

Curso 2009/10
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/20
I.S.B.N.: 978-84-7756-963-3

ROSA DELIA GARCÍA MARRERO

**Cáncer de ovario.
Factores pronósticos**

Directores

**N. BATISTA LÓPEZ
J. DE LA TORRE FERNÁNDEZ DE LA VEGA
J. ORAMAS RODRÍGUEZ
M.M. ALONSO SOCAS**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

Agradecimientos

- ❖ Al Dr. Norberto Batista López, precursor de la Oncología Médica del HUC, excelente persona y mejor médico, por su afán de trabajo diario, por haberme transmitido, desde la Facultad, la pasión por la Oncología Médica, y por su apoyo constante tanto en los buenos como en los malos momentos.
- ❖ Al Dr. Javier Parache, por su gran labor en el desarrollo de la Ginecología Oncológica en el HUC, por su calidad humana y profesional, por su enseñanza y ser ejemplo a seguir por todos los que nos dedicamos a esta disciplina.
- ❖ Al Dr. Javier de La Torre, por su espíritu emprendedor, por su empuje diario para que cada día se fuese desarrollando una parte más de la tesis, y por ser impulsor en el análisis de los factores moleculares de este estudio.
- ❖ Al Dr. Federico Rojo, patólogo de la Fundación Jiménez Díaz, por su inestimable colaboración en la realización de las técnicas moleculares.
- ❖ Al Dr. Santolaria por su capacidad de trabajo y por sus conocimientos en el área de la investigación, por impregnar en todos los residentes que aprendemos con él el espíritu investigador.
- ❖ A la Dra. Juana Oramas Rodríguez, por haber ideado gran parte de esta tesis, por su espíritu de trabajo, y por haberme transmitido su pasión por la patología oncológica ginecológica.
- ❖ A la Dra. María del Mar Alonso Socas, por haberme enseñado la importancia de hacer bien las cosas, por su capacidad crítica, por su afán diario en que este trabajo saliese adelante.

- ❖ Al Servicio de Anatomía Patológica del HUC por haberme cedido las muestras histológicas para la realización de este estudio.
- ❖ A mis compañeros del Servicio de Oncología, porque cada día aportaron sus “granitos de arena” para la mejora de los resultados.
- ❖ A la Dra. Eva Rodríguez Rodríguez, por su ánimo para impulsar mi trabajo y por esos retoques gramaticales de última hora.
- ❖ A todo el personal de enfermería de Oncología Médica, por su cariño y apoyo a lo largo de todos estos años.
- ❖ Al Servicio de Documentación y Archivos clínicos, por su colaboración a la hora de permitirme disponer de gran número de historias clínicas durante esos fines de semana de recopilación de datos.
- ❖ Al todo el personal de la sección de Oncología Médica del Hospital General de La Palma, en especial a la auxiliar de consulta Concepción Riverol Jerónimo, “mi Conchita”, por su dedicación al trabajo y su constante apoyo.
- ❖ A la doctora Concepción González Caloca, jefa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de La Palma, por su apoyo incondicional durante estos años de trabajo compartido en La Palma, y por haberme enseñado todas “esas cosas” que no están en los libros.

A todos, mi más sincero y profundo agradecimiento, pues sin vuestra colaboración este trabajo no se habría concluído.

A mis padres, por haber creído
siempre en mí y por
su incondicional apoyo
para cumplir mis sueños.

A mi familia, por su apoyo
en las largas jornadas de estudio.

Índice

1. Introducción	1
1.1 Epidemiología.....	3
1.1.1 Factores socioculturales.....	3
1.1.2 Factores gineco-obstétricos.....	4
1.1.3 Factores genéticos.....	4
1.2 Clasificación histológica de los tumores epiteliales de ovario.....	10
1.3 Manifestaciones clínicas y métodos diagnósticos.....	13
1.3.1 Manifestaciones clínicas.....	13
1.3.2 Métodos diagnósticos.....	14
1.3.2.1 Procedimientos de laboratorio. Marcadores tumorales.....	14
1.3.2.2 Técnicas de imagen.....	15
1.3.2.3 Procedimiento quirúrgico.....	16
1.4 Factores pronósticos del cáncer epitelial de ovario.....	20
1.4.1 Factores clínicos.....	20
1.4.2 Factores anatomopatológicos.....	22
1.4.3 Factores moleculares.....	23
1.5 Manejo terapéutico del cáncer epitelial de ovario.....	26
1.5.1 Manejo terapéutico en estadios precoces.....	26
1.5.2 Manejo terapéutico de la enfermedad avanzada.....	28
1.5.3 Manejo terapéutico de la enfermedad recurrente.....	31
1.6 Familia del Factor Nuclear Kappa-B (NF-kB) como diana molecular. Sistemas de señalización.....	35
1.6.1 Estructura, función y regulación del factor de transcripción NF-Kb.....	39
1.6.2 Regulación de los factores Ikb.....	42
1.6.3 Mecanismos de progresión tumoral mediados por los NF-kB.....	42
2. Objetivos	45
3. Pacientes y método	47
3.1 Parámetros clínicos.....	47
3.2 Parámetros bioquímicos.....	48
3.3 Parámetros histológicos.....	48
3.4 Selección de material y creación de la matriz de tejidos.....	48
3.5 Técnicas de inmunohistoquímica.....	52
3.6 Evaluación de inmunohistoquímica.....	55
3.7 Parámetros terapéuticos y de respuesta.....	56
3.8 Evaluación de supervivencia.....	57

3.9 Análisis estadístico.....	58
4. Resultados.....	59
4.1 Datos demográficos.....	59
4.2 Análisis descriptivo.....	62
4.3 Análisis de supervivencia.....	84
4.3.1 Análisis univariado de los factores pronósticos.....	84
4.3.1.1 Análisis de la supervivencia libre de enfermedad.....	84
4.3.1.2 Análisis de la supervivencia global.....	96
4.3.2 Análisis multivariado de los factores pronósticos clínicos y patológicos.....	108
4.4 Análisis de los factores moleculares.....	109
4.4.1 Análisis descriptivo.....	109
4.4.2 Análisis estadístico.....	117
4.4.2.1 Análisis de contingencia y de medias.....	117
4.4.2.2 Análisis de correlación.....	121
4.4.2.3 Análisis de supervivencia.....	124
4.4.2.4 Análisis de regresión de Cox.....	125
5. Discusión.....	127
5.1 Características clínicas y quirúrgicas.....	128
5.2 Variables anatomopatológicas.....	135
5.3 El complejo NF-kB. Relación del complejo NF-kB con las variables clínicas y anatomopatológicas. Análisis de supervivencia.....	137
5.4 El complejo NF-kB como factor pronóstico.....	147
6. Conclusiones.....	149
7. Referencias.....	151

El cáncer de ovario supone el 4% de todos los diagnósticos de cáncer, es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres^{1, 2}. El riesgo de padecer un cáncer de ovario esporádico a lo largo de la vida es de un 1,7%, oscilando entre un 10-40% si existe predisposición familiar. Aproximadamente un 5-10% de los cánceres epiteliales de ovario (CEO) son de origen hereditario. Las mujeres con mayor riesgo para padecer cáncer de ovario familiar son aquellas que han tenido 2 ó más familiares de primer grado afectas de dicha neoplasia³. En las últimas décadas ha mejorado significativamente la supervivencia gracias a la aplicación de tratamientos multidisciplinarios, pasando de una supervivencia a 5 años del 41% en 1985 a una de un 45% en 2002⁴.

Existen tres grandes grupos de cáncer de ovario: los tumores epiteliales, los tumores de células germinales y los tumores de los cordones sexuales y el estroma. El 90% de los cánceres de ovario son de estirpe epitelial. La mayoría son pacientes postmenopáusicas al diagnóstico, con una edad media de 63 años. La incidencia específica por edad se incrementa con cada década alcanzando un pico de 57 por 100.000 en el grupo de 70-74 años.⁵

Esta neoplasia se diagnostica en el 65-70% de los casos en estadios avanzados (III-IV)⁶, porque se presenta con sintomatología tardía e inespecífica como es el dolor abdominal o clínica digestiva⁷, así como por la ausencia de metodología de detección precoz.

Los CEO se componen de un amplio grupo de neoplasias con distinto comportamiento biológico, con tumores más indolentes como los borderline hasta otros con comportamiento muy agresivo y corta supervivencia. La mayoría de los CEO se diseminan dentro de la cavidad peritoneal por la descamación de las células tumorales desde la superficie del ovario. El drenaje linfático del ovario tiene su primera estación en los ganglios periaórticos (presentes al diagnóstico en un 10-15% en estadio I, un 50% en estadio II y un

Cáncer de ovario. Factores pronósticos.

73-74% en estadios III-IV, respectivamente⁸). Las siguientes estaciones afectas son los ganglios pélvicos iliacos externos, obturadores e hipogástricos, siendo rara la afectación inguinal. Las metástasis hematógenas extraabdominales, como hepáticas o pulmonares, no son habituales, siendo más frecuente la afectación por extensión a través de la superficie peritoneal de la vejiga o de la región rectosigmoidea^{9, 10}.

La supervivencia global a 5 años es actualmente de un 39%, oscilando entre un 74% para el estadio I y menos del 5% para el estadio IV (TABLA I)¹¹.

Estadio	Supervivencia global a 5 años
I	70-90%
II	40-60%
III	10-20%
IV	< 5%
I-IV	39,1%

El seguimiento de estas pacientes se establece con revisiones cada 3 meses durante los 2 primeros años, cada 6 meses hasta los cinco años y cada año de por vida. En la siguiente tabla se expone qué hay que evaluar en cada visita de control (TABLA II).

Tipo exploración	1-2º año (cada 3 meses)	Hasta 5 años (cada 6 meses)	anual
Clínica	X X X X	X X	X
Exploración pelvis	X X X X	X X	X
Análisis	X X X X	X X	X
Ca 125	X X X X	X X	X
Ecografía pélvica	X X X X	X X	X
Ecografía abdomen	X X	X X	X
Radiografía tórax	X X	X X	X

1.1. EPIDEMIOLOGÍA.

El 90% de los cánceres de ovario son de origen epitelial. Existen diferentes factores implicados en la aparición de un cáncer de ovario (Tabla III).

TABLA III
Factores implicados

Factores protectores	Factores de riesgo	Factores dudosos
Multiparidad	Incremento de la edad	Edad de la menarquia y la menopausia.
Contraceptivos orales	Historia familiar	Edad del primer parto
Histerectomía	Mutaciones de BRCA1 y BRCA 2	Terapia hormonal sustitutiva
Esterilización		Infertilidad
Ooforectomía		Estimulantes de la ovulación
		Estado socioeconómico
		Dieta
		Tabaco
		Radiaciones ionizantes

1.1.1 FACTORES SOCIOCULTURALES

- Factores geográficos.

El cáncer de ovario es más frecuente en los países desarrollados, en zonas urbanas y en la raza blanca. Su incidencia es mayor en los países nórdicos, el Reino Unido y Estados Unidos, donde se diagnostican unos 22.400 casos anuales.

- Factores socioculturales.

Actualmente no está claro si el factor sociocultural influye en la aparición de cáncer de ovario, ya que existen diversos estudios con resultados contradictorios al respecto^{12, 13, 14.}

- Factores ambientales.

El consumo de grasas, proteínas y exceso de calorías se ha relacionado, al igual que en el cáncer de endometrio y de mama, con un aumento del riesgo de cáncer de ovario¹⁵. En cuanto al consumo de alcohol se ha encontrado una asociación epidemiológica entre el consumo de alcohol y una menor incidencia

de cáncer de ovario, explicado por una menor secreción de gonadotropinas en las mujeres alcohólicas¹⁶.

1.1.2 FACTORES GINECO-OBSTÉTRICOS

- Edad de la menarquia.

Tras varios estudios con resultados contradictorios se acepta que, en los países desarrollados, la edad de la menarquia representa un escaso papel en el riesgo de cáncer de ovario^{17, 18}.

- Edad de la menopausia.

En la mayoría de los estudios epidemiológicos dirigidos a buscar una relación entre menopausia tardía e incremento del cáncer de ovario se ha encontrado una relación moderada^{12, 13, 14, 18, 19}.

- Número de embarazos.

La nuliparidad se ha relacionado con una mayor frecuencia de cáncer de ovario, existiendo una relación inversa entre el número de hijos y la mortalidad por cáncer de ovario^{13,18}. En cuanto a la edad del primer embarazo, se desconoce si esto es un factor protector en sí mismo o está incluido dentro de la protección por la multiparidad^{14,20}. El embarazo a partir de los 35 años no conlleva ninguna disminución del riesgo.

- Uso de anticonceptivos.

El uso de anticonceptivos orales conlleva una disminución del riesgo de tener cáncer de ovario, permaneciendo ese efecto protector incluso 15 años después de dejarlos^{16, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30}.

1.1.3 FACTORES GENÉTICOS.

Un 5-10% de los cánceres epiteliales de ovario parecen presentar una predisposición genética³¹. Se han definido tres síndromes hereditarios de cáncer de ovario familiar: síndrome de carcinoma de ovario familiar aislado,

síndrome de cáncer de mama-ovario familiar (90%) y síndrome de Lynch II, que asocia cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis (CHCNP) y cáncer de ovario³². Tienen un patrón de herencia autonómico dominante con una penetración variable, tanto por parte de la línea materna como de la paterna^{33,34,35,36, 37}.

Múltiples genes tumorales están involucrados en la regulación del ciclo celular, en la replicación y reparación del ADN. En el proceso de la carcinogénesis ovárica participan diversas alteraciones genéticas:

- Activación de proto-oncogenes (oncogenes).
- Inactivación de genes supresores tumorales.
- Alteraciones en los genes reparadores de errores replicativos del ADN.

Así, podemos distinguir 3 tipos de genes tumorales:

➤ **Oncogenes**

Fundamentales en la transformación y el desarrollo tumoral, en el CEO se ha observado la activación y/o sobreexpresión de algunos de ellos:

- Gen erb-B2 (Her 2/neu).

Pertenece a la familia de oncogenes tirosin-quinasa, cromosoma 17q21. Su sobreexpresión representa un papel importante en el cáncer de ovario y de mama, estando presente en un 8% de CEO, relacionándose con mal pronóstico³⁸.

- Gen fms.

Codifica un receptor transmembrana para el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y traduce señales vía tirosin-quinasa, estimulando la proliferación celular. Ausente en el ovario normal, se sobreexpresa en un 50% de los CEO, correlacionándose con estadios clínicos avanzados y altos grados histológicos³⁹.

- Gen Ras.

Localizados en el cromosoma 12, son una familia de genes (H-Ras, K-Ras, N-Ras). Participan en la transmisión de señales desde los receptores tirosinquinasa, estimulando la proliferación y diferenciación celular⁴⁰. Las mutaciones o amplificaciones de estos genes se relacionan con el CEO con una frecuencia variable, oscilando entre un 2% y un 46%, siendo mayormente tumores mucinosos^{41,42,43}. En el caso concreto del oncogén K-Ras, su mutación es más frecuente en los tumores ováricos borderline, que característicamente no tienen la mutación en el gen p53⁴⁴.

➤ **Genes supresores tumorales**

Estos genes codifican proteínas que regulan el ciclo celular, fundamentalmente inhibiendo la proliferación celular. El mecanismo de acción en el caso de la carcinogénesis es la pérdida de función de estos genes, afectando así al control del crecimiento celular. Para alterar la función de estos genes supresores, necesitamos que ambos alelos estén alterados, ya sea por mutación o por delección. Algunos de estos genes son:

- Gen p53.

Es uno de los genes supresores más frecuentemente implicado en los tumores sólidos. Se localiza en el cromosoma 17p13, codificando un factor de transcripción fundamental en la regulación del crecimiento celular normal. Asimismo, está implicado en la síntesis y reparación del ADN, el control del ciclo celular, la diferenciación celular, la plasticidad genómica y la muerte celular programada (apoptosis)⁴⁵. Mutaciones del p53 se encuentran en el 62% de los CEO en estadios precoces, y entre un 30-50% de los CEO en estadios avanzados⁴⁶. Su presencia no se ha relacionado con la respuesta a quimioterapia. Sin embargo, su positividad se ha asociado con una peor supervivencia en estadios avanzados^{47,48}.

- Gen de la β -Catenina.

Localizado en el cromosoma 3p21, codifica la proteína β - Catenina, implicada en la adhesión celular y en la transducción de señales mediadas por receptores de factores de crecimiento como el EGFR (epithelial grown factor receptor). Su mutacion implica la sobreexpresión proteica de la β - Catenina, presente hasta en un 35% de los CEO endometrioides⁴⁹.

- Gen BAX.

Forma parte de la familia de genes proapoptóticos. Hasta ahora no queda claro su papel en la carcinogénesis del CEO. Sin embargo, su sobreexpresión se relaciona con una mayor quimiosensibilidad y un pronóstico más favorable⁵⁰.

- Gen BRCA 1 y BRCA 2.

El 90% de los cánceres de ovario hereditarios lo conforma el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, asociado fundamentalmente a mutaciones en los genes BRCA-1 y BRCA-2, mutaciones localizadas en el cromosoma 17, locus 17q12-21 y el cromosoma 13, locus 13q12-13, respectivamente⁵¹.

El riesgo de cáncer de ovario en mujeres con mutaciones en el BRCA1 es de un 20-60% mientras que en las mutaciones del BRCA2 el riesgo es de un 10-35%. El curso clínico del cáncer de ovario hereditario asociado a mutaciones en el BCRA1 y/o BRCA2 se presenta con distintas características patológicas y clínicas. Así, la mayoría de los asociados a BRCA1 son adenocarcinomas serosos, con una media de edad al diagnóstico de 48 años, mientras que los asociados al BRCA2 tienen una edad media al diagnóstico de 61 años. Estos cánceres de ovario asociados a mutaciones en los BRCA parecen tener mejor pronóstico que los esporádicos (77 vs 29 meses)^{52,53}, así como una mayor quimiosensibilidad debido a que el platino produce una alteración para la reparación del daño en el ADN en las células mutadas⁵⁴, lo

que probablemente conlleva no un aumento del índice de curabilidad pero si un incremento en el intervalo libre de enfermedad.

Actualmente la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) ha establecido una guía con los test genéticos que se deben llevar a cabo para determinar las pacientes de alto riesgo de padecer cáncer de ovario hereditario⁵⁵. Así, a todas las familiares de primer y segundo grado de pacientes portadoras de mutaciones en el BCRA1 o BRCA2, identificadas en un síndrome hereditario de mama-ovario, se les debe ofrecer dicho test para determinar los riesgos individuales de padecer cáncer hereditario, ya que se ha demostrado que un seguimiento estricto permite diagnósticos en estadios precoces, si bien no se ha podido demostrar con ello aumentos en la supervivencia dado el escaso número de casos analizados⁵⁶. La estrategia preventiva de tratamiento más efectiva para prevenir el CEO en las mujeres con mutaciones en el BRCA consiste en la salpingooforectomía bilateral después de los 35 años o tras cumplir sus deseos de maternidad. Sin embargo, se ha observado hasta un 5% de carcinomatosis peritoneal primaria después de la salpingooforectomía bilateral⁵⁷.

- Otros genes de supresión tumoral. Pérdida de heterogenicidad.

La pérdida de heterogenicidad se define como la delección de una porción de un cromosoma que contiene un gen de supresión tumoral. Los locus 17p, 17q, 9p y 11p muestran una alta frecuencia de pérdida de heterocigocidad en los carcinomas de ovario. Además, se ha encontrado relación entre determinadas delecciones genéticas, tales como 3p, 6q, 8p y 10 y el subtipo histológico seroso y entre determinadas pérdidas de heterogenicidad, en 11p, 13q, 16q, 17p y 17 q, con CEO avanzados y con alto grado histológico^{58, 59}.

➤ **Genes reparadores de los errores replicativos del DNA.**

Son los genes encargados de mantener la integridad del genoma y la fidelidad de la información que éste transfiere en el proceso de transducción del ADN. Un defecto en los mecanismos de reparación mas la exposición a carcinógenos, aumenta significativamente los errores de replicación y facilita la

acumulación de alteraciones en el ADN necesarias para que ocurra la transformación maligna⁶⁰.

- Genes hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 y hMSH6.

El síndrome de cáncer hereditario colorrectal no polipósico (CHCNP) o Síndrome de Lynch II, conforma aproximadamente un 5-10% de los cánceres de ovario hereditarios⁶¹. Es de carácter autosómico dominante y se asocia fundamentalmente a cáncer de colon y cáncer de endometrio en las familias afectadas, junto a un incremento en el riesgo de cáncer de ovario (mayormente endometriode), tumores hepatobiliares, del tracto gastrointestinal superior y genitourinarios. Se debe a mutaciones en las líneas germinales de 5 genes involucrados en la reparación del ADN, los genes hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 y hMSH6⁶². Así, las familias con estas mutaciones presentan una frecuencia 3.5 veces superior de presentar CEO que la población sin mutaciones a ese nivel⁶³.

1.2. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES EPITELIALES DE OVARIO.

Los tumores epiteliales del ovario, derivados del epitelio y del estroma superficial, representan un 75% de todos los tumores del ovario. Además, son el 90% de los tumores que se localizan en los ovarios.

La clasificación de los tumores epiteliales malignos de ovario se refleja en la siguiente tabla (TABLA IV), desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia^{64,65}.

La nomenclatura de estos tumores describe el tipo celular, la localización tumoral y el grado de malignidad.

La clasificación actual de la OMS y la FIGO sobre los tumores epiteliales de ovario pretende establecer factores pronósticos a partir del tipo celular, lo cual no se ha podido definir ya que existen teorías que apoyan el doble origen del carcinoma de ovario. Por un lado, puede originarse de novo del epitelio de superficie o de las inclusiones del epitelio seroso⁷⁰, que a su vez pueden sufrir metaplasias mucinosas, de células claras o de células transicionales, mientras que, por otro lado, la localización intraovárica predominante en los estadios iniciales, hace pensar que la mayoría de estos tumores tengan su origen en las glándulas de inclusión del epitelio, más que directamente del epitelio de superficie⁶⁶. Sin embargo se ha establecido claramente un factor pronóstico independiente de gran importancia, el grado de diferenciación tumoral.

Dentro de la clasificación de los tumores de ovario hay un subgrupo de bajo grado de malignidad, los tumores “borderline”, que comprenden un 10% de los tumores malignos del ovario. Se caracterizan por presentarse con atipias celulares, incremento del índice mitótico y mayor o menor grado de proliferación y estratificación celular, pero sin invasión del estroma, lo cual les confiere un excelente pronóstico en comparación con los carcinomas ováricos, aun con afectación ganglionar, muy rara, o peritoneal⁶⁷, exceptuando la variante micropapilar de los borderline serosos.

TABLA IV
CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES MALIGNOS DEL OVARIO SEGÚN LA OMS

Tumores epiteliales	T. serosos	T. mucinosos	T. endometrioides	T. de células transicionales	T. malignos de células claras	T. inclasificables
	- Boredline o de bajo potencial maligno - Adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma. - Adenocarcinoma papilar superficial. -Adenocarcinofibroma, cistadenocarcinofibroma.	- Boredline o de bajo potencial maligno. - Adenocarcinoma, cistadenocarcinoma. -Adenofibroma maligno, cistadenofibroma maligno.	- Boredline o de bajo potencial maligno - Carcinoma - Adenocarcinoma. -Adenofibroma maligno, cistadenofibroma maligno. -Sarcoma del estroma endometrial. -Tumor mulleriano mixto maligno (homólogo, heterólogo).	- Tumor maligno de Brenner - Tumor maligno mixto epitelial. -Tumor de células transicionales.	- Boredline o de bajo potencial maligno - Carcinoma - Adenocarcinoma	-Tumor maligno indiferenciado -Tumor maligno inclasificable
Tumores estromales y de cordones sexuales	Tumores de la granulosa	Tumores de Sertoly-Leydig		Tumores de células germinales	Gonadoblastomas	Otros
	- Tumores de células granulosa. - Tecoma. - Fibroma - Fibrosarcoma - Inclasificables	- Androblastoma, tumor de Sertoly Leydig (bien diferenciado, con diferenciación lipídica, sarcomatoide, heterólogo) . - Ginandroblastoma. - Sarcomatoide - Inclasificable		- Disgerminoma - Tumor del seno endodérmico. - Carcinoma embionario. - Coriocarcinoma. - Teratoma (inmaduro, maduro sólido, maduro quístico). - Quiste dermoide con trasformación maligna. - Struma ovari. - Carcinoides. - Formas mixtas.		-Sarcomas -Linfomas -Metástasis

- Carcinomas serosos

Los carcinomas serosos papilares suponen el 60-80% de los tumores malignos del ovario. Macroscópicamente son tumoraciones sólido-quísticas, multiloculares, con superficie interna papilomatosa. Hasta el 70% son bilaterales. Cuando alcanzan grandes dimensiones pueden aparecer áreas de hemorragia y necrosis, traduciendo así un crecimiento acelerado.

Microscópicamente se caracterizan por un patrón papilar muy abigarrado, cuyo epitelio de revestimiento está constituido por varias capas de células, con atipias citológicas, presencia de alto número de mitosis y lo que es más importante: una invasión clara del estroma ovárico⁶⁸. Con frecuencia estos tumores ocasionan afectación de los espacios linfáticos, pudiendo dar metástasis en etapas tempranas de la enfermedad. Un elemento típico de los carcinomas serosos son unas microcalcificaciones intratumorales denominadas

cuerpos de “Psammoma”, presentes hasta en un 60% en las formas tumorales bien diferenciadas, un 10% en los de grado 2-3, asociándose, por tanto, a buen pronóstico^{69, 70, 71}.

- Carcinomas mucinosos

Representan el 15% de los cánceres de ovario⁶⁹. La afectación bilateral es rara. Macroscópicamente no se diferencian de los benignos, con contenido quístico acuoso, gelatinoso o hemorrágico. Su epitelio es similar en las formas benignas y malignas, pero con invasión del estroma en estas últimas. Puede asemejar al epitelio endocervical o intestinal pero con un alto componente en mucina, células estratificadas, anaplásicas, con secreción de mucina en su interior y núcleos con mitosis abundante. Presentan además áreas sólidas con focos necróticos o hemorrágicos en su interior^{69, 72}.

- Carcinomas endometrioides

El 15% de los carcinomas ováricos son endometrioides⁷³. Entre un 15-20% de los casos son bilaterales⁷⁰. Hasta el 30% se asocia a adenocarcinoma primitivo del endometrio, en muchas ocasiones como lesiones sincrónicas independientes^{74,75}. Presentan las características microscópicas de los tumores de endometrio, con células de núcleos anaplásicos y figuras de mitosis, estroma escaso e intensa proliferación glandular, formando masas sólidas y formaciones papilares gruesas^{76,77}. Se asocia a endometriosis en el 10% de los casos⁷⁸.

- Carcinoma de células claras

Representan el 5% de los cánceres de ovario, rara vez se presentan como bilaterales. Actualmente se acepta que tienen una naturaleza mülleriana, asociándose con quistes endometriósicos en un 24%, estableciéndose una relación entre endometriosis y el carcinoma de células claras 6 veces mayor que la encontrada entre endometriosis y otros carcinomas de ovario.⁷⁹ Presentan un curso clínico y un comportamiento biológico más agresivo que el resto de los subtipos histológicos, independientemente de su grado de diferenciación⁷⁰. Microscópicamente se organizan en áreas papilares o sólidas. Las células son claras, con abundante citoplasma cargado de glucógeno y

células en clavo de herradura (Hobnail cells), con escaso citoplasma y núcleos prominentes⁸⁰.

- Tumores malignos de células transicionales

Suponen menos del 1% de los tumores malignos del ovario. Son carcinomas semejantes a los vesicales, que se manifiestan en estadios avanzados. Es un tumor fibroepitelial compuesto por estroma y por células epiteliales poliédricas del tipo de las células del epitelio transicional o uroepitelial. Pueden formar glándulas o quistes, con un importante componente estromal, y focos de calcificación⁷⁶.

- Carcinomas indiferenciados

Suponen menos del 5% de los carcinomas ováricos, presentándose el 90% en estadios avanzados. Generalmente son formas mixtas de tumores serosos, endometriodes o transicionales, clasificándose como indiferenciados cuando más del 50% del tumor tiene este último componente. Además, existen algunas formas indiferenciadas de células pequeñas, poco frecuentes⁷⁰.

1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

1.3.1. Manifestaciones clínicas:

En la mayoría de las ocasiones, hasta en un 70%, el cáncer de ovario se presenta como enfermedad avanzada, ya que debido a la localización anatómica de los ovarios, no suelen dar sintomatología hasta que se conforma una gran masa pélvica o hay diseminación peritoneal o ascitis. En estadios precoces, las pacientes suelen estar asintomáticas y el diagnóstico del CEO suele ser un hallazgo casual durante el transcurso de una exploración ginecológica rutinaria. Inicialmente, la clínica suele comenzar como molestias abdominales inespecíficas, siendo los síntomas al debut, distensión abdominal, ya sea por grandes masas o por ascitis, náuseas, anorexia, saciedad precoz con pérdida de peso y estreñimiento en el caso de diseminación a nivel intestinal.

Los síndromes paraneoplásicos asociados al CEO son poco frecuentes, pero se han descrito situaciones como hipercalcemia asociadas al carcinoma de células claras, así como la degeneración subaguda cerebelosa, dermatomiositis o síndrome de Trousseau (“trombosis migrans”) entre otros.

Llegado este punto, el primer paso diagnóstico consistirá en una exploración ginecológica, la cual nos puede dar una idea de malignidad, si palpamos una masa sólida, de origen anexial, fija a la pared pélvica, con o sin la presencia de ascitis. Posteriormente se procederá a la realización de diversos procedimientos diagnósticos para confirmar la sospecha de malignidad o no del proceso, de cara a considerar la necesidad de intervención quirúrgica para el diagnóstico definitivo⁸¹.

1.3.2. Métodos diagnósticos.

1.3.2.1 Procedimientos de laboratorio. Marcadores tumorales.

- **Ca 125.** Es el marcador más utilizado en el seguimiento del carcinoma de ovario. Si bien al diagnóstico suele estar elevado en fases avanzadas de la enfermedad, con valores > 65 u/ml en el 80% de las pacientes con CEO⁸², en ocasiones puede estar elevado en circunstancias de benignidad tales como endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria o menstruación, entre otros. No obstante, los niveles muy elevados de Ca 125 se suelen correlacionar con estadios avanzados del CEO, con tumores de alto grado, histología serosa y presencia de ascitis. Asimismo, su descenso tras la cirugía de citorreducción es un indicativo muy sensible del éxito de dicha intervención, permite monitorizar la respuesta al tratamiento y sospechar precozmente la posible recidiva tumoral^{83,84}. Se encuentra en la mayoría de los carcinomas ováricos de tipo seroso, endometrial y de células claras, y con menor frecuencia en los mucinosos⁸⁵.

- **CEA (antígeno carcinoembrionario), CA 19.9.** No son marcadores tumorales que se utilicen habitualmente en el seguimiento del CEO, y no está recomendado su uso en ninguna guía de consenso sobre el manejo del cáncer de ovario de la práctica clínica habitual⁸⁶. De esta forma, nos podemos

encontrar un CEO avanzado con niveles elevados de Ca 125 y niveles normales de CEA. Sin embargo, podemos observar casos de cáncer de ovario mucinoso que presentan un CEA⁸⁷ y/o Ca 19.9 elevado⁸¹.

- **AFP(alfa-fetoproteína), LDH (ácido láctico deshidrogenasa) y B-HCG (gonadotropina coriónica humana).** Ante la presencia de una masa pélvica en mujeres jóvenes y premenopáusicas, su medición nos puede ayudar a descartar la presencia de un tumor ovárico de origen germinal, tales como el tumor del seno endodérmico ante AFP elevada, disgerminoma ante aumento de LDH o el coriocarcinoma ante B-HCG elevada, entre otros⁸¹.

1.3.2.2 Procedimientos de imagen.

- **Ultrasonografía transvaginal.** Es un procedimiento que para el diagnóstico de cáncer de ovario muestra una sensibilidad del 62% y una especificidad del 77%⁸⁸. La imagen ecográfica nos puede mostrar características del quiste que orienten hacia su malignidad, tales como la presencia de áreas sólidas, irregulares, heterogéneas con zonas nodulares o papilares en su interior, septos gruesos intraquísticos o la presencia de vasos sanguíneos abigarrados con un flujo de baja resistencia en su interior, valorados por eco doppler color⁸⁹. Asimismo, la presencia de ascitis abdominopélvica, la presencia de masas peritoneales o adenopatías, nos harán pensar claramente en la malignidad del proceso.

- **Tomografía axial computerizada (TAC).** Ante la presencia de masas ováricas es necesario descartar la presencia de neoplasias primarias extraováricas, tales como tumores gástricos, colorrectales, pancreáticos o de mama, tumores que con frecuencia presentan afectación metastásica en la superficie ovárica, para lo cual el TAC es un procedimiento adecuado. Asimismo, permite valorar la extensión peritoneal y extraperitoneal de la enfermedad y ayuda al cirujano en el planteamiento del abordaje quirúrgico posterior⁸¹.

1.3.2.3 Procedimiento quirúrgico.

El hallazgo de una masa pélvica sospechosa de malignidad, hoy día sigue precisando de una laparotomía exploradora o laparoscopia, según la experiencia del cirujano, para un diagnóstico y estadificación definitiva, así como para proceder a citorreducción quirúrgica en caso de enfermedad avanzada. Es la parte más importante del tratamiento del CEO, determinando con su resultado el pronóstico de la paciente⁹⁰.

El tratamiento quirúrgico en la paciente en la que se sospecha un CEO tiene 3 finalidades:

1º) Conseguir la confirmación histológica de la enfermedad⁹¹.

2ª) Determinar la verdadera extensión de la enfermedad (estadificación quirúrgica), y con ello conocer qué tratamiento postquirúrgico se precisa y cuál es el pronóstico de la paciente.

3º) Fundamental para conseguir, en el caso de enfermedad avanzada, la máxima citorreducción posible, definida por la presencia o no de menos de 1 ó 2 cms de enfermedad residual, y con ello conseguir mejorar el pronóstico de la paciente⁹².

El procedimiento consiste en realizar una laparotomía media amplia, supra-infraumbilical, que permita inspeccionar toda la cavidad abdominal incluyendo ambas cúpulas diafragmáticas y el retroperitoneo. Se procede a realizar un lavado de la cavidad peritoneal y envío de muestras del líquido resultante para citología. Se realizará una cuidadosa inspección intraabdominal y palpación de todas las superficies peritoneales y mesentéricas, sobre todo para evaluar las características morfológicas de malignidad (TABLA V). Después se debe proceder a la resección del ovario del que derive la masa anexial, con cuidado de que no se rompa el mismo. Tras la confirmación intraoperatoria de malignidad, se procederá según los deseos de paridad de la paciente o el estadio de la enfermedad:

- Si la paciente es postmenopáusica o ha cumplido sus deseos de maternidad se realiza el procedimiento quirúrgico completo, que consiste en aneختomía bilateral, histerectomía, omentectomía, que puede ser infracólica

si no está afecta o completa, desde la curvatura mayor del estómago, si presenta implantes peritoneales, junto con apendicetomía, y toma de biopsias múltiples a nivel peritoneal, incluidos ambos espacios paracólicos, el fondo de saco de Douglas, ambas cúpulas diafragmáticas, grasa mesentérica, así como realización de linfadenectomía de ganglios paraaórticos y pélvicos. De la misma forma, si se observase cualquier nódulo sospechoso, o afectación intestinal, se debe proceder a resección de la misma o del máximo posible, con la finalidad de no dejar enfermedad residual⁹³.

- Si la paciente no ha visto cumplidos sus deseos de maternidad y el tumor está limitado a un ovario (estadio FIGO IA/IB) y tiene un grado histológico bien diferenciado, se puede proceder a dejar el ovario contralateral y el útero y realizar el resto del procedimiento exploratorio⁹⁴.

- En el caso de que la situación clínica de la paciente o la extensión de la enfermedad haga totalmente irresecable la misma en un primer momento, se debe proceder a la toma de citologías y biopsias que permitan la confirmación histológica de la neoplasia. Posteriormente, tras someter a la paciente a tratamiento citostático, se puede proceder a una “*cirugía de intervalo*”, en un segundo tiempo, con la finalidad de intentar una cirugía de citorreducción óptima que mejore el pronóstico. Sin embargo, el pronóstico de las pacientes sometidas a estas cirugías de intervalo es peor que el obtenido tras una cirugía de citorreducción primaria⁹⁵.

Una vez realizados los procedimientos diagnósticos pertinentes, incluyendo la laparotomía exploradora como parte fundamental del proceso, se obtiene la estadificación patológico-quirúrgica de la paciente, según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (F.I.G.O) (TABLA V, Figura 1)⁹⁶, que analiza parámetros tales como la afectación de la superficie ovárica, la rotura o no de la cápsula ovárica, la presencia de ascitis maligna o implantes peritoneales y la afectación ganglionar, todos ellos fundamentales para establecer el pronóstico de la paciente y decidir si precisa o no tratamiento complementario. La afectación ganglionar regional, definida como N1 incluye

los ganglios hipogástricos, iliacos comunes y externos, sacros, para-aórticos, inguinales y obturadores bilaterales⁹⁶.

TABLA V

Características morfológicas macroscópicas de malignidad de masa ovárica

Multiloculación y/o patrón externo abigarrado
Excrecencias papilares intra o extraquísticas
Neovascularización anárquica vascular
Pared quística gruesa
Líquido endoquístico oscuro, sanguinolento o mucinoso
Bilateralidad
Signos de afectación de estructuras vecinas
Adherencias gruesas
Ascitis

TABLA VI

ESTADIFICACIÓN PARA EL CARCINOMA DE OVARIO SEGÚN LA FIGO

Estadificación	Extensión
Estadio I	Cáncer limitado al ovario
Estadio Ia	Limitado al ovario, capsula íntegra, no tumor en superficie ovárica, sin ascitis.
Estadio Ib	Ambos ovarios afectados, capsula íntegra, no tumor en superficie ovárica, sin ascitis.
Estadio Ic	Ia o Ib con cápsula rota, tumor en superficie ovárica, ascitis o lavados peritoneales positivos.
Estadio II	Cáncer de uno o ambos ovarios con extensión limitada al tejido pélvico.
Estadio IIa	Extensión al útero o trompas de Falopio, sin ascitis ni lavado peritoneal positivo.
Estadio IIb	Extensión a otros tejidos pélvicos, sin ascitis ni lavado peritoneal positivo.
Estadio IIc	IIa o IIb con ascitis o lavado peritoneal positivo.
Estadio III	Afecta a uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis (incluyendo metástasis en la capsula hepática) y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos.
Estadio IIIa	Tumor macroscópicamente limitado a la pelvis verdadera con ganglios negativos, se comprueba extensión microscópica a la superficie peritoneal abdominal.
Estadio IIIb	Igual que IIIa pero con implantes peritoneales macroscópicos de ≤ 2 cms.
Estadio IIIc	Implantes peritoneales >2 cms y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos.
Estadio IV	Presencia de metástasis a distancia (incluyendo derrames pleurales con citología positiva, metástasis al parénquima hepático/esplénico o a los ganglios periféricos superficiales).

REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA ESTADIFICACIÓN DEL CANCER EPITELIAL DE OVARIO (Fig 1)

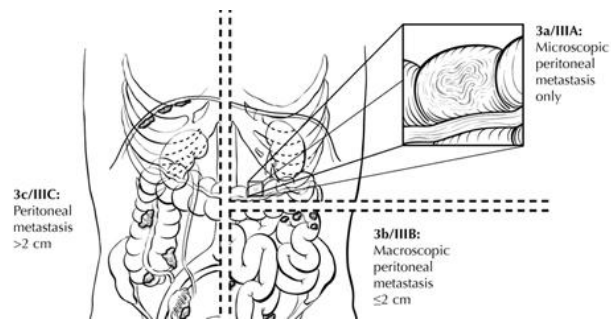
Estadio Ia-c



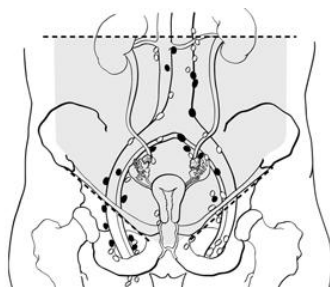
Estadio IIa-c



Estadio IIIa-c



Afectación ganglionar N1



1.4. FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

Una vez realizado el estudio de la paciente y obtenidos los datos de histología, extensión y cantidad de enfermedad residual tras la cirugía, dispondremos de las diversas variables que van a condicionar la evolución y la supervivencia de la paciente y, por tanto, van a determinar el tratamiento adyuvante más adecuado, si bien solamente **el estadio y la cantidad de tumor residual** están reconocidos como factores con capacidad pronóstica predictiva independiente⁹⁷.

Existen **3 grupos de factores pronósticos** en el CEO perfectamente definidos (TABLA VII):

1.4.1 Factores clínicos:

- Edad. Es un factor pronóstico controvertido, si bien está descrito que es mejor en mujeres jóvenes, pues se presentan con estadios más precoces, grados histológicos más bajos y tienen una mayor probabilidad de quedar con menor enfermedad residual tras la cirugía. Al parecer estos resultados vendrían determinados por la posibilidad de llevar a cabo procedimientos terapéuticos más agresivos, con mejores resultados finales^{98,99}, por lo que más que por la edad parece que el buen pronóstico se deba a las propias características del tumor.

- Estado general. El Índice de Karnofsky ó escala ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group) de las pacientes en el momento del diagnóstico es un factor importante a la hora de decidir el tratamiento más adecuado dentro de las diferentes opciones terapéuticas aplicables, lo cual tendrá consecuencias importantes sobre la esperanza de vida de dichas pacientes¹⁰⁰.

- Estadio clínico (FIGO). Es el principal factor pronóstico que determina la supervivencia^{70, 101, 102, 103}, si bien solo el 30% de las pacientes se presentan con enfermedad en estadios precoces, siendo la base para las decisiones terapéuticas posteriores. Como describimos inicialmente, la supervivencia varía

desde el 90% en los estadios Ia hasta menos de 5% en los estadios IV. Asimismo, dentro de cada estadio, el subgrupo tiene una importancia pronóstica evidente. Por ejemplo, en el estadio I, debemos diferenciar el subgrupo Ic, el cual tiene un pronóstico mucho peor, con una probabilidad del 30-40% de recaer sin tratamiento adyuvante. Dentro de este subgrupo, debemos tener en cuenta que la rotura capsular intraoperatoria, que muchas veces define este estadio, es de mejor pronóstico que la rotura preoperatoria¹⁰⁴.

- Volumen de enfermedad residual después de cirugía citorreductora.

Es otro de los factores pronósticos más importantes^{105,107}, inversamente relacionado con la supervivencia¹⁰⁶ y el intervalo libre de enfermedad de estas pacientes¹⁰⁷. Se considera el factor pronóstico más importante en las pacientes con enfermedad avanzada¹⁰⁸. Su presencia en cantidad superior a 1 cm tras cirugía de citorreducción subóptima y tratamiento adyuvante, en pacientes con estadio III, determina una supervivencia a 5 años de menos del 10%, con respecto a un 20-30% de supervivencia si ésta es menor de 1 cm tras citorreducción óptima^{109, 110}.

- Ascitis maligna. La presencia de líquido libre con citología positiva para células malignas es un factor que indica la presencia de enfermedad avanzada, lo que ensombrece el pronóstico¹⁰⁷.

- CEA 125 postquirúrgico. Diversos autores han considerado el valor de este marcador, su nivel postquirúrgico, durante y una vez terminado el tratamiento adyuvante, como un factor pronóstico de supervivencia independiente^{111, 112}. Varios autores han demostrado que la normalización de los niveles de Ca 125 tras 3 ciclos de quimioterapia o el alcanzar un valor mínimo de ≤ 10 U/ml tras completar el tratamiento, se han relacionado con un mejor pronóstico^{113, 114}.

1.4.2 Factores anatomopatológicos:

La investigación básica sobre el CEO nos muestra que existen otros hallazgos morfológicos que permiten evaluar la agresividad y el comportamiento de estos tumores.

- Subtipo histológico. Distinguir los diferentes subtipos histológicos es importante, pues determinan el comportamiento biológico, forma de presentación, su facilidad para la diseminación, patrones de quimiorresistencia y con ello su pronóstico. Está bien establecido que los tumores ováricos de peor pronóstico histológico son los carcinomas indiferenciados, los transicionales y los de células claras, porque son siempre de alto grado, tienden a presentarse en estadios más avanzados y además, son relativamente quimiorresistentes¹¹⁵, y los mucinosos, neoplasias generalmente de bajo grado, que cuando están asociados a pseudomixoma peritoneal tienen escasa quimiosensibilidad^{107, 116}.

- Grado de diferenciación. Se han propuesto diversos sistemas de gradación a lo largo del tiempo, ya sea basándose en el porcentaje de anaplasia nuclear (Brother), el número de mitosis y la presencia de calcificaciones (Russell)¹¹⁷, el patrón arquitectural y el pleomorfismo nuclear (Nottingham)¹¹⁸. Actualmente, se valora el grado histológico atendiendo al patrón arquitectural en los CEO de tipo endometriode (Grado 1: < 10% componente sólido; Grado 2: < 50%, Grado 3: > 50% de áreas sólidas) y, el grado nuclear en los restantes tipos histológicos (Grado 1: de 0-7 mitosis/campoX40; Grado 2: de 8-18 mitosis/campoX40; Grado 3: >18 mitosis/campoX40)¹¹⁹.

Numerosos estudios lo han considerado como un factor pronóstico de primer orden, correlacionando el grado histológico con la supervivencia^{120,121, 122}, si bien en diversos análisis multivariantes pierde su significación al ser desplazado por el estadio^{121,122}. Sin embargo, varios autores han encontrado

que a igual estadio, el grado sí constituye un valor pronóstico independiente^{123,124}.

