



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**“CÁNCER DE OVARIO:
CAMBIOS EN EL MANEJO Y EN EL PRONÓSTICO
DEBIDO A LAS NUEVAS CLASIFICACIONES FIGO
Y OMS
Y
ANÁLISIS DE GENES REPARADORES DE DNA”**

TESIS DOCTORAL

MÓNICA MORAIS GOMES-FERREIRA

SALAMANCA, 2019



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



COMPLEJO
ASISTENCIAL
UNIVERSITARIO
D SALAMANCA

**“CÁNCER DE OVARIO:
CAMBIOS EN EL MANEJO Y EN EL
PRONÓSTICO DEBIDO A LAS NUEVAS
CLASIFICACIONES FIGO Y OMS
Y
ANÁLISIS DE GENES REPARADORES DE DNA”**

Tesis doctoral presentada por
MÓNICA MORAIS GOMES-FERREIRA

Trabajo realizado en

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina – Unidad de
Medicina Molecular y

Servicio de Ginecología y Obstetricia - Unidad de Ginecología
Oncológica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Bajo la dirección de

**Prof. Dr. Rogelio González Sarmiento
Prof. Dra. María José Doyague Sánchez**

Salamanca, 2019

**DON ROGELIO GONZALEZ SARMIENTO, CATEDRÁTICO DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA y
DOÑA MARÍA JOSÉ DOYAGUE SÁNCHEZ, JEFE DEL SERVICIO DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE
SALAMANCA**

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado ***“CÁNCER DE OVARIO: CAMBIOS EN EL MANEJO Y EN EL PRONÓSTICO DEBIDO A LAS NUEVAS CLASIFICACIONES FIGO Y OMS Y ANÁLISIS DE GENES REPARADORES DE DNA”***, que presenta la Licenciada en Medicina y Cirugía Doña *Mónica Morais Gomes-Ferreira*, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Medicina y reúne, a su juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, se expide el presente certificado en Salamanca a 22 de febrero de 2019.

Fdo.: Dr. D. Rogelio González Sarmiento

Fdo: Dra. D. María José Doyague Sánchez

Parte del trabajo de la presente tesis doctoral ha sido presentado en:

- 33ª Reunión Anual de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria, celebrado del 3 al 5 de Noviembre de 2016, en San Sebastián (España) "El estadiaje FIGO 2014 y la nueva clasificación histológica del cáncer de ovario modifican su manejo terapéutico"
- 34ª Edición Nacional de Formación SEGO 2017, celebrado del 12 al 16 de Junio de 2017, en Oviedo "Las Nuevas Clasificaciones FIGO y OMS en el manejo terapéutico de cáncer de ovario: serie de casos" (merecedor de premio a un de los mejores trabajos seleccionados como semi-finalista)
- European Gynaecologic Oncology Congress (ESGO), celebrado del 4 al 7 de Noviembre de 2017, en Viena de Austria (Austria). Changes in the management of ovarian cancer due to the new FIGO and WHO classifications: a case series observational descriptive study. Seven years of follow up.

Además, la primera parte de este trabajo ha sido publicada como artículo científico:

"Gomes Ferreira M., Sancho de Salas M., González Sarmiento R, Doyague Sánchez M.J., Changes in the Management and Prognosis of Ovarian Cancer Due to the New FIGO and WHO Classifications. A Case Series Observational Descriptive Study. Seven Years of Follow-up. Int J Gynecol Cancer 2018; 28: 1461-1470"

AGRADECIMIENTOS:

Gracias al Dr. Rogelio González Sarmiento por la confianza que puso en mí, por la disponibilidad a pesar de su apretada agenda y por haberme transmitido el interés por la investigación como importante pilar en la evolución médica y científica.

Gracias a la Dra. María José Doyague por su ejemplo como profesional de la ginecología y ser para mi un modelo a seguir en la práctica médica. Requiere también mención especial su implicación y ayuda en la realización de la presente tesis doctoral.

