79)	0.131
Implantes en colon‡	10 (3.53)	2 (2.06)	9 (7.14)	0.142
Implantes en raíz de mesenterio‡	56 (19.79)	9 (9.28)	17 (13.49)	0.034
Omental cake‡	13 (4.56)	4 (4.12)	8 (6.35)	0.725
Implantes en fondo de saco posterior‡	12 (4.24)	1 (1.03)	6 (4.76)	0.267
Adenopatías paraaórticas‡	100 (35.34)	40 (41.24)	41 (32.54)	0.396
Adenopatías pélvicas‡	83 (29.33)	26 (26.80)	33 (26.19)	0.771
Adenopatías en otro lugar‡	59 (20.85)	25 (25.77)	20 (15.87)	0.186
Tamaño de nódulo mayor (mm)	31 (12-76)	12 (7.35-30.5)	15.5 (10-51.5)	< 0.001
Respuesta RECIST‡				
Progresión	6 (2.12)	3 (3.09)	7 (5.56)	0.628
Estable	82 (28.98)	27 (27.84)	36 (28.57)	
Parcial	188 (66.98)	63 (64.95)	79 (62.70)	
Completa	7 (2.47)	4 (4.12)	4 (3.17)	
Etapa‡				
III	153 (54.06)	40 (41.24)	61 (48.41)	0.083
IV	130 (45.94)	57 (58.76)	65 (51.59)	

QT neo CBP/TXL‡	270 (95.41)	92 (94.85)	112 (88.89)	0.048
Número de ciclos inicial†	4 (3-6)	4 (4-6)	4.5 (3-6)	0.0043
Cambio de línea de QT neo‡	22 (7.77)	16 (16.49)	28 (22.22)	< 0.001
Procedimiento realizado				
Resección en estómago	8 (2.83)	6 (6.19)	18 (14.29)	< 0.001
Cirugía en colon	84 (29.68)	24 (24.74)	55 (43.65)	0.005
Cirugía de intestino delgado	28 (9.89)	16 (16.49)	48 (38.10)	< 0.001
Cirugía en raíz de mesenterio	13 (4.59)	6 (6.19)	35 (27.78)	< 0.001
Resección hepática e hilio hepático	25 (8.83)	18 (18.56)	30 (23.81)	< 0.001
Resección en omento y/o bazo	79 (27.92)	45 (46.39)	51 (40.48)	0.001
Peritonectomía	28 (9.89)	27 (27.84)	66 (52.38)	< 0.001
Cirugía cúpula diafragmática	43 (15.19)	17 (17.53)	39 (30.95)	0.001
Resección ganglionar	33 (11.66)	12 (12.37)	15 (11.90)	0.983
Resección de tumor a distancia	6 (2.12)	5 (5.15)	2 (1.59)	0.249
Recurrencia‡	183 (64.66)	49 (50.529)	95 (75.40)	0.001
Muerte‡	65 (22.97)	21 (21.65)	54 (42.86)	< 0.001