- Rasgos nucleares. El índice núcleo/citoplasma, la regularidad de la membrana nuclear, la presencia de nucleolos y su número y tamaño también han sido considerados como datos que aportan información pronóstica^{125,126}.
- Índice mitótico. El número de mitosis por 10 CGA (campos de gran aumento) proporciona el grado de proliferación del tumor¹²⁷. Basándose en esto, varios autores han postulado que dicho índice podría tener significación pronóstica, sobre todo aplicado a los CEO serosos^{128,129}.
- Otras variables anatomopatológicas. Se han considerado como otros factores pronósticos morfológicos el grado de necrosis, la falta de respuesta inflamatoria, la invasión linfovascular y la cantidad de tejido estromal intratumoral desmoplásico^{130,131}.

1.4.3 Factores moleculares:

A pesar de conocer los factores pronósticos clínicos y anatomopatológicos, >50% de las pacientes con CEO en estadios precoces van a recaer, y la mayoría de las pacientes con estadios III-IV no responderán de forma adecuada a la quimioterapia. Esto nos obliga a buscar algunos factores pronósticos a nivel molecular, que nos ayuden a refinar el pronóstico y así conseguir un correcto manejo de éstas pacientes. Dentro de estos factores moleculares se incluyen marcadores de proliferación, genes de multirresistencia a drogas, citocinas o la expresión de algunos receptores de factores de crecimiento, sin resultados concluyentes en diversos análisis multivariantes^{132,133,134}. Algunos de los más importantes son:

- Ploidia del ADN. Muchos autores han incorporado la aneuploidía y

una alta fracción de ADN en la fase S (de síntesis) como un factor pronóstico independiente de alto riesgo en las pacientes con cáncer de ovario en estadios precoces^{135,136}. Además, ambos factores se han correlacionado con tumores de alto grado, estadios avanzados a la presentación, mayor frecuencia de enfermedad residual y una menor supervivencia en comparación con tumores que muestran diploidia del ADN y menor fracción de ADN en fase S^{137,138,139,140}.

- Alteraciones cromosómicas. Se han identificado algunos cambios numéricos en el cariotipo en relación con los tumores de ovario. Así, en algunos tumores borderline se ha descrito la trisomía 12, mientras que en los carcinomas se han observado pérdidas del cromosoma X, o de los cromosomas 8, 13, 17 y 22¹⁴¹. Por otro lado, también se han demostrado determinadas alteraciones estructurales, más frecuentes y numerosas en relación al grado y estadio tumoral, sobre todo en los cromosomas 1, 3, 6, 11, 12, 13, 17, 18 y 19^{141,142}.

- La actividad proliferativa. Si bien la actividad proliferativa puede ser calculada mediante el recuento de las células en mitosis, con las técnicas de inmunohistoquímica podemos analizar proteínas intranucleares involucradas en dicha proliferación celular, tales como el Ki 67 o el PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular). Estas proteínas se han correlacionado con el grado histológico, el estadio clínico avanzado y una peor supervivencia en el CEO¹⁴³.

- Factores de crecimiento y oncogenes. Descritos con más detalle en el apartado de factores genéticos, la expresión de factores de crecimiento como el receptor del factor de crecimiento epitelial (EGF-R), el oncogen erb-B2 o el gen fms se han correlacionado con un mal pronóstico para el CEO^{144, 145}.

- Genes supresores tumorales y genes reparadores del ADN. Como ya comentamos en apartados previos, la mutación del gen supresor p53 se asocia a estadios avanzados y a mal pronóstico en el CEO en un gran

porcentaje de casos¹⁴⁶. Como ya desarrollamos en apartados previos, la presencia de mutaciones en los genes BRCA1 y 2, así como en los genes reparadores del ADN, hMSH2 y hMLH1, se relaciona con cáncer de ovario familiar, de curso clínico generalmente menos agresivo que las formas esporádicas⁵³¹.

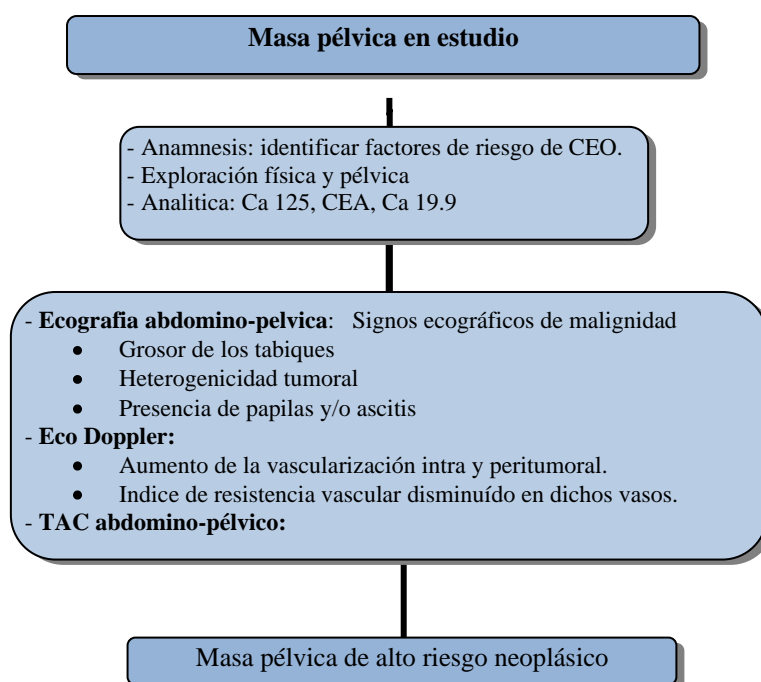
Tabla VII**Factores pronósticos en CEO**

<u>Factores clínicos</u>	<u>Factores anatomopatológicos</u>	<u>Factores moleculares</u>
Estadio FIGO	Subtipo histológico	Aneuploidia
Volumen de enfermedad residual	Grado histológico	Alteraciones cromosómicas
Edad	Rasgos nucleares	Actividad proliferativa
Estado general	Índice mitótico	Factores de crecimiento
Ascitis maligna		Oncogenes
Ca 125 postquirúrgico		Genes supresores tumorales Genes reparadores del ADN

1.5. MANEJO TERAPÉUTICO DEL CANCER EPITELIAL DE OVARIO

1.5.1 Manejo terapéutico de la enfermedad en estadios precoces.

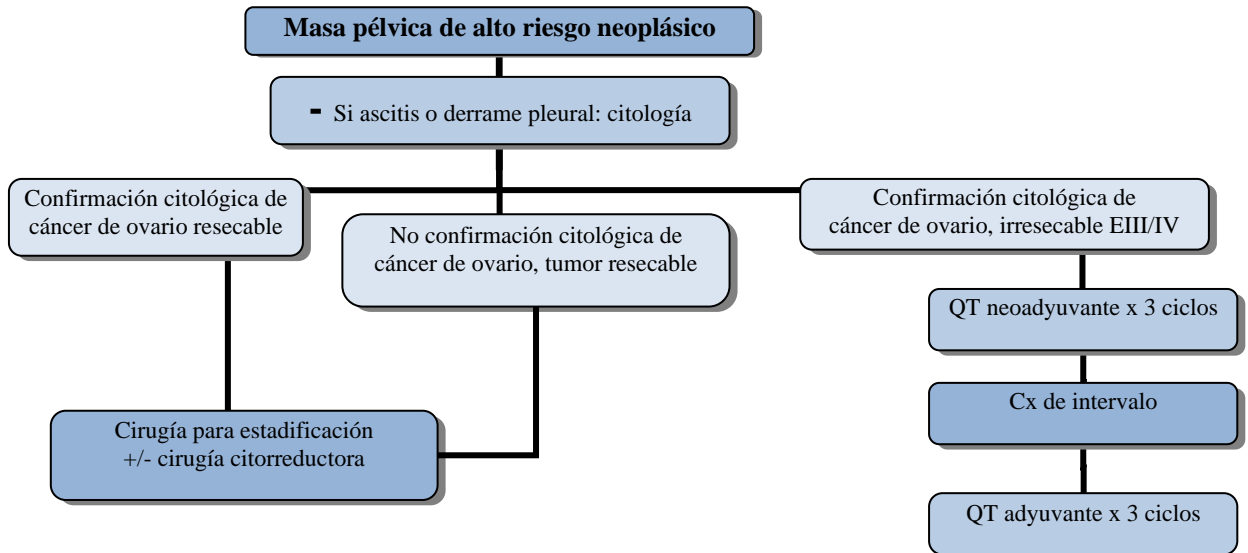
- Evaluación prequirúrgica (algoritmo 1).



Algoritmo 1

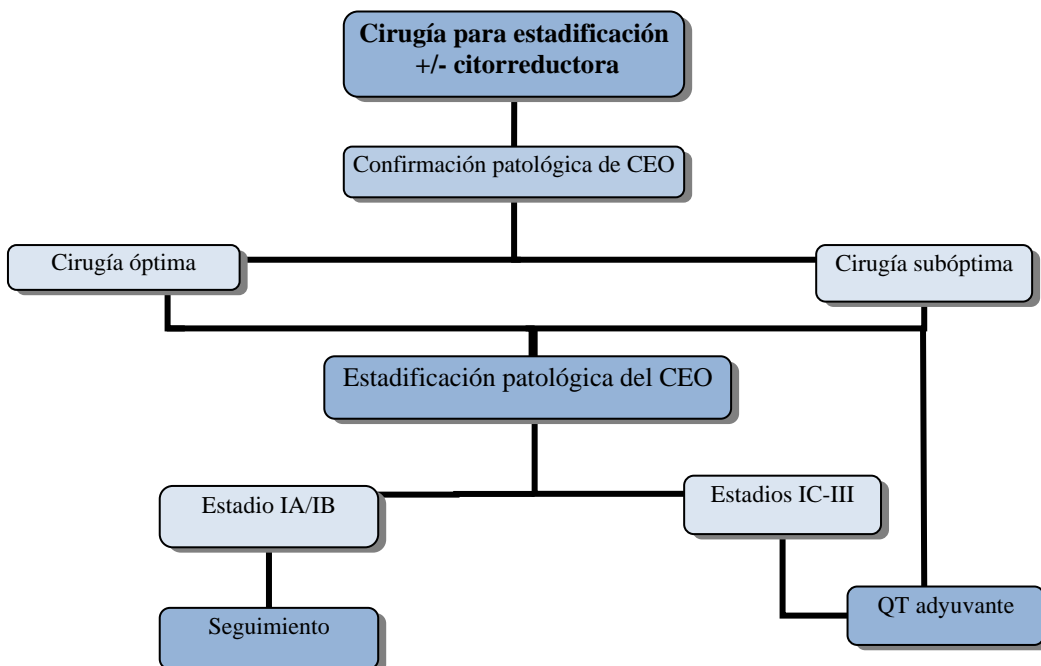
➤ **Tratamiento quirúrgico.**

- Estadificación (algoritmo 2).



Algoritmo 2

- Cirugía reglada óptima o citorreductora (algoritmo 3).



Algoritmo 3

➤ **Quimioterapia (QT) adyuvante** (algoritmo 4).

La QT adyuvante produce incremento tanto de la supervivencia libre de progresión (SLP) como de la supervivencia global (SG) en pacientes con estadios precoces de CEO de alto riesgo, fundamentalmente estadio I Grado 3, estadio IC o cualquier estadio II¹⁴⁷ (algoritmo 4). Sin embargo, se considera que pacientes de alto riesgo, que también deben beneficiarse de QT adyuvante, no sólo serán los estadios IC o II de CEO, sino los estadios IA-IB poco diferenciados y cualquier estadio con histología de células claras, ambos grupos con un porcentaje de recidiva del 20-30%¹⁴⁷.

El regimen de quimioterapia adyuvante actualmente aprobado en CEO en estadios precoces y de alto riesgo es la combinación de Carboplatino y Paclitaxel durante 6 ciclos¹⁴⁸. Con esta combinación el porcentaje de respuestas en pacientes con citorreducción óptima y subóptima es del 80% y 70%, respectivamente¹⁴⁹.

1.5.2. Manejo terapéutico de la enfermedad avanzada.

El CEO se presenta en la mayoría de las ocasiones como enfermedad avanzada, en estadio III-IV.

➤ **Citorreducción primaria.**

La citorreducción primaria se considera la técnica estándar en el manejo inicial ante la sospecha de un CEO, y tiene como objetivo reseca la mayor parte de masa tumoral posible antes de cualquier otro tratamiento adyuvante.

Tipos de citorreducción primaria:

- **Completa:** Cuando no queda evidencia macroscópica de enfermedad residual tras la cirugía.
- **Óptima:** Tras la cirugía quedan implantes tumorales ≤ 1 cm.
- **Subóptima:** Tras la cirugía quedan implantes > 1 cm.

La asociación entre una óptima cirugía citorreductora y un mejor pronóstico de las pacientes afectadas de CEO está claramente descrita en la literatura^{92,106,107}. Cuando nos encontramos con un CEO con diseminación

peritoneal pero sin afectación visceral, y con una situación clínica que no lo contraindique, primero se debe proceder a realizar una cirugía de citorreducción⁹², intentando dejar la menor cantidad de enfermedad residual posible (<1cm) (óptima citorreducción), y posteriormente aplicar un régimen de QT de primera línea basado en Carboplatino y taxanos (paclitaxel) (Tabla IX).

➤ **QT neoadyuvante** (algoritmo 4).

Tras la verificación histológica de cáncer de ovario, en ocasiones, ya sea porque el estado general de la paciente lo contraindica, por una masiva afectación peritoneal o por afectación visceral (EIV), la enfermedad se convierte en irreseccable (TABLA VIII). Es aquí cuando se debería considerar el uso de QT neoadyuvante^{150,151}. Si bien los estudios llevados a cabo no han encontrado diferencias en cuanto a SG o SLP comparando QT neoadyuvante y adyuvante en CEO avanzado, sí se ha observado una menor morbilidad y mortalidad en las pacientes sometidas a citorreducción tras QT neoadyuvante, por lo que se debería considerar ésta última como un estándar dentro del tratamiento del CEO avanzado, particularmente en aquellos grupos en que sabemos que una citorreducción primaria no dejará exenta de enfermedad residual¹⁵². El esquema de QT neoadyuvante consistirá en un régimen de Carboplatino-Paclitaxel por tres ciclos, con posterior intervención quirúrgica si hay una respuesta clínica, por marcadores y radiológica. Es lo que denominamos cirugía de intervalo. Si se ha conseguido una cirugía óptima citorreductora completaremos el tratamiento citostático con tres ciclos más de quimioterapia posterior a la cirugía.

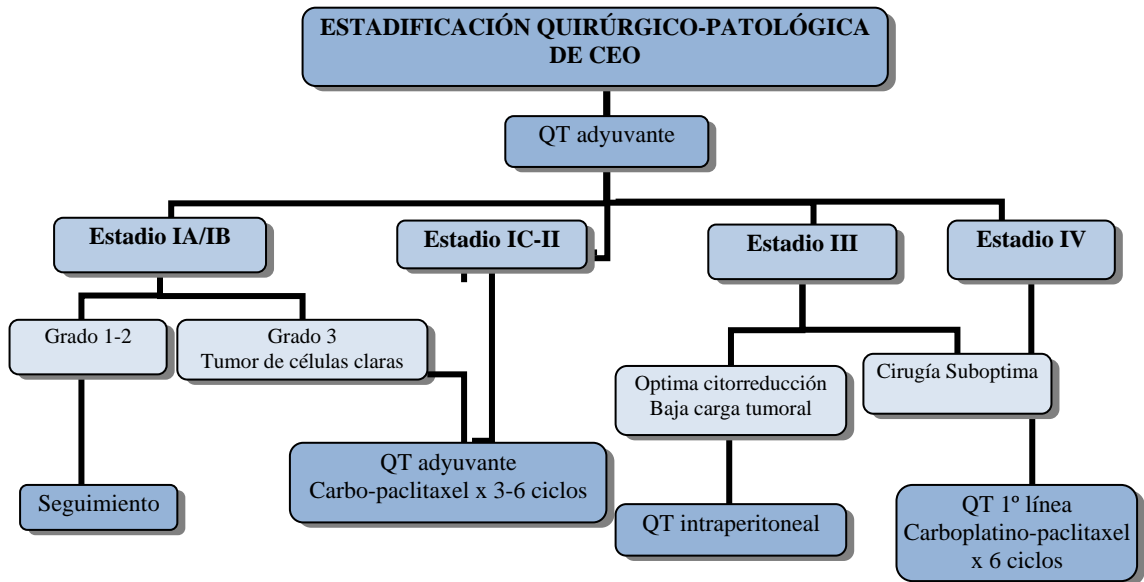
Tabla VIII

Criterios de irreseccabilidad óptima primaria

Metástasis viscerales extensas en hígado y pulmón.
Masas tumorales voluminosas en raíz del mesenterio, que afectan a la arteria mesentérica superior.
Gran afectación de la serosa intestinal que obligará a extensa resección intestinal.
Conglomerados adenopáticos retroperitoneales voluminosos por encima de los vasos renales.
Nódulos diafragmáticos voluminosos, con penetración en tórax.
Paciente con mal estado general y/o con patología severa asociada.

➤ **QT intraperitoneal** (algoritmo 4).

En los últimos años se han desarrollado estudios analizando el uso de la quimioterapia intraperitoneal en primera línea de tratamiento del CEO avanzado, sobre todo en pacientes con estadio III que se han podido someter a una cirugía citorreductora óptima, con enfermedad residual de < 1-2 cm. En ellos se han observado incrementos significativos tanto en SG como en SLP, tanto usando quimioterapia con cisplatino intraperitoneal y paclitaxel endovenoso^{153,154}, como con cisplatino y paclitaxel intraperitoneales¹⁵⁵. De manera global, el uso de QT intraperitoneal se ha asociado con una reducción en el riesgo de muerte del 21,6% (HR 0.79, CI 95% 0.7-0.89)¹⁵⁶. Sin embargo, no es una técnica exenta de efectos adversos, tales como infecciones asociadas al catéter intraperitoneal, dolor abdominal, insuficiencia renal, alteraciones hidroelectrolíticas y riesgo de perforación intestinal, motivo por el que no se recomienda su uso en pacientes con comorbilidades y que hace muy difícil que se establezca como una técnica estándar. Tampoco se recomienda en aquellas pacientes en las que en la cirugía citorreductora se ha precisado reseca áreas intestinales, por mayor frecuencia de complicaciones postquirúrgicas¹⁵⁷, o en pacientes con cirugía subóptima, con enfermedad residual de > 2 cms, por resultar ineficaz.



Algoritmo 4

1.5.3. Manejo de la enfermedad recurrente.

La mayoría de las pacientes con CEO avanzado recidivan tras una primera línea de tratamiento⁸. En este momento, podemos aplicar distintas opciones terapéuticas, dependiendo de la extensión de la enfermedad y del estado general de la paciente.

Llegados a este punto, el pronóstico de la enfermedad va a depender de varios factores:

- La respuesta a la QT inicial.
- El intervalo transcurrido desde que finalizó dicho tratamiento

hasta la aparición de la recidiva.

En base a ello debemos plantearnos la mejor opción de tratamiento paliativo para la paciente:

➤ **Quimioterapia (QT).**

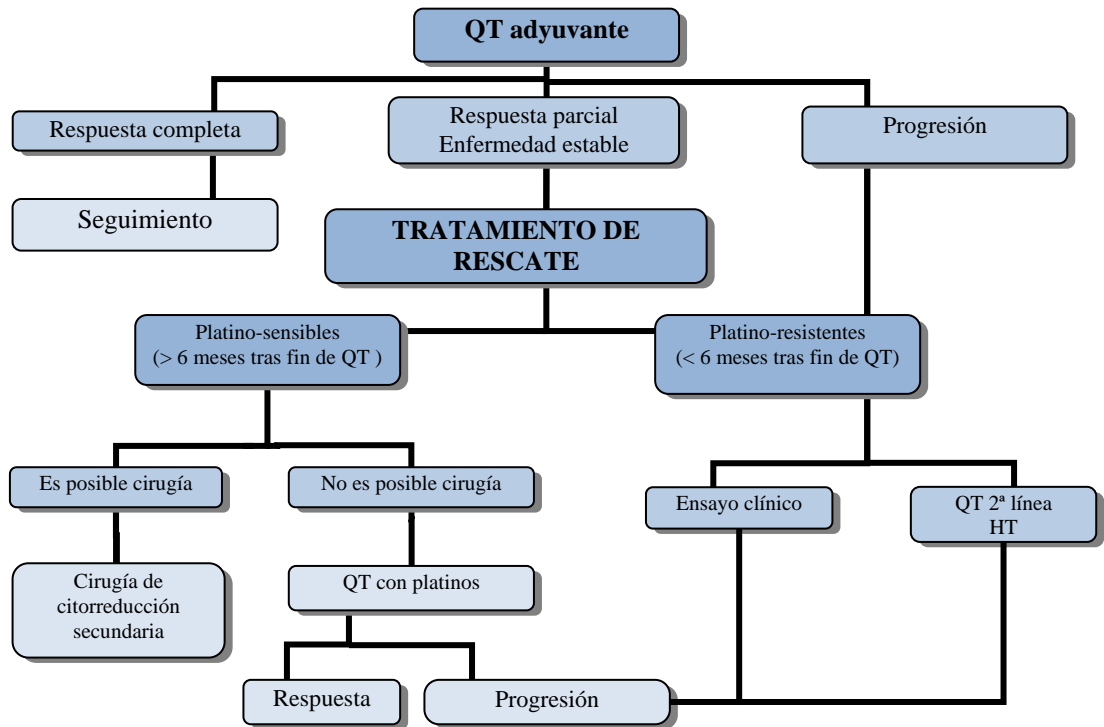
La QT busca la finalidad de ayudar en el control de síntomas y de frenar la evolución de la enfermedad. El beneficio de un esquema u otro de QT va a depender básicamente del intervalo libre de enfermedad de la paciente tras la primera línea de tratamiento (algoritmo 5).

- Pacientes platino-sensibles. Son aquellos que progresan a más de 6 meses del tratamiento adyuvante previo¹⁵⁸. En ellos, la probabilidad de responder nuevamente al platino es del 60-70% si han recidivado a > 2 años, y en torno al 30% si han recidivado entre 6-12 meses¹⁵⁹. La recomendación es tratar nuevamente con platinos^{160,161} (carboplatino-paclitaxel o carboplatino-gemcitabina). Además, si responden, en este grupo es posible plantearse la cirugía citorreductora secundaria.

- Pacientes platino-resistentes. Son aquellos que progresan en menos de 6 meses tras haber finalizado el tratamiento de primera línea o durante el transcurso del mismo. Estas pacientes tendrán peor pronóstico y su tratamiento es fundamentalmente paliativo. Se aconseja el uso de agentes en monoterapia tales como adriamicina liposomal, topotecán, gemcitabina, docetaxel y etopósido vía oral (TABLA IX).

➤ **Hormonoterapia (HT).**

En el caso de que la recidiva se manifieste en forma de elevación del marcador Ca 125, sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad, o en pacientes multitratadas y/o con mal estado general para recibir un agente de quimioterapia, se han demostrado eficaces en CEO drogas como el tamoxifeno¹⁶², o un inhibidor de la aromatasa (letrozol)¹⁶³.



Algoritmo 5

➤ **Cirugía citorreductora secundaria.**

Se considera el rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada o persistente. Especialmente indicada en recidivas focalizadas, de bajo volumen y/o con largos periodos libres de enfermedad (> 18 meses)¹⁶⁴.

➤ **Radioterapia (RT).**

La RT tiene un papel fundamental en la paliación de síntomas de las pacientes con CEO recidivado, como es el alivio del dolor por el crecimiento de masas pélvicas, el sangrado o la compresión del recto.

Por último, es fundamental apuntar que, aunque hay gran diversidad de terapias paliativas disponibles para este grupo de pacientes que han recidivado, siempre que sea posible hay que considerar la inclusión de las mismas en ensayos clínicos.

Cáncer de ovario. Factores pronósticos.

TABLA IX
Esquemas de QT

QT neo/adyuvante	Dosis	Vía	Frecuencia
Paclitaxel	135-175 mg/m ²	ev	día 1 cada 21 días
Carboplatino	AUC* 5-6		
QT de 1ª línea			
Paclitaxel	135-175 mg/m ²	ev	día 1 cada 21 días
Carboplatino	AUC* 5-6		
Otras líneas de QT			
Adriamicina liposomal	40-50 mg/m ²	ev	día 1/ c 28 días
Gemcitabina	1000 mg/m ²	ev	días 1,8,15 / c 28 días
Topotecan	1,5 mg/m ²	ev	días 1 a 5 / c 28 días
Docetaxel	60-75mg/m ²	ev	día 1/c 21 días
Paclitaxel semanal	80 mg/m ²	ev	semanal x 6/c 8 sem
Etopósido	100 mg	vo	días 1-14/ c 21-28 días
Tamoxifeno	20 mg	vo	1 comp/12 h diario

ENSAYOS CLÍNICOS

*AUC (área bajo la curva)

1.6. FAMILIA DEL FACTOR NUCLEAR KAPPA-B (NF-κB) COMO DIANAS MOLECULARES. SISTEMAS DE SEÑALIZACIÓN.

La familia de factores de transcripción Factor Nuclear Kappa-B (NF-κB) ha sido relacionada con numerosos procesos fisiológicos y enfermedades, incluidos los procesos de desarrollo celular, la respuesta inflamatoria e inmunológica, el crecimiento celular, la arterioesclerosis, el SIDA, la diabetes, la expresión de ciertos genes virales, y el cáncer. Las NF-κB tienen un papel muy importante en la carcinogénesis¹⁶⁵, habiéndose encontrado en grandes cantidades en los núcleos de variedad de tumores como de mama, ovario, próstata y colon¹⁶⁶. También se han relacionado con mecanismos de resistencia a quimioterapia¹⁶⁷. La carcinogénesis requiere que se cumplan 6 alteraciones en la fisiología celular: autosuficiencia de las señales de crecimiento, insensibilidad a los estímulos inhibidores del crecimiento, evasión de la apoptosis, inmortalidad de la célula, estímulo angiogénico y capacidad de invasión tisular y metástasis¹⁶⁸.

Estos NF-κB pueden ser activados por unos 150 estímulos extracelulares (TABLA X)¹⁶⁹. Los NF-κB activados promueven la expresión de otros 150 genes dianas, como citocinas, quimiocinas, el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), interleucinas, inmunoglobulinas, proteínas de fase aguda y moléculas de adhesión, entre otras (TABLA XI)¹⁶⁹. De la misma manera, otros genes reguladores de NF-κB están involucrados en la proliferación celular, en fenómenos antiapoptóticos, migración celular y angiogénesis. Por ello podemos decir que los NF-κB y sus genes dianas funcionan como “mediadores centrales de la respuesta al estrés”¹⁶⁹. Sin embargo, aun no se conoce del todo como los mecanismos de activación integran las diversas señales extracelulares para activar el proceso de transcripción genética.

Tabla X
Activadores de la vía NF- kB

Agentes citotóxicos	Cisplatino Daunorrubicina Doxorrubicina Etoposido Tamoxifeno Paclitaxel Vinblastina Vincristina
Citocinas	Interleucinas 1,2,12,15,17 y 18 Factor de necrosis tumoral α y β
Agentes ambientales	Cobalto Tabaco Cromio Niquel
Factores de crecimientos y hormonas	Hormona del crecimiento Insulina Producto de degradación del fibrinógeno (PDGF)
Microorganismos y sus toxinas	Bacterias (Listeria, Micobacterias, Neiseria, Rickettsia, Salmonela, Estafilococo) Lipopolisacaridos Enterotoxina de estafilococo A y B Virus (Hepatitis B, CMV, Epstein-Barr, VIH, Influenza, Virus respiratorio sincitial) Parasitos (Theileria parva)
Factores de estrés fisiológico	Hemorragia Hipercalcemia Shock Ventilación mecánica Estrés oxidativo e isquemia Radiación ultravioleta
Mediadores fisiológicos	Anafilotoxinas C3a y C5a Bradiquinina Hemoglobina Leucotrieno B4 Factor activador de plaquetas Potasio Trombina

TABLA XI
Genes regulados por los NF-kB

Reactantes de fase aguda	Angiotensina Factores del complemento B y C4 Proteína C reactiva ATP-u
Moléculas de adhesión celular	Moléculas de adhesión al endotelio Moléculas de adhesión intracelular Receptor de adhesión plaquetario
Citocinas	Interleucinas 1, 2, 6, 8, 9, 11,12 y 15 Interferon gamma Linfotoxinas α y β Factor de necrosis tumoral α y β
Enzimas	Colagenasa I Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa Lisozima Tran glutaminas
Factores de crecimiento	Factor estimulante de colonias Receptor IGF1 y 2 PDGF VEGF
Respuesta inmune	Ig ϵ y Cadenas κ Receptor de Interleucina 2 Antígeno mayor de histocompatibilidad clase I y II β 2 microglobulina Receptor de células T
Reguladores de apoptosis	Homologo Bcl-2 cCD95 IAPs (inductor de apoptosis)
Genes de respuesta al estrés	Angiotensina II Ciclooxigenasa-2 Lipooxigenasa Oxido nítrico sintetasa Fosfolipasa A2
Factores de transcripción	c-myc c-rel IkB (Inhibidor de Rel/NF-kB) p53 Precusores de NF-Kb (p100 y p105) Factores reguladores de interferón 1 y 2
Miscelanea	Apolipoproteína CIII Ciclina D Factor VIII Vimentina α 1-antitripsina

Los NF-κB y sus reguladores están entrelazados por varios caminos de traducción de señales que median en las distintas fases de la proliferación celular. Los distintos procesos de señalización intracelular están destinados a regular los procesos de transcripción, apoptosis, control del ciclo celular y la transformación celular. De esta manera, una actividad incontrolada o errónea de los NF-κB puede, en parte, ser responsable de la progresión de enfermedades tumorales. La expresión de estos NF-κB puede ser un predictor del potencial metastásico de algunos procesos neoplásicos.

A continuación se describen los mecanismos de regulación de los NF-κB y el significado fisiológico de su activación¹⁷⁰. Los factores de transcripción NF-κB han emergido como mediadores de una gran variedad de procesos involucrados en el crecimiento, diferenciación y apoptosis celular. Se han encontrado fenómenos de desregulación de los NF-κB en distintas vías de regulación en relación con procesos neoplásicos.

Los NF-κB se han relacionado con la sobreexpresión del gen de supresión tumoral BRCA2 en líneas celulares de cáncer de mama. Así, la expresión alterada del BRCA2 se describe como un mecanismo aberrante de las NF-κB en la oncogénesis^{171,172}. De esta forma, una alteración en la activación de los NF-κB puede conllevar la supresión de la apoptosis y promover la formación de metástasis de líneas celulares más agresivas. Por ello, varios equipos de investigación tratan de buscar la relación entre la expresión de los NF-κB como un marcador pronóstico del potencial metastásico de un tumor y la supervivencia del paciente (Fig 2)¹⁷³.

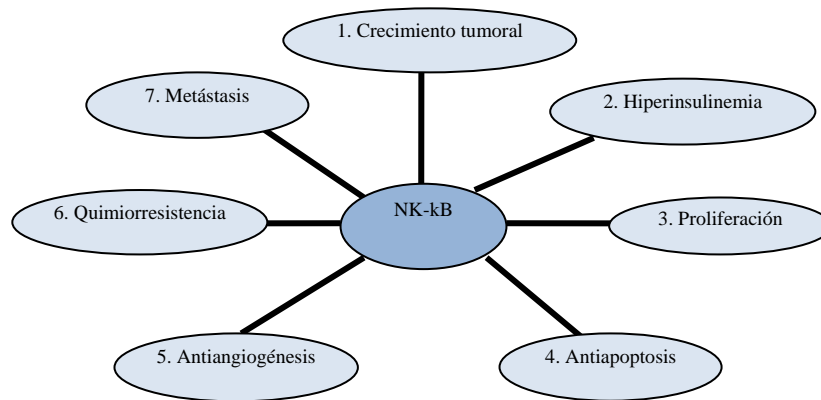


Fig 2: Posible relación entre NF-κB y la progresión de líneas celulares tumorales

1.6.1 ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y REGULACIÓN DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN NF-Kb.

En 1986 Sen y sus colaboradores identificaron el complejo NF-κB en el núcleo de los linfocitos B maduros como un factor de transcripción localizado en la cadena ligera de la inmunoglobulina kappa¹⁷⁴. Hasta ahora se han descrito 5 subunidades de NF-κB: NF-κB1 (p50/p105), NF-κB2 (p52/p100), RelA (p65), RelB y c-Rel^{175,176}. Las subunidades de NF-κB pueden seguir procesos de homo y heterodimerización en el citoplasma celular antes de activarse. Todas las subunidades conservan un extremo N-Terminal de 300 aminoácidos, el dominio homólogo Rel (RHD), que es responsable de este proceso de dimerización, traslocación nuclear, unión del DNA y la asociación con las proteínas inhibitorias IκB^{177,178}. Así, este RHD es responsable de la unión e interacción del DNA con las IκB (Inhibidores de κB), inhibidor intracelular de NF-κB¹⁷⁹. En las células restantes, los dímeros de NF-κB se quedan secuestrados en el citoplasma en una forma inactiva asociados con miembros de la familia de los IκB (Fig 3 y 4).

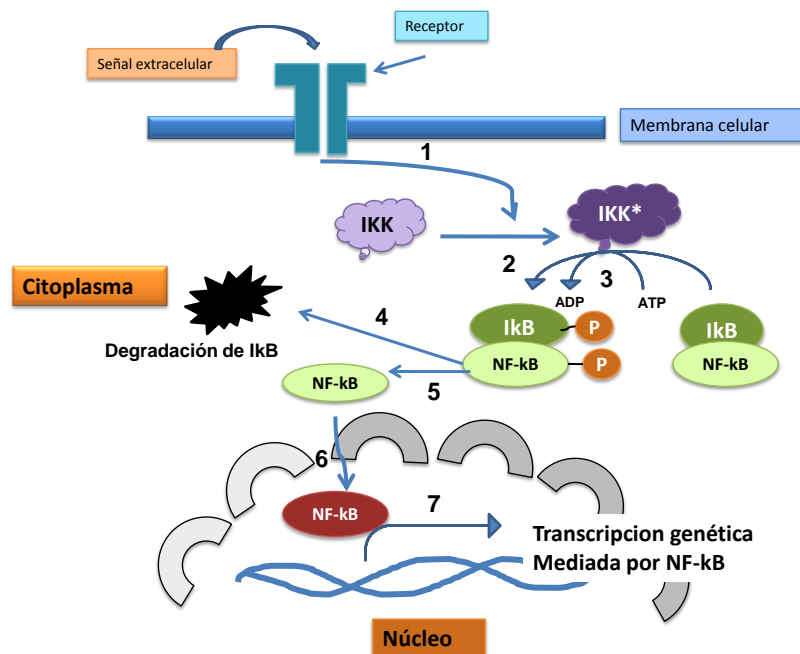


Fig 3. Vía de activación del complejo NF-kB:

- 1) El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) media la transducción de señales extracelulares a través de la membrana celular.
- 2) Las señales extracelulares activan el complejo IKK (complejo cinasa IκB).
- 3) El complejo IKK activado produce la fosforilación del IκB (inhibidor del NF-κB).
- 4) Fosforilado el IκB se produce, por un lado, la ubiquitinación del mismo y su posterior degradación por la actividad del proteosoma.
- 5) Por otro lado, se produce la liberación del NF-κB desde el complejo IκB.
- 6) Posteriormente se produce la translocación nuclear del NF-κB.
- 7) El complejo NF-Kb activa la transcripción genética correspondiente.

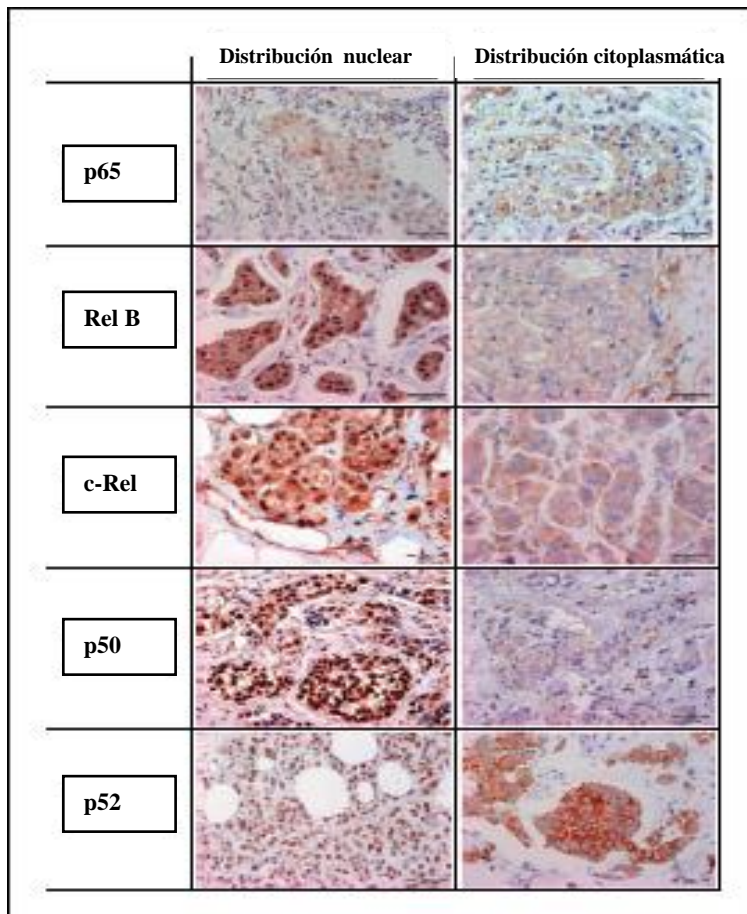


Fig 4. Ejemplo de distribución de las subunidades NF-κB y su distribución en el núcleo y en el citoplasma de tejido de cáncer de mama.

La familia de las IκB incluye proteínas identificadas como IκB-α (la proteína inhibitoria de los NF-κB mas abundante), IκB-β, IκB-γ, IκB-ε, IκB-ζ, p105(p50), p100(p52) y bcl3^{179,180,181}. La activación de la cascada de señalización de las NF-κB acontece tras la completa degradación de las IκB, o la parcial degradación del extremo carboxi-terminal de las proteínas precursoras p105(p50) y p100(p52), que conlleva la exposición de la localización de las secuencias nucleares de las proteínas NF-κB¹⁷⁹. Este proceso de modificación de las IκB, en concreto de las p105(p50) y p100(p52), lleva a una traslocación nuclear del dímero NF-κB, lo cual afecta a la expresión de determinados genes diana¹⁸².

1.6.2. REGULACIÓN DE LOS FACTORES IκB.

Los mecanismos de regulación de las proteínas IκB conducen a la traslocación en el núcleo de las NF-κB con la activación del proceso de transcripción. Al producirse la estimulación celular, la cascada de señalización de las NF-κB se transforma en una familia de proteínas denominadas kinasa kinasa IκB (IKK). Estas proteínas kinasa IKK activan el complejo IκB Kinasa¹⁸³, que lleva a la desfosforilación del dominio N-terminal de IκB, conduciendo a una posterior e inmediata polibiquitinación de las proteínas IκB, y posterior degradación por el proteasoma 26S¹⁸⁴. El NF-κB, una vez libre de su unión a la subunidad de IκB, se transloca al núcleo, donde se une a las regiones de los genes dianas que activan la expresión celular y, con ello, la transcripción de unos 180 genes dianas NF-κB conocidos (Fig 3).

1.6.3. MECANISMOS DE PROGRESIÓN TUMORAL MEDIADOS POR NF-κB.

Diversas líneas de investigación han mostrado el papel de los NF-κB en la iniciación del proceso tumoral (TABLA XII):

1) Las NF-κB actúan inhibiendo la actividad del gen inhibidor p53, por lo que promueven la supervivencia de las células mutadas y conducen a la transformación tumoral¹⁸⁵.

2) Las NF-κB contienen la expresión del gen GADD153/CHOP, responsable de activar la apoptosis celular durante periodos de estrés orgánico, lo que hace que las NF-κB tengan, con la inhibición de dicho gen, otro mecanismo para promover y transformar las células con daños en su DNA en células tumorales¹⁸⁶.

3) El sistema de señalización de las NF-κB induce una serie de genes diana involucrados en la angiogénesis y linfangiogénesis, estimulando, entre otros, la producción de óxido nítrico sintetasa (ON sintetasa), la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Todos ellos factores fundamentales en el proceso de linfangiogénesis, que influyen a su

vez, en el crecimiento tumoral y la capacidad de metastatizar de las células tumorales.

4) Las NF-κB promueven la degradación de la matriz extracelular, lo que favorece la migración de las células tumorales¹⁸⁷.

5) Las NF-κB incrementan la producción del factor pro-metastásico Heparanasa y disminuyen la expresión del inhibidor tisular anti-metastásico MMP-1, MMP-2 y el activador tisular del plasminogeno-2 (PTA-2)¹⁸⁸.

6) La activación de las NF-κB causa una resistencia a la apoptosis, lo que puede contribuir a la quimiorresistencia¹⁸⁹.

TABLA XII

PAPEL DE LOS NF-KB EN LA INICIACIÓN DEL PROCESO TUMORAL

Inhibiendo la actividad del gen inhibidor p53
Expresión del gen GADD153/CHOP
Estimulan la angiogénesis y linfangiogénesis, involucrando la ON sintetasa, COX-2 y el VEGF
Promueven la degradación de la matriz extracelular
Incrementan la producción del factor pro-metastático Heparanasa
Disminuyen la expresión del inhibidor tisular anti-metastático MMP-1, MMP-2 y el PTA-2
Causan una resistencia a la apoptosis

OBJETIVOS

1. Conocer las características clínicas y anatomo-patológicas de las pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer de ovario en nuestro centro.
2. Identificar qué variables clínicas, bioquímicas y anatomo-patológicas influyen en el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario.
3. Determinar si alguno de los factores moleculares correspondientes al complejo Nuclear Factor-Kappa B (c- Rel, MPK-1, p50, p52, p65 y Rel-b) se relaciona con el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario.
 - Determinar si la expresión de las proteínas del complejo Nuclear Factor-Kappa B se relaciona con otros factores pronósticos, clínicos o anatomo-patológicos ya establecidos en el cáncer de ovario.
 - Determinar si la expresión de las proteínas del complejo Nuclear Factor-Kappa B se relaciona con la supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de ovario.

Se han revisado las historias clínicas de todas las pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario (CEO) en el Hospital Universitario de Canarias entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2003 (14 años).

Se han analizado los datos de 175 historias clínicas de pacientes diagnosticadas de CEO, recogiendo de las historias clínicas parámetros clínicos, bioquímicos, anatomopatológicos, tratamientos administrados, respuestas al mismo y supervivencia, así como la expresión inmunohistoquímica de todas las subunidades de complejo proteico NF-kB (p65, c-Rel, RelB, p50 y p52) y MPK-1 (Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase-1) y su posible relación con los distintos factores clinicopatológicos.

3.1. Parámetros clínicos.

- Edad al diagnóstico
- Menarquia y menopausia
- Paridad.
- Antecedentes neoplásicos familiares y propios.
- Estado funcional (ECOG). Tabla XIII¹⁹⁰
- Estadio (FIGO). Tabla VI.
- Presencia o no de ascitis.

TABLA XIII	
Nivel	Estado funcional
0	Totalmente activo. Realiza todas sus actividades habituales
1	Incapaz de realizar esfuerzos físicos, se mantiene ambulatorio y lleva a cabo actividades ligeras
2	Ambulatorio, imposibilidad para trabajar, se mantiene en pie más del 50% de las horas de actividad
3	Autosuficiente solo para algunas necesidades. Permanece en cama o sentado más del 50% de las horas de actividad. Precisa frecuentes cuidados médicos
4	Totalmente incapacitado. Permanece en cama o en sillón todo el tiempo

3.2. Parámetros bioquímicos.

- Niveles del marcador Ca 125 prequirúrgico y postquirúrgico.

3.3. Parámetros histológicos.

- Tipo histológico (tumores epiteliales):

Tipos histológicos	
1. Serosos	4. Células claras
2. Mucinosos/Seromucinosos	5. Bordeline(de bajo grado)
3. Endometriodes	6. Indiferenciados

- Grado histológico (atendiendo a la clasificación de Znobilsky) ¹⁹¹:

Grado histológico	
Grado 1	-Son tumores bien diferenciados que exhiben de forma clara su estructura glandular, con mitosis y nucleolos escasos. -Más del 95% del tumor presenta diferenciación papilar, quística o glandular. -Menos del 5% presenta patrón sólido o en sábana.
Grado 2	-Son tumores moderadamente diferenciados, núcleos con algunas mitosis y algún nucleolo, con leve pérdida de la estructura del estroma. -Entre el 5-50% del tumor presenta patrón sólido.
Grado 3	-Son tumores escasamente diferenciados, con núcleos grandes, abundantes mitosis y nucleolos evidentes. -Más del 50% del tumor presenta patrón sólido.

3.4. Selección de material y creación de la micromatriz de tejidos.

➤ Recogida y selección del material histológico.

- Para el análisis inmunohistoquímico disponíamos de muestras de 97 pacientes, 13 de las cuales eran tumores bordeline (13,4%). De las 78 pacientes restantes hubo una paciente intervenida en otro centro y del resto no pudimos disponer de las muestras. Se procedió a seleccionar un bloque de parafina con muestra de tejido tumoral de cada una de las pacientes disponibles. En cada una de las preparaciones histológicas, se seleccionaron

tres áreas representativas de la lesión con la ayuda del microscopio óptico, con el máximo volumen de células proliferantes e intentando incluir el borde más infiltrante del tumor, evitando las zonas de necrosis y de esclerosis tumoral. Se marcó con un rotulador el punto correspondiente a cada una de las zonas elegidas. Esas áreas se utilizaron para crear la matriz tisular para el estudio inmunohistoquímico posterior.

➤ **Creación de la matriz de tejidos (Tissue microarrays-TMA).**

Se diseñó una matriz de tejidos (TMA) sobre las muestras de tejido tumoral seleccionadas según se ha descrito por el grupo de Kallioniemi et al¹⁹²:

- **Diseño de la matriz de tejidos:** Para nuestro estudio se confeccionó una plantilla a seguir en la construcción del array, con la ayuda del programa informático Excel de Microsoft, y conociendo el número de casos que se van a utilizar, con la distribución final de los casos y los controles en el bloque receptor. Para poder tener localizado cada caso, se diseñó esta matriz con una distribución irregular y diferente en cada uno de los extremos, marcando unas coordenadas según la fila y la columna, siguiendo la plantilla realizada.

- **Selección del bloque donante:** Seleccionados los cortes más representativos de cada caso, se escogió el bloque que presentaba la mejor relación grosor-representatividad tumoral. Estas áreas seleccionadas debían estar bien preservadas y presentar una morfología adecuada, siendo representativas de las características del tumor.

- **Igualación de los bloques donantes:** Para homogeneizar al máximo la técnica, se rehicieron los bloques seleccionados con el mismo tipo de parafina, con el objetivo de intentar igualar el grosor de la parafina en todos ellos. De esta forma, se garantizó un grosor medio de los bloques donantes utilizados para la construcción del TMA de 2 mm, suficiente para obtener un número de secciones histológicas para los marcadores planteados en el estudio, así como para tratar de obtener un rendimiento máximo desde las

primeras secciones, garantizando la representatividad del mayor número de puntos desde el inicio.

- **Selección de la zona a perforar en el bloque donante:** Una vez que se ha escogido la preparación histológica y el bloque de parafina seleccionados de cada caso, se enfrenta la preparación histológica con el bloque de parafina correspondiente y se marcan las zonas elegidas en el bloque donante con un rotulador, tal y como se hizo previamente sobre las preparaciones histológicas.

- **Preparación del bloque receptor:** Se preparó un bloque de parafina en blanco destinado a ser utilizado como receptor de las muestras tisulares obtenidas de los bloques donantes. Es importante que no existan alteraciones de la homogeneidad de la parafina, como agujeros o burbujas de aire aparecidas durante la preparación del bloque antes de empezar a insertar los cilindros.

- **Construcción de la matriz de tejidos:** Para su construcción se emplea una estación de trabajo de TMA T1000 de Chemicon (Temecula, CA), dotado de un carro portabloques, que contiene los bloques donante y receptor, una lupa binocular que permite confirmar la zona escogida directamente sobre el portaobjetos teñido con hematoxilina-eosina correspondiente, medición digital micrométrica en los ejes X e Y, y agujas de 1 mm de diámetro con fiadores internos. La aguja más gruesa de cada juego es la que hace la perforación en el bloque donante, y la más pequeña hace el cilindro en el bloque receptor. Se debe de ajustar la profundidad de descenso de las agujas (aproximadamente unos 3 mm). Una vez ajustado el bloque receptor en el portabloques de modo que la superficie del bloque sea paralela a la placa base, se efectúa el agujero correspondiente en el bloque de parafina receptor. A continuación se realiza en la posición primera de la matriz una perforación con la aguja sobre el bloque receptor. Después se desliza el carro portabloques y se coloca el bloque receptor por debajo de la aguja que contiene el cilindro de tejido del bloque donante. Se pincha el bloque sobre el orificio del bloque receptor y se expulsa el cilindro de tejido mediante el fiador de la aguja,

exactamente encima del agujero realizado en la parafina, de modo que quede justo a nivel de la parafina, sin hundirlo. Este mecanismo se repite para cada uno de los cilindros hasta la finalización del tissue array.

De cada bloque seleccionado se toman tres cilindros o cores correspondientes a las zonas previamente marcadas, y se colocan en filas y en columnas, siguiendo la plantilla previamente diseñada, separados unos de otros por una distancia aproximada de 1mm. Tras realizar la técnica, los bloques donantes muestran una mínima pérdida del volumen tumoral. Una vez terminado el bloque receptor, se introduce en una estufa a 37°C durante 15 minutos, aproximadamente, lo que facilita que los cilindros de tejido se adhieran mejor a la parafina en los agujeros del bloque receptor, evitando la pérdida de cores en el momento del corte.

- **Corte de los bloques de las matrices de tejidos:** Finalmente, se realizó sobre el bloque donante un corte histológico de 4 μm , teñido con hematoxilina-eosina para verificar la presencia de las áreas seleccionadas de las lesiones originales. A continuación del primer corte, se realizaron 30 cortes de 3 micras cada uno, de cada uno de los bloques receptores, empleando para ello la técnica tradicional de microtomía: enfriando ligeramente los bloques antes de cortarlos, con baño de agua caliente para extender completamente los cortes obtenidos y utilizando portaobjetos cargados electrostáticamente. Tras el corte, las secciones se estufaron a 60°C durante 3 horas para garantizar la adhesión completa del tejido al portaobjetos. Tras este paso, los cortes se bañaron generosamente en parafina para garantizar la conservación de los antígenos del tejido durante un periodo de tiempo prolongado.

Se seleccionaron de esta misma serie 30 casos, de los que se obtuvieron secciones completas de tejido para demostrar la correlación de los parámetros estudiados con los datos obtenidos de los cortes de las matrices de tejidos y validar la metodología.

Creación de una matriz de tejidos



3.5. Técnica de inmunohistoquímica (IHQ).

Los anticuerpos utilizados como trazador fueron los correspondientes a las subunidades proteicas del grupo NF-KB: las p50, p65, c-Rel, Rel-b y p52 y la MPK-1.

Las inmunotinciones se realizaron sobre secciones de tejido de 3 micras de grosor, montadas sobre cristales portaobjetos con carga electrostática. Tras el proceso de desparafinización e hidratación en una batería de xilol, alcoholes con graduación decreciente (absoluto, 96° y 70°) y agua bidestilada, se realizó el proceso de desenmascaramiento antigénico, utilizando diferentes soluciones:

- solución basada en EDTA tamponada a pH9 (Dako), para los ensayos de MKP-1, p65, p50 y c-Rel.
- solución basada en citrato tamponada a pH8 (Ventana), para los ensayos de p52 y Rel-B.

Este desenmascaramiento se consiguió sumergiendo las secciones en la solución correspondiente y calentando la misma a 110°C durante 3 minutos en un autoclave SA-260FA.

Tras el desenmascaramiento, se realizó el bloqueo de la peroxidasa endógena del tejido mediante una incubación de las secciones en una solución al 0,03% de peróxido de hidrógeno durante 5 minutos. Posteriormente, se realizaron lavados enérgicos con una solución salina tamponada a pH 7.6 de Tris, que contiene Tween 20, durante 5 minutos. A continuación se realizó la incubación con los anticuerpos primarios durante 60 minutos, a temperatura ambiente. La unión anticuerpo-antígeno se evidenció con la utilización de polímeros (EnVision, Dako) y multímeros (OmniMap, Ventana), conjugados a inmunoglobulinas específicas al anticuerpo primario empleado, y marcados con peroxidasa. Estas reacciones se revelaron mediante el uso de 3,3'-diaminobencidina como cromógeno, durante 5 minutos, seguido de tinción suave con hematoxilina. Todas estas técnicas se realizaron de forma automática mediante el uso del Dako Link y del Discovery XT de Ventana.

De forma esquemática, el protocolo seguido fue el siguiente para la técnica de inmunohistoquímica basada en EnVision¹⁹³:

1º Bloqueo de la actividad peroxidasa endógena:

- Incubar con peróxido de hidrógeno al 3% (Blocking Solution DAKO), 5 minutos a temperatura ambiente.
- Lavar con TBS (DAKO) durante 10 minutos. Este paso se puede hacer en cualquier momento antes de añadir la peroxidasa.

2º Añadir anticuerpo primario:

- Incubar 30 minutos a temperatura ambiente.
- Lavar con solución de lavado DAKO (TBS).

3º Añadir polímero de dextrano específico marcado.

- Incubar 30 minutos a temperatura ambiente.
- Lavar con solución de lavado DAKO (TBS) o PBS.

4º Añadir la solución de sustrato-cromógeno DAB

Cáncer de ovario. Factores pronósticos.

- Incubar 5 minutos. Lavar con agua destilada.

5º Contrateñir con hematoxilina DAKO

- Incubar 2-5 minutos. Lavar con agua destilada.

6º Montar las preparaciones, después de deshidratar con etanol y xilol.

El protocolo seguido para la técnica de inmunohistoquímica basada en OmniMap fue el siguiente, bajo incubación en cámara de aceite mineral y de temperatura controlada:

1º Incubación con anticuerpo primario:

- Incubar 30 minutos a 37°C.
- Lavar con solución de lavado TBS de Ventana.

2º Bloqueo de la actividad peroxidasa endógena:

- Incubar con la solución bloqueante (Inhibitor CM Ventana), 10 minutos a 37°C.
- Lavar con TBS (DAKO) durante 10 minutos

3º Añadir multímero específico conjugado con peroxidasa

- Incubar 15 minutos a 37°C.
- Lavar con solución de lavado TBS de Ventana.

4º Añadir la solución de sustrato-cromógeno DAB-CM de Ventana en presencia de sales de cobre (Cooper CM de Ventana).

- Incubar 5 minutos a 37°C. Lavar con TBS de Ventana.

5º Contrateñir con hematoxilina acuosa de Ventana

- Incubar 2 minutos. Lavar con agua destilada.

6º Montar las preparaciones, después de deshidratar con etanol y xilol.

Como controles negativos, se incubaron secciones de los mismos casos, sustituyendo el anticuerpo primario con un suero no inmunizado de la misma especie. Como control positivo, se utilizó un caso con una expresión ya conocida de cada una de las proteínas estudiadas.

3.6. Evaluación de los marcadores de inmunohistoquímica.

➤ **Valoración de la positividad:**

- La expresión de los marcadores se evaluó sin acceso a la información clínica hasta la finalización del estudio. La expresión de las subunidades de NF-kB (p65, p50, p52, Rel-B, c-Rel y MPK-1) se observó en el núcleo de las células. Así, se consideró como indicador de actividad de las distintas subunidades de NF-kB la presencia de expresión nuclear de cada uno de los factores, mientras que la tinción citoplasmática corresponde a la proteína no activa. Se estableció como umbral de positividad el 1% de las células.

➤ **Análisis semicuantitativo:**

- De cada biopsia se analizaron tres secciones sometidas a la correspondiente tinción inmunohistoquímica según la proteína estudiada. Se analizó con una escala de expresión semicuantitativa (considerando el porcentaje de células con expresión y la intensidad de la misma) **la expresión nuclear** de cada trazador en las secciones correspondientes, dándoles un valor entre 0 y 3 según dicha expresión (0=negativa; 1=débil; 2=intermedia; 3=fuerte). Después, se calculó la mediana de los tres resultados de cada muestra tisular, siendo este valor el que se utilizó para el análisis final (Fig 5).

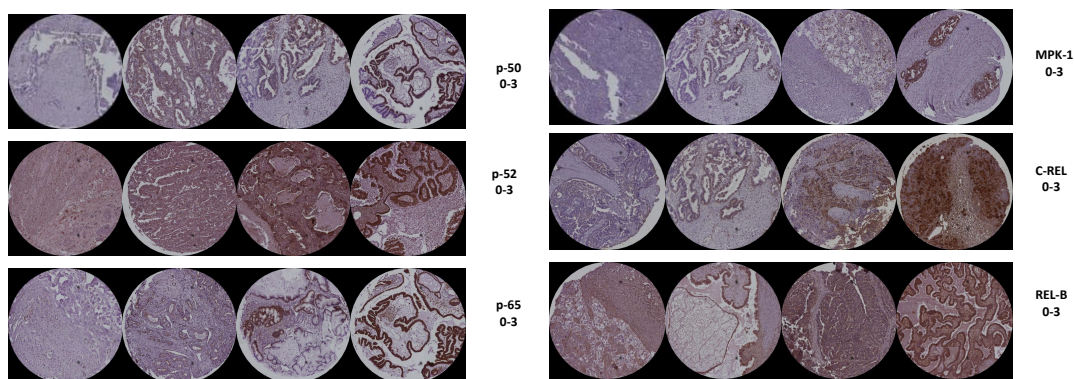


Fig 5

3.7. Parámetros terapéuticos y de respuesta.

➤ Tratamientos administrados.

- Cirugía reglada. Laparotomía y realización de histerectomía con anexectomía bilateral, omentectomía, apendicetomía, linfadenectomía de ganglios pélvicos y paraaórticos, así como toma de biopsias múltiples de la cavidad abdominal, incluyendo cúpulas diafragmáticas y lavado de la cavidad peritoneal. Si existe diseminación metastásica, se considera cirugía reglada el reseca la mayor parte de las lesiones tumorales.

- Cirugía no reglada. Laparotomía para resección tumoral sin cumplir los criterios anteriores.

- Cirugía citorrreductora. Cirugía con la intención de eliminar la mayor parte posible del tejido tumoral sin llegar a eliminarlo completamente, cumpliendo con el protocolo de la cirugía reglada.

- Quimioterapia neoadyuvante. Es la quimioterapia utilizada antes de un tratamiento local, con la intención de convertir tumores irresecables en resecables, permitiendo conservación de órganos y el tratamiento precoz de las micrometástasis.

- Quimioterapia adyuvante. Aplicación de quimioterapia una vez el tumor primario ha sido controlado con un tratamiento local, con la intención de tratar las micrometástasis que no controla dicho tratamiento.

➤ Respuesta al tratamiento.

- Enfermedad residual tras la cirugía. Presencia de enfermedad residual tras la cirugía citorrreductora, evaluada en grupos de más o menos de 2 cm de la misma.

- Respuesta completa. Se consideró la desaparición de toda la enfermedad maligna resecable tras la quimioterapia adyuvante.

- Respuesta parcial. Se consideró la reducción de al menos el 50%

en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles, sin que aumentara el tamaño de ninguna lesión ni la aparición de ninguna lesión nueva, según los criterios RECIST 0.0¹⁹⁴.

- Enfermedad estable. Se consideró la no reducción de al menos el 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles ni aumento de al menos el 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de cualquier lesión medible, ni aparición de cualquier lesión nueva, según los criterios RECIST 0.0.

- Progresión. Se consideró el aumento de al menos el 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de cualquier lesión medible o aparición de cualquier lesión nueva, según los criterios RECIST 0.0.

3.8. Evaluación de supervivencia.

- Supervivencia global. Se consideró el periodo de tiempo desde la fecha del diagnóstico (fecha de la confirmación histológica) hasta el último control (ya sea por pérdida de control o fin de seguimiento), fechado a 31 de diciembre de 2004.

- Intervalo libre de enfermedad. Se considera el periodo de tiempo entre la fecha de fin del tratamiento, ya sea la cirugía sin tratamiento adyuvante o tras fin de quimioterapia adyuvante, hasta la primera recidiva.

- Intervalo libre de progresión. Se considera el periodo de tiempo desde el fin del tratamiento de la primera recidiva con respuesta completa, parcial o enfermedad estable hasta la segunda progresión.

Los cálculos de la supervivencia se llevaron a cabo a partir de los datos recogidos en las historias clínicas en casi todos los casos. En el caso de aquellas pacientes que se perdieron del seguimiento, se contacto con ellas por teléfono para conocer su situación actual, a fecha 31 de diciembre de 2004.

3.9. Análisis estadístico.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences).

Se utilizó la prueba de Kolmogorow-Smirnov para analizar si la distribución de las variables se ajustaba a la curva normal.

Los resultados se expresan como medias con un intervalo de confianza o como medianas con percentil 25, 50 y 75.

El análisis de las variables cuantitativas se llevó a cabo mediante el análisis de la varianza. Las variables cualitativas fueron analizadas mediante la Chi cuadrado, aplicando el test de Fisher si la frecuencia esperada era menor de cinco. El test de correlación de Spearman se utilizó cuando las variables cualitativas eran susceptibles de clasificación ordinal y para ver la relación entre dos variables cuantitativas. En caso de demostrarse una distribución no normal de alguna de las variables, se utilizaron pruebas no paramétricas. La prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney se empleó para analizar las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas entre dos grupos independientes. Cuando se trataba de más de dos grupos independientes se utilizó el test de Kruskal- Wallis.

Para calcular el porcentaje de reducción entre los valores del Ca 125 prequirúrgico y postquirúrgico se utilizó la fórmula sugerida por Brand y Lidor¹⁹⁵ “ $(1-(\text{Ca 125 postquirúrgico}/\text{Ca 125 prequirúrgico})) \times 100$ ”. Para el análisis se transformaron los valores obtenidos en una variable categórica expresada como reducción mayor ó igual y menor del 75%.

El análisis estadístico de los factores moleculares del complejo Factor Nuclear Kappa-b se hizo eliminando los tumores borderline.

La supervivencia se calculó mediante curvas actuariales de Kaplan y Meier, llevándose a cabo comparaciones de la función de supervivencia mediante la utilización del Log-Rank test¹⁹⁶. Se realizó un análisis de supervivencia con covariante (regresión de Cox) para determinar qué parámetros tenían un valor predictivo independiente de supervivencia.

El nivel de significación estadística establecido es $p < 0.05$.

En este estudio se han analizado los datos de 175 pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer epitelial de ovario (CEO) en el Hospital Universitario de Canarias entre el 1 de Enero de 1990 y el 31 de Diciembre del 2003. El Hospital Universitario de Canarias está catalogado por el Ministerio de Sanidad y de Asuntos Sociales como hospital del grupo VII, Nivel III y es el centro en el que desarrolla sus actividades docentes la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna. Su campo de acción se orienta, fundamentalmente, a la asistencia hospitalaria de la población del sector norte de la isla, es hospital de referencia para la isla de La Palma tanto a efectos de urgencias y hospitalización, como de apoyo a especialidades. Además es centro de referencia provincial y regional en algunas especialidades médicas. Por tanto, la población de referencia es de unos 481.939 habitantes (población correspondiente desde los municipios de La Laguna hasta Los Realejos y la isla de La Palma) y una población de influencia (resto de la isla, Gomera y Hierro) de 490.698 habitantes.

Los resultados son los siguientes:

4.1. DATOS DEMOGRÁFICOS:

En la tabla XIV describimos la distribución de las pacientes por área geográfica.

TABLA XIV	
Procedencia	Numero y % de pacientes
Tenerife en total	124 (70.8%)
Área Norte Tenerife	103 (58.8%)
Área Sur Tenerife	21 (12%)
La Palma	19 (10.8%)
Resto de islas	13 (7.4%)
Otras	19 (10.8%)

Procedencia (Fig 6).

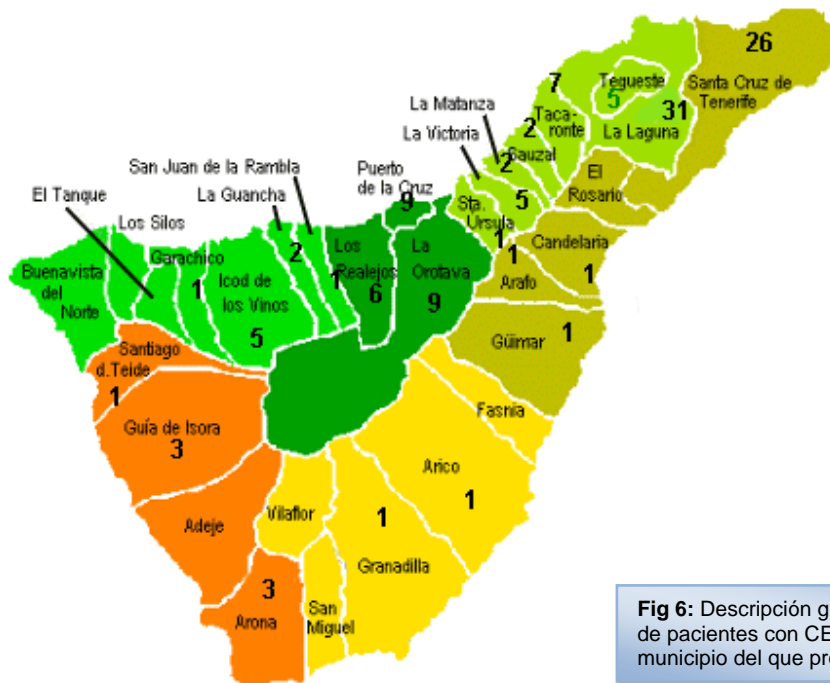


Fig 6: Descripción gráfica del número de pacientes con CEO según el municipio del que procedían.

• **Edad.**

La edad media de las pacientes estudiadas era de 56,34 años; desviación típica $\pm 17,4$, rango (17,5-88,7). La distribución por rangos por edad se describe en la tabla XV.

Tabla XV
Rango de edades

Edad	Frecuencia	Porcentaje
<20	3	1,7%
20-29	14	8,0%
30-39	20	11,4%
40-49	22	12,6%
50-59	30	17,1%
60-69	44	25,1%
70-79	30	17,1%
>80	12	6,9%
Total	175	100,0%

- **Antecedentes gineco-obstétricos.**

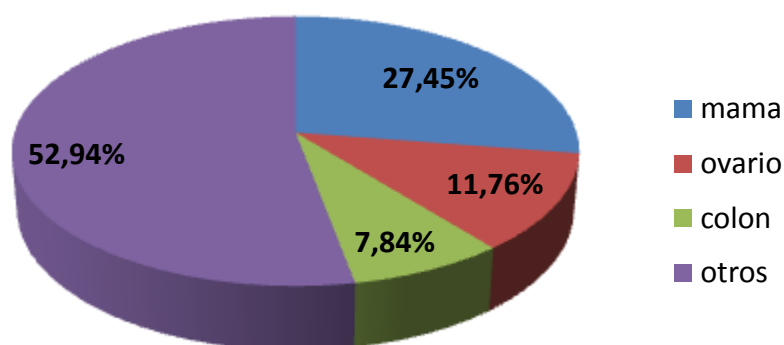
En el momento del diagnóstico del cáncer de ovario, 111 pacientes (63,4%) eran menopáusicas. Tres lo eran tras cirugía previa por otras causas. Sesenta y un pacientes (34,9%) no eran menopáusicas al diagnóstico. En 61 pacientes no se pudo recoger el dato en las historias clínicas. La mediana de edad de la menopausia fue de 50 años (percentil 25=47; percentil 75=53).

Treinta y ocho pacientes (21,7%) eran nulíparas en el momento del diagnóstico, 103 pacientes (58,9%) habían tenido algún hijo, con una mediana de 1 hijo, desviación típica 4,8; rango: 0-9.

- **Antecedentes oncológicos:**

Cincuenta y un pacientes (29,1%) referían antecedentes familiares oncológicos, el 21,7% en primera línea familiar y el 7,4% en segunda línea familiar. Un 27,5% eran cáncer de mama, un 11,8% cáncer de ovario, un 7,8% cáncer de colon y el 52,9% restante tenían otras neoplasias.

Antecedentes familiares oncológicos

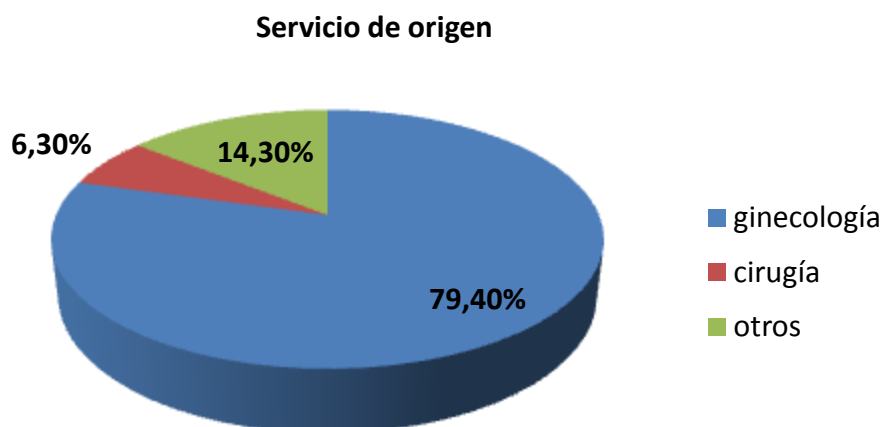


El 4% (7 pacientes) tenían antecedentes oncológicos personales previos, de los que 2 casos eran cáncer de mama, uno cáncer de ovario, uno cáncer de colon y 3 pacientes tenían neoplasias de otra estirpe.

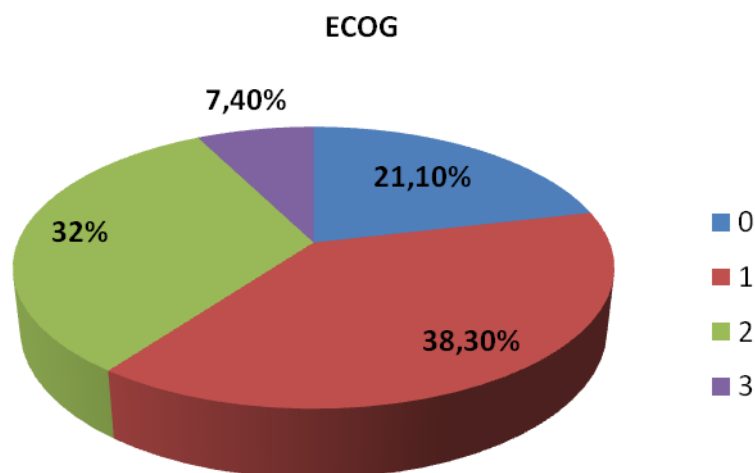
4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

➤ **Estado prequirúrgico:**

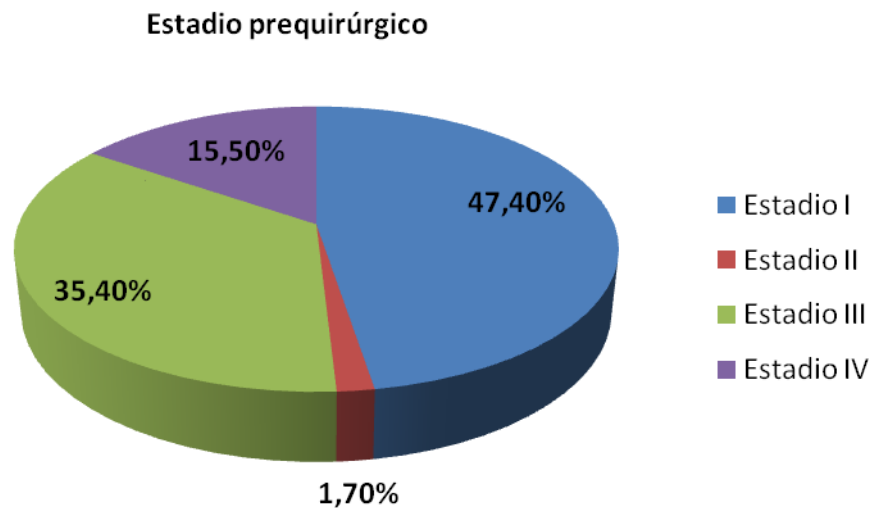
El 79,4% (139 pacientes) de las neoplasias de ovario fueron diagnosticadas en el Servicio de Ginecología, el 6,3% (11 pacientes) en el Servicio de Cirugía General y el 14,3% (25 pacientes) en otros servicios.



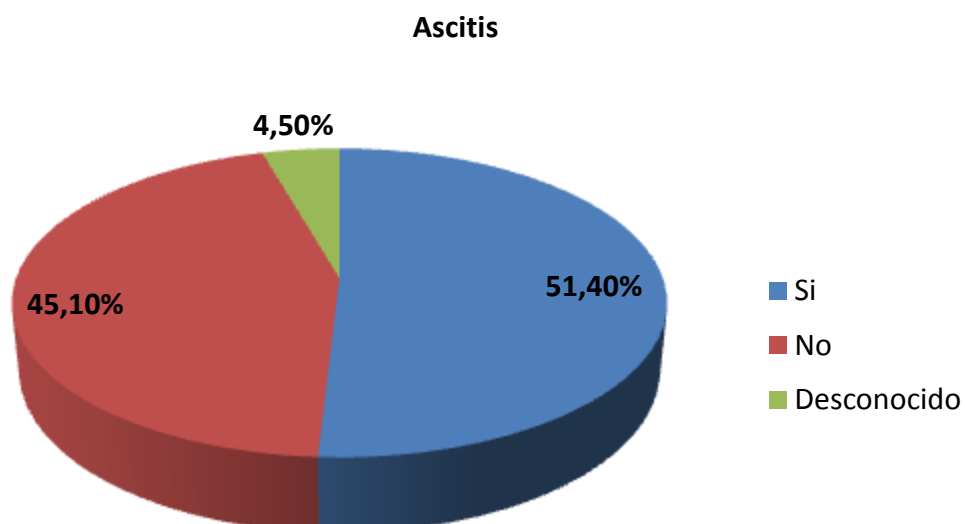
De acuerdo al estado funcional al diagnóstico, el 21,1% (37 pacientes) tenían un ECOG 0, el 38,3% (67 pacientes) un ECOG 1, el 32% (56 pacientes) un ECOG 2 y el 7,4% (13 pacientes) un ECOG 3.



Con respecto al estadio prequirúrgico, el 47,4% (83 pacientes) presentaban un estadio I, un 1,7% (3 pacientes) un estadio II, el 35,4% (62 pacientes) un estadio III y el 15,5 % (27 pacientes) un estadio IV.

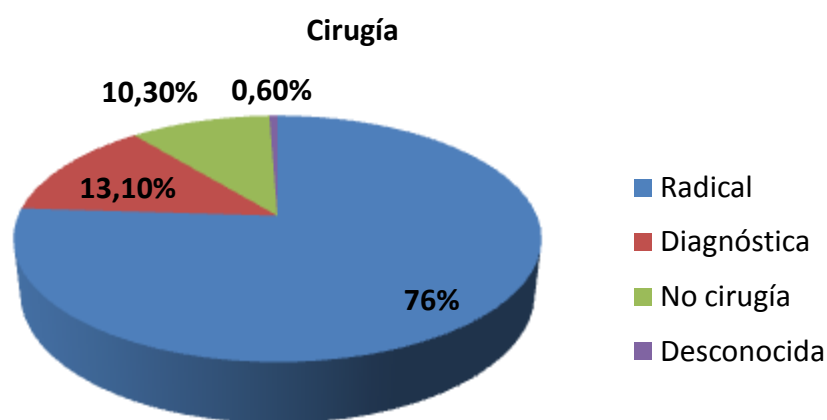


En el 51,4% (90) de las pacientes se objetivó presencia de líquido ascítico al diagnóstico. En 6 pacientes (4,5%) no se encontró en la historia clínica el dato sobre la presencia o no de líquido ascítico al diagnóstico.

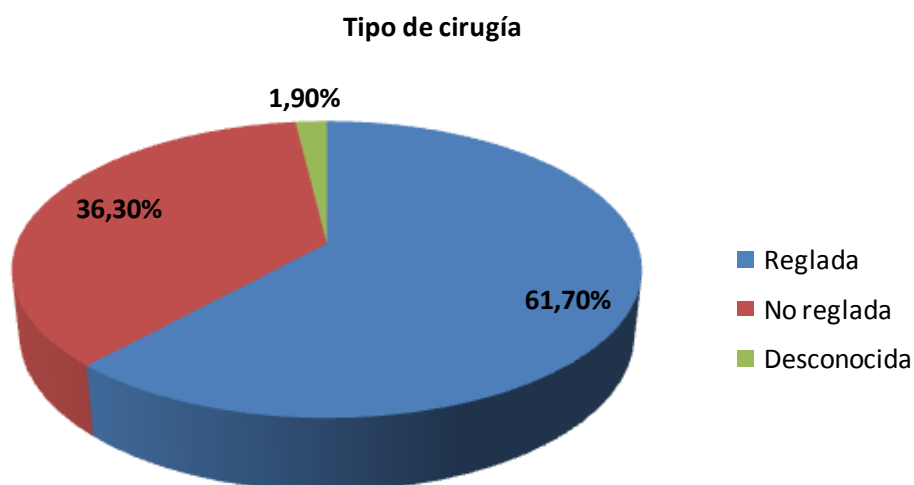


➤ **Tratamiento quirúrgico:**

En el 76% de las mujeres (133 pacientes) se pudo realizar cirugía con intención de tratamiento radical; en un 13,1% (23 pacientes) solo se realizó cirugía para diagnóstico histológico, por enfermedad irresecable. Un 10,3% (18 pacientes) no fueron intervenidas, procediéndose a diagnóstico citológico con muestras de líquido ascítico o pleural. En un caso se realizó intervención quirúrgica en otro centro desconociéndose la técnica efectuada.

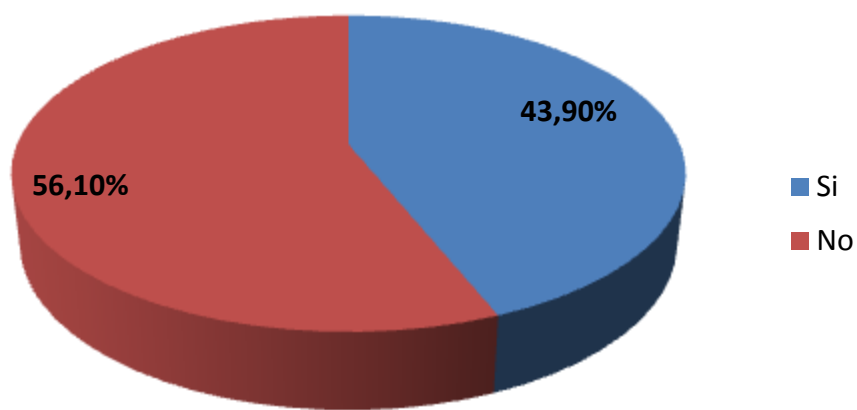


En el 61,7% (97 pacientes) de las pacientes intervenidas se realizó una cirugía reglada, en el 36,3% (57 pacientes) no se realizó una cirugía reglada. En el 1,9% (3 pacientes) se desconocía el tipo de cirugía realizada.

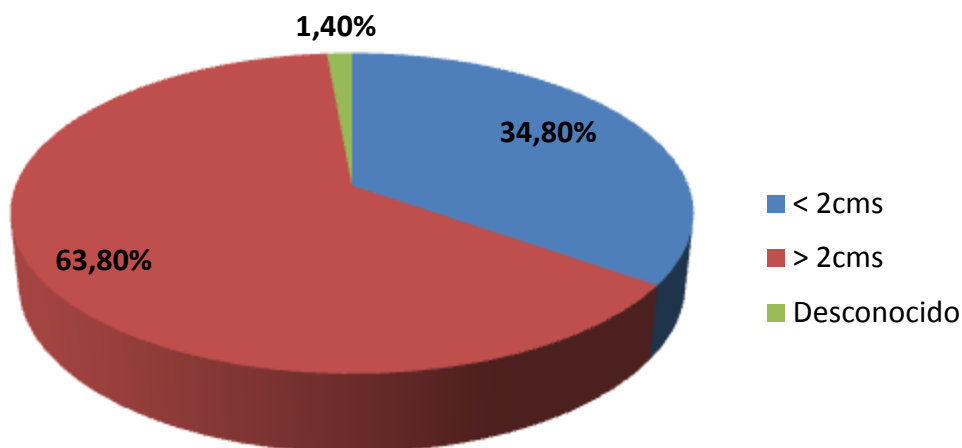


En el 43,9% (69 pacientes) de las mujeres intervenidas quedó enfermedad residual tras la cirugía, de las cuales en el 34,8% (24 pacientes) quedaba enfermedad residual menor de 2 centímetros y en el 63,8% (44 pacientes) mayor de 2 centímetros. En un caso se desconoce la cantidad de enfermedad residual.

Enfermedad residual



Cantidad de enfermedad residual



Al 14,9% de las mujeres (26 pacientes) se les realizó cirugía de “second look”, de las que el 53,8% (14 pacientes) presentaban enfermedad residual tras “second look”.

➤ Marcador tumoral Ca 125

La mediana del marcador tumoral Ca 125 prequirúrgico fue de 326 U/ml (percentil 25=66; percentil 75=673).

La mediana del Ca 125 postquirúrgico fue de 68,9 U/ml (percentil 25=16; percentil 75=206,8).

La mediana del valor de Ca 125 postquirúrgico fue significativamente menor que la mediana del Ca 125 prequirúrgico (326 vs 68,9 U/ml) ($p < 0.001$) (Fig 7).

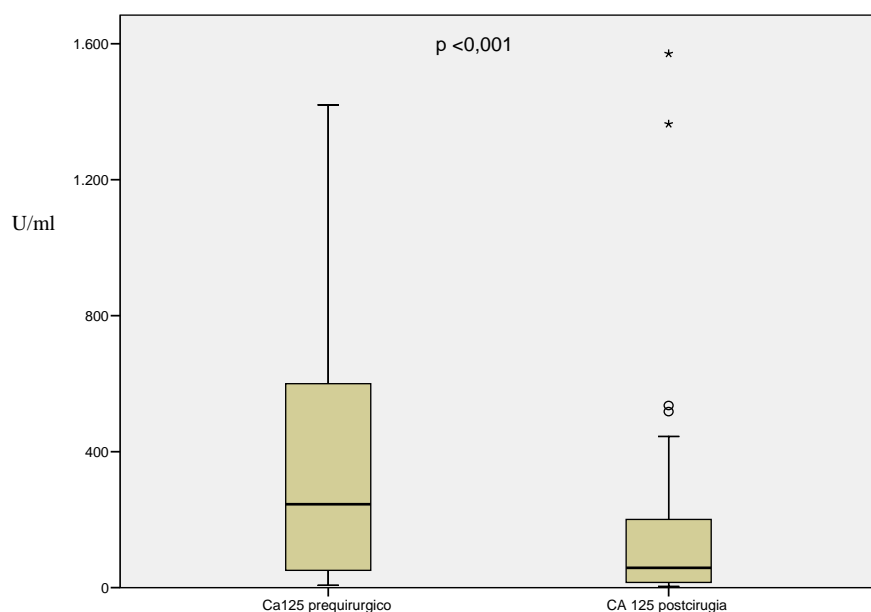


Fig 7

Analizamos las relaciones de los valores del Ca 125 prequirúrgico y del Ca 125 postquirúrgico con las siguientes variables: menopausia (si/no), paridad (si/no), edad 60 (<60 vs ≥ 60 años), ECOG (0-1 vs 2-3), tipo de cirugía (reglada/no reglada), tipo histológico (serosos vs no serosos), enfermedad

residual (si/no), cantidad de enfermedad residual (<2cms vs ≥2cms), ascitis (si/no), estadio postquirúrgico (I-II vs III-IV) y grado histológico (I vs II-III).

Las relaciones que fueron estadísticamente significativas las mostramos en la siguiente tabla (TABLA XVI):

Tabla XVI
Valores de Ca 125

		Ca 125 precx U/ml	p	Ca 125 postcx U/ml	p
Estadio postcx	I-II	138,6	0,005	63	0,028
	III-IV	1183,95		373	
Grado histológico	I	167,5	0,011	62,6	0,007
	II-III	1149,2		349,5	
ECOG	0-1	500,6	0,014	123,5	0,005
	2-3	1663,5		639,67	
Enfermedad residual	Si	1367,8	0,003	486,9	0,003
	No	273,7		69,1	
Ascitis	Si	1169,45	0,04	414,3	0,05
	No	514		136,4	

Como se observa en la tabla XVI, los valores de Ca 125 tanto prequirúrgico (precx) como postquirúrgico (postcx) son mayores en los estadios patológicos III-IV, en los grados histológicos II-III, en las pacientes con ECOG 2-3, en las pacientes con enfermedad residual tras la cirugía y en aquellas con ascitis al diagnóstico.

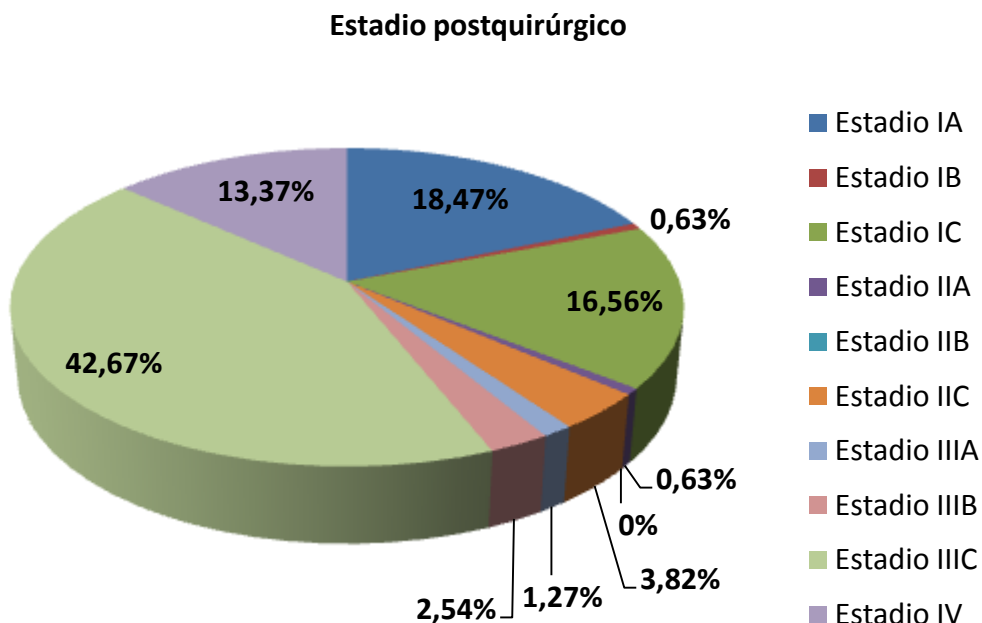
Solo en 52 casos disponíamos de las dos cifras de Ca 125, tanto prequirúrgico como postquirúrgico. Calculamos la reducción entre el Ca 125 prequirúrgico y el postquirúrgico según la fórmula indicada en "Material y Método"¹⁹⁵, que expresamos para el análisis como una reducción mayor y menor del 75%. El 50% (26 pacientes) mostraba una reducción del 75% de las cifras de Ca 125. El porcentaje de reducción (≥75% y <75%) se analizó con las siguientes variables: menopausia (si/no), paridad (si/no), edad 60 (<60 vs ≥60 años), ECOG (0-1 vs 2-3), cirugía (reglada/no reglada), tipo histológico

(serosos vs no serosos), enfermedad residual (si/no), cantidad de enfermedad residual (<2 cm vs ≥ 2 cm), ascitis (si/no), estadio postquirúrgico (I-II vs III-IV), grado histológico (I vs II-III) y respuesta al tratamiento de QT.

Solo encontramos relación estadísticamente significativa con la cantidad de enfermedad residual: las pacientes que tenían enfermedad residual < 2cm presentaban una mayor proporción de reducción del Ca 125 que aquellas que tenían enfermedad residual > 2 cm (70% vs 30%, p 0.045).

➤ **Estadio postquirúrgico:**

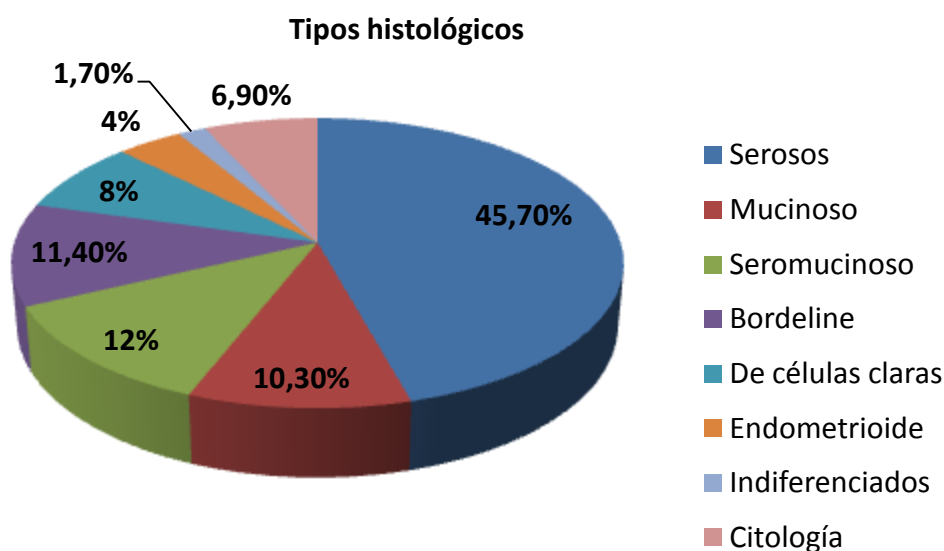
Tras la intervención quirúrgica (157 pacientes intervenidas), el 42,67% (67 pacientes) estaban en estadio IIIC, el 18,5% (29 pacientes) en estadio IA, el 16,6% (26 pacientes) en estadio IC, el 13,4% (21 pacientes) en estadio IV, el 3,8% (6 pacientes) en estadio IIC, 4 pacientes en estadio IIIB, 2 pacientes en estadio IIIA, 1 paciente en estadio IB y 1 paciente en estadio IIA. No se diagnosticó ninguna paciente en estadio IIB.



Las 18 pacientes no intervenidas se encontraban dentro de las clasificadas como estadio IV prequirúrgico.

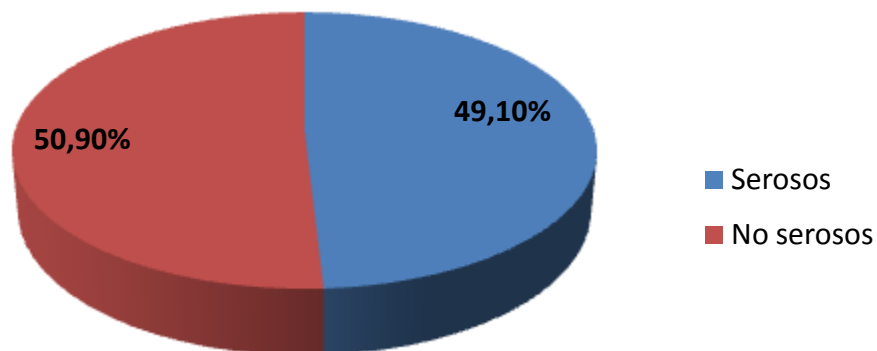
➤ **Histología:**

El 45,7% (80 pacientes) tenían tumores de tipo adenocarcinoma seroso, el 12% (21 pacientes) seromucinoso, el 11,4% (20 pacientes) borderline, el 10,3% (18 pacientes) mucinoso, el 8% (14 pacientes) adenocarcinoma de células claras, el 4% (7 pacientes) endometriode y el 1,7% (3 pacientes) eran indiferenciados o inclasificables. En el 6,9% (12 pacientes) el diagnóstico fue citológico.