Abreviaturas

∞ media (± desviación estándar); prueba estadística: ANOVA

† Mediana (Rango intercuartilar); prueba estadística: Kruskal Wallis

‡ Número absoluto (%); prueba estadística: Chi cuadrada o Exacta de Fisher

Tabla 3. Modelo 1			
	Univariado		
	OR	IC95%	p
Edad	0.99	0.97-1.002	0.104
< 58 años	Ref.		
≥ 58 años	0.67	0.46-0.98	0.04
Peso (log)	2.44	0.96-6.2	0.061
≤ 78 kg	Ref.		
> 78 kg	1.05	0.49-2.28	0.894
IMC	1.03	0.99-1.07	0.122
Peso normal-sobrepeso	Ref.		
Obesidad	1.05	0.49-2.27	0.894
Cirugías previas	1.49	1.04-2.12	0.028
ECOG			
0 a 1	Ref.		
2 a 4	0.77	0.44-1.35	0.354
Albumina	1.29	0.86-1.94	0.212
≤ 2	1.27	0.8-20.4	0.866
> 2			
Ca125 preoperatorio	1	0.99-1.00	0.485
Ca125 preoperatorio			
≤ 102	Ref.		
> 102	0.54	0.36-0.81	0.003
(ca125preoperatoria/ca125inicial)x 100	1.001	0.99-1.00	0.646
< 8.7	Ref.		
> 8.7	0.65	0.44-0.95	0.026
Histología (quizá no vale la pena poner)			
CSPAG	Ref.		
CSPBG	0.76	0.32-1.80	0.537
CE	1.11	0.60-2.02	0.744

CC		0.25	0.05-1.27	0.096
Otros		0.9	0.49-1.65	0.736
Histología 2				
CSPAG y CE	Ref.			
CSPBG, CC y Otros		0.75	0.47-1.22	0.252
ASA				
I	Ref.			
II y III		0.31	0.09-0.99	0.048
TAC				
Derrame pleural				
No	Ref.			
Si		0.73	0.41-1.32	0.304
Nódulo parenquima pulmonar				
No	Ref.			
Si		1.4	0.87-2.27	0.161
Ascitis masiva				
No	Ref.			
Si		0.47	0.19-1.15	0.1
Nódulo parenquima hepático				
No	Ref.			
Si		0.37	0.23-0.59	< 0.001
Implante subcapsular hepático				
No	Ref.			
Si		0.79	0.46-1.37	0.404
Implante subdiafragmático				
No	Ref.			
Si		1.51	0.77-2.96	0.231
Implante en porta hepatis				
No	Ref.			
Si		0.19	0.02-1.75	0.144

Nódulo pared de estómago			
No	Ref.		
Si	0.13	0.02-1.07	0.058
Implante en hilio esplánico			
No	Ref.		
Si	0.78	0.35-1.71	0.533
Carcinomatosis			
No	Ref.		
Si	0.83	0.59-1.19	0.319
Implantes en intestino delgado			
No	Ref.		
Si	4.81	0.57-40.23	0.147
Implantes en colon			
No	Ref.		
Si	0.71	0.29-1.69	0.435
Implantes en raíz de mesenterio			
No	Ref.		
Si	1.87	1.13-3.09	0.015
Omental cake			
No	Ref.		
Si	0.85	0.39-1.89	0.685
Implantes en fondo de saco posterior			
No	Ref.		
Si	1.37	0.53-3.53	0.519
Adenopatías paraaórticas			
No	Ref.		
Si	0.96	0.66-1.38	0.818
Adenopatías pélvicas			
No	Ref.		
Si	1.15	0.78-1.71	0.476

Adenopatías en otro lugar			
No	Ref.		
Si		1.04	0.67-1.61
Tamaño de nódulo mayor (mm)		1.01	1.01-1.02
RECIST			
progresión/estable	Ref.		
parcial/completa		1.08	0.74-1.57
Etapa			
III	Ref.		
IV		0.7	0.49-1.00
QTneo CBP/TXL			
CBP/TXL	Ref.		
Otros		0.52	0.25-1.07
Número de ciclos inicial		0.86	0.79-0.93
> 4 ciclos de QT neo		0.55	0.38-0.77
Cambio de línea de QT neo			
No	Ref.		
Si		0.34	0.19-0.59

Supervivencia global

Supervivencia libre de enfermedad

Tabla 4	Mediana	a 5 años	IC 95%	Mediana	a 5 años	IC 95%
Total	83.23	62.80%	56.73-68.83	17.5	22.64	18.11-28.06
Citorreducción completa 283 (55.93)	106.1	71.61%	64.13-77.79	20.67	25.31	19.38-31.66
Citorreducción óptima 97 (19.17)	64.6	58.37	39.52-73.18	24.27	31.32	18.51-44.97
Citorreducción no óptima 126 (24.90)	48.57	41.24	28.44-53.58	9.367	8.8	3.49-17.2
	p < 0.001			p < 0.001		