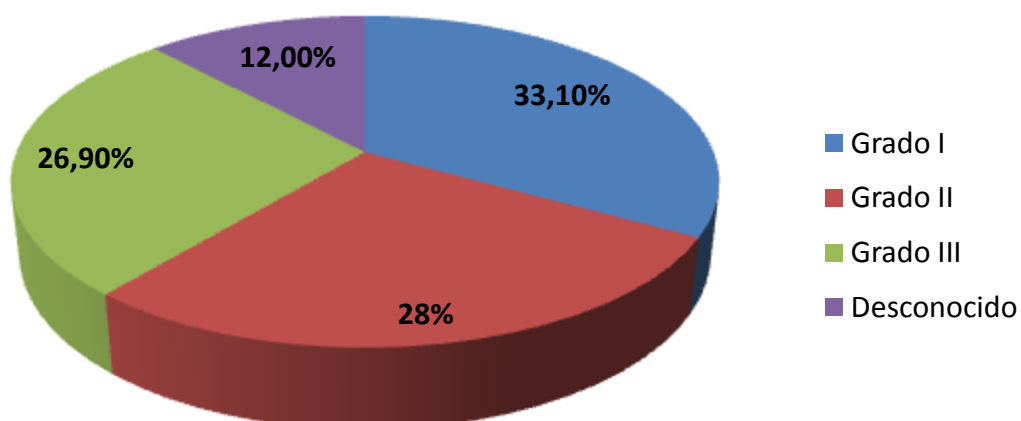
El 49,1% (80 casos) tenían tumores serosos y el 50,9% restante (83 casos) no serosos.

Serosos/No serosos



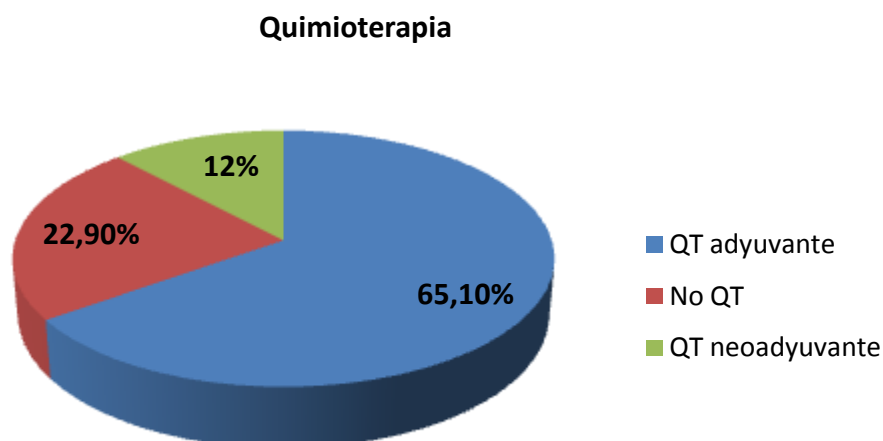
En cuanto al grado histológico, el 33,1% (58 pacientes) tenían tumores bien diferenciados (grado I), el 28% (49 pacientes) moderadamente diferenciados (grado II) y el 26,9% (47 pacientes) indiferenciados (grado III). En 21 pacientes (12%) no constaba el grado de diferenciación.

Grado histológico



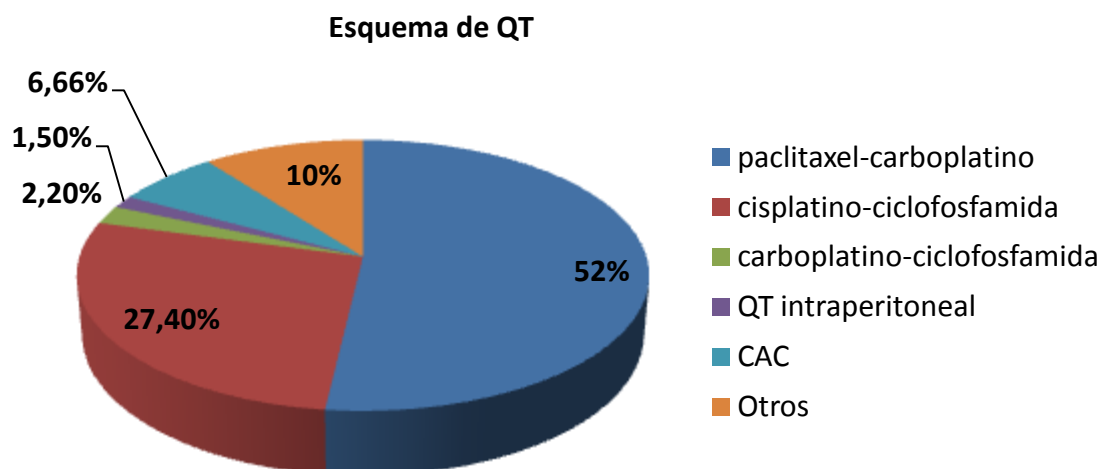
➤ **Tratamiento quimioterápico:**

El 65,1% (114 pacientes) recibió quimioterapia adyuvante, el 12% (21 pacientes) recibió quimioterapia neoadyuvante. No recibieron tratamiento quimioterápico el 22,9% (40 pacientes).

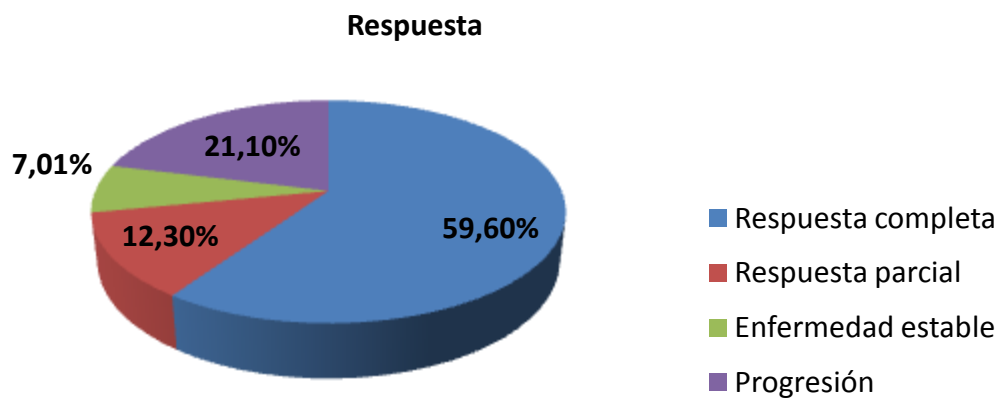


La mediana de ciclos de quimioterapia fue de 6 ciclos, con un mínimo de 1 ciclo y un máximo de 9 ciclos.

En cuanto al esquema de quimioterapia adyuvante administrado, el 51,85% (70 pacientes) recibió paclitaxel-carboplatino, el 27,4% (37 pacientes) cisplatino-ciclofosfamida, el 6,66% (9 pacientes) recibió cisplatino-adriamicina-ciclofosfamida (CAC), el 2,2% (3 pacientes) carboplatino-ciclofosfamida, el 1,5% (2 pacientes) solo recibió QT intraperitoneal con carboplatino, y el 10,4% (14 pacientes) recibió otros esquemas diferentes (topotecán y gemcitabina, entre otros).



De las 114 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, 57 pacientes (50%) presentaban enfermedad residual tras la cirugía; 23 pacientes (42,2%) tenían enfermedad residual < 2 cms y 33 pacientes (57,8%) > 2 cms. De todas estas pacientes, el 78,9% (45 pacientes) presentó algún tipo de respuesta tras el tratamiento adyuvante (34 pacientes con respuesta completa, 7 pacientes con respuesta parcial y 4 pacientes permanecieron con enfermedad estable), mientras que el 21,1% (12 pacientes) progresó tras finalizar la quimioterapia adyuvante. De las 57 pacientes sin enfermedad residual tras la cirugía que recibieron quimioterapia adyuvante, ninguna presentó progresión tras haber finalizado el tratamiento quimioterápico.



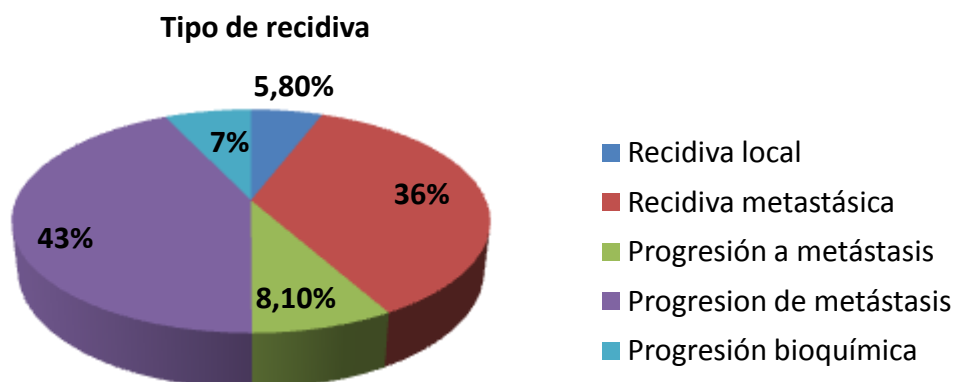
Con respecto a las 21 pacientes que recibieron QT neoadyuvante, de las 21 pacientes, solo en 7 pacientes se pudo evaluar la enfermedad residual. De éstas, solo 2 pacientes presentaron enfermedad residual tras la cirugía, de >2 cm.

➤ **Recidivas.**

Primera recidiva

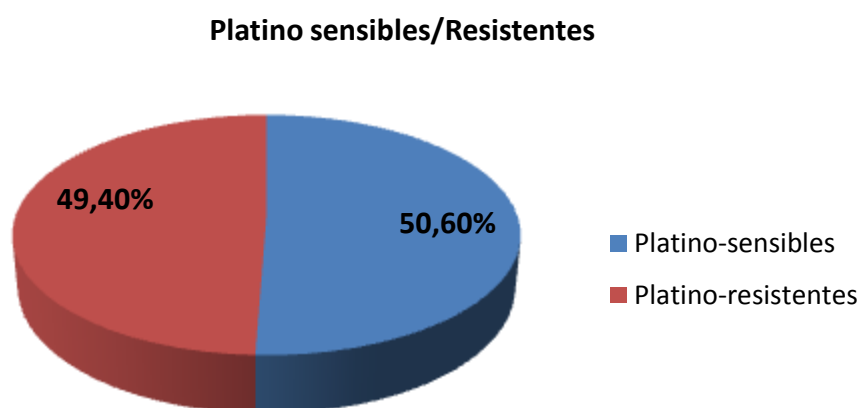
El 49% (86 de 135 pacientes) de las pacientes presentaron algún tipo de recidiva. La mediana de aparición de la primera recidiva fue de 6 meses (percentil 25=2; percentil 75=11).

De estas recidivas: Treinta y siete pacientes (43%) tuvieron progresión de la enfermedad metastásica previa, 31 pacientes (36%) presentaron recidiva de su enfermedad metastásica, 7 pacientes (8,1%) progresión a enfermedad metastásica, 6 pacientes (7%) presentaron aumento de marcadores (progresión bioquímica) sin evidencia de enfermedad y 5 pacientes (5,8%) presentaron recidiva local.



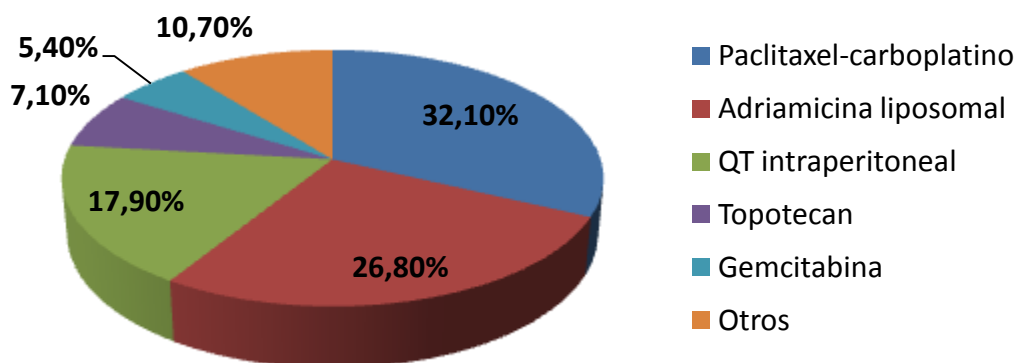
La mediana del Ca 125 en la primera recidiva fue de 82,5 U/ml (percentil 25=38,4; percentil 75=270,2).

De las pacientes que recibieron QT y recidivaron, el 50,6% (44 pacientes) recidivó más de 6 meses después de haber finalizado el tratamiento quimioterápico (platino-sensibles), mientras que el 49,4% (42 pacientes) recidivó en un periodo de tiempo inferior a los 6 meses del fin de tratamiento citostático (platinorresistentes).



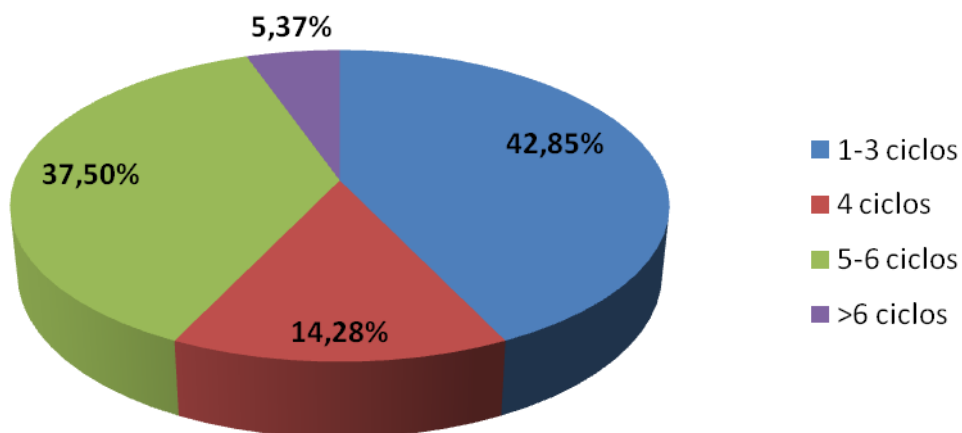
Cincuenta y seis (65,1%) de las 86 pacientes que recidivaron por primera vez, recibieron tratamiento quimioterápico de 1ª línea. El 32,1% (18 pacientes) recibieron paclitaxel-carboplatino, el 26,8% (15 pacientes) adriamicina liposomal, el 17,9% (10 pacientes) quimioterapia intraperitoneal, el 7,1% (4 pacientes) recibieron topotecán, el 5,4% (3 pacientes) gemcitabina, el 10,7% restante (6 pacientes) otros esquemas de QT (cisplatino-ciclofosfamida, cisplatino-paclitaxel y carboplatino-ciclofosfamida, entre otros).

Tipo de QT de 1ª línea



La media de ciclos de QT de 1ª línea fue de 4 ciclos, con un máximo de 8 ciclos. El 42,85% (24 pacientes) recibió entre 1-3 ciclos de quimioterapia, el 14,3% (8 pacientes) 4 ciclos y el 37,5% (21 pacientes) 5-6 ciclos. Solo 3 pacientes (5,37%) recibieron más de 6 ciclos.

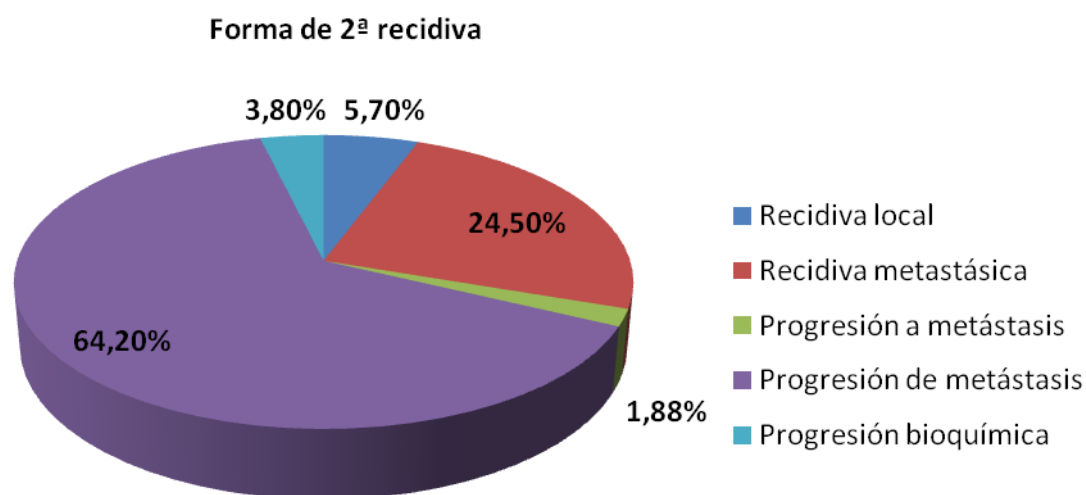
Nº ciclos de QT



Segunda recidiva

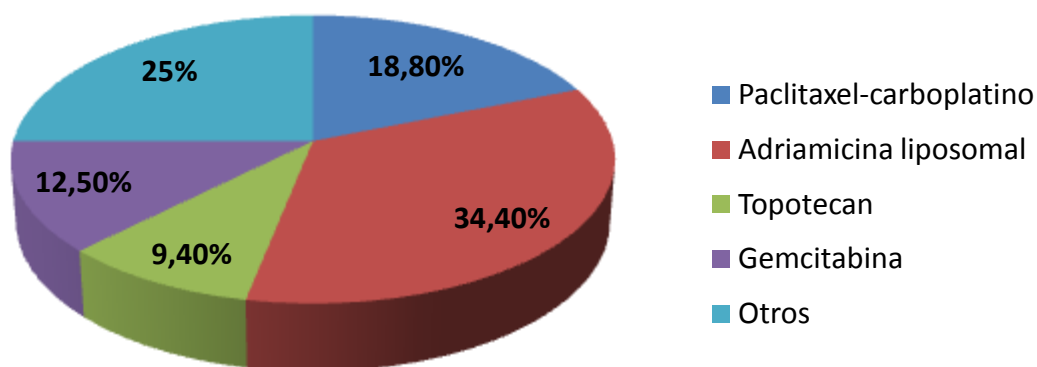
Cincuenta y tres pacientes (94,6%) de las 86 que habían recidivado previamente presentaron una segunda recidiva. La mediana de tiempo de la segunda recidiva fue de 4 meses (percentil 25=2; percentil 75=7).

De las pacientes que recidivaron por segunda vez, 34 (64,2%) tuvieron progresión de las metástasis previas, 13 (24,5%) presentaron recidiva de su enfermedad metastásica, 2 (3,8%) presentaron progresión bioquímica sin evidencia de enfermedad, 3 (5,7%) presentaron recidiva local y una paciente progresión a enfermedad metastásica.



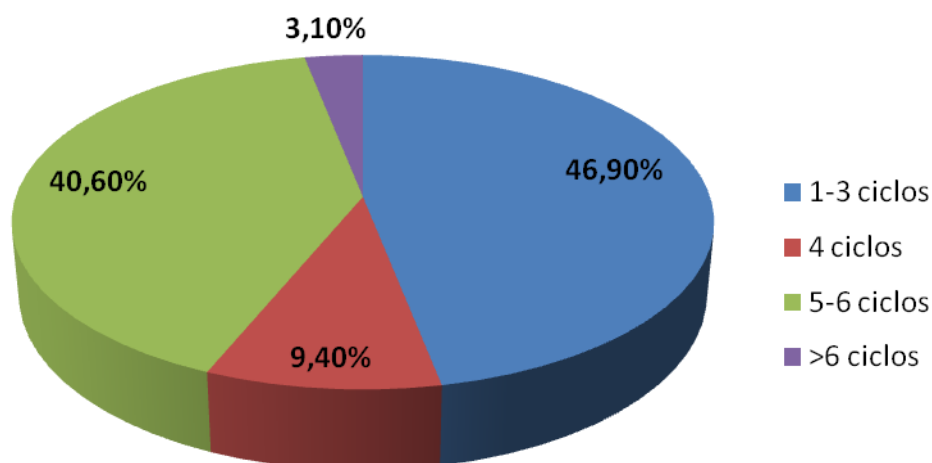
Treinta y dos pacientes (60,4%) de las 53 que presentaron una segunda recidiva recibieron tratamiento quimioterápico de 2ª línea. El 34,4% (11 pacientes) recibió adriamicina liposomal, el 18,8% (6 pacientes) paclitaxel-carboplatino, el 12,5% (4 pacientes) gemcitabina, el 9,4% (3 pacientes) topotecán y 8 pacientes (25%) recibieron diferentes esquemas de quimioterapia.

Tipo de QT 2ª línea



La media de número de ciclos de QT de 2ª línea fue de 4, con un máximo de 7 ciclos en una paciente. El 46,9% (15 pacientes) recibió entre 1-3 ciclos de quimioterapia, el 9,4% (3 pacientes) 4 ciclos, el 40,6% (13 pacientes) 5-6 ciclos. Solo una paciente (3,10%) recibió más de 6 ciclos.

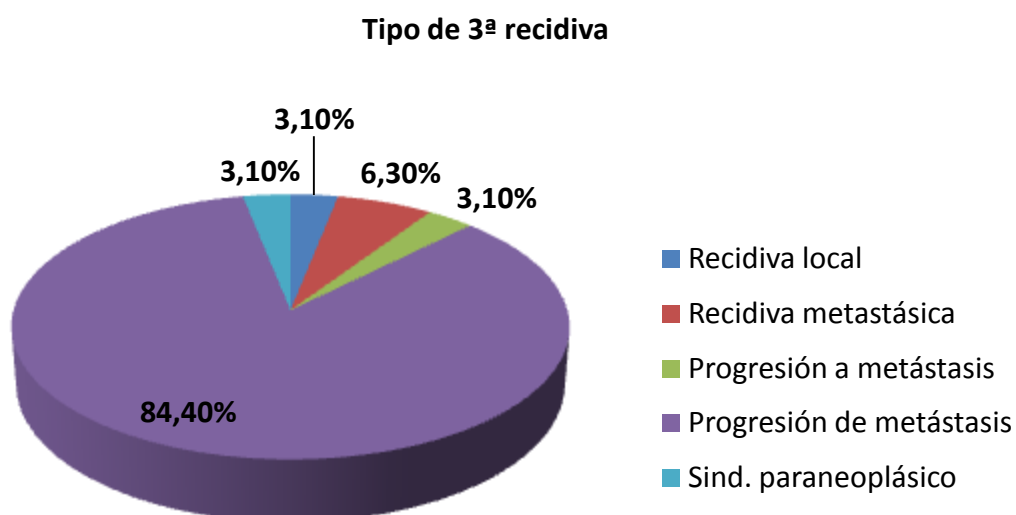
Nº ciclos de QT 2ª línea



Tercera recidiva

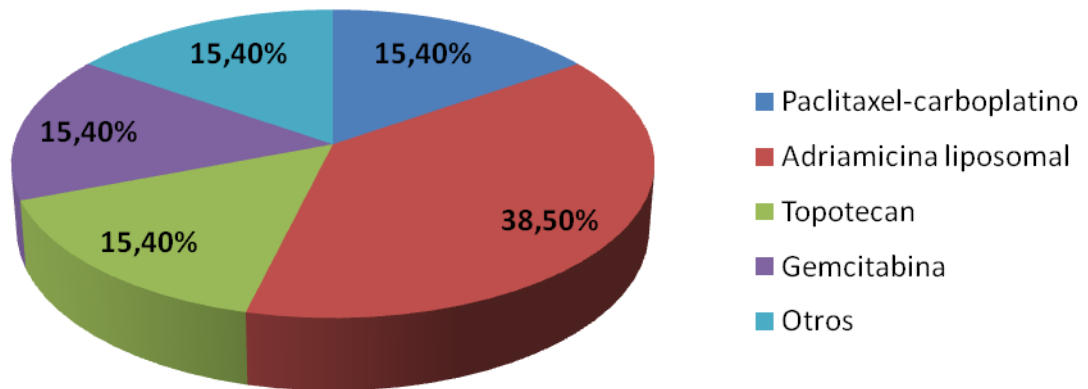
Treinta y dos pacientes (63,6%) presentaron una tercera recidiva. La mediana de tiempo hasta la tercera recidiva fue de 1,5 meses (percentil 25=1; percentil 75=3).

De las pacientes que recidivaron por tercera vez, 27 (84,4%) tuvieron progresión de las metástasis previas, 2 (6,3%) presentaron recidiva de su enfermedad metastásica, 1 (3,10%) presentó recidiva local, 1 progresión a enfermedad metastásica y 1 paciente presentó tromboflebitis migrans como manifestación paraneoplásica.



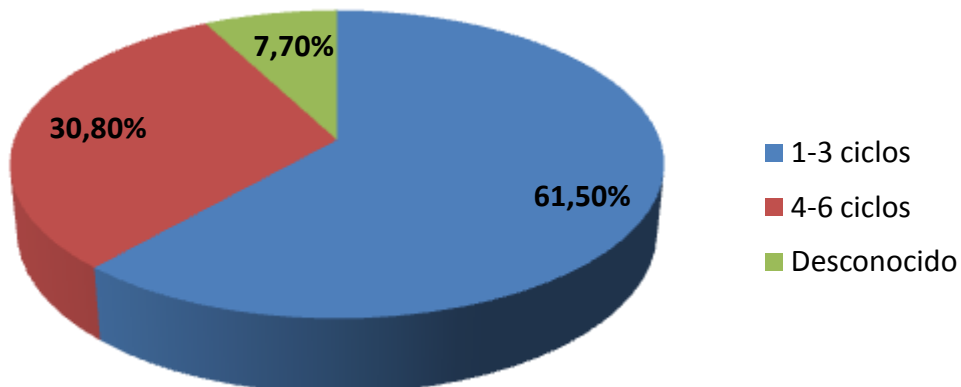
Trece pacientes (40,6%) de las 32 que presentaron una tercera recidiva recibieron tratamiento quimioterápico de 3ª línea, mientras que una paciente recibió tratamiento quirúrgico por recidiva local. El 38,5% (5 pacientes) recibió adriamicina liposomal, el 15,4% (2 pacientes) paclitaxel-carboplatino, 2 topotecán, 2 gemcitabina y 2 recibieron otros esquemas de quimioterapia.

Tipo de QT de 3ª línea



La media de ciclos de QT de 3ª línea es de 3. El 61,5% (8 pacientes) recibió entre 1-3 ciclos de quimioterapia y el 30,8% (4 pacientes) 5-6 ciclos. En una paciente no se encontró en la historia clínica el número de ciclos que había recibido.

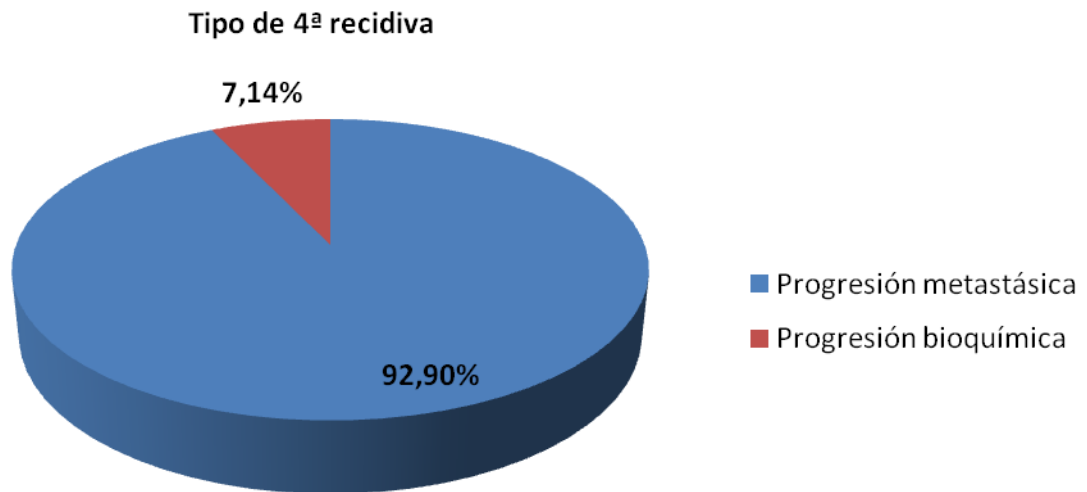
Nº ciclos de QT en 3ª línea



Cuarta recidiva

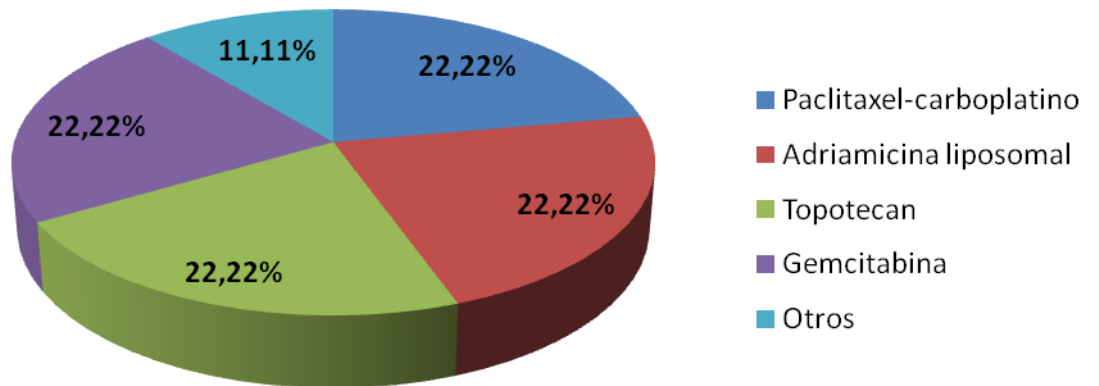
Catorce pacientes (40,6%) presentaron una cuarta recidiva. La mediana de tiempo hasta la cuarta recidiva fue de 2 meses (percentil 25=1; percentil 75=4).

De las pacientes que recidivaron por cuarta vez, 13 (92,9%) tuvieron progresión metastásica y una presentó progresión bioquímica sin evidencia de enfermedad medible.



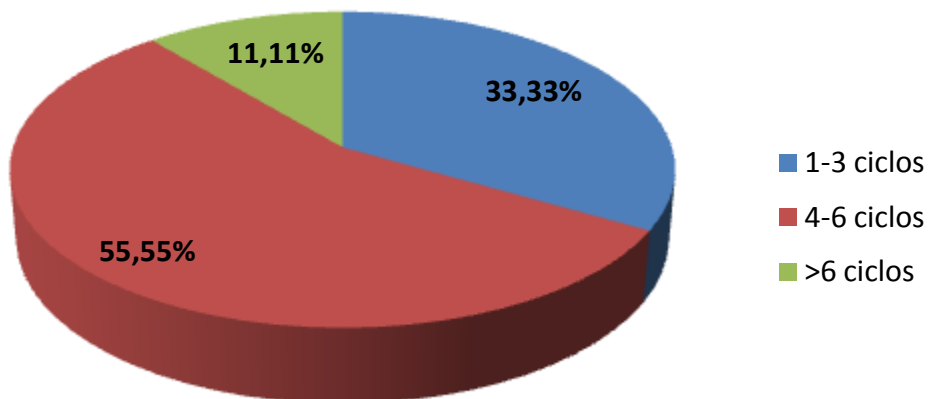
Nueve pacientes (69,2%) de las 14 que presentaron una cuarta recidiva recibieron tratamiento quimioterápico de 4ª línea. Dos pacientes (22,22%) recibieron paclitaxel-carboplatino, 2 adriamicina liposomal, 2 topotecán, 2 gemcitabina, y una (11,11%) recibió otro esquema de quimioterapia.

Tipo de QT de 4ª línea



La media de ciclos de QT en 4ª línea es de 4 ciclos, con un máximo de 7 ciclos. El 33,3% (3 pacientes) recibió entre 1-3 ciclos de quimioterapia y el 55,55% (5 pacientes) 4-6 ciclos. Solo una paciente recibió más de 6 ciclos.

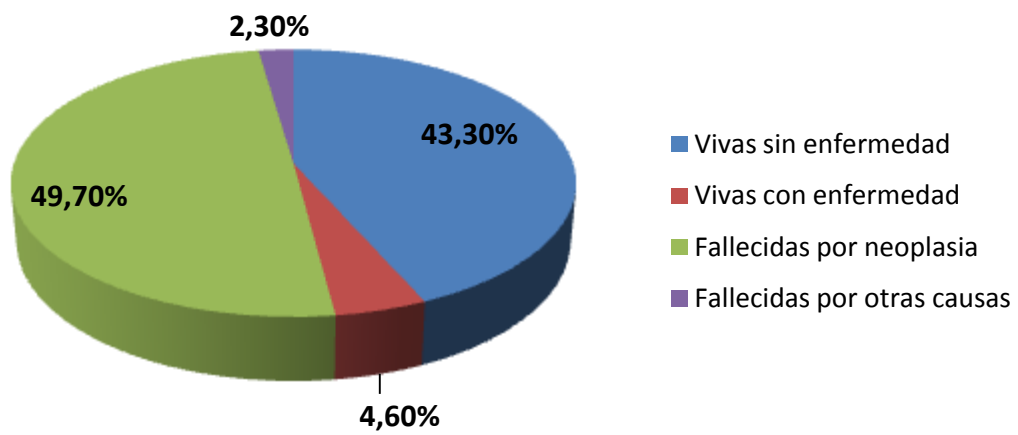
Nº ciclos de QT en 4ª línea



➤ **Estado final:**

De las 173 pacientes (98,8%) en las que pudimos evaluar su estado al cierre del estudio (31 de diciembre de 2004), encontramos que 86 (49,7%) habían muerto por su enfermedad neoplásica, 75 (43,3%) estaban vivas sin evidencia de enfermedad, 8 (4,6%) estaban vivas con enfermedad, y 4 (2,3%) habían fallecido por causas no neoplásicas.

última valoración en consulta



4.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

4.3.1 Análisis univariado de los factores pronósticos.

4.3.1.1 Análisis de supervivencia libre de enfermedad (SLE):

➤ **Supervivencia libre de enfermedad.**

La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 16 meses (1,33 años). La SLE a 1 año fue del 53%, a 3 años fue del 40% y a los 5 años fue de un 36% (Gráfico 1).

SLE

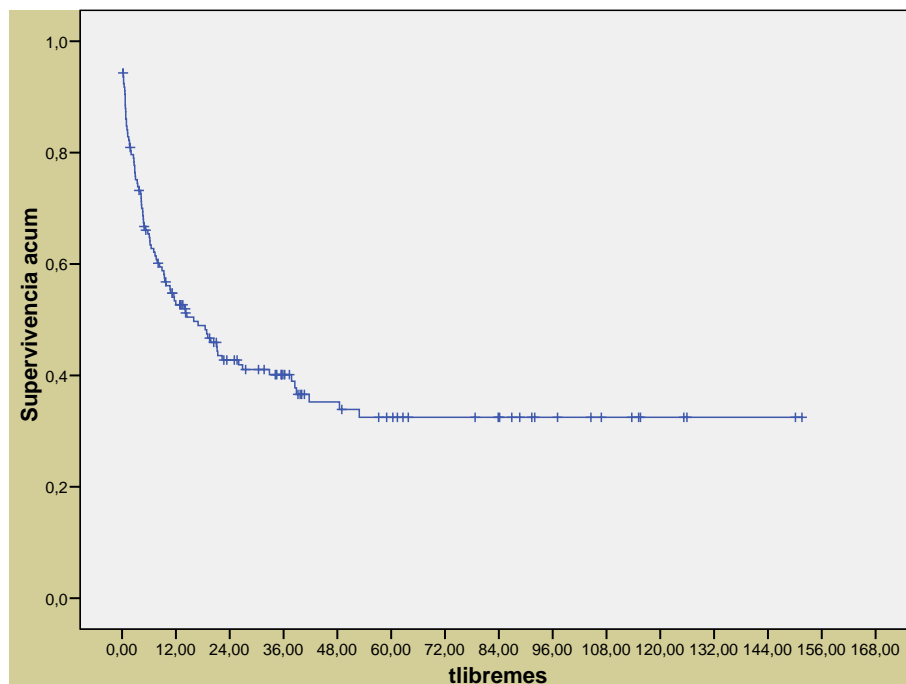


Gráfico 1

➤ **SLE por estadios y edad 60.**

Al analizar los estadios por grupo de edades, observamos que las pacientes en estadios precoces (EI-II) de <60 años no alcanzaron la mediana de SLE, con una probabilidad de SLE a 5 años de 90%, siendo la mediana para las ≥ 60 años de 41,7 meses, con una probabilidad de SLE a 5 años de 31%.

Con respecto a las pacientes con estadios avanzados (EIII-IV), la mediana de SLE de las <60 años fue de 16,9 meses, mientras que en las ≥60 años ésta fue de 6 meses (Log Rank $p < 0,001$) (Gráficos 2 y 3).

SLE ESTADIOS PRECOCES/EDAD 60

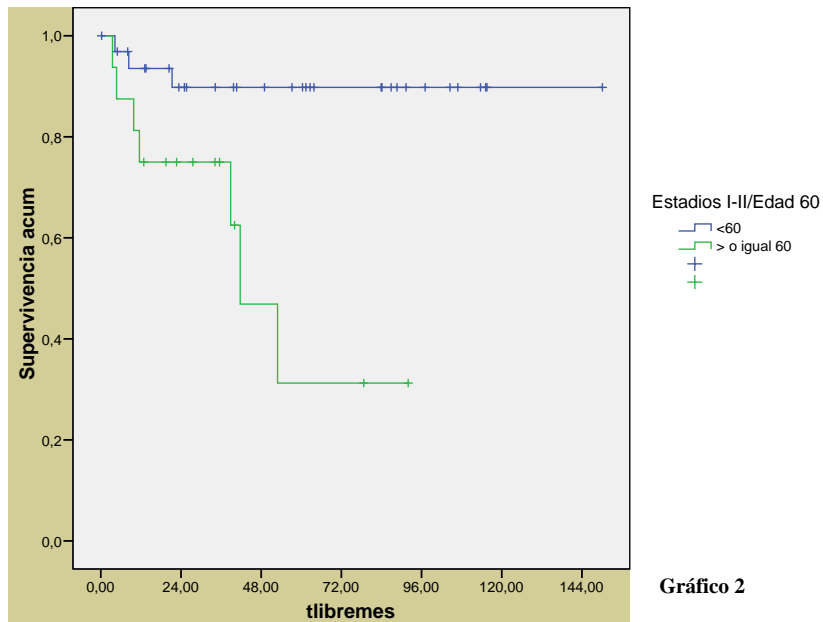


Gráfico 2

SLE ESTADIOS AVANZADOS/EDAD 60

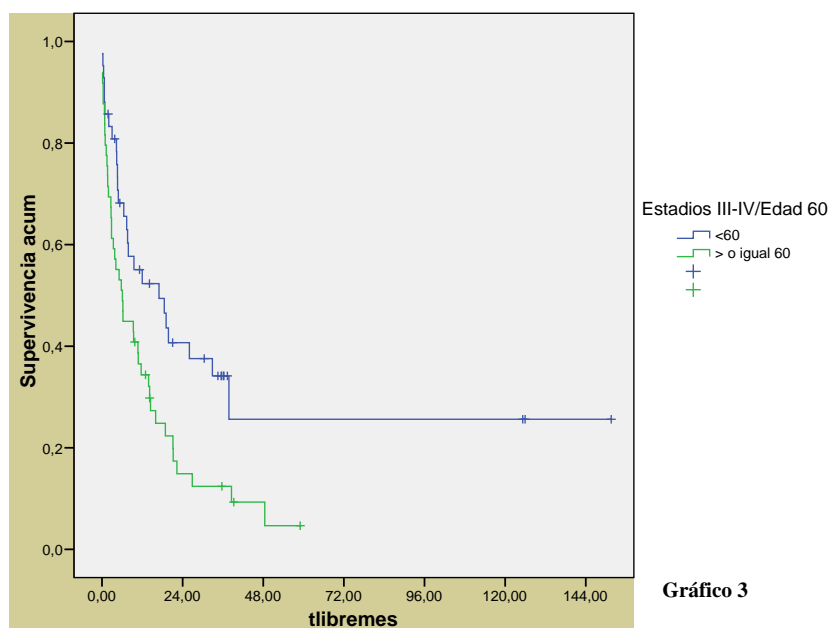


Gráfico 3

➤ **SLE y estado funcional.**

Atendiendo al estado funcional al diagnóstico, no se alcanzó la mediana de SLE en los pacientes con ECOG 0 (SLE de 77% a 5 años), siendo de 38,5 meses, 4,8 meses y 3,4 meses en los pacientes con ECOG 1, 2 y 3 respectivamente (SLE a 5 años de 48%, 4% y 0%, respectivamente) (Log Rank $p < 0,001$) (Gráfico 4). Esta diferencia estadísticamente significativa se mantiene al comparar ECOG por grupos (0-1 vs 2-3), con mediana de SLE de 38,5 meses vs 4,6 meses ($p < 0,001$) (Gráfico 5).

SLE-ECOG

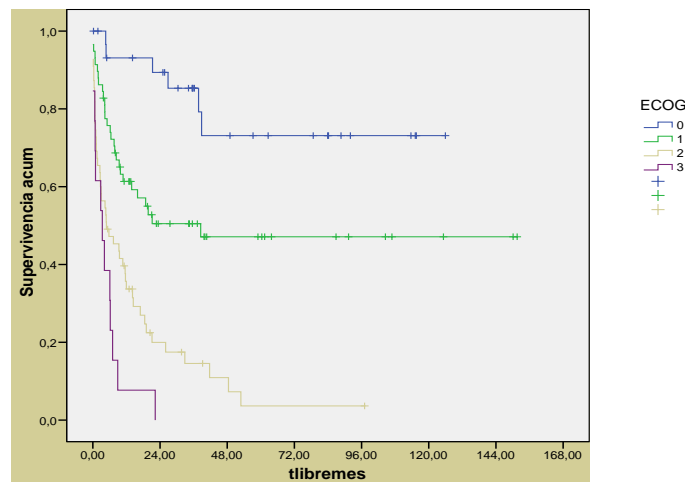


Gráfico 4

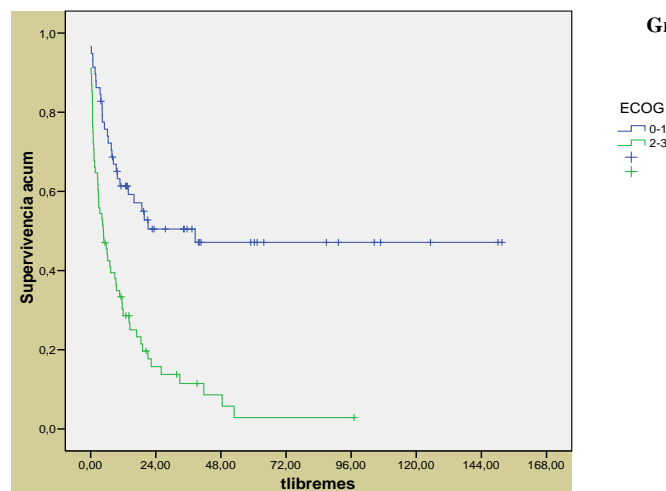
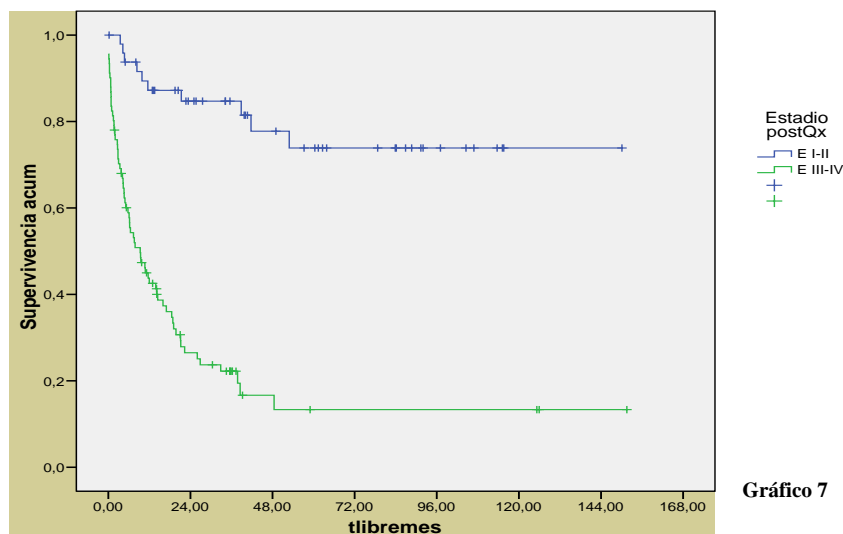
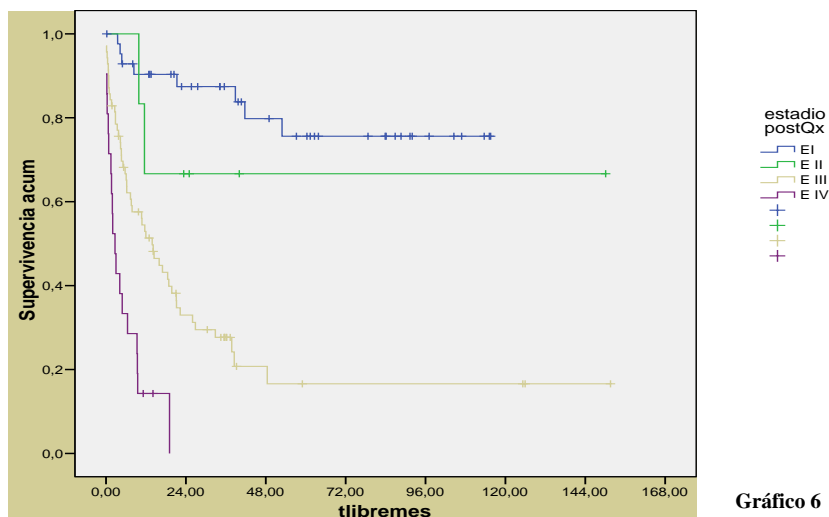


Gráfico 5

➤ **SLE y estadificación postquirúrgica.**

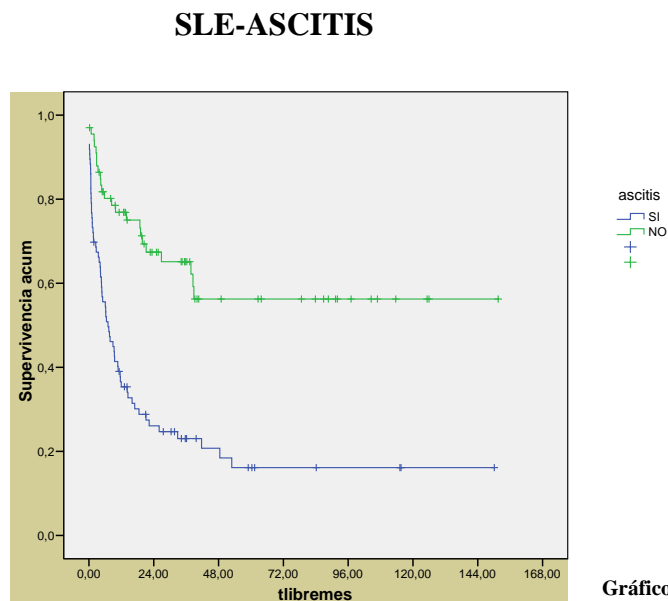
Según la estadificación postquirúrgica, no se alcanzó la mediana de SLE en los estadios I y II. En el estadio III la mediana de SLE fue de 13,9 meses y en el estadio IV fue de 2,7 meses (Log Rank $p < 0,001$). La SLE a los 5 años era del 75% para el estadio I, del 65% para el estadio II, del 18% para el estadio III y del 0% para el estadio IV (Gráfico 6). Estas diferencias se mantienen de forma estadísticamente significativa al comparar entre los estadios I-II y III-IV (SLE a 5 años del 77% vs 17%) (Log Rank $p < 0,001$) (Gráfico 7).

SLE-ESTADIO



➤ SLE y ascitis.

La mediana de SLE en las pacientes que presentaban ascitis al diagnóstico fue de 7 meses (SLE a 5 años del 17%) mientras que, en las que no tenían ascitis no se alcanzó dicha mediana, con una SLE a 5 años del 58% (Log Rank $p < 0,001$) (Gráfico 8).



➤ SLE y marcador Ca 125.

En cuanto a la SLE en relación al descenso del Ca 125 prequirúrgico y postquirúrgico, no encontramos diferencias estadísticamente significativas al analizar de forma global todos los estadios, ni al analizar los estadios precoces (I-II). Sin embargo, cuando analizamos los estadios avanzados (III-IV) encontramos una mayor supervivencia libre de enfermedad en aquellas pacientes que presentaban una reducción $\geq 75\%$ del Ca 125 (mediana de SLE 19 vs 4,8 meses, $p = 0,038$) (Gráfico 9).

SLE-CA 125/ESTADIOS AVANZADOS

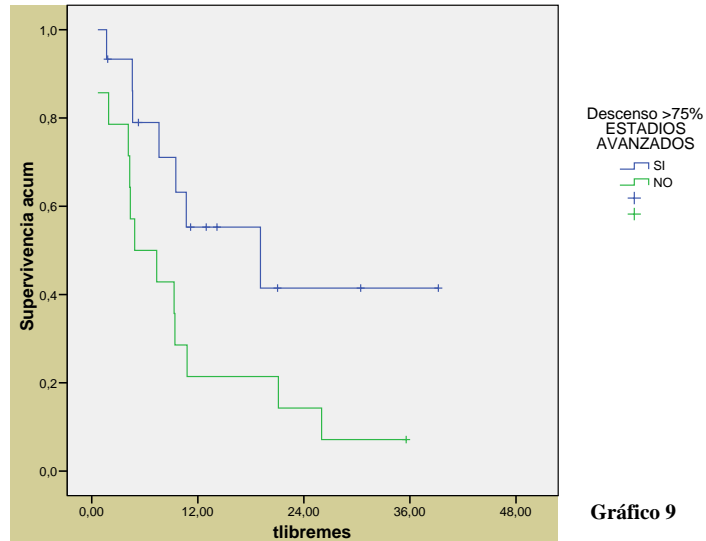


Gráfico 9

➤ **SLE y tipo de cirugía.**

La mediana de SLE en las pacientes sometidas a cirugía reglada fue de 38,8 meses y en las sometidas a tratamiento quirúrgico no reglado fue de 8,4 meses (Log Rank $p= 0,004$) (Gráfico 10).

SLE-CIRUGIA

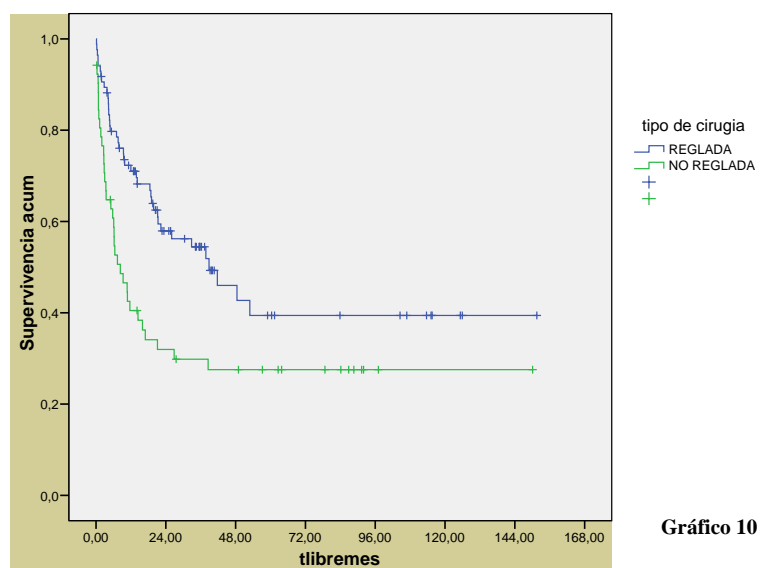


Gráfico 10

➤ SLE y enfermedad residual.

En las pacientes con enfermedad residual tras la cirugía reglada, la mediana de SLE fue de 6,2 meses (SLE a 5 años del 12%). En las pacientes sin enfermedad residual tras la cirugía no se alcanzó la mediana, con una SLE a 5 años del 60% (Log Rank $p < 0,001$). La mediana de SLE, cuando la enfermedad residual era < 2 cm, fue de 21,2 meses frente a 5,7 meses si la enfermedad residual era ≥ 2 cm (Log Rank $p = 0,002$) (Gráficos 11 y 12).

SLE-ENFERMEDAD RESIDUAL

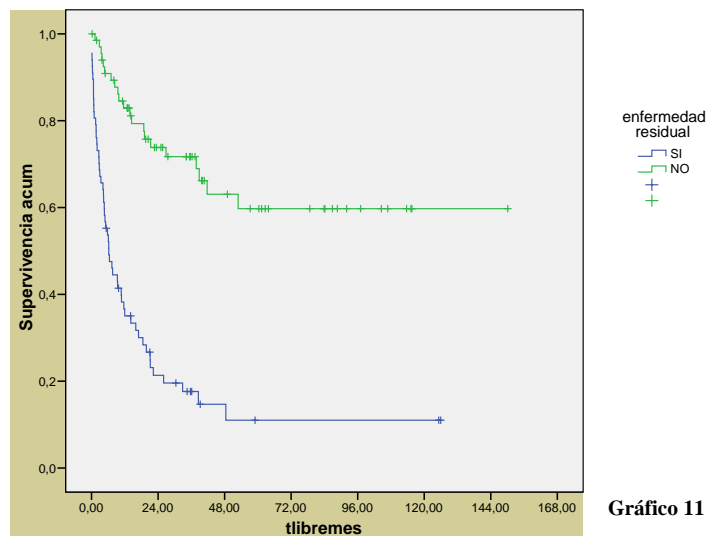


Gráfico 11

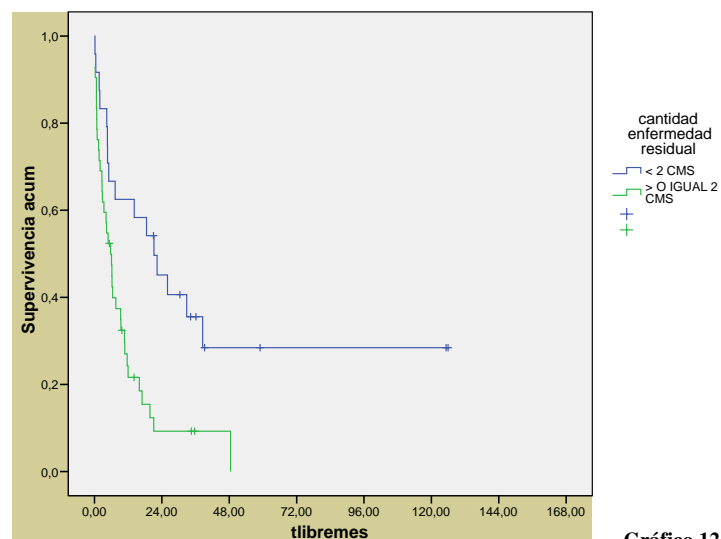


Gráfico 12

➤ **SLE y grado de diferenciación.**

Atendiendo al grado de diferenciación, la mediana de SLE de las pacientes con tumores bien diferenciados no llegó a alcanzarse, con una SLE a 5 años del 64%, siendo la mediana de SLE de 11,5 meses en los moderadamente diferenciados y de 8,9 meses en los pobremente diferenciados (Log Rank $p < 0,001$). Estas diferencias estadísticamente significativas se mantienen al comparar las medianas entre tumores Grado I frente a Grado II-III (SLE a 5 años de 64% frente a 17%) (Log Rank $p < 0,001$) (Gráficos 13 y 14).

SLE-GRADO HISTOLÓGICO

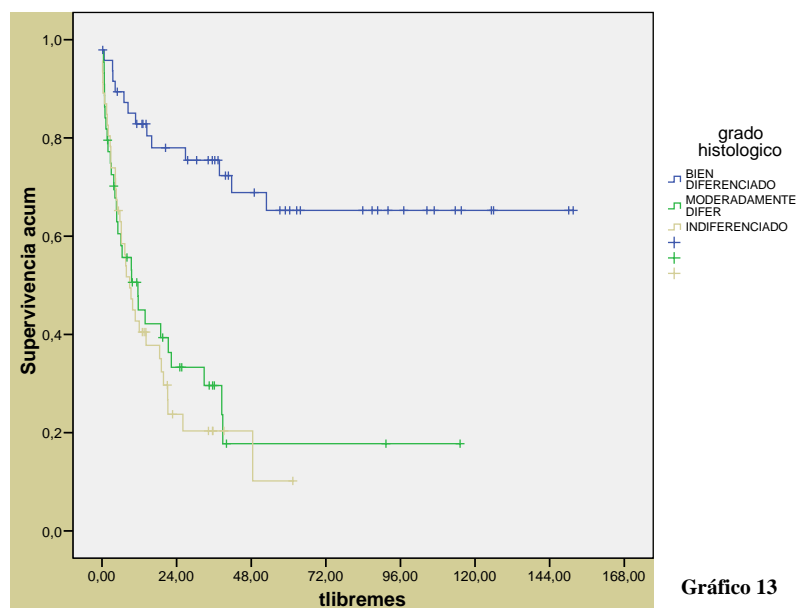


Gráfico 13

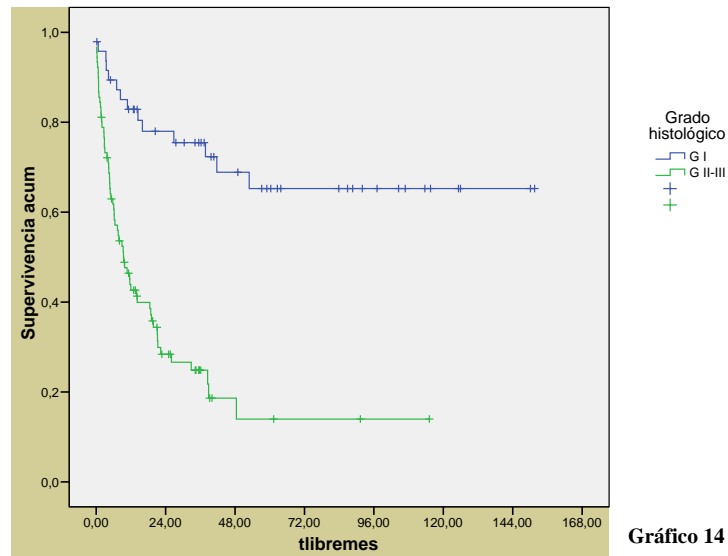


Gráfico 14

➤ **SLE y tratamiento quimioterápico.**

Con respecto al uso de QT adyuvante, encontramos que la mediana de SLE en las pacientes que recibían QT adyuvante fue de 10,8 meses frente a 1,5 meses en las pacientes que no la recibieron, de forma estadísticamente significativa ($p=0,032$) (Gráfico 15).

SLE-QUIMIOTERAPIA

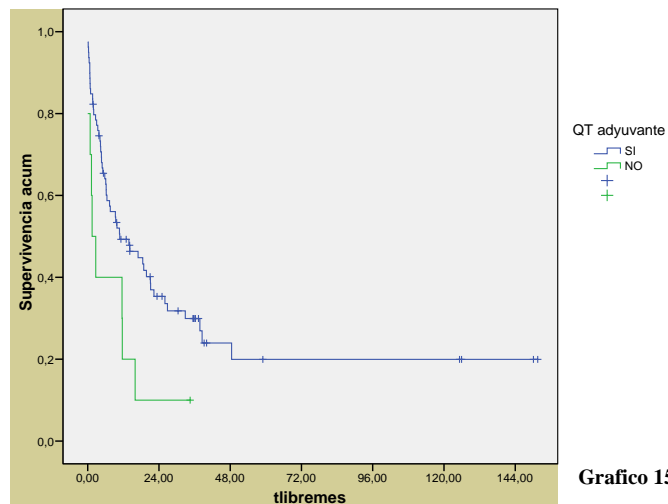
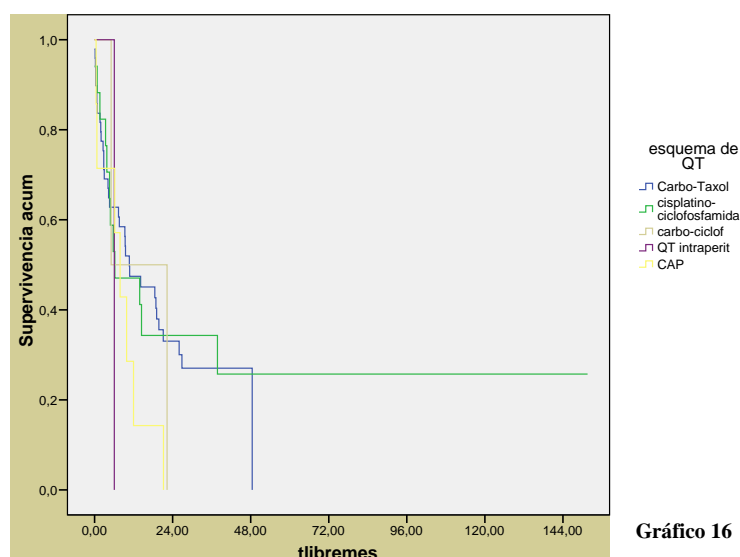


Gráfico 15

Según el esquema de quimioterapia adyuvante administrado, la mediana de SLE en las pacientes tratadas con carboplatino-paclitaxel fue de 10,7 meses, en las tratadas con cisplatino-adriamicina-ciclofosfamida fue de 7,8 meses, en las tratadas con cisplatino-ciclofosfamida fue de 6,2 meses, en las tratadas con QT intraperitoneal fue de 6 meses y en las tratadas con carboplatino-ciclofosfamida fue de 5 meses. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ($p=0,39$) (Gráfico 16).

SLE-ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA



Encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar las medianas de SLE entre las pacientes que recibieron cualquier combinación de quimioterapia que incluyese platinos (cisplatino o carboplatino) y las que recibieron otros esquemas de quimioterapia (14,4 meses vs 6,2 meses) (Log Rank $p= 0,026$) (Gráfico 17).

SLE-PLATINOS SI/NO

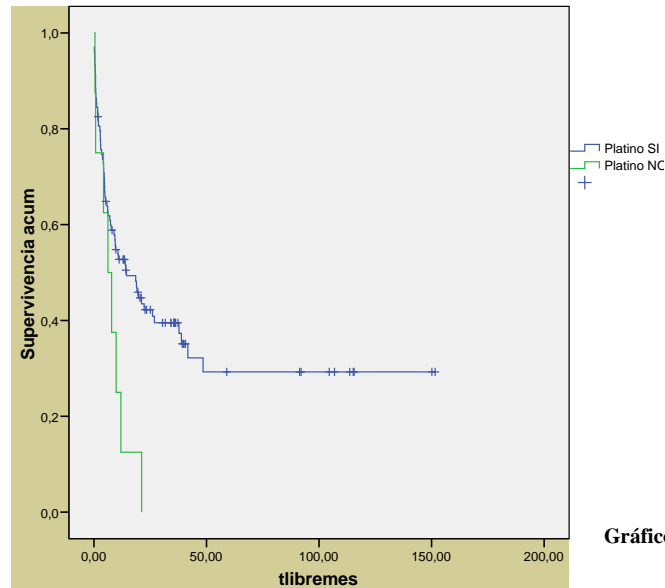


Gráfico 17

➤ **SLE y sensibilidad a platinos.**

La mediana de SLE en las pacientes que recidivaron después de los 6 meses del tratamiento adyuvante (platino-sensibles) fue de 16,9 meses frente a la de las que recidivaron antes de los 6 meses de finalizar la terapia adyuvante (platino-resistentes), que fue de 2 meses (Log Rank $p < 0.001$). La SLE a 1, 2 y 3 años fue de 58%, 23% y 18% respectivamente para las pacientes platino-sensibles, mientras que dicha SLE a 1 y 2 años fue de 5% y 0% respectivamente para las platino-resistentes (Gráfico 18).

SLE-SENSIBILIDAD A PLATINOS

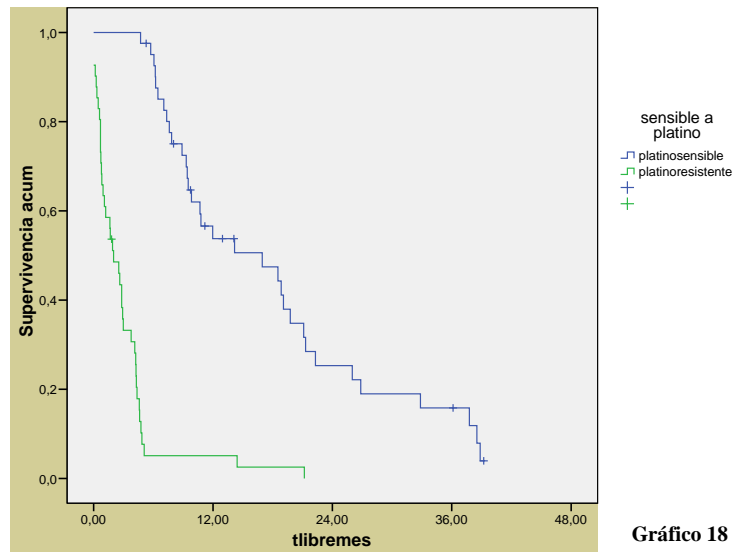


Gráfico 18

4.3.1.2 Análisis de supervivencia global.

➤ **Supervivencia global**

La mediana de supervivencia global (SG) fue de 39,3 meses (3,3 años). La probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años fue de 80%, 51% y 40%, respectivamente. (Gráfico 19).

SUPERVIVENCIA GLOBAL

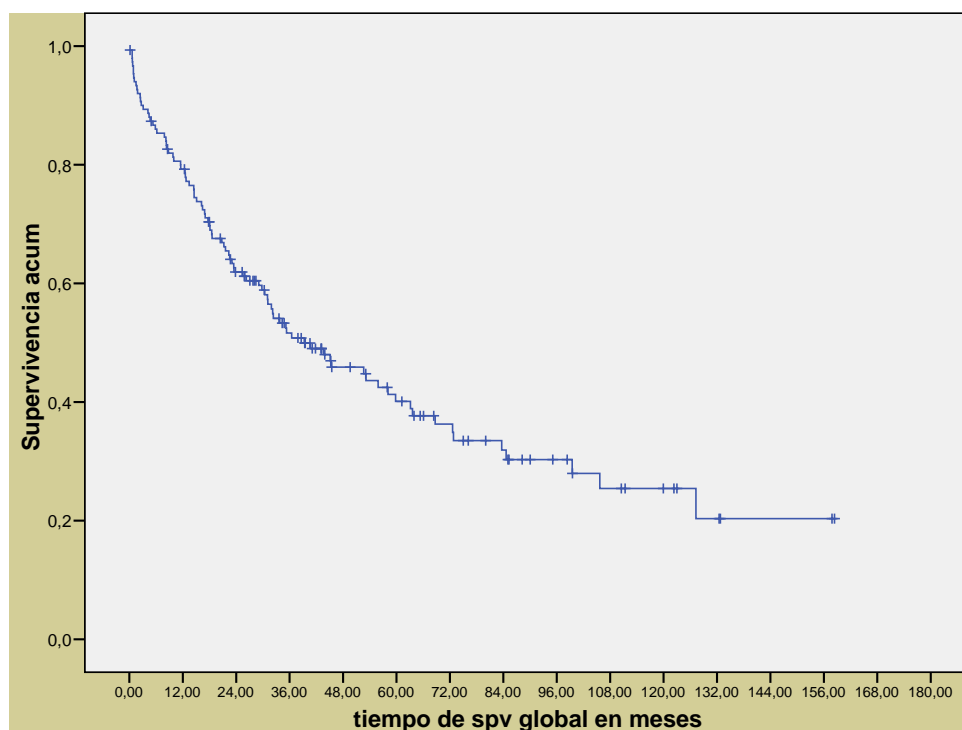


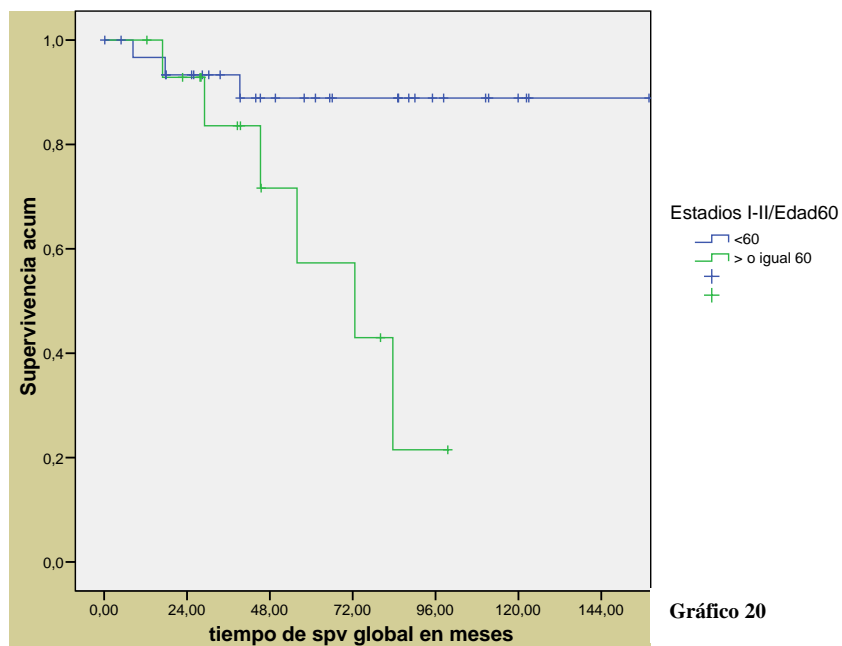
Gráfico 19

➤ **SG por estadios y edad 60.**

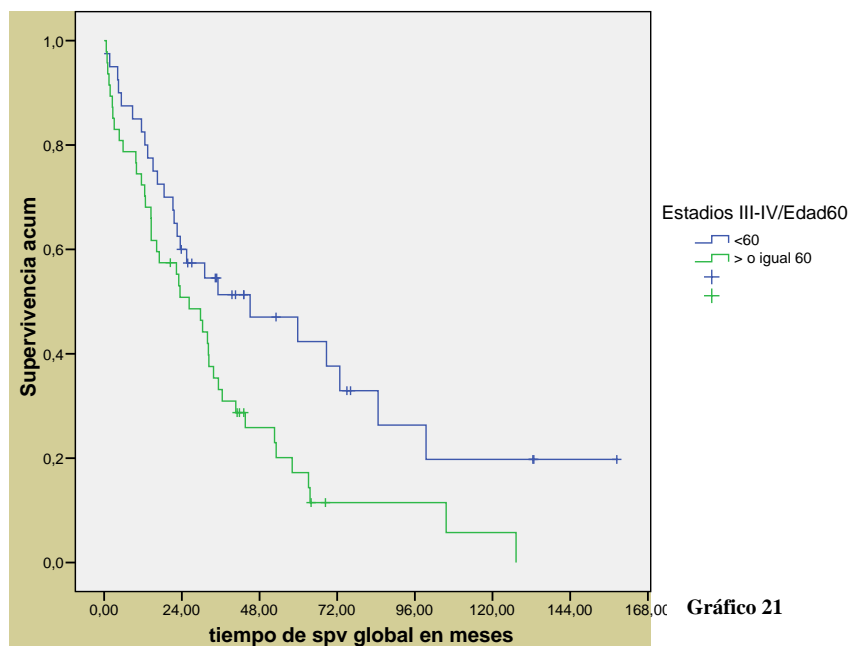
Al analizar los estadios por grupo de edades, observamos que las pacientes en estadios precoces (EI-II) de <60 años no alcanzaron la mediana de SG, con una probabilidad de SG a 5 años de 87%, siendo la mediana para las ≥60 años de 72,6 meses, con una probabilidad de SG a 5 años de 58%. Con respecto a las pacientes con estadios avanzados (EIII-IV), la mediana de

SG de las <60 años fue de 45,1 meses, mientras que en las ≥60 años ésta fue de 26,3 meses (Log Rank p=0,002) (Gráficos 20 y 21).

SG ESTADIOS PRECOCES/EDAD 60



SG ESTADIOS AVANZADOS/EDAD 60



➤ SG y estado funcional.

Atendiendo al estado funcional al diagnóstico, no se alcanzó la mediana de SG en los pacientes con ECOG 0, con una probabilidad de SG a 5 años del 83%. La mediana de SG en las pacientes con ECOG 1 fue de 58 meses, con ECOG 2 fue de 21,2 meses y, con ECOG 3 de 2 meses (Log Rank $p < 0,001$) (Gráfico 22). Esta diferencia estadísticamente significativa se mantiene al comparar el ECOG por grupos (0-1 vs 2-3), con una mediana de SG de 58 meses frente a 18,5 meses, $p < 0,001$. (Gráfico 23).

SG-ECOG

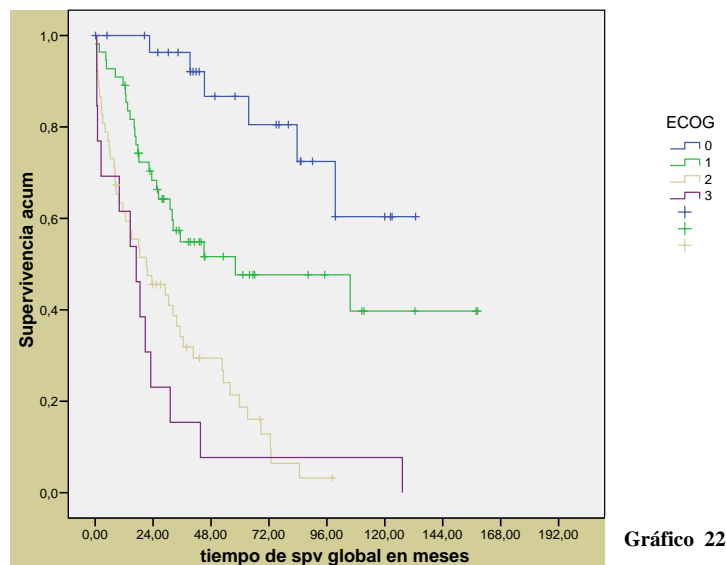


Gráfico 22

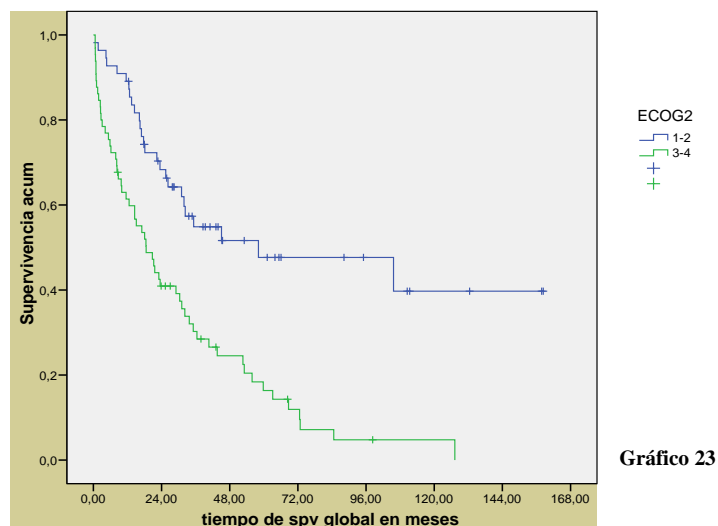


Gráfico 23

➤ **SG y estadificación postquirúrgica.**

Según la estadificación postquirúrgica, no se alcanzó la mediana de SG en el estadio I, con una SG a 5 años del 85%. La mediana de SG en el estadio II fue de 55,8 meses, en el estadio III de 35,3 meses y en el estadio IV fue de 15 meses (Log Rank $p < 0,001$). La probabilidad de SG a los 5 años para el estadio I fue del 85%, para el estadio II del 80%, para el estadio III del 35-40% y $<2\%$ para el estadio IV (Gráfico 24). Estas diferencias se mantienen de forma estadísticamente significativa al comparar la supervivencia entre los estadios I-II y III-IV (Log Rank $p < 0,001$) (Gráfico 25).

SG-ESTADIO

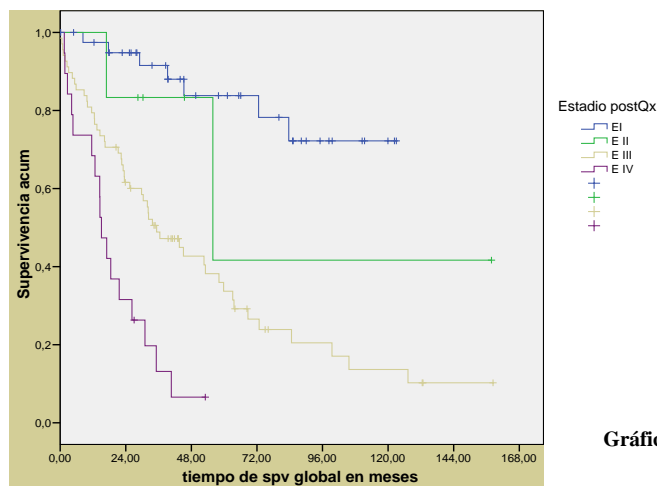


Gráfico 24

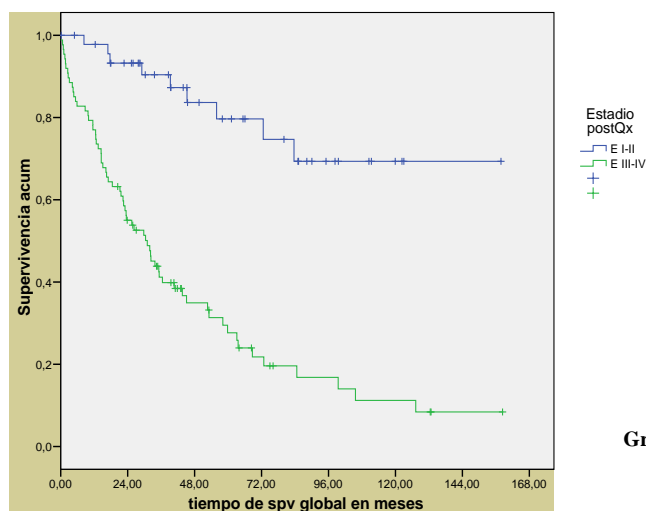
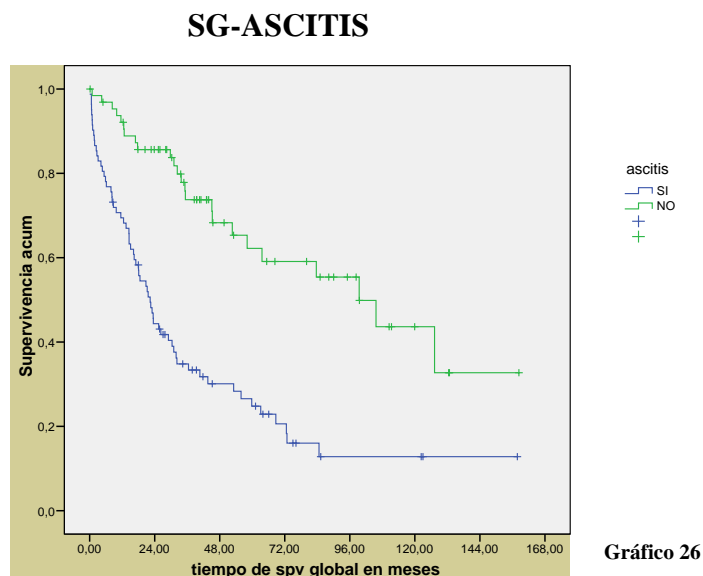


Gráfico 25

➤ SG y ascitis.

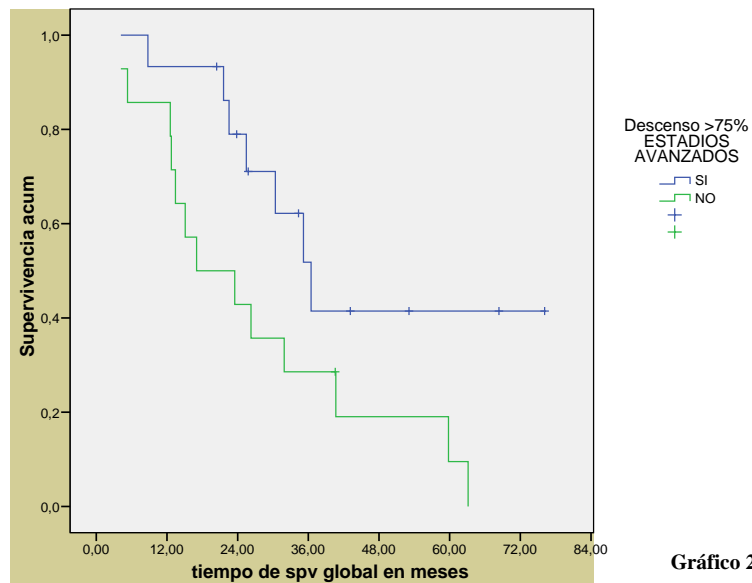
La mediana de supervivencia en las pacientes que presentaban ascitis al diagnóstico fue de 22,3 meses y en las que no tenían ascitis fue de 99,5 meses (Log Rank $p < 0,001$) (Gráfico 26).



➤ SG y marcador Ca 125.

No encontramos significación estadística al analizar la SG en relación al descenso de $\geq 75\%$ del valor de Ca 125 pre y postquirúrgico en todos los estadios, ni al analizar solo los estadios precoces (I-II). Sin embargo, cuando analizamos los estadios avanzados (III-IV) encontramos una mayor supervivencia en aquellas pacientes que presentaban una reducción del Ca 125 $\geq 75\%$ frente a una reducción $< 75\%$ (mediana de SG 36,4 vs 17 meses, $p=0.032$) (Gráfico 27).

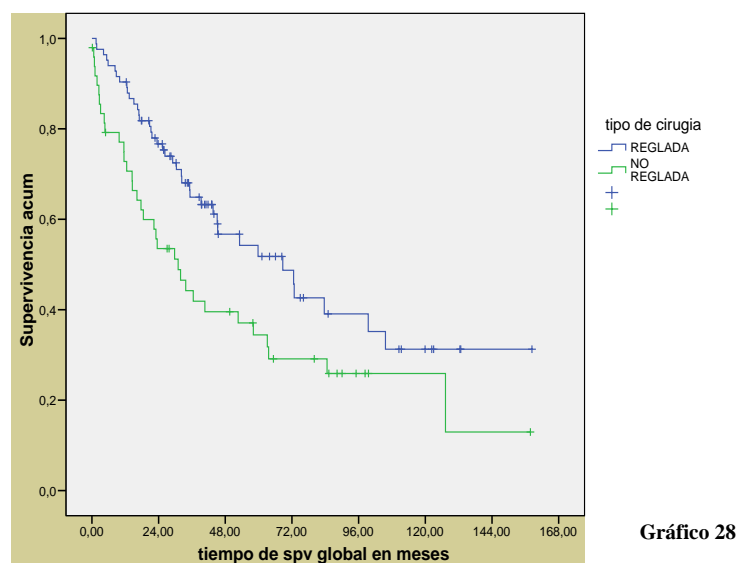
SG-CA 125/ESTADIOS AVANZADOS



➤ **SG y tipo de cirugía.**

La mediana de supervivencia en las pacientes sometidas a cirugía reglada fue de 68,7 meses y en las sometidas a tratamiento quirúrgico no reglado fue de 31 meses (Log Rank $p= 0,015$) (Gráfico 28).

SG-CIRUGÍA



➤ SG y enfermedad residual.

En las pacientes con enfermedad residual tras la cirugía reglada, la mediana de supervivencia fue de 26,3 meses, mientras que la mediana de supervivencia en las pacientes sin enfermedad residual tras dicha cirugía fue de 105,6 meses (Log Rank $p < 0,001$). Cuando la enfermedad residual era < 2 cm, la mediana de supervivencia fue de 58 meses y si ésta era ≥ 2 cm, la mediana de supervivencia fue de 21,2 meses (Log Rank $p = 0,004$) (Gráfico 29 y 30).

SG-ENFERMEDAD RESIDUAL

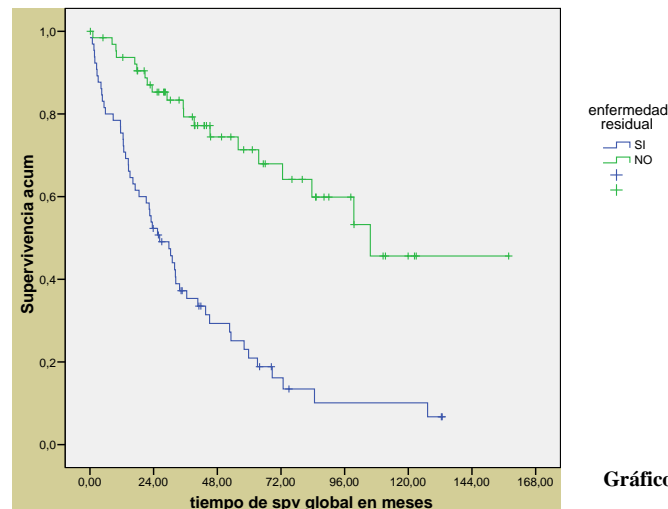


Gráfico 29

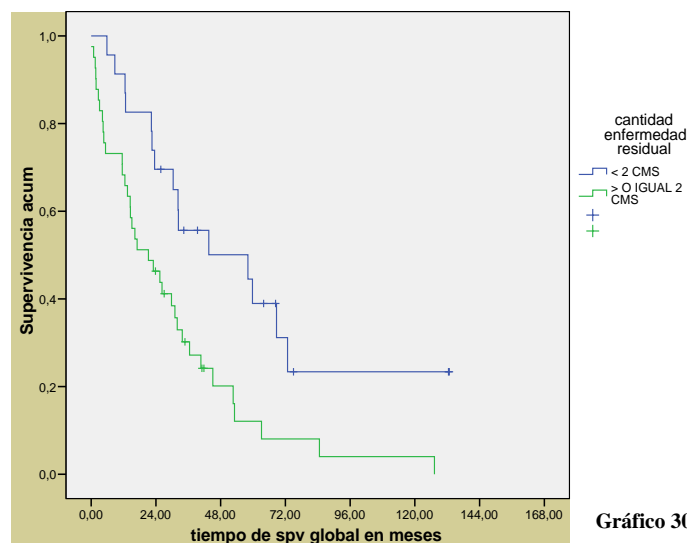


Gráfico 30

➤ **SG y grado histológico.**

La mediana de supervivencia en las pacientes diagnosticadas de tumores moderadamente diferenciados (GRADO II) fue de 35,3 meses y, en los muy indiferenciados (GRADO III) fue de 30,4 meses. En los tumores bien diferenciados (GRADO I) no se alcanzó mediana de SG, con una probabilidad de SG a 5 años del 79% (Log Rank $p < 0,001$). Cuando analizamos la SG dividiendo por estadios bien diferenciados (GRADO I) frente a moderados y mal diferenciados (GRADO II-III), también se observó una mayor supervivencia en los Grado I (SG a 5 años del 79% frente al 20%) (Log Rank $p < 0.001$) (Gráficos 31 y 32).

SG-GRADO HISTOLÓGICO

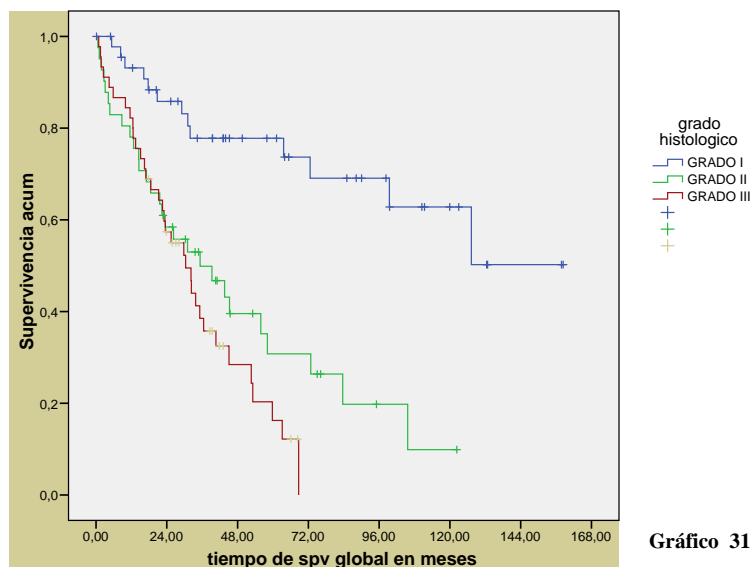


Gráfico 31

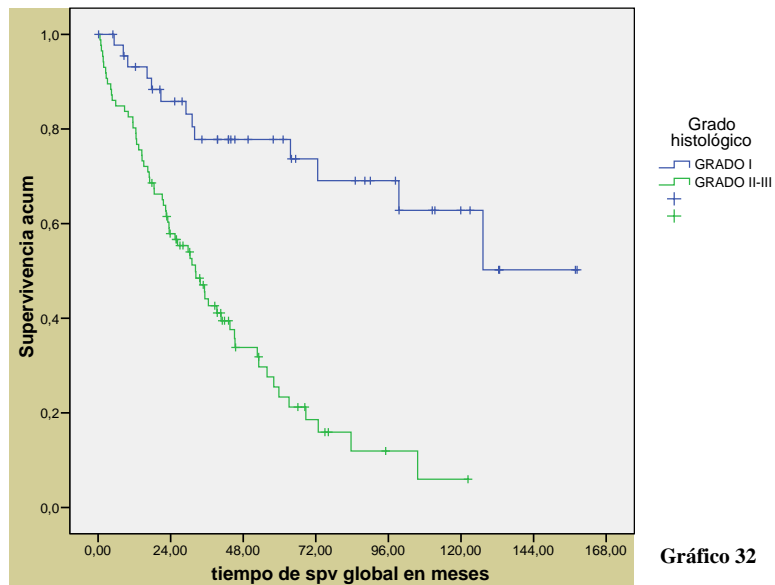


Gráfico 32

➤ SG y tratamiento quimioterápico.

Con respecto al uso de la QT adyuvante, en las pacientes que recibían el tratamiento adyuvante, la SG fue de 40,6 meses, mientras que en las que no lo recibían fue de 1,5 meses, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Gráfico 33).