Seguimiento 33.8 (22.66-51.5)


```
. logistic completareves ca125predico tacnodulosraizmesenterio tacnoduloestomago
tacnodulohepatico asa2 INTERVALO Camb
```

```
> iodelinea
```

```
Logistic regression          Number of obs   =    506
                             LR chi2(7)           =    60.93
                             Prob > chi2          =    0.0000
Log likelihood = -316.70333   Pseudo R2      =    0.0877
```

completareves	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
ca125predico	.5307361	.1164698	-2.89	0.004	.3452095	.8159705
tacnodulosraizmesenterio	1.931659	.5295148	2.40	0.016	1.128744	3.305716
tacnoduloestomago	.0986128	.1132383	-2.02	0.044	.010387	.9362209
tacnodulohepatico	.3879789	.1000091	-3.67	0.000	.2340963	.6430161
asa2	.2530984	.1550396	-2.24	0.025	.0761854	.8408275
INTERVALO	.6273401	.1220216	-2.40	0.017	.4284883	.9184744
Cambiodelinea	.4458269	.130609	-2.76	0.006	.2510725	.7916503
_cons	2.301173	.3535148	5.43	0.000	1.702882	3.109668

Note: _cons estimates baseline odds.

```
. estat gof
```

Logistic model for completareves, goodness-of-fit test

number of observations = 506

number of covariate patterns = 38

Pearson chi2(30) = 23.58

Prob > chi2 = 0.7908

. estat classification

Logistic model for completareves

----- True -----

Classified | D ~D | Total

-----+-----+-----

+ | 231 124 | 355

- | 52 99 | 151

-----+-----+-----

Total | 283 223 | 506

Classified + if predicted $\Pr(D) \geq .5$

True D defined as completareves != 0

Sensitivity Pr(+ | D) 81.63%

Specificity Pr(- | ~D) 44.39%

Positive predictive value Pr(D | +) 65.07%

Negative predictive value Pr(~D | -) 65.56%

```

INTERVALO | .6273401 .141421 -2.07 0.039 .4032895 .9758635
Cambiodelinea | .4458269 .1309119 -2.56 0.011 .2399541 .828332
_cons | 2.301173 .3972838 4.83 0.000 1.640569 2882 3.227782

```

Note: _cons estimates baseline odds.

Note: one or more parameters could not be estimated in 72 bootstrap replicates:

Standard-error estimates include only complete replications

. estat gof

```

Logistic regression          Number of obs   =   506
                             Replications           =    129
                             LR chi2(7)             =   55.63
                             Prob > chi2            =    0.0000
Log likelihood = -316.70333   Pseudo R2       =    0.0877

```

	Observed Odds Ratio	Bootstrap Std. Err.	z	P> z	Normal based [95% Conf. interval]	
Completareves	.5307361	.1310566	-2.57	0.010	.3271059	.8611303
Ca 125 predico	1.931659	.5423825	2.34	0.019	1.114102	3.349159
Tacnodulosraizmesenterio	.0986128	.0655864	-3.48	0.000	.0267798	.3631271
Tacnoduloestomago	.3879789	.1081722	-3.40	0.001	.224639	.670087
Tacnodulohepatico	.2530984	.1731961	-2.01	0.045	.0661926	.9677641
Asa 2	.6273401	.1127792	-2.59	0.009	.4410415	.8923322
INTERVALO	.4458269	.1422425	-2.53	0.011	.2385545	.8331916
Cambiodelinea	2.301173	.3593867	5.34	0.000	1.694386	3.125259
_cons						

Note: _cons estimates baseline odds.

Note: one or more parameters could not be estimated in 71 bootstrap replicates:

Standard-error estimates include only complete replications