SG-QUIMIOTERAPIA

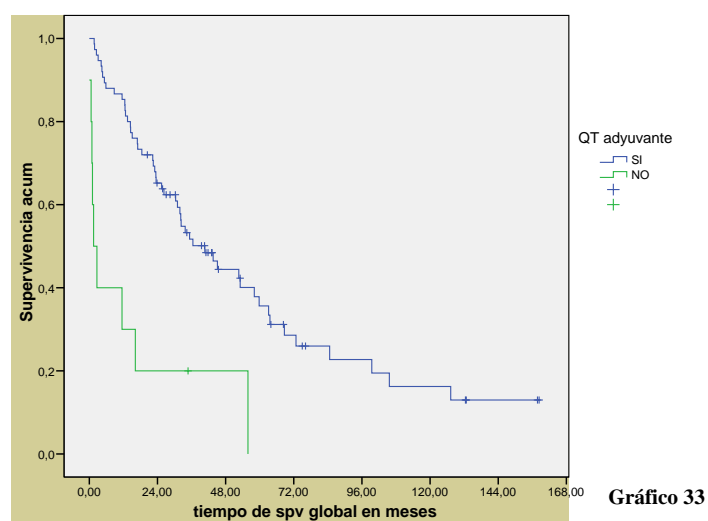


Gráfico 33

Analizando según el esquema de quimioterapia adyuvante administrado, la mediana de supervivencia en las tratadas con carboplatino-paclitaxel fue de 35,30 meses, con cisplatino-ciclofosfamida fue de 33,8 meses, con carboplatino-ciclofosfamida fue de 22,3 meses, con cisplatino-adriamicina-ciclofosfamida fue de 16,4 meses y con quimioterapia intraperitoneal fue de 14,5 meses (Log Rank $p=0,008$) (Gráfico 34).

SG-ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA

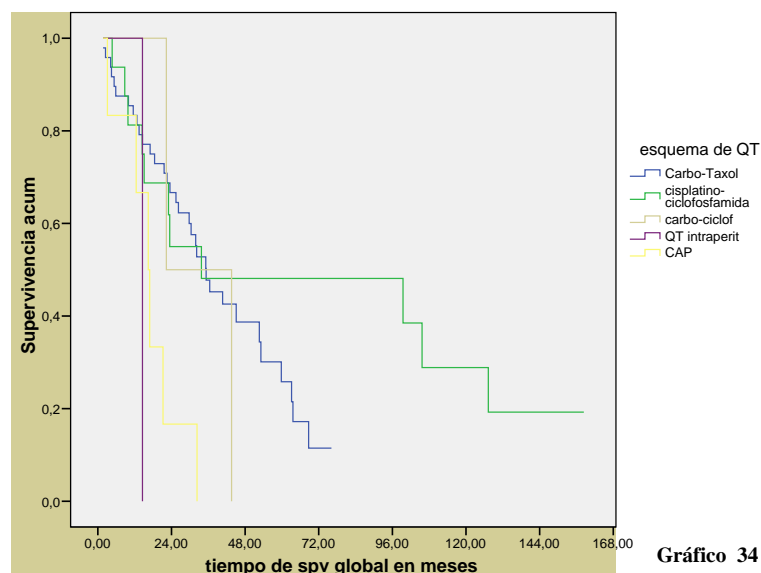


Gráfico 34

También encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar las medianas de SG entre las pacientes que recibieron cualquier combinación de quimioterapia que incluyese platinos (cisplatino o carboplatino) y otros esquemas de quimioterapia (43,6 meses vs 16,4 meses) (Log Rank $p < 0,001$) (Gráfico 35).

SG-PLATINOS SI/NO

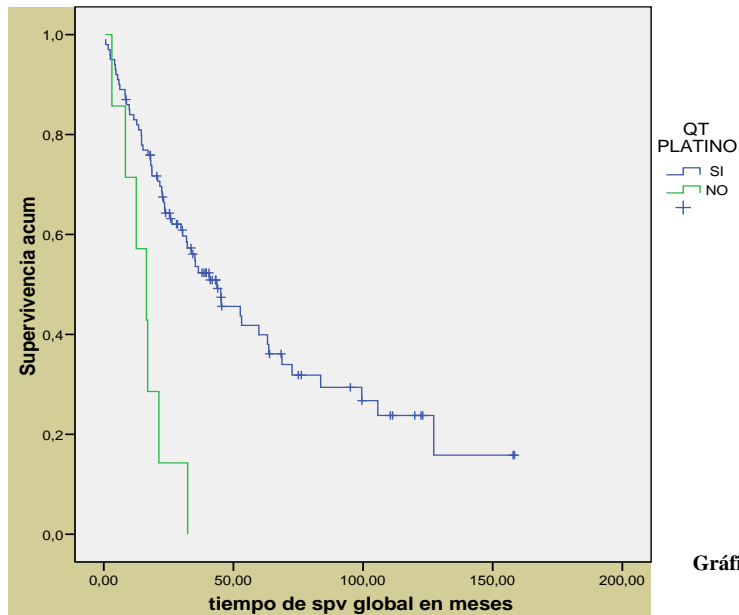


Gráfico 35

➤ **SG y sensibilidad a platinos.**

La mediana de SG en las pacientes que recidivaron después de los 6 meses del tratamiento adyuvante (platino-sensibles), fue de 39,3 meses y en las que recidivaron antes de los 6 meses de finalizar la terapia adyuvante (platino-resistentes) fue de 11,5 meses (Log Rank $p < 0.001$). La SG a 1, 3 y 5 años fue de 100%, 60% y 36% respectivamente en las platino-sensibles, y en las platino-resistentes, la SG a 1, 3 y 5 años fue de 50%, 17% y 6% respectivamente (Gráfico 36).

SG-SENSIBILIDAD A PLATINOS

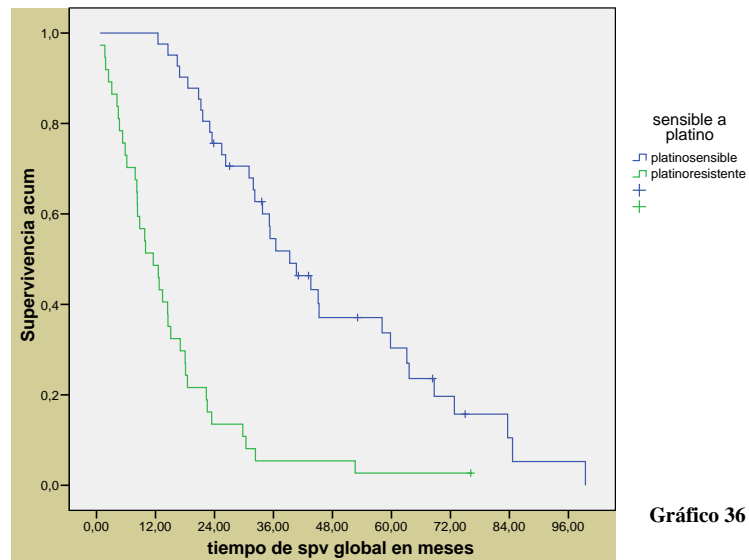


Gráfico 36

4.3.2 Análisis multivariado de los factores pronósticos clínicos y patológicos. ANALISIS DE REGRESIÓN DE COX.

- **Análisis de las variables independientes relacionadas con la SLE.**

Cuando realizamos el análisis multivariante para evaluar las variables independientes relacionadas con la supervivencia libre de enfermedad, se incluyeron las siguientes variables categóricas binarias: edad ≥ 60 ($\geq 60=1$; $<60=2$), ECOG al diagnóstico (ECOG 0-1=1; ECOG 2-3=2), estadio postquirúrgico (estadio I-II=1; estadio III-IV=2), grado de diferenciación histológica (bien diferenciado=1; moderadamente y mal diferenciado=2) y enfermedad residual tras la cirugía (si/no).

De este análisis las únicas variables con valor pronóstico independiente fueron:

- **El estadio postquirúrgico** (RR=0,22; IC95% 0,094 – 0,544; $p<0,001$).
- **El ECOG al diagnóstico** (RR=0,54; IC95% 0,322 – 0,921; $p=0,023$).

- **Análisis de las variables independientes relacionadas con la SG.**

Cuando realizamos el análisis multivariante para evaluar las variables independientes relacionadas con la supervivencia global, se incluyeron las mismas variables categóricas binarias. De este análisis la única variable con valor pronóstico independiente para la SG fue:

- **El estadio postquirúrgico** (RR=0,22; IC95% 0,088 – 0,552; $p<0,001$).

4.4. ANÁLISIS DE LOS FACTORES MOLECULARES.

Se investigó la expresión de las proteínas del complejo molecular Factor Nuclear Kappa B (NF-Kb) (c-REL, p50, p52, p65, Rel-b y MPK-1) en las muestras histológicas disponibles en 97 pacientes del estudio (55,4%), encontrándose los siguientes resultados.

4.4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

A continuación exponemos la frecuencia de las proteínas del complejo Nuclear Factor-Kappa b (NF-Kb), expresando como valor positivo la presencia del factor y como valor negativo la ausencia de dicho factor.

Al analizar todos los casos de CEO, incluyendo o no a los tumores borderline, observamos que hay una mayor frecuencia de positividad para las subunidades c-Rel, p50, p52, Rel-b y MPK-1 (TABLAS XVII y XVIII).

TABLA XVII: FRECUENCIAS DE LOS NF-Kb de todos los CEO

	c-REL	MPK-1	p50	p52	p65	Rel-b
	%/n	%/n	%/n	%/n	%/n	%/n
Positivo	92,8%	73,2%	78,4%	79,4%	30,9%	77,3%
	(90)	(71)	(76)	(77)	(30)	(75)
Negativo	7,2%	25,8%	20,6%	20,6%	69,1%	22,7%
	(7)	(26)	(20)	(20)	(67)	(22)

TABLA XVIII: FRECUENCIAS DE LOS NF-Kb sin incluir los tumores borderline

	c-REL	MPK-1	p50	p52	p65	Rel-b
	%/n	%/n	%/n	%/n	%/n	%/n
Positivo	92,9%	73,8%	79,8%	79,8%	32,1%	76,2%
	(78)	(62)	(67)	(67)	(27)	(64)
Negativo	7,1%	25%	19%	20,2%	67,9%	23,8%
	(6)	(21)	(16)	(17)	(57)	(20)

Gráfico de la distribución de frecuencia de los NF-Kb (Gráfico 37)

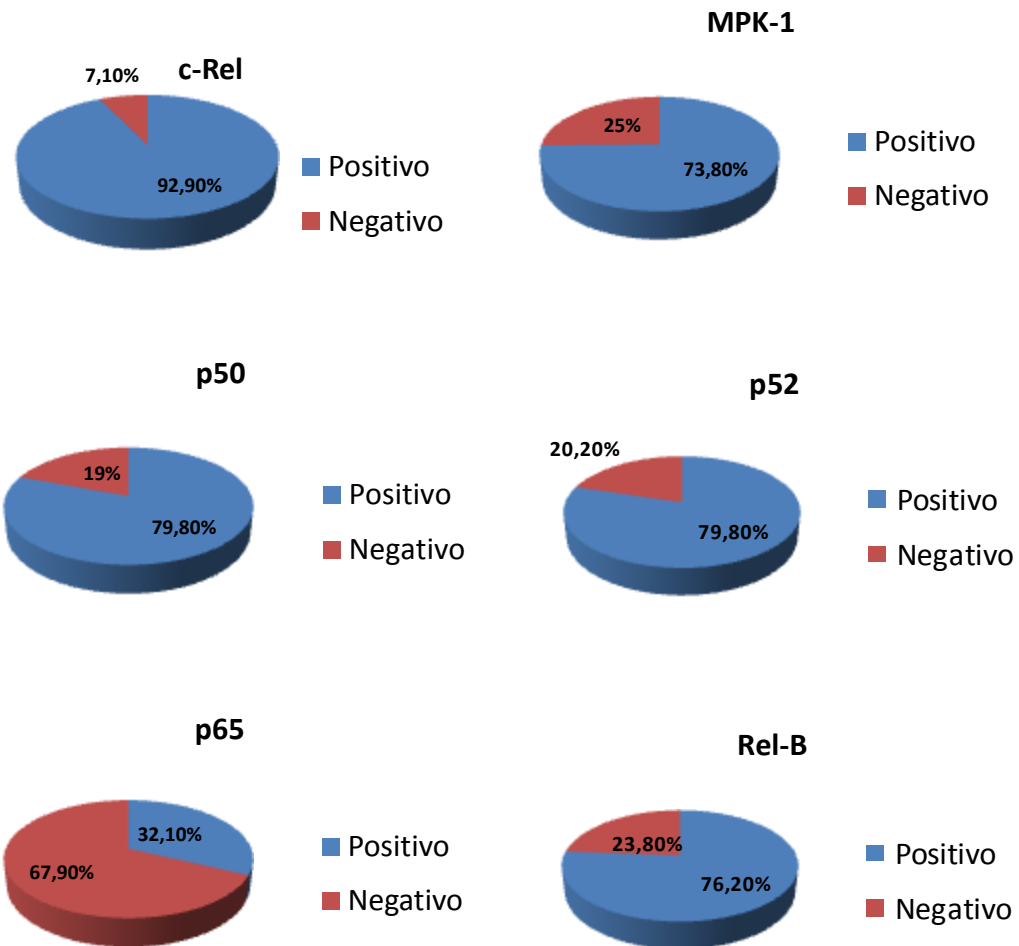
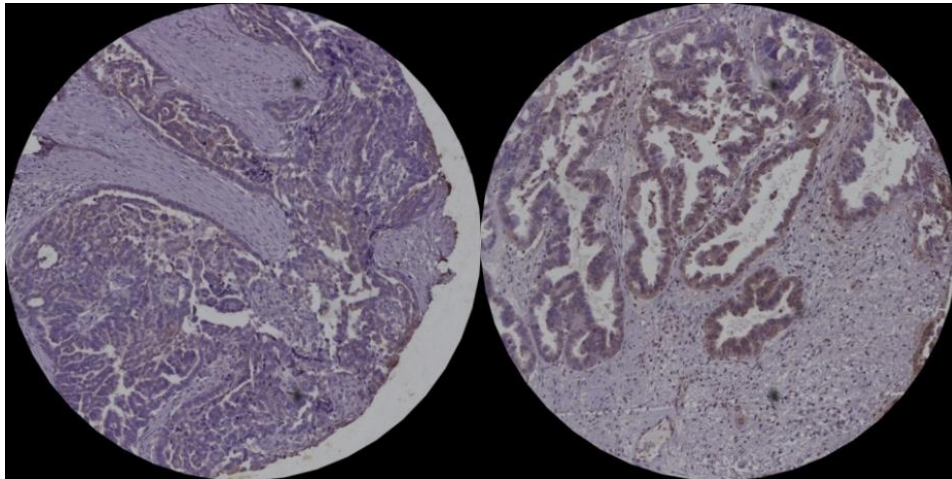


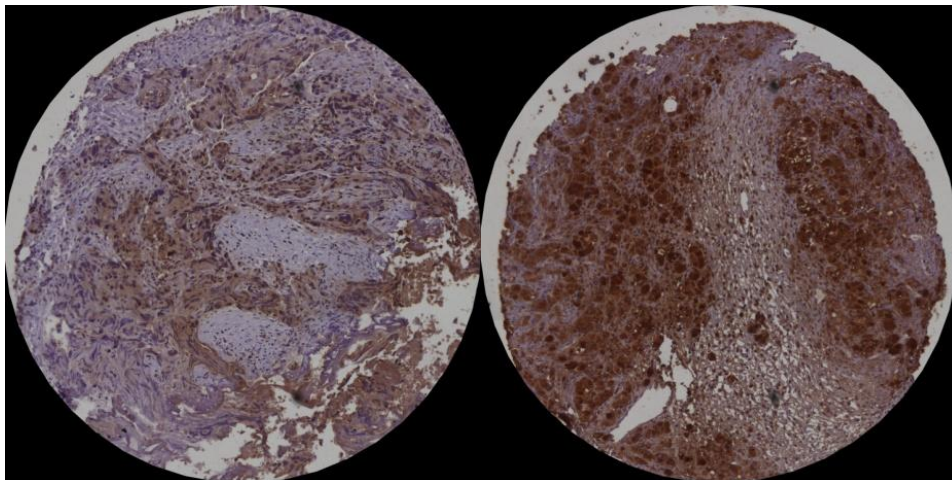
Gráfico 37

Imágenes microscópicas de la valoración semi-cuantitativa del NF-kB
c-Rel (Foto 1)



c-Rel= 0

c-Rel=1

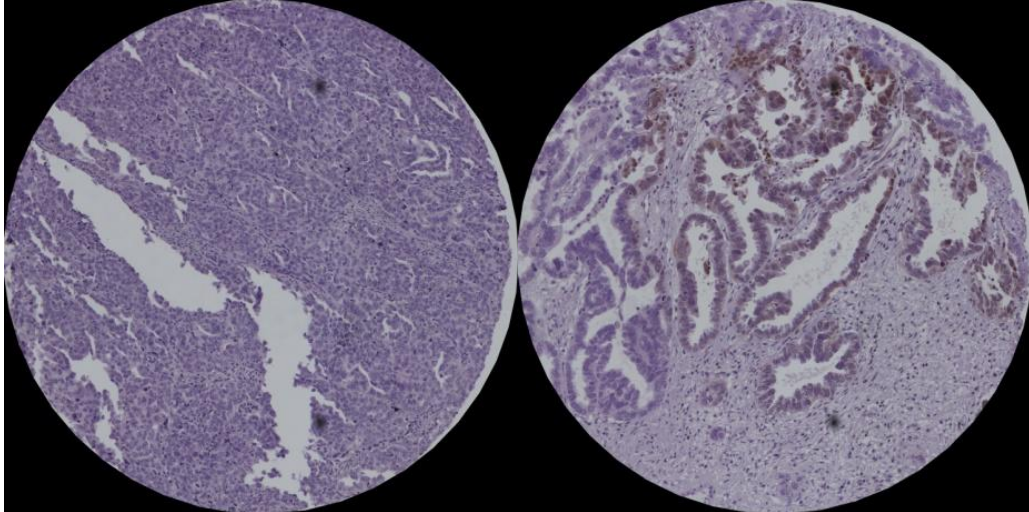


c-Rel=2

c-Rel =3

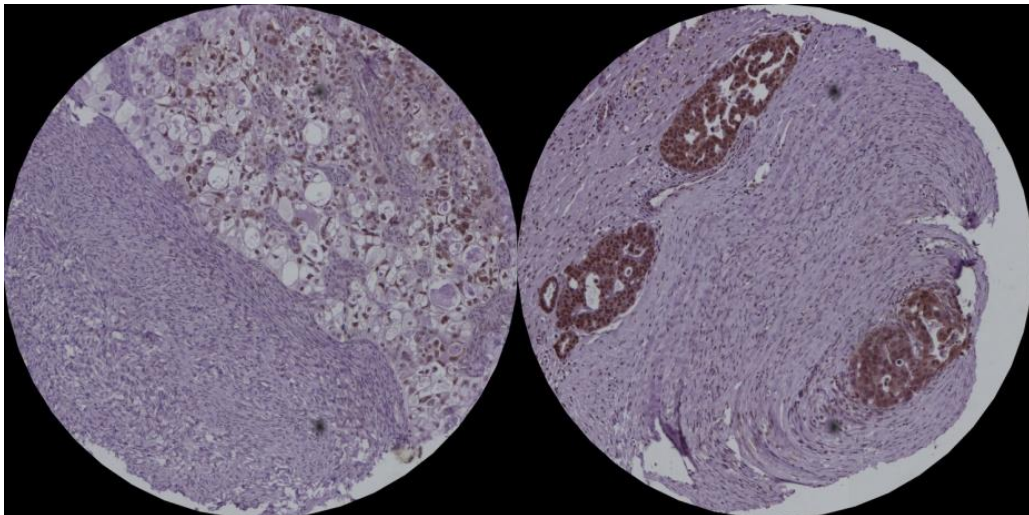
Foto 1

Imágenes microscópicas de la valoración semi-cuantitativa del NF-kB
MPK-1(Foto 2)



MPK-1=0

MPK-1=1

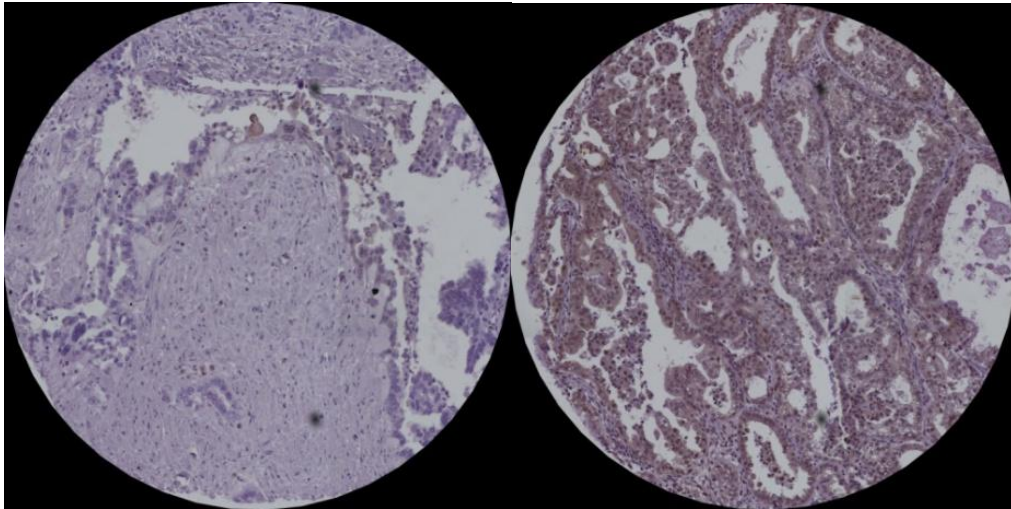


MPK-1=2

MPK-1=3

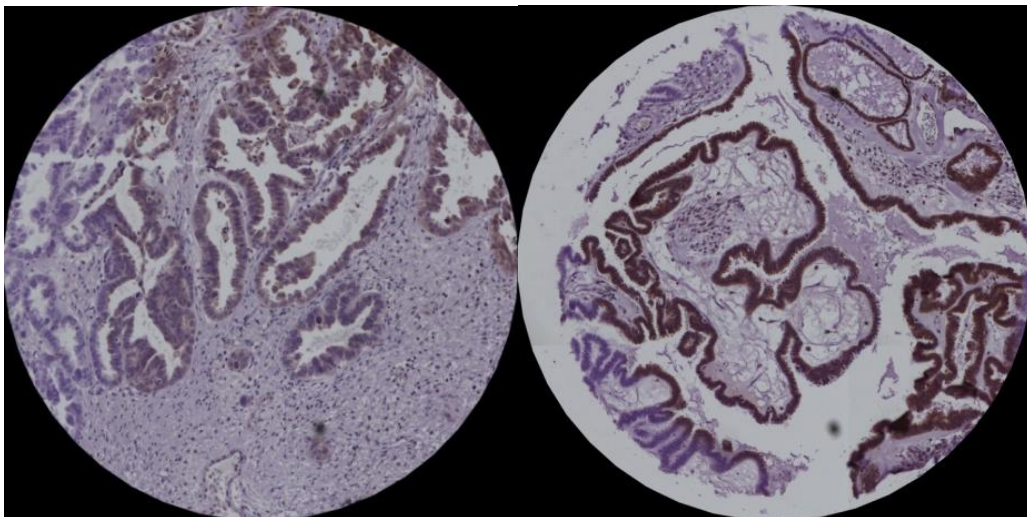
Foto 2

Imágenes microscópicas de la valoración semi-cuantitativa del NF-kB p-50 (Foto 3)



p-50=0

p-50=1

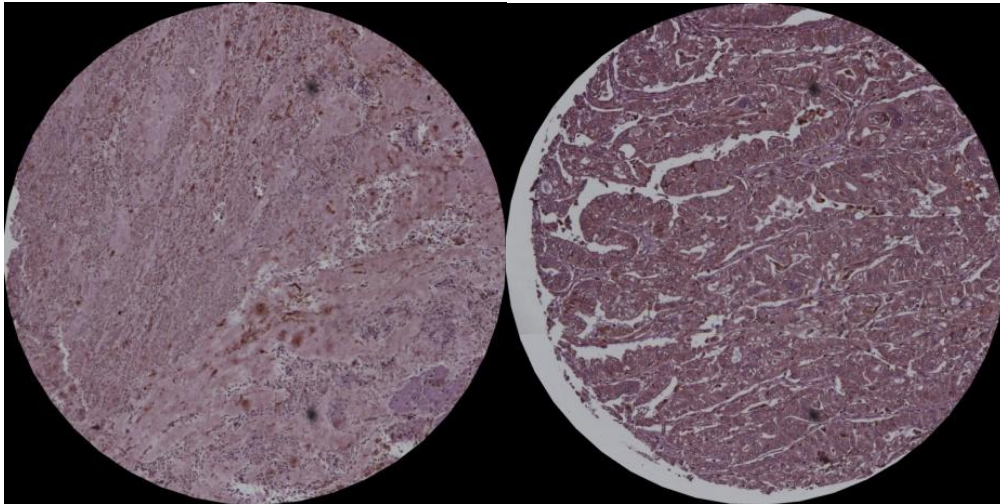


p-50=2

p-50=3

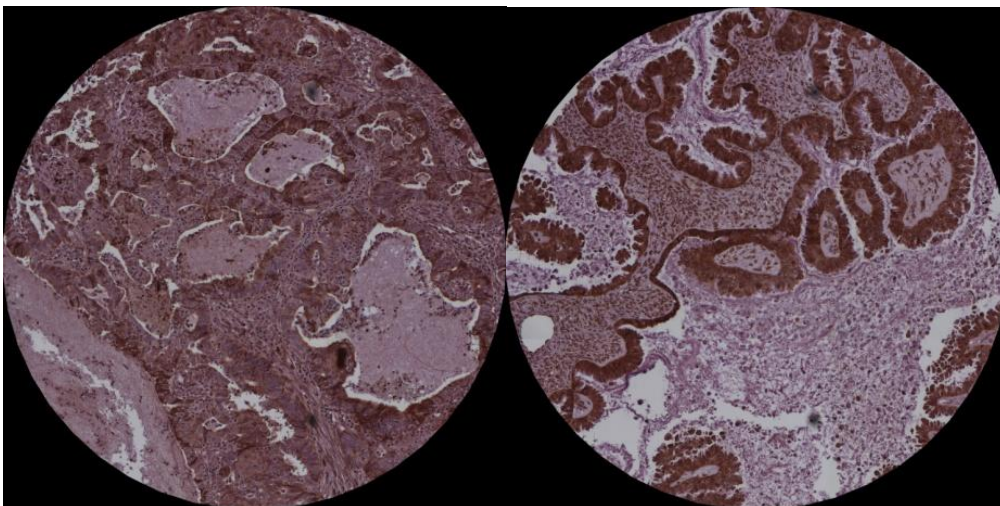
Foto 3

Imágenes microscópicas de la valoración semi-cuantitativa del NF-kB
p-52 (Foto 4)



p-52=0

p-52=1

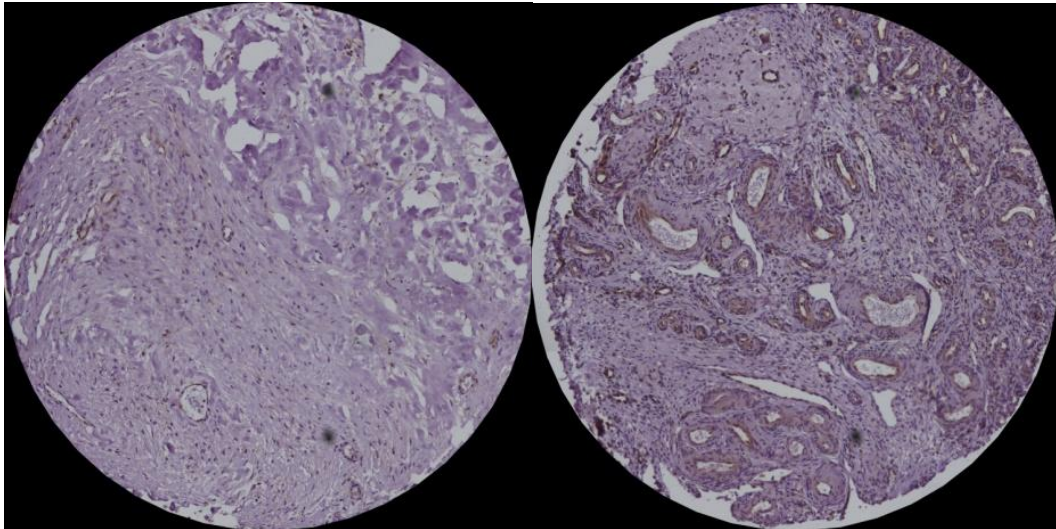


p-52=2

p-52=3

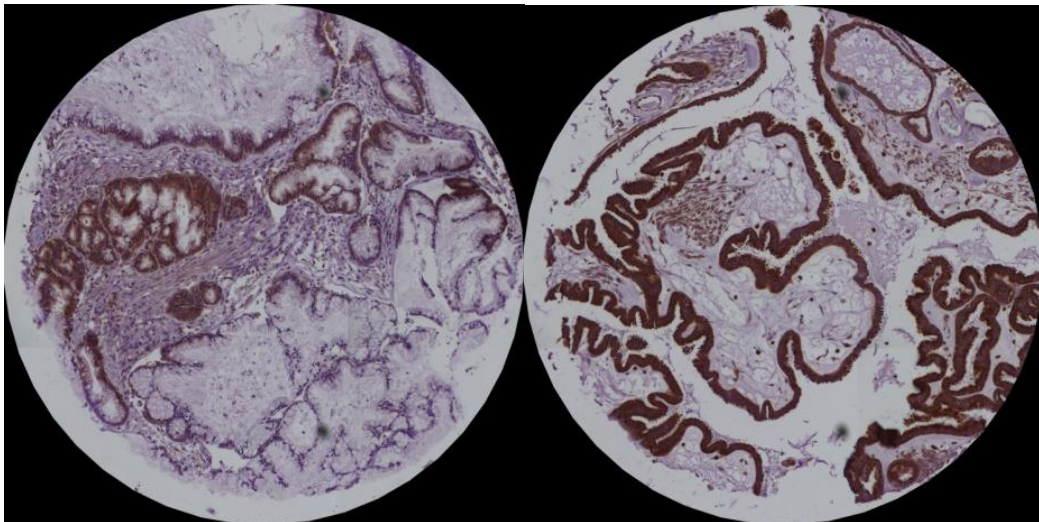
Foto 4

Imágenes microscópicas de la valoración semi-cuantitativa del NF-kB
p-65 (Foto 5)



p-65=0

p-65=1

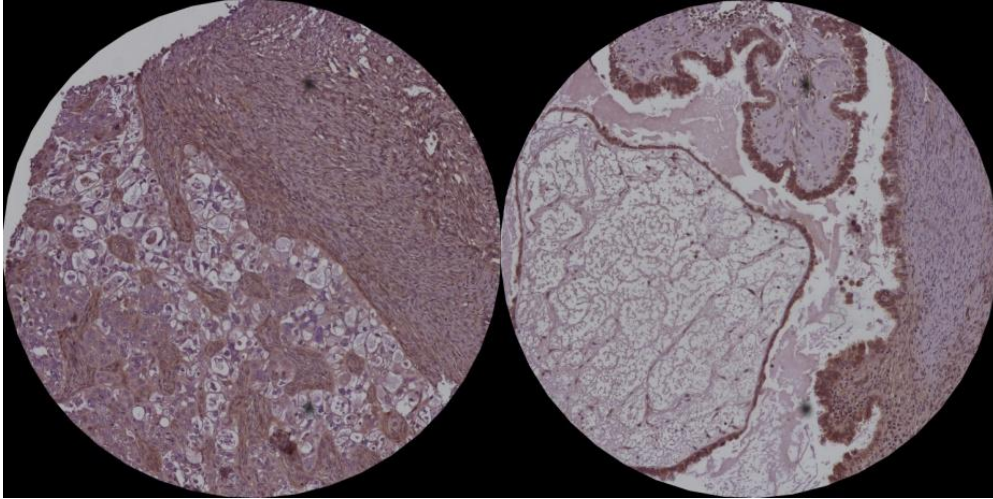


p-65=2

p-65=3

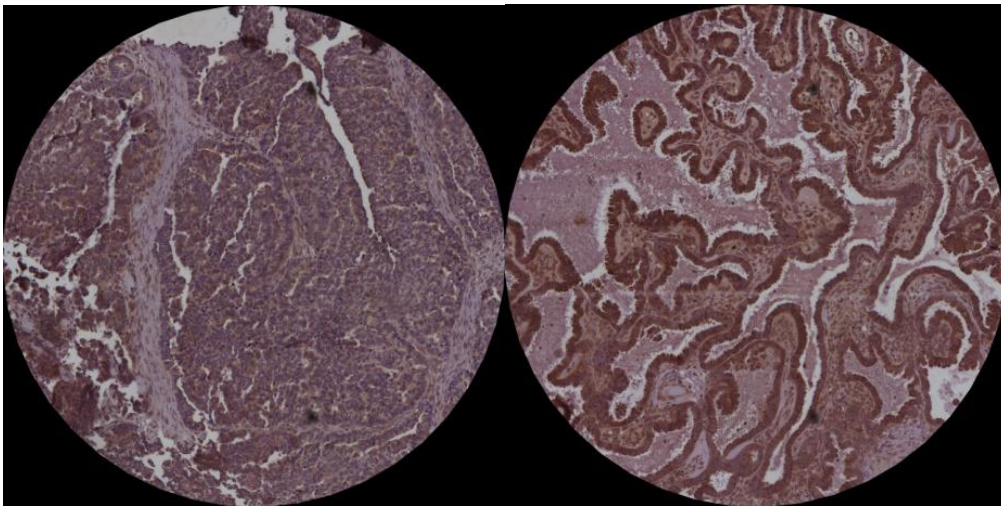
Foto 5

Imágenes microscópicas de la valoración semi-cuantitativa del NF-kB
Rel-b (Foto 6)



Rel-b=0

Rel-b=1



Rel-b=2

Rel-b=3

Foto 6

4.4.2 ANALISIS ESTADÍSTICO

4.4.2.1. Análisis de contingencia (chi-cuadrado) y medias.

El análisis se realizó excluyendo a las pacientes con tumores borderline, analizando 84 pacientes (86,6%). Su mediana de edad fue de 57 años, percentil 25=42 años, percentil 50=57 años, percentil 75=65 años.

Evaluamos la relación de las subunidades del complejo molecular NF-Kb, medidas como variables categóricas (positivo=1-3/negativo=0), con las siguientes variables: edad al diagnóstico (<57 vs ≥57 años), ECOG al diagnóstico (ECOG 0-1=1; ECOG 2-3=2), estadio postquirúrgico (estadio 1-2=1; estadio 3-4=2), porcentaje de reducción del Ca 125 (< 75% vs ≥75%), ascitis al diagnóstico (si/no), tipo histológico (seroso=1; no seroso=2), grado de diferenciación histológico (bien diferenciado=1; moderadamente y mal diferenciado=2), enfermedad residual tras la cirugía (si/no) y sensibilidad o no a platinos (si/no).

- Se obtuvieron los siguientes resultados:

No se encontró relación entre las subunidades del complejo NF-Kb con la reducción del Ca 125, la ascitis, el estadio postquirúrgico, el tipo histológico, con la sensibilidad a platinos ni con el porcentaje de reducción del Ca 125.

No se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre las subunidades MPK-1, p50 y Rel-b y las distintas variables categóricas y numéricas descritas anteriormente.

De los parámetros analizados, **encontramos relación** entre la **subunidad p52** con el estadio, el ECOG, el tipo histológico y la enfermedad residual; entre la **subunidad c-REL** con el tipo histológico y el grado histológico; y entre la **subunidad p65** y la edad.

- Encontramos que era mayor la expresión nuclear de p52 en las pacientes en estadios avanzados (III-IV) que en estadios precoces (I-II), si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,086$).

- Encontramos que las pacientes con ECOG 0-1 tenían un mayor porcentaje de expresión nuclear de p52 positivo que las que tenían un ECOG 2-3, diferencia estadísticamente significativa (62,3% vs 37,7%, $p= 0,011$).

- Con respecto a los tipos histológicos, encontramos una mayor frecuencia de p52 positivo en los tumores serosos con respecto a los no serosos, diferencia estadísticamente significativa (61,2% vs 38,8%, $p= 0,019$).

- Encontramos una mayor frecuencia de expresión nuclear p52 positiva en aquellas pacientes que no tenían enfermedad residual tras la cirugía frente a las que sí quedaron con enfermedad residual, diferencia estadísticamente significativa (42,9% vs 57,1%, $p= 0,042$).

- Observamos una mayor expresión nuclear del c-Rel, en los tumores serosos con respecto a los no serosos, diferencia estadísticamente significativa (57,5 vs 42,3%, $p=0,05$).

- Encontramos relación estadísticamente significativa entre c-REL y el grado histológico, de tal manera que las pacientes con tumores moderadamente y mal diferenciados tenían un mayor porcentaje de c-REL positivo que los bien diferenciados (70,1% vs 29,9%, $p = 0,021$).

- Utilizando la mediana de edad como punto de corte, con la edad como una variable categórica (<57 frente a ≥ 57), nos encontramos que las pacientes más jóvenes tenían una mayor frecuencia de p65 positivo que las mayores de 57 años, diferencia estadísticamente significativa (66,7% vs 33,3%), $p= 0,023$.

A continuación exponemos las tablas con las relaciones entre las subunidades y las variables estadio, ECOG, tipo histológico, grado histológico y enfermedad residual, que resultaron estadísticamente significativas.

Tabla XIX: Expresión de los NF-KB en relación con el estadio

NF-Kb + n=84	Estadio I-II % (n)	Estadio III-IV %(n)	p
c-REL	34,2% (26)	65.8% (50)	0,436
MPK-1	36,1% (22)	63,9% (39)	0,755
P50	36,4% (24)	63,6% (42)	0,740
P52	40% (26)	60% (39)	0,086*
P65	37% (10)	63% (17)	0,824
Rel-b	37,1% (23)	62,9% (39)	0,564

Tabla XX: Expresión de los NF-KB en relación con el ECOG

NF-Kb n=84	ECOG 0-1	ECOG 2-3	p
c-REL	55% (33)	45% (27)	0,815
MPK-1	55,1% (27)	44,9% (22)	0,542
P50	58% (29)	42% (21)	0,403
P52	62,3% (33)	37,7% (20)	0,011*
P65	57,9% (11)	42,1% (8)	0,728
Rel-b	58,3% (28)	41,7% (20)	0,313

Tabla XXI: Expresión de los NF-KB en relación con el tipo histológico

NF-Kb + n=84	Serosos % (n)	No serosos %(n)	p
c-REL	57,5% (45)	42,3% (33)	0,05*
MPK-1	56,5% (35)	43,5% (27)	0,514
P50	59,7% (40)	40,3% (27)	0,080
P52	61,2% (41)	38,8% (26)	0,019*
P65	55,6% (15)	44,4%(12)	0,920
Rel-b	57,8% (37)	42,2% (27)	0,315

Tabla XXII: Expresión de los NF-KB en relación con el grado histológico

NF-Kb n=84	Grado I %(n)	Grado II-III %(n)	p
c-REL	29,9% (23)	70,1% (54)	0,021*
MPK-1	36,7% (22)	63,3% (38)	0,436
P50	30,8% (20)	69,2% (45)	0,478
P52	36,9% (24)	63,1% (41)	0,132
P65	25,9% (7)	74,1% (20)	0,345
Rel-b	37,1% (23)	62,9% (39)	0,157

Tabla XXIII: Expresión de los NF-KB en relación con la enfermedad residual

NF-Kb n=84	Enf residual SI	Enf residual NO	p
c-REL	48,6% (36)	51,4% (38)	0,949
MPK-1	49,2% (29)	50,8% (30)	0,558
P50	46,9% (30)	53,1% (34)	0,531
P52	42,9% (27)	57,1% (36)	0,042*
P65	48% (12)	52% (13)	0,928
Rel-b	49,2% (30)	50,8% (31)	0,890

Tabla XXIV: Expresión de los NF-KB en relación con la edad al diagnóstico

NF-Kb n=84	Edad <57 años	Edad ≥57 años	p
c-REL	51,6% (32)	48,4% (30)	0,366
MPK-1	47,5% (29)	52,5% (32)	0,702
P50	50% (33)	50% (30)	0,654
P52	50,8% (33)	49,2% (32)	0,481
P65	66,7% (18)	33,3% (9)	0,023*
Rel-b	51,6% (32)	48,4% (30)	0,366

4.4.2.2. Análisis de correlación.

Se realizó un análisis de correlación entre los valores cuantitativos de las variables moleculares entre sí (c-Rel, MPK-1, p50, p52, p65 y Rel-b) y entre las variables moleculares y las siguientes variables cuantitativas: edad al diagnóstico, cifras de Ca 125 prequirúrgico y postquirúrgico y tiempo a la primera progresión. Se encontraron las siguientes asociaciones estadísticamente significativas:

- Se encontró una correlación positiva entre la expresión nuclear de **p50** y la expresión nuclear **de p52** (R-cuadrado=0,265; p=0,009). Se observa por lo tanto, que la mayor expresión nuclear de p50 se relaciona con una mayor expresión nuclear de p52 (Figura 8).

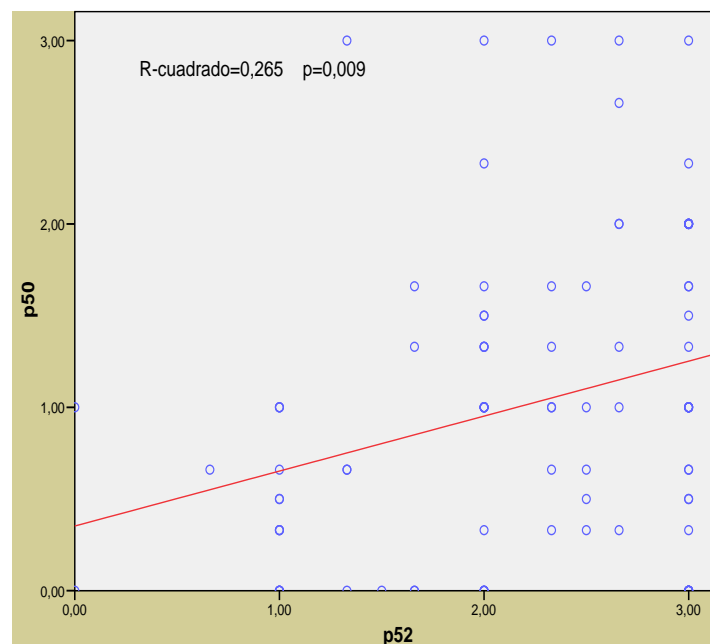


Fig 8

- Se encontró una correlación positiva entre la expresión nuclear de **Rel-b** y la de **p52** (R-cuadrado=0,471; $p<0,001$). Se observa que una mayor expresión nuclear de Rel-b se asocia con una mayor expresión nuclear de p52 (Figura 9).

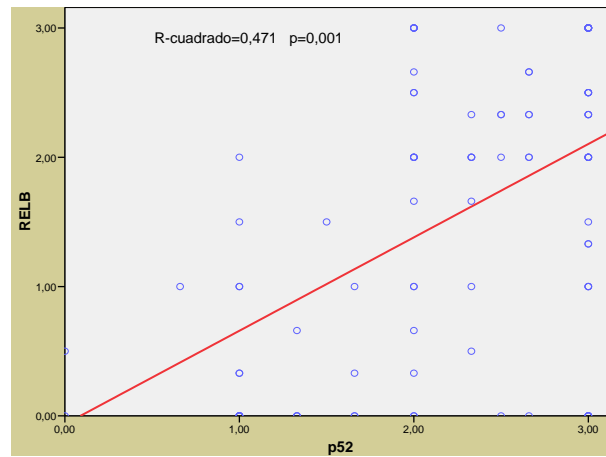


Fig 9

- Se encontró una correlación negativa entre la expresión nuclear de **Rel-b** y la **edad** de las pacientes (R-cuadrado= -0,207; $p=0,044$): a menor edad, mayor es la expresión nuclear de Rel-b (Figura 10).

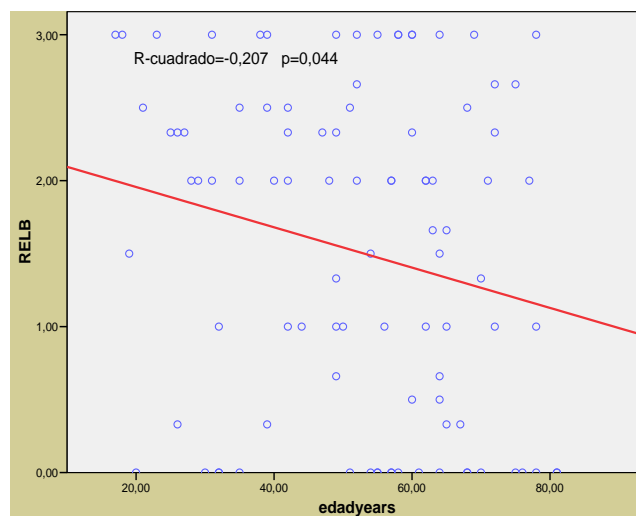


Fig 10

- Se encontró una correlación negativa entre la expresión nuclear de **p52** y la **edad** de las pacientes (R-cuadrado= -0,231; p=0,025): a menor edad, mayor es la expresión nuclear de p52 (Figura 11).

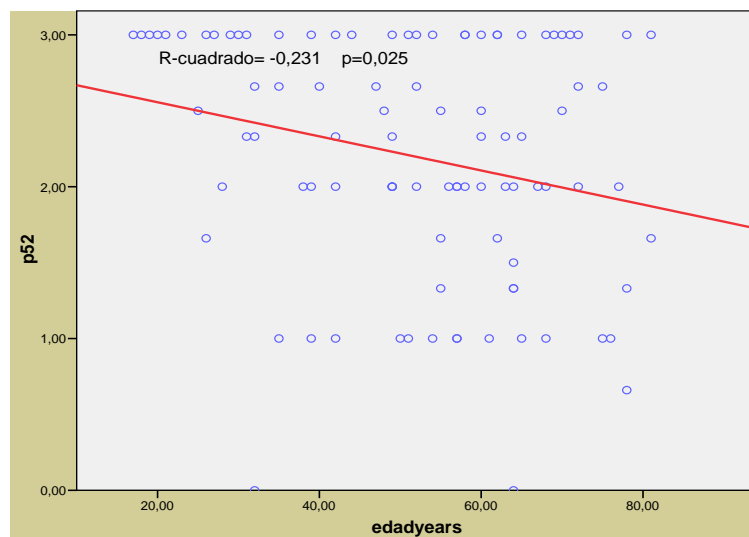


Fig 11

4.4.2.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL Y DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad entre la expresión o no de cada subunidad del NF-Kb.

A continuación se describe la tabla en la que se observa la probabilidad de SG y SLE acumuladas a 5 años según sea positiva o negativa la expresión nuclear de las distintas moléculas del complejo NF-Kb.

SG a 5 años y SLE a 5 años

NF-Kb n=84	SG (%)	p	SLE (%)	p
c-REL +	60%	0,92	36%	0,502
c-REL -	40%		43%	
MPK-1+	42%	0,66	37%	0,76
MPK-1 -	38%		36%	
P50 +	43%	0,98	37%	0,92
P50-	28%		40%	
P52+	38%	0,61	38%	0,97
P52-	58%		24%	
P65 +	41%	0,61	39%	0,66
P65-	40%		19%	
Rel-b +	40%	0,99	40%	0,83
Rel-b -	43%		18%	

4.4.2.4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX.

Análisis multivariado de los factores pronósticos moleculares.

➤ **Análisis de las variables independientes relacionadas con la SLE y SG.**

Cuando realizamos el análisis multivariante para evaluar las variables independientes relacionadas con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, se incluyeron las siguientes variables categóricas binarias: la expresión de cada una de las subunidades del complejo molecular NF-Kb (c-REL, MPK-1, p50, p52, p65, y Rel-b) (presente/ausente), edad $\geq 57=1$; $<57=2$), ECOG al diagnóstico (ECOG 0-1=1; ECOG 2-3=2), estadio postquirúrgico (estadio I-II=1; estadio III-IV=2), grado de diferenciación histológica (bien diferenciado=1; moderadamente y mal diferenciado=2) y enfermedad residual tras la cirugía (si/no).

De esta análisis la única variable con valor pronóstico independiente tanto para la SLE como para la SG fue **el estadio postquirúrgico (SLE: RR=0,025; IC95% 0,001–0,756; $p<0,001$); (SG: RR=0,020; IC95% 0,001–0,532; $p<0,001$).**

El cáncer epitelial de ovario (CEO) supone el 4% de todos los diagnósticos de cáncer. Constituye la segunda neoplasia ginecológica en frecuencia², y la quinta causa de muerte por cáncer en las mujeres¹. Aún en la actualidad presenta una alta tasa de mortalidad, debido principalmente al diagnóstico en estadios avanzados^{3,6}. Aunque en los últimos años se ha mejorado significativamente la supervivencia gracias a la aplicación de tratamientos multidisciplinarios, sigue siendo necesario identificar factores pronósticos que nos ayuden a mejorar el manejo clínico y la evolución de estas pacientes. Otra característica muy importante del cáncer de ovario, es su amplia diversidad en cuanto a su comportamiento biológico, pudiendo variar entre entidades relativamente benignas, como los tumores borderline o de bajo potencial de malignidad hasta algunos de los subtipos histológicos epiteliales, con un comportamiento agresivo y alta mortalidad¹⁹⁷. Este amplio espectro clínico se relaciona con una serie de factores clínico-patológicos y biológicos que condicionan el pronóstico de cada paciente, tales como factores dependientes de la paciente: edad y estado general; factores dependientes del tumor: tipo histológico y grado de diferenciación histológica; factores dependientes de la extensión tumoral: estadio inicial y cantidad de tumor residual tras la cirugía; y factores dependientes de la evolución: respuesta clínica, respuesta histológica y evolución del marcador tumoral Ca 125²⁰⁷.

A pesar de todos estos factores ya definidos, unas de las funciones más importantes de la investigación oncológica sigue siendo la búsqueda de factores pronósticos que nos aporten información sobre la evolución de la enfermedad, lo que se hace difícil para aquellas enfermedades con baja prevalencia, como ocurre en el CEO, cuya información la obtenemos de los ensayos clínicos con escaso tamaño muestral, análisis retrospectivo de series de casos y de la experiencia clínica.

A continuación iremos discutiendo los resultados obtenidos en este estudio en cuanto a esos factores pronósticos ya conocidos, y otros añadidos

como son la quimiosensibilidad a platinos y las características moleculares del CEO, en concreto la expresión del complejo molecular Factor Nuclear Kappa-B de nuestra serie, en un intento de encontrar nuevos factores pronósticos.

5.1. Características clínicas y quirúrgicas de las pacientes con CEO de nuestro centro.

- **Supervivencia global (SG).**

En la literatura la SG a los 5 años de las pacientes afectas de CEO oscila entre un 45-50%^{2,198}, con un intervalo libre de progresión de alrededor del 80% a los 18-24 meses¹⁰³. En nuestro estudio, la mediana de SG fue de 63,8 meses, con una probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años fue de 80%, 51% y 40% respectivamente, similar a lo reflejado en la literatura^{11,245}. Estos datos los podemos comparar con una serie de 79 pacientes diagnosticadas y tratadas en nuestro centro de CEO entre los años 1979-1990 (tesis doctoral de la Dra. Juana Oramas)¹⁹⁹, cuyos resultados mostraban una mediana de SG de 39 meses y una SG de 39% a los 5. Estos incrementos en la SG con los años coinciden con lo descrito en la literatura⁴.

- **Supervivencia libre de enfermedad (SLE).**

Asimismo, con respecto a la SLE, la probabilidad a los 5 años de estar libre de enfermedad se describe alrededor del 38%¹⁰³. En nuestro estudio, la mediana de SLE fue de 16 meses (1,33 años), con una SLE a 1 año del 53%, a 3 años del 40% y a los 5 años del 36%.

- **Edad.**

La edad se ha considerado siempre un factor pronóstico controvertido, pues las distintas series indican que el mejor pronóstico en pacientes jóvenes se debe, más que a la propia edad, al hecho de que es posible llevar a cabo procedimientos terapéuticos más agresivos que en pacientes mayores. Generalmente las pacientes más jóvenes se diagnostican en estadios más

precoces, y se les puede realizar una cirugía citorreductora más agresiva y dejar menos enfermedad residual. Ambos factores se relacionan con un pronóstico más favorable en las pacientes más jóvenes^{98,99,200,201}. Sin embargo, hay una serie de 571 pacientes descrita por Tingulstad et al²⁰² que sí encontró en la edad un factor pronóstico independiente.

En nuestra serie de casos, la mediana de edad de las pacientes fue de 59.9 años, similar a lo descrito por la literatura⁵, encontrándose casi el 60% de las pacientes en el rango de edad entre 50 y 79 años. Al analizar la edad en el análisis de los factores pronósticos, sin incluir los factores moleculares, y estableciendo el punto de corte en 60 años, también encontramos una mejor supervivencia en los grupos más jóvenes, tanto en estadios precoces como avanzados, al igual que en la literatura^{200,201}.

En el análisis multivariante la edad no influyó como factor pronóstico independiente, lo mismo que describió Massi et al²⁰³.

- **Estado general al diagnóstico (ECOG).**

El estado general de las pacientes al diagnóstico ha sido considerado por otros autores como un factor pronóstico independiente^{204,205,212}. El estado general es un factor fundamental a la hora de decidir la maniobra terapéutica más óptima, ya que el mejor estado general se relaciona con una mejor respuesta a la QT, cuyas consecuencias influyen de manera determinante sobre la supervivencia^{100, 206, 207}. En nuestro estudio, el 70% de las pacientes presentaban algún síntoma al diagnóstico (ECOG 1-2), dato ya descrito en la literatura⁷. Al igual que Carey et al²⁰⁸, encontramos tanto una mayor supervivencia global como una mayor supervivencia libre de enfermedad en los grupos con mejor estado general (ECOG 0-1). Estas diferencias se mantenían tanto si analizábamos el ECOG en sus cuatro variables, de 0 a 4 ($p < 0.001$) como si los analizábamos como grupos de mejor ECOG (0-1) frente a un peor ECOG (2-3) (SG: 58 vs 18.56 meses; $p < 0.001$, SLE: 38.52 vs 4.62 meses; $p < 0.001$).

En el análisis multivariante, el estado general al diagnóstico resultó un factor pronóstico independiente para SLE (RR=0,54; IC95% 0,322 – 0,921; p=0,023). Sin embargo, no pudimos identificar en nuestro análisis el estado general al diagnóstico como un factor pronóstico independiente de SG.

- **Estadificación patológico-quirúrgica.**

Se considera que el estadio patológico del CEO es el principal factor pronóstico, variando su supervivencia desde un 90% para el estadio IA hasta un <5% para el estadio IV^{70,101,102,202,209,210,211,212}. Además, la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en estadios avanzados (70-80%)^{7,6}. Con respecto a la SG y la SLE, si bien a la hora de analizar los resultados la mayoría de las series descritas en la literatura se refieren a la estadificación postquirúrgica, nosotros hemos analizado la SG y la SLE atendiendo tanto a la estadificación prequirúrgica como a la postquirúrgica.

Encontramos que el 60% de las pacientes se presentan en estadios avanzados de la enfermedad (III-IV). La probabilidad de SG a los 5 años para el estadio I es del 85%, para el estadio II es del 80%, para el estadio III es del 35-40% y <2% para el estadio IV, datos similares a los descritos en la literatura^{101,102}. Con respecto a la supervivencia global, la probabilidad de supervivencia a 5 años para estadio I-II era del 80%, mientras que para estadios III-IV era del 25-30%, datos similares a los descritos por Oramas¹⁹⁹ en su tesis, quien describe una SG a los 5 años para estadios avanzados (III-IV) del 24%, aunque para estadios precoces (I-II) la describe del 63%. Teniendo en cuenta la SLE, la probabilidad de estar libre de enfermedad a los 5 años fue del 75% para el estadio I, del 65% para el estadio II, del 20% para el estadio III y del 0% para el estadio IV. Al separar entre estadios precoces (I-II) y avanzados (III-IV), la probabilidad de estar libre de enfermedad a los 5 años fue del 75% para los estadios precoces y del 18% para los estadios avanzados.

En general, observamos tanto una mayor SG como SLE en las pacientes con estadios precoces cuando las comparamos con los estadios más avanzados (Log Rank <0.001), tal como se describe en la literatura²⁰³.

En nuestro estudio no pudimos analizar las posibles diferencias entre subgrupos histológicos dentro de un mismo estadio¹⁰⁴, debido al escaso tamaño muestral en algunos de estos subgrupos.

En el análisis multivariante, el estadio patológico se identificó como factor pronóstico independiente, tanto para SG (RR=0,22; IC95% 0,088 – 0,552; $p<0,001$) como para SLE (RR=0,22; IC95% 0,094 – 0,544; $p<0,001$).

- **Ascitis al diagnóstico.**

La presencia de ascitis al diagnóstico coloca a la paciente en estadios avanzados, lo cual implica un peor pronóstico para la misma^{107,212}. En nuestra serie, se confirma una peor SG en las pacientes con ascitis al diagnóstico (22.33 vs 99.47 meses; $p<0.001$), al igual que una peor SLE ($P<0.001$).

Sin embargo, en el análisis multivariante, la presencia de ascitis al diagnóstico no se confirmó como un factor pronóstico independiente, al contrario de lo que describió Makar et al²¹³, con un HR 1.4, $p=0.018$.

- **Evolución del marcador tumoral Ca 125.**

Varios han sido los estudios que han sugerido el valor de este marcador tumoral como factor pronóstico independiente de supervivencia^{111,112}, sobre todo el descenso a niveles nadir tras una óptima cirugía citorreductora^{214, 215}. Nosotros encontramos un mayor descenso de las cifras de Ca 125 (prequirúrgico y postquirúrgico) en los estadios patológicos precoces con respecto a los avanzados, en el grado histológico I frente al II-III, en el ECOG 0-1 al diagnóstico frente al ECOG 2-3, con la ausencia de ascitis al diagnóstico frente a su presencia y en la ausencia de enfermedad residual frente a la presencia de la misma. También encontramos que las pacientes con una menor cantidad de enfermedad residual ($<2\text{cms}$) tenían un mayor descenso en los valores de Ca 125 ($p=0.045$), tal como Seung-Chul et al²¹⁶ describieron.

Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, hay algunos estudios que han conseguido demostrar que el descenso de las cifras de Ca 125 tras cirugía citorreductora en CEO avanzado (III-IV) se comportaba como factor

pronóstico independiente^{216,217}. Seung-Chul et al²¹⁶ encontraron una mayor SLE en aquellos pacientes con estadios III-IV que tenían descenso del Ca 125 $\geq 75\%$. En nuestro estudio, no solo encontramos una mayor SLE en las pacientes con estadios avanzados (III-IV), que tenían una reducción $\geq 75\%$ de los niveles de Ca 125 (19 vs 4,8 meses, $p=0.038$), sino también una mayor SG en las pacientes con una reducción de las cifras de Ca 125 $\geq 75\%$ (36,4 vs 17 meses, $p=0.032$), dato no descrito en el referido artículo de Seung-Chul et al²¹⁶.

En el análisis multivariante, sin embargo, no encontramos datos para considerar la evolución del marcador tumoral Ca 125 como un factor pronóstico independiente.

- **Cirugía citorreductora (óptima).**

En la literatura se han hecho múltiples referencias con respecto a la importancia de una adecuada cirugía de citorreducción^{90,92,93,94,96} y a una mejor supervivencia de las pacientes con esta cirugía. Estos resultados vendrán determinados por la experiencia del equipo quirúrgico^{218, 219, 220, 221}, una menor cantidad de enfermedad residual tras la cirugía^{105,106,107,108,222}, una mayor probabilidad de alcanzar remisión completa con la quimioterapia y un mayor intervalo libre de enfermedad^{109,110}.

En nuestro estudio pudimos comprobar la importancia tanto de la experiencia del equipo quirúrgico como del tipo de cirugía efectuada al analizar el 62% de las pacientes sometidas a cirugía citorreductora óptima.

Con respecto al equipo quirúrgico, la cirugía fue llevada a cabo por los ginecólogos especializados en realizar citorreducción primaria en el 80% de los casos, obteniendo éstos una mayor SG y una mayor SLE que la obtenida en las pacientes que fueron tratadas en otras áreas quirúrgicas (SG: 59.8 vs 14.53 meses, log Rank < 0.001 ; SLE: 37.77 vs 6.07 meses, Log Rank < 0.001), datos estadísticamente significativos como ya se referencia en la literatura²²⁰, si bien en el caso de nuestra serie, en los equipos quirúrgicos no ginecológicos, las pacientes presentaban datos de peor pronóstico que las que fueron valoradas

por ginecólogos (estadios más avanzados, peor estado general), por lo que estos datos no pueden extrapolarse a los referidos en la literatura.

En el análisis univariado de supervivencia también se encontraron diferencias entre las pacientes que se operaron con criterios de cirugía óptima y aquellas en las que no se cumplían dichos criterios⁹³. Las pacientes sometidas a cirugía citorreductora óptima tenían una mayor SG y una mayor SLE que las que no se operaban según dichos criterios (SG: 68.7 vs 31.03 meses, $p < 0.015$; SLE: 38.85 vs 8.36 meses, Log Rank < 0.004).

Cuando se procedió a realizar el análisis multivariante, no encontramos datos para considerar ni el equipo quirúrgico ni el tipo de cirugía como factores pronósticos independientes en el CEO.

- **Volumen de enfermedad residual tras la cirugía citorreductora.**

En las pacientes con enfermedad avanzada, el volumen de enfermedad residual tras la cirugía es el factor pronóstico más importante^{105,106,107,108,203}. Numerosos estudios retrospectivos avalan el hecho de que las pacientes con tumor residual de $< 1-2$ cms, tienen mayor posibilidad de alcanzar una remisión completa posterior con quimioterapia basada en platinos y con ello una mayor supervivencia, que aquellas pacientes con mayor enfermedad residual^{109, 110, 223, 224, 225}. En nuestro estudio, 69 pacientes presentaban enfermedad residual tras la cirugía, lo que comprendía el 43,9% de las pacientes intervenidas; de ellas, el 64% presentaba enfermedad residual >2 cms. En el análisis univariado de supervivencia encontramos que tanto la SG como la SLE eran mayores en aquellas pacientes sin enfermedad residual tras la cirugía. Estos datos se confirman en numerosos trabajos^{226,227,228,229,230,231,232,233}, sin que se demuestre un aumento de la morbimortalidad de las pacientes por la mayor agresividad quirúrgica²²⁹. Cuando consideramos la cantidad de enfermedad residual en mayor o menor de 2 cms, observamos que aquellas pacientes con <2 cms de enfermedad residual tenían una mayor SG y una mayor SLE que las que tenían >2 cms de enfermedad residual (SG: 58.10 vs 21.23 meses, $p < 0.004$; SLE: 21.2 vs 5.73 meses, $p < 0.002$). Comparando nuestros resultados con los de

Oramas¹⁹⁹ en su tesis, observamos que en nuestra serie, la SG a los 5 años en las pacientes con enfermedad residual de < 2 cms era del 40% y, en las de < 2 cms dicha SG era del 17%, similar a lo descrito por ella en 1996, con una SG del 45% en las que tenían enfermedad residual de < 2cms frente al 17% en las que tenían > 2cms. Datos similares han sido descritos en la literatura, donde se encontraron incrementos en la SG de un 50% en aquellas pacientes en las que la citorreducción primaria era superior al 75%²²⁴.

A pesar de que en algunos estudios se han encontrado datos a favor para considerar la cantidad de enfermedad residual como un factor pronóstico independiente^{202,209,213,234,235}, no encontramos lo mismo en nuestro análisis multivariante.

- **Enfermedad platino sensible y platino-resistente.**

La respuesta clínica a la quimioterapia es un factor pronóstico importante en cuanto a la supervivencia de las pacientes, pues es evidente que las pacientes que más responden vivirán más que las que no responden. No obstante, debemos considerar que esta respuesta clínica a la quimioterapia no puede considerarse como un factor independiente por sí solo, sino asociado a otros factores más importantes, como son el estado general de la paciente o el tumor residual tras la cirugía, todo íntimamente relacionado entre sí, para unirse y dar como resultado un mejor pronóstico para la paciente.

Al valorar las pacientes del estudio, observamos cómo la supervivencia global era mayor en las pacientes que presentaban algún tipo de respuesta tras la quimioterapia frente a las que progresaron (52,63 vs 4,17 meses, Log Rank < 0.001). De la misma manera, las pacientes que presentaban alguna respuesta al tratamiento, tenían una mayor SLE que las que progresaron (21,18 vs 0,59 meses, Log Rank $p < 0.001$). Sin embargo, esa supervivencia era independiente del tipo de quimioterapia recibida.

La quimiosensibilidad como factor pronóstico la debemos considerar para valorar probabilidad de respuesta y pronóstico tras una primera recidiva. Pocos son los artículos que han podido demostrar de forma específica una mayor

supervivencia en relación con la sensibilidad o no a platinos (clasificadas según el tiempo de la primera recidiva tras una primera línea de QT)^{236,237,238} y considerar la sensibilidad a platinos como un factor pronóstico independiente. Menczer et al²³⁸, describieron en una serie de 58 pacientes con cáncer de ovario estadio III, cómo existía una mayor frecuencia de pacientes sensibles a platinos en el grupo de largas supervivientes (>5 años) en comparación con el grupo de cortas supervivientes (<3 años) (95% vs 27,8%; p<0,001). En nuestra serie, el 50,6% de las pacientes eran platino-sensibles, de las que el 58,1% (90 pacientes) vivió <3 años (cortas supervivientes) y el 36,8% (57 pacientes) vivió ≥3 años (largas supervivientes). De ellas, encontramos un mayor porcentaje de pacientes sensibles a platinos en el grupo de largas supervivientes en comparación con el grupo de cortas supervivientes (90,9% vs 9,1%; p<0,001).

En el análisis multivariante, no encontramos datos suficientes para considerar la sensibilidad a platinos como un factor pronóstico independiente.

5.2. Variables anatómo-patológicas que influyen en el pronóstico de las pacientes con CEO.

- **Histología.**

Como indican distintas series^{239,240} el tipo histológico más frecuente en nuestro trabajo fueron los tumores serosos (45,70%), seguidos de los mucinosos y seromucinosos (10,3 y 12%, respectivamente). El 32% restante lo sumaban los tumores de células claras, los endometrioides, los indiferenciados y los borderline. Con respecto a la supervivencia, clásicamente se ha considerado a los tumores serosos, endometrioides e indiferenciados como tumores quimiosensibles²⁴¹ y de mejor pronóstico, al compararlos con los mucinosos²⁴² y los tumores de células claras, siendo estos últimos más agresivos y de recidiva más temprana^{243,244}. Sin embargo, en nuestro estudio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos histológicos y la SLE o la SG, probablemente debido al escaso tamaño muestral.

En el análisis multivariante, el tipo histológico no se confirmó como un factor pronóstico independiente, al contrario que ha sido descrito por Makar et al²¹³, donde los pacientes con tumores mucinosos y de células claras tenían una peor supervivencia con respecto a los serosos, los mixtos y los no clasificados.

- **Grado de diferenciación histológica.**

El grado de diferenciación histológica, teniendo en cuenta los grados de diferenciación en base a la estructura histológica, el grado de anaplasia celular y el índice de mitosis¹¹⁵, es considerado por muchos autores como un factor de riesgo independiente para la supervivencia en el CEO^{115, 118, 120, 209, 211, 212, 225, 245,246}, incluso en estadios precoces entre sí (estadios Ia y Ib frente a estadios Ic y II)²⁴⁷. En muchos aspectos, la implicación pronóstica del grado histológico está directamente relacionada con el estadio tumoral y la cantidad de enfermedad residual, factores claramente implicados en el pronóstico de estas pacientes. Sorbe et al²⁴⁸ describen que los tumores poco diferenciados son más agresivos, con tendencia a la recidiva precoz y a una menor supervivencia, aunque los estudios de reproducibilidad del grado histológico de los tumores ováricos han demostrado una gran variabilidad intra e interobservadores²⁴⁹.

En nuestro estudio, la probabilidad de supervivencia a 5 años para los tumores grado I, II y III era de 78%, 40% y 20% respectivamente, datos similares a los descritos por Quan-Qing et al²⁴⁵ y a los descritos por Oramas en su tesis¹⁹⁹ (SG a 5 años del 64% para los grado I, del 36% para los grado II y del 12% para los grado III). La SG de los tumores con grado I era mayor que la de los de grado II-III (log Rank <0.001), datos similares a los descritos en la literatura^{203,213}.

Cuando analizamos la SLE, la probabilidad de estar libre de enfermedad a los 5 años era de un 68% para los grado I, del 20% para los grado II y del 10% para los grado III. Cuando analizamos por grupos de diferenciación histológica, la SLE fue mayor en los grado I cuando se comparaban con la de los de grado

II-III (Log Rank <0.001). No disponemos de datos en la literatura con respecto a la relación entre SLE y grado histológico para comparar.

En el análisis multivariante, no encontramos evidencias para considerar el grado de diferenciación histológico como un factor pronóstico independiente para SG ni para SLE.

5.3. El complejo Factor Nuclear - Kappa B. Su relación con las variables clínicas y anatomopatológicas del CEO. Análisis de supervivencia.

El Factor Nuclear Kappa b (NF-kB) es una familia de factores de transcripción compuesta por cinco subunidades proteicas. Estos son NF-KappaB1 (p50), NF-KappaB2 (p52), RelA (p65), RelB, MPK-1 y c-Rel. El complejo molecular NF-Kb está implicado en múltiples procesos fisiológicos y patológicos, incluidos la proliferación y diferenciación celular, la respuesta inmune e inflamatoria, la supervivencia y la muerte celular (apoptosis), así como los fenómenos de la tumorigénesis.

Múltiples referencias muestran evidencias de que el complejo NF-Kb tiene un papel muy importante en el desarrollo del cáncer, tanto en el de las neoplasias sólidas, como los melanomas^{250, 251}, cáncer de próstata^{252, 253}, de páncreas^{254, 255}, de ovario^{256, 257}, de mama^{258, 259}, de colon^{260,261}, de pulmón, hepatocarcinoma²⁶² y carcinoma de tiroides^{263, 264}, y como en el de las neoplasias hematológicas^{265, 266, 267}.

A continuación vamos a describir nuestros resultados sobre el análisis de la expresión nuclear de estos factores moleculares en el cáncer de ovario, excluyendo los tumores borderline, y a relacionarlos con lo descrito en la literatura hasta el momento actual.

➤ c- REL.

En nuestro estudio, encontramos como el porcentaje de la expresión nuclear de c-REL en los CEO era de un 92,9%, dato que no podemos comparar con ninguna serie de la literatura, pues no está descrita su expresión

en relación con el cáncer de ovario. Tampoco encontramos referencias en la literatura sobre la expresión de c-REL en otros tumores sólidos. Si que encontramos múltiples referencias con respecto a la expresión nuclear de c-REL en neoplasias linfoproliferativas de células B, entre ellos los linfomas difusos de células grandes B (LDCGB)^{266, 268, 269, 270}. Así, Rodig et al²⁶⁸ describen, dentro de los LDCGB un subtipo específico, recientemente catalogado como una entidad aparte de los LDCGB, el Linfoma primario mediastínico de células grandes B (LPMCGB), el cual se caracteriza por una mayor sobreexpresión nuclear de c-Rel que los LDCGB (65% vs 18%). También Curry et al²⁶⁷ describieron una serie de 68 pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) en el que el 65% de los pacientes presentaban expresión nuclear positiva de c-REL. Carrasco et al²⁷¹ describen la amplificación de c-REL frecuentemente en la enfermedad de Hodgkin, en el LDCGB y en algunos linfomas mediastínicos y foliculares. Además, hay varias evidencias que sugieren que c-REL tiene una acción directa y completa en la actividad oncogénica de las células linfoides B, demostrándose por hibridación in situ, tanto en células embrionarias de ratón como en células humanas, que el RNA de c-REL se expresa principalmente en el desarrollo del tejido hematopoyético^{271, 272, 273}. La proteína c-REL se expresará en todos los estados del desarrollo de la célula B, pero su expresión nuclear está sobre todo presente en las formas maduras de células B²⁷². Esta preferencia en la expresión nuclear de c-REL por las células B maduras se debe al incremento de la actividad del complejo IKKalfa, cuya actividad inhibitoria tendrá un papel muy importante en la carcinogénesis²⁷³.

Con respecto a las posibles relaciones de c-Rel con otras variables clínico-patológicas, encontramos que existía una relación estadísticamente significativa entre la presencia de expresión nuclear de c-Rel y el grado histológico, de tal manera que las pacientes con tumores moderadamente y mal diferenciados tenían un mayor porcentaje de expresión nuclear que las que tenían tumores bien diferenciados (70,1% vs 29,9%; p=0,021). Esto podría significar que la mayor expresión de c-REL se relacionaría, no solo con una

mayor diferenciación celular, sino con una mayor agresividad tumoral y un peor pronóstico, propio de los tumores más indiferenciados, al igual que sucede con lo descrito en la literatura con respecto a los linfomas mediastínicos²⁷⁰. Así, Van Besien et al²⁷⁰, describieron cómo los linfomas mediastínicos primarios de células B, son un tipo de linfoma a parte de los LDCGB, relacionados con una mayor expresión de c-Rel, de mayor agresividad y con peor pronóstico que los LDCGB.

Con respecto a los tipos histológicos, también encontramos una mayor expresión nuclear de c-Rel en los tumores serosos con respecto a los no serosos (incluidos los de tipo mucinoso, de células claras e indiferenciados), aunque no hemos encontrado referencias en la literatura al respecto para comparar estos resultados.

➤ **MPK-1.**

En nuestro estudio, encontramos cómo el porcentaje de la expresión nuclear de MPK-1 (mitogen-activated protein kinase phosphatase-1) en los CEO era de un 73,8%, dato ligeramente superior al presentado por Denkert et al²⁷⁴, quienes en una serie de 90 pacientes diagnosticadas de CEO, describieron una frecuencia de expresión nuclear de MPK-1 positiva del 57,6%. Sin embargo, la expresión nuclear de MPK-1 no solo se ha descrito en cáncer de ovario. En la literatura encontramos referencias con respecto al mismo en otras neoplasias sólidas: en cáncer de mama²⁷⁵, en hepatocarcinoma²⁷⁶ y en cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP)²⁷⁷. Rojo y colaboradores²⁷⁵, describieron un 50% de frecuencia de expresión nuclear de MPK-1 en su estudio de 50 pacientes diagnosticadas de carcinoma infiltrante de mama. Tsujita et al²⁷⁶ describieron en una serie de 77 pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma cómo existía un 15% de expresión nuclear de MPK-1. Por otro lado, Vicent y colaboradores²⁷⁷, en una serie de 108 pacientes diagnosticados de CPCNP, describieron una frecuencia de expresión nuclear del MPK-1 del 72,2%: un 93% para los adenocarcinomas y un 74% para los epidermoides.

Al intentar relacionar la expresión de MPK-1 con alguna de las variables clínico-patológicas de nuestra serie, no pudimos encontrar ninguna relación, al igual que tampoco encontraron ninguna Denkert et al²⁷⁴, en su serie de cáncer de ovario. Solo Tsujita et al, en su serie de hepatocarcinomas, encontraron relación entre la baja expresión nuclear de MPK-1 y los niveles de alfa-fetoproteína y el tamaño tumoral ($p < 0,05$).

Con respecto a los datos de supervivencia, no encontramos que la presencia o ausencia de expresión nuclear de MPK-1 influyese algo en la supervivencia global, al igual que tampoco Denkert et al²⁷⁴ encontraron relación en su serie de cáncer de ovario. Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, Denkert et al encontraron que las pacientes que no expresaban MPK-1 a nivel nuclear tenían una mayor mediana de supervivencia que las que sí expresaban MPK-1 (40,6 vs 18,3 meses; $p=0,019$), mientras que en nuestra serie, la mediana de supervivencia libre de enfermedad de las pacientes que no expresaban MPK-1 fue de 16 meses y la de las que sí lo expresaban fue de 21,3 meses, $p=0,92$. Estos hallazgos no nos permiten confirmar lo encontrado por Denkert con respecto a que MPK1 se pueda considerar un factor pronóstico independiente. También Rojo y colaboradores²⁷⁵ encontraron en su serie de cáncer de mama cómo la sobreexpresión de MPK-1 se relacionaba con un incremento en el riesgo de recidiva y un empeoramiento de la supervivencia libre de progresión ($p < 0,001$), objetivando, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, cómo la sobreexpresión de MPK-1 es un factor pronóstico independiente en cáncer de mama. Sin embargo, en nuestra serie, no hubo diferencias en la supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes que expresaban o no el MPK-1 (37% VS 40%; $P=0,92$). Nuestros hallazgos con respecto a la relación de MPK-1 con la supervivencia libre de enfermedad van más acordes con lo encontrado por Tsujita²⁷⁶ en su serie de hepatocarcinomas. Este autor, no solo encontró que vivían más tiempo libre de enfermedad las pacientes que expresaban MPK-1 que las que no lo expresaban (31% vs 0%; $p < 0,001$), sino que además tenían una mayor supervivencia global a 5 años las que expresaban dicho MPK-1 frente a las que

no (65,5% vs 18,2%; $p < 0,001$). Estos datos permitieron afirmar al autor que MPK-1 puede considerarse como un factor pronóstico independiente en hepatocarcinomas. Lo mismo encontraron Vicent et al²⁷⁷ en su serie de 108 CPCNP, con una mediana de supervivencia en los pacientes que expresaban MPK-1 no alcanzada al final del estudio, y de 30 meses para los que no expresaban MPK1 ($p=0,009$).

Sin embargo, en nuestro estudio, MPK-1 no mostró valor pronóstico alguno.

➤ p50.

En nuestra serie, encontramos que la expresión nuclear de p50 en el CEO es de un 79,8%, dato que no podemos comparar con ninguna referencia literaria, pues no está descrita su frecuencia en el cáncer de ovario. Sin embargo, sí encontramos referencias en la literatura con respecto a la expresión nuclear de p50 en algunas neoplasias sólidas: en cáncer de próstata²⁸⁰, de mama²⁸³, de pulmón²⁷⁸, en cáncer gástrico²⁷⁹ y en hepatocarcinomas²⁶². Con respecto al cáncer de próstata, Seo et al²⁸⁰, en su serie de 107 adenocarcinomas de próstata, encontraron un 28% de expresión nuclear de p50. O'Neil et al²⁶², en su serie de 30 pacientes con hepatocarcinoma, encontraron un 40% de expresión nuclear de p50. Mientras, Levidou et al²⁷⁹, en una serie de 93 pacientes afectados de cáncer gástrico, encontraron un 91% de expresión nuclear de p50.

Al intentar relacionar la expresión nuclear de p50 con alguna de las variables clínico-patológicas de nuestra serie, no pudimos establecer ninguna, de la misma forma que tampoco Seo et al²⁸⁰ consiguieron establecer relación entre la expresión de p50 y algunas variables del cáncer de próstata: tamaño tumoral, grado de diferenciación de Gleason, estadio clínico o edad de presentación. Sin embargo Zhang et al²⁸⁹, al analizar una serie de 116 casos de cáncer de pulmón no microcítico en estadios precoces (I y II), sí encontraron relación estadísticamente significativa entre la expresión nuclear de p50 y el tamaño tumoral, la afectación nodal, la edad y el estado de fumador. Por otro

lado, Leviduo et al²⁷⁹ también encontraron asociación estadísticamente significativa entre la expresión nuclear de p50 y algunas variables clínico-patológicas del cáncer gástrico: el estadio ($p=0,038$), la profundidad de la invasión tisular ($p=0,038$) y la clasificación histológica según Lauren ($p=0,004$).

Con respecto al pronóstico, tanto las series de cáncer de pulmón como las de cáncer gástrico encuentran relación pronóstica con la expresión de p50. Zhang et al²⁸⁹ describen, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, cómo la expresión de p50 se asocia con un peor pronóstico en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. De la misma forma, Levidou et al refieren cómo, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, la expresión nuclear de p50 se relaciona con una peor supervivencia. En nuestra serie, no pudimos demostrar que la expresión de p50 influya en el pronóstico del cáncer de ovario.

➤ p52.

En nuestra serie, encontramos que la expresión nuclear de p52 en el CEO es de un 79,8%, dato que no podemos comparar con ninguna referencia en la literatura, pues no está descrita su frecuencia en el cáncer de ovario. Sin embargo, sí encontramos referencias con respecto a su expresión en otros tumores sólidos: próstata^{280, 281}, hepatocarcinoma²⁶², páncreas²⁸², mama²⁸³, y en algunos síndromes linfoproliferativos^{284, 285}. Seo et al²⁸⁰, en una serie de 107 adenocarcinomas de próstata, encontraron expresión nuclear de p52 en un 18,7% de los pacientes; Liu et al²⁸⁴, al analizar 23 pacientes con linfomas de células T no tratados, encontraron expresión nuclear de p52 en el 65,2% de los pacientes; O'Neil et al²⁶² analizaron muestras de 30 pacientes con hepatocarcinomas, encontrando expresión nuclear de p52 en el 48% de los pacientes; la expresión nuclear de p52 en cáncer de mama y en la leucemia linfática crónica hasta ahora solo ha sido descrita en líneas celulares in vitro^{283,285}.

Con respecto a las posibles relaciones de p52 con las variables clínico-patológicas de nuestra serie encontramos: que las pacientes con CEO y un

mejor estado general (ECOG 0-1), tenían una mayor frecuencia de expresión nuclear de p52 que las pacientes con peor ECOG (ECOG 2-3) (62,3% vs 37,7%; $p=0,011$); que el tipo histológico seroso tenía una mayor frecuencia de expresión nuclear de p52 que los tipos no serosos (61,2% vs 38,8%; $p=0,019$); y que las pacientes sin enfermedad residual tras la cirugía tenían una mayor expresión nuclear de p52 que las que sí tenían enfermedad residual (42,9% vs 57,1%; $p=0,042$). Todos estos hallazgos nos hacen pensar que la mayor expresión nuclear de p52 se relacionaría con un mejor pronóstico en el CEO, junto con otros parámetros asociados a buen pronóstico. Sin embargo, estos hallazgos son contrarios a lo que hasta ahora ha descrito la literatura en relación con el cáncer de próstata o los linfomas de células T con respecto a la relación con variables clínico-patológicas o con el pronóstico.

Con respecto a las variables clínicas y patológicas: según Seo et al²⁸⁰, la activación de la vía de los NF-Kb a través de las IKKepsilon, y con ello la sobreexpresión de p52, junto con la sobreexpresión de p50 y p65, puede tener un papel en la carcinogénesis del cáncer de próstata, si bien no pudieron establecer ninguna relación con las características patológicas del mismo: ni con el tamaño, ni con el grado de diferenciación de Gleason, ni con el estadio, ni con la edad de presentación. Con respecto al pronóstico: Nadaminty et al²⁸¹ demostraron que la sobreexpresión de p52 en el cáncer de próstata protege a las células andrógeno sensibles de la apoptosis o muerte celular que provocaría la terapia de deprivación androgénica, lo cual implicaría un fenómeno de hormonorresistencia, empeorando el pronóstico de estos pacientes; Liu et al²⁸⁴ encontraron que la sobreexpresión nuclear de p52 se relacionaba, en el caso de pacientes con linfomas T, con un menor porcentaje de respuestas, mayor quimiorresistencia y por lo tanto, peor supervivencia. Ambos hallazgos son contradictorios con los que parece mostrar nuestra serie con respecto a p52 y el pronóstico en el cáncer de ovario.

➤ p65.

En nuestro estudio encontramos que el porcentaje de la expresión nuclear de p65 en los CEO era de un 32,1%. Datos contrarios a la serie descrita por Guo et al²⁸⁶, quienes en una serie de 118 muestras de cáncer de ovario, encontraron un 75% de expresión nuclear positiva para p65.

Al igual que en el cáncer de ovario, la expresión nuclear de p65 ha sido descrita en otros tumores sólidos tales como cáncer de mama^{283,287}, de pulmón^{288,289} y de próstata²⁸⁰. Seo et al²⁸⁰ observaron una sobreexpresión nuclear de p65 en el 37,4% en líneas celulares de una serie de 107 casos de adenocarcinoma de próstata, aunque tampoco en este caso pudieron encontrar relación entre la expresión de p65 y las características clínico-patológicas del mismo: grado de diferenciación de Gleason, estadio, tamaño tumoral o edad al diagnóstico. Tang et al²⁸⁸ analizaron 394 pacientes con cáncer de pulmón (370 casos de cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) y 24 casos de cáncer microcítico (CPCP)), dividiendo la expresión nuclear de p65 en baja (<50% de tinción nuclear) y alta (>50% de tinción nuclear). Encontraron una mayor frecuencia de expresión nuclear de p65 en los CPCP (100% con alta expresión de p65) que en los CPCNP ($p < 0,001$). Dentro de los CPCNP, describieron cómo una alta expresión de p65 se encontraba en el 63,2% de los adenocarcinomas y sólo en el 36,2% de los carcinomas escamosos ($p < 0,001$). Con respecto al estudio de la expresión nuclear de p65 en cáncer de mama^{283,287}, se trata de estudios in vitro con líneas celulares de cáncer de mama, por lo que no podemos comparar porcentajes de dicha sobreexpresión.

Con respecto a la posible relación de la sobreexpresión de p65 y alguna de las variables clínico-patológicas de nuestra serie, sólo encontramos relación entre una mayor expresión nuclear de p65 y la edad más joven de las pacientes (<57 años). No encontramos relación con ninguna de las otras variables de nuestra serie: entre ellas, ni con los tipos histológicos; ni con el grado histológicos; ni el estadio patológico; ni relación con el pronóstico de las pacientes. Guo et al²⁸⁶ no encontraron relación entre la expresión nuclear de p65 y la edad, el estatus de la menopausia al diagnóstico, el tipo histológico, la

presencia de ascitis o la afectación ganglionar. Por el contrario, estos mismos autores sí encontraron relación entre la sobreexpresión nuclear de p65 y algunas variables clínico-patológicas, así como relación con el pronóstico de las pacientes con CEO. Describieron que existía una mayor sobreexpresión de p65 en las pacientes con cáncer de ovario en estadios clínicos avanzados ($p < 0,01$) y en aquellos tumores pobremente diferenciados ($p < 0,01$), con lo cual demostraban la implicación de p65 en la carcinogénesis del CEO. Al contrario que ellos, en nuestra serie no encontramos relación entre ninguna subunidad del complejo NF-kB y el estadio patológico, si bien encontramos una mayor expresión de p65 en estadios clínicos avanzados, sin alcanzar significación estadística (63% vs 37%; $p = 0,82$). Con respecto al grado histológico, también encontramos una tendencia a una mayor expresión nuclear de p65 en los tumores menos diferenciados, pero tampoco alcanzó significación estadística (74,1% vs 25,9%; $p = 0,34$). También Tang et al²⁸⁸ encontraron una relación entre la mayor expresión de p65 en los adenocarcinomas de pulmón y los estadios clínicos más avanzados (I-II: 55,5% vs III-IV: 97,7%; $p < 0,001$). Estos datos, sin embargo, no se confirmaron con los carcinomas epidermoides de pulmón.

En relación con el pronóstico, Guo et al²⁸⁶ encontraron cómo las pacientes con cáncer de ovario que tenían una sobreexpresión nuclear de p65, tenían una supervivencia acumulada a 5 años menor que las que no expresaban p65 (20% vs 46,2%), aunque este dato no alcanzó la significación estadística ($p = 0,051$). En nuestra serie, la supervivencia acumulada a 5 años fue de 41% en las pacientes que expresaban p65 y de 40% en las que no expresaban p65, también sin alcanzar significación estadística ($p = 0,61$). Según Guo et al²⁸⁶ el grupo que expresaba p65 tuvo una menor mediana de supervivencia que la de las pacientes que no lo expresaban, de forma estadísticamente significativa (23 vs 39 meses; $p = 0,041$), dato que iría a favor, junto con el de la supervivencia a 5 años, de que la sobreexpresión nuclear de p65 implicaría un peor pronóstico para las pacientes con CEO. Sin embargo en nuestra serie no pudimos comprobar tales resultados, ya que la mediana de supervivencia en las

pacientes con expresión de p65 no fue diferente a las que no expresaban p65 (45,1 vs 43,6 meses; $p=0,61$). De la misma forma, Tang et al²⁸⁸ tampoco pudieron comprobar en el cáncer de pulmón que una mayor expresión de p65 tuviese influencia sobre la supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad.

En cáncer de mama, Hernández-Vargas et al²⁸⁷, encontraron cómo la sobreexpresión de p65 en líneas celulares de cáncer de mama se relacionaba con un aumento de la quimiosensibilidad a gemcitabina, al provocar ésta una sobreexpresión del p65 y del complejo NF- κ B, inhibiendo con ello la actividad IKK, lo cual conllevaría un aumento de la apoptosis y muerte celular por la gemcitabina. Sin embargo, cuando intentamos extrapolar esos resultados a la posible mayor sensibilidad a platinos en nuestra serie de CEO, no encontramos relación entre ésta y la sobreexpresión de p65.

Al llevar a cabo el análisis multivariante, no encontramos datos para considerar la expresión nuclear de p65 como un factor pronóstico independiente en el CEO.

➤ **Rel-b.**

En nuestro estudio encontramos cómo el porcentaje de la expresión nuclear de Rel-b en los CEO era de un 76,2%, dato que no podemos comparar con ninguna referencia literaria, pues no está descrita su frecuencia en el cáncer de ovario. Sin embargo, sí encontramos referencias con respecto a su expresión en otros tumores sólidos: en cáncer de páncreas²⁸² y en cáncer de próstata²⁹⁰. En ambas patologías, sólo se han estudiado en líneas celulares tumorales in vitro, por lo que no conocemos datos sobre la frecuencia de expresión de Rel-b in vivo. En el caso del cáncer de próstata, se ha descrito una mayor frecuencia de expresión nuclear de Rel-b en células con alto grado de diferenciación de Gleason. En ambas enfermedades (cáncer de próstata y cáncer de páncreas) se ha observado que su activación, a través de la vía alternativa de la activación del NF- κ B, está implicada en el proceso de la tumorigénesis, pero no se ha estudiado en series de pacientes.

Con respecto a la posible relación de la sobreexpresión de Rel-b y alguna de las variables clínico-patológicas de nuestra serie, no encontramos ninguna relación estadísticamente significativa.

Con respecto al análisis de supervivencia, no se observaron relaciones estadísticamente significativas entre la expresión nuclear de Rel-b y la supervivencia, no modificándose los resultados de SG a 5 años entre Rel-b positivo y negativo (40% vs 43; $p=0,99$). En la literatura, no encontramos datos sobre supervivencia entre neoplasias, sólidas o linfoproliferativas, y la expresión nuclear de Rel-b.

Al llevar a cabo el análisis de correlación sí que observamos algunas relaciones entre Rel-b y algunas de las variables cuantitativas de nuestra serie: se encontró una correlación positiva entre la frecuencia de expresión nuclear de Rel-b y la de p52; se encontró una correlación negativa entre la expresión nuclear de Rel-b y la edad de las pacientes. Ambas correlaciones pueden indicar que la mayor expresión de Rel-b se relacionaría con factores de buen pronóstico, ya que la mayor expresión de p52 se relacionó con factores de buen pronóstico, como el ECOG 0-1, los tumores serosos y una menor enfermedad residual tras la cirugía, mientras que la menor expresión de Rel-b lo relacionamos con las pacientes más jóvenes, que generalmente se diagnostican más precozmente, y en las que es posible llevar a cabo tratamientos más agresivos y que tienen una mayor tasa de curabilidad y supervivencia, pero no encontramos datos en la literatura que nos permitan confirmar esta hipótesis, ni que se planteen la misma, lo cual podría abrir el camino hacia investigaciones futuras con respecto a estos factores moleculares.

5.4. El complejo Nuclear Factor- Kappa B y su influencia como factor pronóstico en el CEO.

Con respecto a las distintas subunidades del complejo NF-Kb (c- REL, MPK-1, p50, p52, p65 y Rel-b) como factores pronósticos independientes en el cáncer epitelial de ovario, estos parámetros no han mostrado ninguna

implicación en el pronóstico del cáncer epitelial de ovario, ni en términos de supervivencia global ni de supervivencia libre de enfermedad.

Sin embargo, en el análisis univariante, si hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre algunas subunidades del complejo NF-Kb, en concreto entre p52 y c-REL, y los siguientes factores clínico-patológicos: el ECOG, el estadio, la enfermedad residual, el tipo histológico y el grado histológico.

CONCLUSIONES

1. En el análisis multivariante, el estadio postquirúrgico fue el único factor pronóstico independiente para supervivencia global. Sin embargo, para supervivencia libre de enfermedad, tanto el estadio postquirúrgico como el ECOG fueron factores pronósticos independientes.

2. La edad, la presencia de ascitis al diagnóstico, la enfermedad residual tras la cirugía, la cantidad de enfermedad residual tras la cirugía, el descenso del marcador tumoral Ca 125 $\geq 75\%$, el tipo histológico y el grado de diferenciación histológico, no fueron factores pronósticos independientes, ni para supervivencia libre de enfermedad ni para supervivencia global.

3. Con respecto a la expresión de los factores moleculares, en el análisis univariante, observamos cómo la expresión nuclear de p52 está aumentada, de forma significativa, en las pacientes con buen estado general al diagnóstico, en las pacientes sin enfermedad residual tras la cirugía y en los tumores serosos.

4. En el análisis univariante, observamos una mayor expresión nuclear de c-Rel, estadísticamente significativa, en los tumores moderadamente y mal diferenciados con respecto a los bien diferenciados y en los tumores serosos.

5. Ninguna de las distintas subunidades del complejo NF-Kb (c-REL, MPK-1, p50, p52, p65 y Rel-b) mostró un valor pronóstico independientes para el cáncer de ovario en el análisis multivariante, ni para supervivencia libre de enfermedad ni para supervivencia global.

- ¹ Yancik R: Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis and mortality. *Cancer* 71 (2 Suppl) 1993: 517-23.
- ² Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
- ³ Piver MS, Goldberg JM, Tsukada Y et al.: Characteristics of familial ovarian cancer: a report of the first 1,000 families in the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 17(3): 169-76.
- ⁴ Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43.
- ⁵ Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology and End Result program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:639.
- ⁶ Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European community and its member states. *Eur J Cancer* 1990;26:1167-1256.
- ⁷ Barber HR. Ovarian cancer: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:910-16.
- ⁸ Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Eng J Med* 2004;351:2519.
- ⁹ Karlan BY, Markman MA, Eifel PJ, Ovarian cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and practice of Oncology*. Lippincott Company. 7th edition. Chapter 32.4:1364-93.
- ¹⁰ Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, et al.: Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991;40 (2):103-6.
- ¹¹ Sánchez Muñoz A, González Martín A, Mendiola Fernández C. Factores pronósticos en el carcinoma epitelial de ovario. In: González Barón M et al. *Factores Pronósticos en Oncología*. Edts McGraw Hill, 2th, Spain 2005, pp 140.
- ¹² Shu WO, Brinton LA, Gao YT, Yuan JM. Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai. *Cancer Res* 1989; 49: 3670-4.
- ¹³ Beral V, Fraser P, Chilvers C. Does pregnancy protect against ovarian cancer? *Lancet* 1978; i: 1083-7.
- ¹⁴ Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: a case control study. *Br J Cancer* 1989; 6: 592-8.
- ¹⁵ Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates of cancer of the breast, ovary, prostate and colon and per capita food consumption. *Cancer* 1986; 58: 2363-71.
- ¹⁶ Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, et al. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet* 1979;ii:170-3.
- ¹⁷ Annegers JF, Strom H, Decker DG, et al. Ovarian cancer: incidence and case-control study. *Cancer* 1979; 43: 723-9
- ¹⁸ Wynder EL, Dodo H, Barber HRK. Epidemiology of cancer of the ovary. *Cancer* 1969; 23: 352-370.
- ¹⁹ Cramer DW, Welch WR, Cassells S, Scully RE. Mumps, menarche, menopause, and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 1-6.
- ²⁰ Tzonou A, Day NE, Trichopoulou M, et al. The epidemiology of ovarian cancer in Greece: a case-control study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20(8): 1045-52.
- ²¹ La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A. Oral contraceptive use and the risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1984; 50: 31-4.
- ²² Vessey M, Metcalfe A, Wells C, et al. Ovarian neoplasms, functional ovarian cyst and oral contraceptives. *Br Med J* 1987; 294: 1518-20.
- ²³ Rosenberg L, Saphiro S, Slone D, et al. Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA* 1982; 247: 3210-2.

- ²⁴ Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. *Lancet* 1988;ii:1331-4.
- ²⁵ Harlow BL, Weiss NS, Roth GJ, et al. Case-control study of borderline ovarian tumor: reproductive history and exposure to exogenous female hormones. *Cancer Res* 1988;48:5849-52.
- ²⁶ Hartge GP, Schiffman MH, Hoover R, et al. A case-control study of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:10-6.
- ²⁷ Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer: another Italian case-control study. *Eur J Cancer* 1991; 27: 594-8.
- ²⁸ Cramer DW, Hutchinson GB, Welch WR, et al. Factors effecting the association of oral contraceptive and ovarian cancer. *N Eng J Med* 1982;307:1047-51.
- ²⁹ Willet WC, Bain C, Hennekens CH, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer. *Cancer* 1981;48:1684-7.
- ³⁰ Gross TP, and Schlesselman JJ. The estimated effect of oral contraceptive use on cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1994;83:419-424.
- ³¹ Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications. *Gynecol Oncol* 1997;64:196-206.
- ³² Lynch HT, Watson P, Lynch JF, et al.: Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset. *Cancer* 71 (Suppl 2) 1993: 573-81.
- ³³ Lynch H, Harris R, Guirgis HA, et al. Familial association of breast/ovarian carcinoma. *Cancer* 1978;41:1543-9.
- ³⁴ Lurain JR and Piver S. Familial ovarian cancer. *Gynecol oncol* 1979;8:185-192.
- ³⁵ Piver MS, Mettlin CJ, Tsukada Y, et al. Familial ovarian cancer registry. *Obstet Gynecol* 1984;64:195-8
- ³⁶ Gregg S, Genuardi M, Benedetti-panici P, et al. Analysis of 138 consecutive ovarian cancer patients: incidence and characteristics of familial cases. *Gynecol Oncol* 1990;39:300-4.
- ³⁷ Lynch H, Watson P, Bewtra CH, et al. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at diagnosis. *Cancer* 1991;67:1460-66.
- ³⁸ Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, Boothby RA, Horowitz IR. Evaluation of monoclonal humanized anti-Her 2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;21:283.
- ³⁹ King BL, Carcangiu ML, Carter D. Microsatellite instability in ovarian neoplasm. *Br J Cancer* 1995;72:376-382.
- ⁴⁰ Bast RC, Boyer CM, Jacobd I, et al. *Cancer* 1993; 71:1597-1601.
- ⁴¹ Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of ovarian carcinomas. *Virchow Arch* 1998;433:103-111.
- ⁴² Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors. A clinicopathological and molecular study of 95 cases. *Cancer* 1997; 79: 1581-1586.
- ⁴³ Green JA, Duffaud F, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:16S (suppl) abstract 5005.
- ⁴⁴ Mok SC, Bell DA, Kanapp RC, et al. Mutation of K-ras protooncogene in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer Res* 1993;53:1489.
- ⁴⁵ Kacinski BM, Mayer AG, King BL, et al: Neu protein overexpression in benign, borderline and malignant ovarian neoplasm: *Gynecol Oncol* 1992; 44: 245-253.
- ⁴⁶ Rubin SC, Benjamín I, Behbakht K. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *New Engl J Med* 1996;335:1413-1416.
- ⁴⁷ Jonathan S, et al. Biologic and immunologic therapies for ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004;21:168-174.
- ⁴⁸ Lynn C, et al. Prognostic Significance of p53 Immunostaining in Epithelial Cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:64-69.

- ⁴⁹ Palacios J, Gamallo C. Mutations in the B-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 1344-1347.
- ⁵⁰ Tai YT, Lee S, Niloff E, et al. BAX protein expression and clinical outcome in epithelial ovarian cancer (comment). *J Clin Oncol* 1998;16:2583.
- ⁵¹ Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications. *Gynecol Oncol* 1997;64:196.
- ⁵² King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643.
- ⁵³ Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 1996;335:1413.
- ⁵⁴ Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications. *Gynecol Oncol* 1997;64:196.
- ⁵⁵ American Society of Clinical Oncology. Policy Statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21:2397.
- ⁵⁶ Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609.
- ⁵⁷ Grann VR, Jacobson JS, Thomason D et al. Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an update decision analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:2520.
- ⁵⁸ Gallion HH, Pieretti M, DePriest PD, van Nagell JR Jr. The molecular basis of ovarian cancer. *Cancer* 1995;76:1992.
- ⁵⁹ Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors. A clinicopathological and molecular study of 95 cases. *Cancer* 1997; 79: 1581-1586.
- ⁶⁰ Kacinski BM, Mayer AG, King BL, et al: Neu protein overexpression in benign, borderline and malignant ovarian neoplasm: *Gynecol Oncol* 1992; 44: 245-253.
- ⁶¹ Soliman PT, Slomovitz BM, Bdroaddus RR, et al. Synchronous primary cancer of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004;94:456.
- ⁶² Enomoto T, Fujita M, Inoue M, et al. Analysis of clonality by amplification of short tandem repeats. *Diagn Mol pathol* 1994;3:292-297.
- ⁶³ Watson P, Butzow R, Lynch HT, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (comment) *Gynecol Oncol* 2001;82:223.
- ⁶⁴ Scully RE. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. In: Young RH, Clement PB, eds. *Atlas of tumor pathology, 3rd series*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996:27.
- ⁶⁵ Young RH. A brief history of the pathology of the gonads. *Mod Pathol* 2005;18 (Suppl 2): S3.
- ⁶⁶ Bell DA, Scully RE. Early de novo ovarian carcinoma. A study of fourteen cases. *Cancer* 1994;73:1859-1864.
- ⁶⁷ Hart WR: Pathology of malignant and borderline (low malignant potential) epithelial tumors of ovario. En Coppersley et al (des) "Gynecologic Oncology". Pag 863-888. Churchill Livingstone. Edimburgh 1992.
- ⁶⁸ Bell DA. Ovarian Surface Epithelial-Stromal Tumors. *Hum Pathol* 1991; 22: 750-762.
- ⁶⁹ Russel P: Surface Epithelial-Stromal Tumors of the Ovary. En Kurman JR (ed) "Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract" Pag 705-782. Springer-Verlag New York 1994.
- ⁷⁰ Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament: Armed Forces Institute of Pathology, 1998.
- ⁷¹ Bell DA. Ovarian Surface Epithelial-Stromal Tumors. *Hum Pathol* 1991;22:750-62.
- ⁷² Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and

carcinomas, including an evaluation of 11 cases with "pseudomixoma peritonei". *Am J Surg Pathol* 2000;24:1447-64.

⁷³ Kline RC, Wharton JT, Atkinson EN, et al. Endometrioid carcinoma of the ovary: retrospective review of 145 cases. *Gynecol Oncol* 1990;39:337-46.

⁷⁴ Zaino RJ, Unger ER, Whitney C. Synchronous carcinomas of the uterine corpus and ovary. *Gynecol Oncol* 1984;19:329-335.

⁷⁵ Caduff RF, Svoboda-Newman SM, Bartos RE, et al. Comparative analysis of histologic homologues of endometrial and ovarian carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:319-26.

⁷⁶ Lawrence WD, Papas-Corden P. Pathology of ovarian carcinoma. En: Blackledge GRP, Jordan JA, Shingleton HM, eds. *Textbook of gynecologic oncology*. Philadelphia. Saunders 1991; 114-50.

⁷⁷ Ozols RF, Rubin SC, Dembo AJ, Robboy S. Epithelial ovarian cancer. En: Hoskins WJ, Perez CA and Young RC, eds. *Principles and practice of gynecologic oncology*. Philadelphia: Lippincott 1992;731-81.

⁷⁸ Scully RE, Bell DA, Abu-Jawden GM. Update on early ovarian cancer and cancer developing in benign ovarian tumors. En: Mason P, Sharp F, Blacket T, Berek j, EDS. *Ovarian cancer, biological and therapeutic challenges*. London: Chapman and Hall, 1994. p. 139-144.

⁷⁹ Aure J, Hoeg K, Kolstad D. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term follow-up of 990 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971;50:63-67.

⁸⁰ Behbakht K, Randall TC, Benjamin I, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1998;70:255-258.

⁸¹ Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma and Peritoneal Carcinoma. En: De Vita VT Jr, Lawrence TS and Rosemberg SA eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology, Volumen two*. Ed 8th. Lippincott Williams and Wilkins, USA, 2008; pp 1570-1571.

⁸² Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994;121:124.

⁸³ Bast RC Jr, Knapp RC. Use of the CA125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19:354.

⁸⁴ Meyer T, Rustin GJ. Role of tumors markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1535-8.

⁸⁵ Malkasian GD, Knapp RC, Lavin PT et al. Preoperative evaluation os serum CA 125 leves in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic mass: discrimination of bening from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:341-50.

⁸⁶ Hayes DF. Biomarkers. En: De Vita VT Jr, Lawrence TS and Rosemberg SA eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology, Volumen two*. Ed 8th. Lippincott Williams and Wilkins, USA, 2008; pp 779-780.

⁸⁷ Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, et al. Protein expression levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in Danish ovarian cancer patients: from the Danish MALOVA ovarian cancer study. *Pathology* 2008;40(5): 487-92.

⁸⁸ Ferrazzi E, Zanetta G, Dordoni D et al. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarían masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:192.

⁸⁹ Herrmann UJ. Sonographic patterns of ovarian tumors. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:375.

⁹⁰ NIH Consensus Conference: Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *JAMA* 1995;273:491.

⁹¹ Holtz F, Hart WR. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 1982;50:2438.

⁹² Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during

the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248.

⁹³ Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. In: De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology 8th edition Lippincot Williams ans Wilkins. Chapter 42.5. Gynecologic Cancers. p. 1575.

⁹⁴ Gershenson DM. Fertility-sparing surgery for malignancies in women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;43.

⁹⁵ Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-97.

⁹⁶ Greene FL, Compton CC, Fritz AG, et al. Gynecologic Sites. *AJCC Cancer Staging Atlas*. 6th edition. Ed. Springer USA 2007, pp 265-272.

⁹⁷ Cannistra A, Gershenson M and Recht A. Ovarian cancer, Fallopian Tube Carcinoma and Peritoneal Carcinoma. In: De Vita, Hellman and Rosenberg eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins Company 2008; cap 42, section 5: 1568-1594.

⁹⁸ Markman M, Lewis JL Jr, Saigo P. Impact of age on survival of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;49: 236-239.

⁹⁹ Gloeckler LA. Ovarian cancer. Survival and treatment differences by age. *Cancer* 1993;71: 524-529.

¹⁰⁰ Khoo SK, Battistutta D, Huest T, et al. The prognostic value of clinical, pathologic and biologic parameters in ovarian cancer. *Cancer* 1993; 72:531-537.

¹⁰¹ Haapasalo H, Collan Y, Atkin NB. Major prognostic factors in ovarian carcinomas. *Int J Gynecol cancer* 1991;1: 155-162.

¹⁰² Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, et al. National survey of ovarian carcinoma VI:Critical assesment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system. *Cancer* 1993;72:3007-3011.

¹⁰³ Sánchez Muñoz A, González Martin A, Mendiola Fernández C. Factores pronósticos en el carcinoma epitelial de ovario. In: Gonzalez Baron M el al. *Factores Pronósticos en Oncología*. Edts McGraw Hill, 2th, Spain 2005, pp 140-141.

¹⁰⁴ Ahmed F, Wiltshaw E, A'Hern R et al. Nature history and prognosis of untreated stageI epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2968.

¹⁰⁵ Khoo SK, Battistutta D, Huest T, et al. The prognostic value of clinical, pathologic and biologic parameters in ovarian cancer. *Cancer* 1993; 72:531-537.

¹⁰⁶ Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT and Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecological Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992;47:159-166.

¹⁰⁷ Omura GA, Brady MF, Homesley HD et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9(7):1138-50.

¹⁰⁸ Hoskin W. The influence of cytorreductive surgery on progression-free interval and survival in epithelial ovarian cancer. *Ballieres Obstet and Gynecol* 1989;3:59-71.

¹⁰⁹ Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stageIII ovarian cancer: a Ginecologic Oncology Group study (comment). *J Clin Oncol* 2003;21:3194.

¹¹⁰ McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage IIIand stage IV ovarian cancer (comment).*N Engl J Med* 1996;334:1.

¹¹¹ Rustin GJS, Gennings JN, Nelstrop AE et al. Use of CA 12.5 to predict survival of patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:1667-1671.

¹¹² Van de Burg MEL, Lammes FB, Verwij J. The role of CA 12.5 in the early diagnosis of

progressive disease in ovarian cancer. *Annals of Oncology* 1990;1:301-302.

¹¹³ Lavin PT, Knapp RC, Malkasian G et al. CA125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. *Obstet Gynecol* 1987;69:223.

¹¹⁴ Crawford SM, Paul J, Reed NS et al. The prognostic significance of the CA 125 nadir in patients that achieve a CA 125 response. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2004;23:448 (abstr 5001).

¹¹⁵ Silva EG, Gershenson DM. Standardized Histologic Grading of epithelial ovarian cancer: Elusive after all these years. *Gynecol Oncol* 1998; 70:1-4.

¹¹⁶ Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomixoma peritonii: A clinicopathologic analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 1991;15: 415-429.

¹¹⁷ P. The pathological assessment of ovarian neoplasm. III. The malignant epithelial tumors. *Pathol* 1979; 11:493-532.

¹¹⁸ Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19 :7-15.

¹¹⁹ Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, et al. Towards the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70:2-12.

¹²⁰ Haapasalo H, Collan Y, Atkin NB. Major prognostic factors in ovarian carcinomas. *Int J Gynecol cancer* 1991;1: 155-162.

¹²¹ Sorbe B, Frankeldan BO, Veress B. Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982;59:576-582.

¹²² Malkasian GD, Melton LJ, O'Brien PC, Greene MH. Prognostic significance of histologic classification and grading of epithelial malignancies of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:274-284.

¹²³ Ozols EF, Darvin AJ, and Costa J. Advanced ovarian cancer: correlation of histologic

gradewith response to therapy and survival. *Cancer* 1980;45:572-5.

¹²⁴ Sevelde P, Vavra N, Schemper M, Salzer H. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1990;65:2349-2352.

¹²⁵ Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, et al. Towards the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70:2-12.

¹²⁶ Silva EG, Gershenson DM. Standardized Histologic Grading of epithelial ovarian cancer: Elusive after all these years. *Gynecol Oncol* 1998; 70:1-4.

¹²⁷ Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian tube, and Broad Ligament. *AFIP*; 1998 .

¹²⁸ Baak JP, Wisse-Brekelmans EC, Langley FA, et al. Morphometric data to FIGO stage and histological type and grade for prognosis of ovarian tumours. *J Clin Pathol* 1986; 39:1340-1346.

¹²⁹ Ludescher C, Weger AR, Lindholm J. Prognostic significance of tumor cell morphometry, histopathology, and clinical parameters in advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 343-351.

¹³⁰ Geppert M, Smyczek-Gargya B. Morphologic criteria for the prognosis of serous cystadenocarcinomas of the ovary. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39:136-140.

¹³¹ Bichel P, Jacobsen A. A new histologic grading index in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8:145-155.

¹³² Van der Zee AG, Hollema H, Suurmeijer AJ et al. Value of P-glycoprotein, glutathione S-transferase pi, c-erbB-2, and p53 as prognostic factors in ovarian carcinoma. *L Clin Oncol* 1995;13:70.

¹³³ Spentzos D, Levine DA, Ramoni MF et al. Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4700.

¹³⁴ Spentzos D, Levine DA, Kolia S et al. Unique gene expression profile based on

pathologic response in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7911.

¹³⁵ Khoo SK, Battistutta D, Hurst T, Sanderson B, Ward BG, Freee K. The prognostic value of clinical, pathologic and biologic parameters in ovarian cancer. *Cancer* 1993;72:531-7.

¹³⁶ Kaern J, Trope CG, Kristensen GB, Tveit KM, Pettersen EO. Evaluation of deoxyribonucleic acid ploidy and S-Phase fraction as prognostic parameters in advanced epithelial ovarian carcinoma: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:479.

¹³⁷ Haapasalo H, Collan Y, Atkin NB. Major prognostic factors in ovarian carcinomas. *Int J Gynecol cancer* 1991;1: 155-162.

¹³⁸ Bell DA. Flow cytometry of ovarian neoplasm. In: Sasano N, ed. *Current topics in pathology. Gynecological tumors. Recent progress in diagnostic pathology.* Berlin: Springer-Verlag, 1992; 85:337-356.

¹³⁹ Gajweski WH, Fuller Jr AF, Pastel-Ley C, et al. Prognostic significance of DNA content in Epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;6: 761-781.

¹⁴⁰ Tropé C, Kaern J. DNA ploidy in epithelial ovarian cancer: a new independent prognosis factor? *Gynecol Oncol* 1994;53:1-4.

¹⁴¹ Pejovic T. Genetic changes in ovarian cancer. *Ann Med* 1995;27:73-78.

¹⁴² Leary JA, Doris CP, Boltz EM, et al. Investigation of loss of heterozygosity at specific loci on chromosomes 3p, 6q, 11p, 17p and 17q in ovarian cancer. *Int J Gynecol cancer* 1994; 4:194-199.

¹⁴³ Isola J, Kallioniemi OP, Korte JM. Steroid receptors and Ki67 reactivity in ovarian cancer and in normal ovary: correlation with DNA flow cytometry biochemical receptor assay, and patient survival. *J Pathol* 1990;162:295-301.

¹⁴⁴ Bast RC Jr., Jacobs I, Berchuck A. Malignant transformation of ovarian epithelium . *J Natl Cancer Inst* 1992;84:556-558.

¹⁴⁵ Cho RC. Molecular Biology. In: Kurman, RJ. Ed., *Blaustein's Pathology of the Female*

Genital Tract, New York, Springer-Verlag; 1994.p.1163-1198.

¹⁴⁶ King BL, Carcangiu ML, Carter D. Microsatellite instability in ovarian neoplasm. *Br J Cancer* 1995;72:376-382.

¹⁴⁷ Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial and Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma (comment). *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105.

¹⁴⁸ Bell J, Brady M, Lage JM et al. A randomized phase III trial of three versus six cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment in early stage ovarian epithelial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:156.

¹⁴⁹ Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatino and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194.

¹⁵⁰ Van der Burg ME, Van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (comment). *N Engl J Med* 1995;332:629.

¹⁵¹ Schwartz PE, Chambers JT, Makuch R. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;53:33.

¹⁵² Schwartz PE. Contemporary considerations for neoadjuvant chemotherapy in primary ovarian cancer. *Curr Oncol Rep* 2009;11(6):457-65.

¹⁵³ Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Eng J Med* 1996 ;335 :1950.

¹⁵⁴ Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous

cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001.

¹⁵⁵ Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Eng J Med* 2006;354:34.

¹⁵⁶ Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005340.

¹⁵⁷ Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;100:27.

¹⁵⁸ Thigpen JT, Vance RB, Khansur T. Second-line chemotherapy for recurrent carcinoma of the ovary. *Cancer* 1993;71:1559-64.

¹⁵⁹ Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389.

¹⁶⁰ Parmar MK, Ledermann J, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON 4/AGO-OVAR trial. *Lancet* 2003;361:2099-2106.

¹⁶¹ Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I, et al. Randomized phase III trial of carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005;16:749-755.

¹⁶² Ahlgren JD, Ellison NM, Gottlieb RJ, et al. Hormonal palliation of chemoresistant ovarian cancer: three consecutive phase II trials of the Mid-Atlantic Oncology Program. *J Clin Oncol* 1993;11:1957.

¹⁶³ Bowman A, Gabra H, Langdon SP, et al. CA 125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozol in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. *Clin Cancer Res* 2002;8:2233.

¹⁶⁴ Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. In: De Vita, Hellman and Rosenberg's *Cancer Principles and Practice of Oncology* 8th edition Lippincott Williams and Wilkins. Chapter 42.5. *Gynecologic Cancers*. p. 1586.

¹⁶⁵ Baldwin A. S. Jr. The transcription factor NF- κ B and human disease. *J. Clin. Invest.* 2001;107: 3.

¹⁶⁶ Rayet, B., and Gelinias, C. 1999. Aberrant rel/NF- κ B genes and activity in human cancer. *Oncogene*. 18:6938-6947.

¹⁶⁷ Wang CY, Cusack JC Jr, Liu R & Baldwin AS Jr 1999 Control of inducible chemoresistance: enhanced antitumor therapy through increased apoptosis by inhibition of NF- κ B. *Nature Medicine* 1999;5:412-417.

¹⁶⁸ Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70

¹⁶⁹ Pahl, H. L. Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors. *Oncogene* 18: 6853, 1999.

¹⁷⁰ Wu JT, MD, and Kral JG, MD, Ph.D. The NF-Kb/I κ B Signaling System: A Molecular Target in Breast Cancer Therapy. *Journal of Surgical Research* 2005;123:158-169.

¹⁷¹ Wu, K., Jiang, S. W., Thangaraju, M., et al. Induction of the BRCA2 promoter by nuclear factor- κ B. *J. Biol. Chem.* 275: 35548, 2000.

¹⁷² Benezra, M., Chevallier, N., Morrison, D. J., et al. BRCA1 augments transcription by the NF- κ B transcription factor by binding to the Rel domain of the p65/RelA subunit. *J. Biol. Chem* 278: 26333, 2003.

- ¹⁷³ James T. Wu, M.D.,¹ and John G. Kral, M.D., Ph.D. *Journal of Surgical Research* 2005; 123:158–169.
- ¹⁷⁴ Sen, R. and Baltimore, D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kappa B by posttranslational mechanism. *Cell* 1986;47:921.
- ¹⁷⁵ Chen, F. Castranova, V. Shi, X. and Demers, L. New insights into the role of nuclear factor- κ B, a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases. *Clin Chem* 1999;45:7.
- ¹⁷⁶ Ghosh, S. May, M.J and Kopp, E.B. NF- κ B and Rel proteins: Evolutionary conserved mediators of immune responses. *Ann. Rev. Immunol* 1998;16:225.
- ¹⁷⁷ Dixit V and Mak TW. NF- κ B signaling: many roads lead to Madrid. *Cell* 2002;111: 615–619.
- ¹⁷⁸ Ghosh S and Karin M. Missing pieces in the NF- κ B puzzle. *Cell* 2002; 109: 81s–96s.
- ¹⁷⁹ Baldwin A.S.Jr. The NF- κ B and I κ B proteins: New discoveries and insights. *Ann Rev Immunol* 1998;16:225.
- ¹⁸⁰ Yamazaki, S. Muta, T. and Takeshige, K. A novel I κ B protein, I κ B- ζ induced by proinflammatory stimuli, negatively regulates nuclear factor- κ B in the nuclei. *J Biol Chem* 2001;276:27657.
- ¹⁸¹ Wulczyn, F.G., Naumann, M., Scheidereit, C. Candidate proto-oncogene bcl-3 encodes a subunit-specific inhibitor of NF- κ B. *Nature* 2001;358:597.
- ¹⁸² Chen, F., and Ghosh, G. Regulation of DNA binding by Rel/ NF- κ B transcription factors: Structural view. *Oncogene* 1999;18:6845.
- ¹⁸³ Israel, A. The IKK complex: An integrator of all signals that activate NF- κ B? *Trends Cell Biol* 2000;10:129.
- ¹⁸⁴ Palombella, V. J., Rando, O. J., Goldberg, A. L., and Maniatis, T. The ubiquitin-proteasome pathway is required for processing the NF- κ B1 precursor protein and the activation of NF- κ B. *Cell* 1994;78:773,
- ¹⁸⁵ Ryan, K. M., Ernst, M. K., Rice, N. R., and Vousden, K. H. Role of NF-kappaB in p53-mediated programmed cell death. *Nature* 2000; 404: 892–897.
- ¹⁸⁶ Kaufman, R. J. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: Coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes Dev* 1999;13: 1211.
- ¹⁸⁷ Sliva, D., Rizzo, M. T., and English, D. Phosphatidylinositol 3-kinase and NF-kappaB regulate motility of invasive MDAMB-231 human breast cancer cells by the secretion of urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem* 2002; 277:3150.
- ¹⁸⁸ Andela, V. B., Schwarz, E. M., Puzas, J. E., et al. Tumor metastasis and the reciprocal regulation of prometastatic and antimetastatic factors by nuclear factor kappaB. *Cancer Res* 2000;60: 6557.
- ¹⁸⁹ Prasad, A. V., Mohan, N., Chandrasekar, B., and Meltz, M. L. Activation of nuclear factor kappa B in human lymphoblastoid cells by low-dose ionizing radiation. *Radiat Res* 1994;138: 367.
- ¹⁹⁰ Vargo MM, Smith RG, Stubblefield MD. Rehabilitation of the Cancer Patient. In: De Vita, Hellman and Rosenberg's *Cancer Principles and Practice of Oncology* 8th edition Lippincot Williams and Wilkins. Chapter 65. p. 2858.
- ¹⁹¹ Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J, et al. Ovarian carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985;65:264-9.
- ¹⁹² Kallioniemi OP, Wagner U, Kononem J, Sauter G. Tissue microarray technology for high-throughput molecular profiling of cancer. *Hum Mol Genet* 2001;10(7):657-62.
- ¹⁹³ Sato Y, Shimonohara N, Hanaki K, et al. Immuno AT method: An initial assessment for the detection of abnormal isoforms of prion protein in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. *J Virol Methods* 2010; 165(2):261-7.

- ¹⁹⁴ Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. *J Clin Oncol* 2006; 24(20):3245-51.
- ¹⁹⁵ Brand E, Lidor Y. The decline of CA 12.5 level after surgery reflects the size of residual ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1993;81:29-32.
- ¹⁹⁶ Kaplan EL, Meir P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-81.
- ¹⁹⁷ Young RC, Perez CA, Hoskins W. Cancer of the ovary. In: De Vita VT, et al (ed). *Cancer* 1993;1226-1264.
- ¹⁹⁸ Berek JS. Epithelial ovarian cancer. In: Berek JS, Hacker NF, eds. *Practical gynecologic oncology*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:457-522.
- ¹⁹⁹ Oramas Rodríguez, J. Factores Pronósticos en el Cáncer de ovario. Papel del Contenido de ADN por Citometría de Flujo. Universidad de La Laguna. Facultad de Medicina. 1996. Tesis Doctoral.
- ²⁰⁰ Tang L, Zheng M, Xiong Y, Ding H, Liu FY. Clinical characteristics and prognosis of epithelial ovarian cancer in young women. *Ai Zheng* 2008;27(9):951-5.
- ²⁰¹ Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, et al. Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2006;100(2):300-7.
- ²⁰² Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003;101(5):885-91
- ²⁰³ Massi D, Susini T, Savino L, et al. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group: age is not an independent prognostic factor. *Cancer* 1996;77(6):1131-6.
- ²⁰⁴ Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J et al. Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985;65:264-69.
- ²⁰⁵ Klein OB, Falkson G, Smith CF et al. Advanced ovarian carcinoma. Factors influencing survival. *Cancer* 1985;55:1829-34.
- ²⁰⁶ Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994;55:S91-S96.
- ²⁰⁷ Lopez Brea M, Mendiola Fernandez C. Factores pronósticos en el carcinoma de ovario. In: Gonzalez Baron M et al. *Factores Pronósticos en Oncología*. Edts McGraw Hill, 1th, Spain 1994, pp 205-220.
- ²⁰⁸ Carey MS, Bacon M, Tu D, et al. The prognostic effects of performance status and quality of life scores on progression-free survival and overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108(1):100-5.
- ²⁰⁹ Li MD, Li YJ, Huang YW, Huang H. Analysis of long-term prognostic factors of epithelial ovarian cancer. *Ai Zheng* 2004;23(11):1306-10.
- ²¹⁰ Spacek J, Petera J, Tesarik Z. Importance of clinical prognostic factors in the treatment of ovarian carcinoma. *Ceska Gynecol* 2002;67(5):280-5.
- ²¹¹ Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel J, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78(1):21-7.
- ²¹² Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancer of the female gynecological system: an analysis of 1973-1987 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva and vagina. *Semin Surg Oncol* 1994;10(1):31-46.
- ²¹³ Makar AP, Baekelandt M, Tropé CG, Kristensen GB. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995;56(2):175-80.
- ²¹⁴ Prat A, Parera M, Peralta S, et al. Nadir CA-125 concentration in the normal range as an independent prognostic factor for optimally

treated advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2008 Feb;19(2):327-31.

²¹⁵ Spacek J, Jílek P, Petera J, Tesářík Z. Histopathologic prognostic factors, serum markers and selected molecular biologic factors in ovarian carcinoma. *Ceska Gynecol* 2002;67(6):343-9.

²¹⁶ Seung-Chul Y, Jong-Hyuck Y, Mi-Ok L, et al. Significance of postoperative CA-125 decline after cytoreductive surgery in stage IIIC/IV ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2008 Sep;19(3):169-72.

²¹⁷ Zorn KK, Tian C, McGuire WP, Hoskins WJ, et al. The prognostic value of pretreatment CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2009; 115(5): 1028-35.

²¹⁸ Junor EJ, Hole DJ, McNulty L et al. Specialist gynaecologist and survival outcome in ovarian cancer: A Scottish national study of 1866 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1130-1136.

²¹⁹ Engelen MJ, Kos HE, Willems PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologist improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106(3):589-98.

²²⁰ Chan JK, Kapp DS, Shin JY, et al. Influence of the gynecologic oncologist on the survival of ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2007;109(6):1342-50.

²²¹ Kumpulainen S, Sankila R, Leminen A, et al. The effect of hospital operative volume, residual tumor and first-line chemotherapy on survival of ovarian cancer - a prospective nation-wide study in Finland. *Gynecol Oncol.* 2009 Nov;115(2):199-203.

²²² Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 1;26(1):83-9.

²²³ Wei L, Qian H, Li W. Treatment and prognostic factors of epithelial ovarian cancer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1997 Aug;32(8):476-9.

²²⁴ Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum-era: a Meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-1259.

²²⁵ Zheng QQ, Wang P, Hui R, Yao AM. Prognostic analysis of ovarian cancer patients using the Cox regression model. *Ai Zheng* 2009;28(2):170-2.

²²⁶ Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72(3):278-87.

²²⁷ Wang PH, Yuan CC, Shyong WY, et al. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi (Taipei)* 2000;63(3):220-5.

²²⁸ Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin WC. Optimal cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecol Oncol* 2006;103(1):329-35.

²²⁹ Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)?. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):559-64.

²³⁰ Wimberger P, Lehman N, Kimmig R, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007;106(1):69-74.

²³¹ Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(2):135-43.

²³² Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. 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 Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les

Etudes des Cancer de l'Ovarie (GINECO). *Cancer* 2009;115(6):1234-44.

²³³ Kommoss S, Rochon J, Harter P, et al. Prognostic impact of additional extended surgical procedures in advanced-stage primary ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(1):279-86.

²³⁴ Wen H, Sun W, Guo Y. Prognosis and prognostic factor analysis epithelial ovarian cancer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1997;32(3):159-62.

²³⁵ Winter WE 3er, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Pncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3621-7.

²³⁶ Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second line-platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-93.

²³⁷ Markman M, Reichman B, Hakes T, et al. Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:1801-1805.

²³⁸ Menczer J, Golan A, Levy T. Platin sensitivity and long-term survival in stage III epithelial ovarian cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(5):473-5.

²³⁹ Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. In: De Vita, Hellman and Rosenberg's *Cancer Principles and Practice of Oncology* 8th edition Lippincot Williams and Wilkins. Chapter 42.5. Gynecologic Cancers. USA 2008. p. 1570.

²⁴⁰ Memarzadeh S, Farias-Eisner RP, Berek JS. Gynecologic Cancers. In: Dennis A. Casciato. *Manual of Clinical Oncology* 5th edition Lippincot Williams ans Wilkins. Chapter 11. USA 2004. p. 272

²⁴¹ Enomoto T, Kuragaki C, Yamasaki M. Is clear cell carcinoma and mucinous carcinoma of the ovary sensitive to combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin? *Pro Am Soc Clin Oncol* 2003, abstract 1797.

²⁴² Hess V, A'Hern RP, Gore ME. Relative platinum-resistance of mucinous carcinoma of the ovary. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2003, abstract 1796.

²⁴³ Guthrie D, Davy MLJ, Philips PR. A study of 656 patients with early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1984;17:363-69.

²⁴⁴ Silverberg S. Prognosis significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Curr Top Pathol* 1989;78:85-100.

²⁴⁵ Quan-Qing Z, Ping W, Rong H, An-Mei Y. Prognostic analysis of ovarian cancer patients using the Cox regression model. *Chinese Journal of Cancer* 2009;28(2):170-2.

²⁴⁶ Ryu SY, Park SI, Nam BH, et al. Prognostic significance of histological grade in clear-cell carcinoma of the ovary: a retrospective study of Korean Gynecologic Oncology Group. *Ann Oncol* 2009;20(6):1032-6.

²⁴⁷ Shimada M, Kigawa J, Kanamori Y, et al. Outcome of patients with early ovarian cancer undergoing three course of adjuvant chemotherapy following complete surgical staging. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(4):601-5.

²⁴⁸ Sorbe B, Frankendak B, Veres B. Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982;59:576-82.

²⁴⁹ Baak JP, Langley FA, Talerman A et el. Interpathologist and intrapathologist disagreement in ovarian tumor grading and typing. *Anal Quant Cytol Histol* 1986;8:354-57.

²⁵⁰ Shattuck-Brandt RL, Richmond A. Enhanced degradation of I-kappaB alpha contributes to endogenous activation of NF-Kb in Hs294T melanoma cells. *Cancer Res* 1997;57:3032-9.

²⁵¹ Amiri KI, Richmond A. Role of nuclear factor-kappa B in melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 2005;24:301-13.

²⁵² Huang S, Pettaway CA, Uehara H, et al. Blockade of NF-kappaB activity in human prostate cancer cells is associated with suppression of angiogenesis, invasion and metastasis. *Oncogene* 2001;20:4188-97.

- ²⁵³ Sweeney C, Li L, Shanmugam R, et al. Nuclear factor-kappaB is constitutively activated in prostate cancer in vitro and is overexpressed in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma of the prostate. *Clin Cancer Res* 2004;10:5501-7.
- ²⁵⁴ Wang W, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. The nuclear factor-kappaB RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Clin Cancer Res* 1995;5:119-27.
- ²⁵⁵ Sclabas GM, Uwagawa T, Schmidt C, et al. Nuclear factor kappa B activation is a potential target for preventing pancreatic carcinoma by aspirin. *Cancer* 2005;103:2485-90.
- ²⁵⁶ Huang S, Robinson JB, Deguzman A, et al. Blockade of nuclear factor-kappaB signaling inhibits angiogenesis and tumorigenicity of human ovarian cancer cells by suppressing expression of vascular endothelial growth factor and interleukin 8. *Cancer Res* 2000;60:5334-9.
- ²⁵⁷ Mabuchi S, Ohmichi M, Nishio Y, et al. Inhibition of NF-kappaB increases the efficacy of cisplatin in in vitro and in vivo ovarian cancer models. *J Biol Chem* 2004;279:23477-85.
- ²⁵⁸ Sovak MA, Bellas RE, Kim DW, et al. Aberrant nuclear factor-kappaB/Rel expression and the pathogenesis of breast cancer. *J Clin Invest* 1997;100:2952-60.
- ²⁵⁹ Kalaitzidis D, Gilmore TD. Transcription factor cross-talk: the estrogen receptor and NF-kappaB. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:46-52.
- ²⁶⁰ Kojima M, Morisaki T, Sasaki N, et al. Increased nuclear factor-kB activation in human colorectal carcinoma and its correlation with tumor progression. *Anticancer Res* 2004;24:675-81.
- ²⁶¹ Dejardin E, Deregowski V, Chapelier M, et al. Regulation of NF-kappaB activity by IkappaB-related proteins in adenocarcinoma cells. *Oncogene* 1999;18:2567-77.
- ²⁶² O'Neil BH, Buzkova P, Farrah H, et al. Expression of nuclear factor-kappaB family proteins in hepatocellular carcinomas. *Oncology* 2007;72(1-2):97-104.
- ²⁶³ Visconti R, Cerutti J, Battista S, et al. Expression of the neoplastic phenotype by human thyroid carcinoma cell lines requires NFkappaB p65 protein expression. *Oncogene* 1997;15:1987-94.
- ²⁶⁴ Pacifico F, Mauro C, Barone C, et al. Oncogenic and anti-apoptotic activity of NF-kappa B in human thyroid carcinomas. *J Biol Chem* 2004;279:54610-9.
- ²⁶⁵ Rayet B, Gelinac C. Aberrant rel/nfkb genes and activity in human cancer. *Oncogene* 1999;18:6938-47.
- ²⁶⁶ Gilmore TD, Kalaitzidis D, Liang M, et al. The c-Rel transcription and B-cell proliferation: a deal with the devil. *Oncogene* 2004;23:2275-86.
- ²⁶⁷ Curry CV, Ewton AA, Olsen RJ, et al. Prognostic impact of C-REL expression in diffuse large B-cell lymphoma. *J Hematopathol* 2009;2:20-26.
- ²⁶⁸ Rodig SJ, Savage KJ, LaCasce AS, et al. Expression of TRAF1 and nuclear c-Rel distinguishes primary mediastinal large cell lymphoma from others types of diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31(1):106-12.
- ²⁶⁹ Savage KJ, Monti S, Kutok JL, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that others diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 2003;122:3871.
- ²⁷⁰ Van Besien K, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol* 2001;19:1855.
- ²⁷¹ Carrasco D, Weih F, Bravo R. Developmental expression of the mouse c-rel proto-oncogene in hematopoietic organs. *Development* 1994;120(10):2991-3004.
- ²⁷² Grumont RJ, Gerondakis S. The subunit composition of NF-kappa B complexes changes

during B-cell development. *Cell Growth Differ* 1994;5(12):1321-31.

²⁷³Miyamoto S, Seufzer BJ, Shumway SD. Novel IkappaB alpha proteolytic pathway in WEHI231immature B cells. *Mol Cell Biol* 1998;18(1):19-29.

²⁷⁴ Denkert C, Schmitt WD, Berger S, et al. Expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MPK-1) in primary human ovarian carcinoma. *Int J Cancer* 2002;102(5):507-13.

²⁷⁵ Rojo F, Gonzalez-Navarrete I, Bragado R, et al. Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase-1 in Human Breast Cancer Independently Predicts Prognosis and Is Repressed by Doxorubicin. *Clin Cancer Res* 2009;15(10):3530-39.

²⁷⁶ Tsujita E, Taketomi A, Gion T, et al. Suppressed MPK-1 is an independent predictor of outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2005;69(4):342-7.

²⁷⁷ Vicent S, Garayoa M, Lopez-Picazo JM, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 is overexpressed in non-small cell lung cancer and is an independent predictor of outcome in patients. *Clin Cancer Res* 2004;10(11):3639-49.

²⁷⁸ Zhang D, Jin X, Wang F, et al. Combined prognostic value of both RelA and IkappaB-alpha expression in human non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3581-92.

²⁷⁹ Levidou G, Korkolopoulou P, Nikiteas N, et al. Expression of nuclear factor kappaB in human gastric carcinoma: relationship with I kappaB and prognostic significance. *Virchows Arch* 2007;450(5):519-27.

²⁸⁰ Seo SI, Song SY, Kang MR, et al. Immunohistochemical analysis of NF-kappaB signaling proteins IKKepsilon, p50/p105, p52/p100 and RelA in prostate cancers. *APMIS* 2009;117(8):623-8.

²⁸¹ Nadiminty N, Chun JY, Lou W, et al. NF-kappaB2/p52 enhances androgen-independent growth of human LNCaP cells via protection from apoptotic cell death and cell cycle arrest

induced by androgen-deprivation. *Prostate* 2008;68(16):1725-33.

²⁸² Nishina T, Yamaguchi N, Gohda J, et al. NIK is involved in constitutive activation of the alternative NF-kappaB pathway and proliferation of pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;388(1):96-101.

²⁸³ Cogswell PC, Guttridge DC, Funkhouser WK, Baldwin AS Jr. Selective activation of NF-Kb subunits in human breast cancer:potential roles of NF-Kb2/p52 and Bcl-3. *Oncogene* 2000;19:1123-1131.

²⁸⁴ Liu X, Wang B, Ma X, Guo Y. NF-kappaB activation through the alternative pathway correlates with chemoresistance and poor survival in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(7):418-24.

²⁸⁵ Viatour P, Bentires-Alj M, Chariot A, et al. NF-kappa B2/p100 induces Bcl-2 expression. *Leukemia* 2003;17(7):1349-56.

²⁸⁶ Guo R, Qiao Y, Zhou Y, et al. Increased staining for phosphorylated AKT and nuclear factor-kB p65 and their relationship with prognosis in epithelial ovarian cancer. *Pathology International* 2008;58:749-756.

²⁸⁷ Hernández-Vargas H, Rodríguez-Pinilla SM, Julian-Tendero M, et al. Gene expression profiling of breast cancer cells in response to gemcitabine: NF-Kb pathway activation as a potential mechanism of resistance. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:157-172.

²⁸⁸ Tang X, Liu D, Shishodia S, et al. Nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) is frequently expressed in lung cancer and preneoplastic lesions. *Cancer* 2006;107(11):2637-46.

²⁸⁹ Zhang J, Xu YJ, Zhang ZX, et al. Nuclear factor-kappaB activity and its correlation with cell proliferation in non-small cell lung cancer tissues. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2007;30(10):771-5.

²⁹⁰ Xu Y, Jossion S, Fang F, et al. RelB enhances prostate cancer growth: implications for the role of the nuclear factor-kappaB alternative pathway in tumorigenicity. *Cancer Res* 2009;69(8):3267-71.