Gracias a todos los ajuntos que me apoyaron y a los residentes, mayores y pequeños, del Servicio de Ginecología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, por enseñarme y compartir conmigo el arte de la ginecología. También quiero agradecer a las enfermeras, auxiliares, así como a la secretaria Amalia, por su ayuda diaria desde que las conocí.

Gracias al Dr. Manuel Gómez Benito por todo el apoyo, ánimo y consejos a lo largo de mi residencia para que consiga alcanzar mis objetivos, entre ellos, la lectura de dicha tesis doctoral.

Gracias a todo el equipo del laboratorio de Genética Molecular del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, en especial María y Abel por ayudarme con el trabajo “de campo” y por el apoyo psicológico y ánimo que ha sido, sin duda, fundamental y clave para terminar la realización de este proyecto. Muchísimas gracias también a Jessi y Elena por el apoyo incondicional y por ser tan buenas personas. Gracias también a Nieves, Marian y Ana por ser tan accesibles y siempre dispuestas a ayudarme cada una de las veces que estuve en el laboratorio.

Gracias a toda mi familia, en especial mis padres, mi abuela Celeste y mis hermanos, sobre todo a Nuno por su indispensable ayuda. Gracias también a mis amigos de Lisboa por haberme apoyado desde el inicio de este proyecto.

Gracias a Jesús por estar siempre a mi lado, en los buenos y malos momentos.

Gracias, sobre todo, a las verdaderas protagonistas de este trabajo, las pacientes con cáncer de ovario, por su desinteresada colaboración.

“A mi marido por ser un ejemplo a seguir”

**“A mis padres por los valores y principios transmitidos y que han
hecho de mi lo que soy hoy”**

“A todas las pacientes con cáncer de ovario que luchan día a día”



ÍNDICE:

| | |
|---|-----------|
| I. Summary..... | 1 |
| II. Resumen | 5 |
| III. Introducción | 9 |
| 1. El Ovario | 10 |
| 1.1. Anatomía, histología y fisiología | 10 |
| 1.2. Desarrollo embrionario y ciclo ovárico | 12 |
| 2. Definición de cáncer de ovario..... | 13 |
| 3. Epidemiología del cáncer de ovario | 14 |
| 4. Etiología del cáncer de ovario | 19 |
| 4.1. Teoría de la ovulación incesante | 20 |
| 4.2. Teoría de las gonadotropinas | 20 |
| 4.3. Otras Teorías..... | 21 |
| 4.3.1. Teoría de la inflamación | 21 |
| 4.3.2. Teoría de la exposición a carcinógenos o contaminación en la pelvis..... | 21 |
| 4.3.3. Teoría Dualista..... | 22 |
| 5. Factores de riesgo del cáncer de ovario..... | 24 |
| 5.1. Edad..... | 24 |
| 5.2. Cáncer hereditario familiar | 25 |
| 5.3. Endometriosis | 26 |
| 5.4. Hormonal: Estrógenos y andrógenos..... | 26 |
| 5.5. Terapia hormonal sustitutiva | 27 |
| 5.6. Fertilidad: Paridad, infertilidad y tratamientos médicos de fertilidad | 28 |
| 5.7. Tóxicos: Tabaco, alcohol y cafeína..... | 29 |
| 5.8. Dieta y hábitos personales | 29 |
| 5.9. Obesidad..... | 30 |
| 5.10. Raza | 30 |
| 6. Factores de protección del cáncer de ovario..... | 32 |
| 6.1. Prevención primaria | 32 |
| 6.1.1. Paridad, embarazo y lactancia..... | 33 |
| 6.1.2. Anticoncepción hormonal | 33 |
| 6.1.3. Anexectomía bilateral profiláctica | 34 |
| 6.1.4. Ligadura tubárica e histerectomía..... | 34 |
| 6.1.5. Progesterona | 35 |
| 6.1.6. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)..... | 35 |
| 6.1.7. Dieta y nutrición | 35 |
| 6.2. Prevención secundaria..... | 36 |

| | |
|---|------------|
| 7. Estadificación del cáncer de ovario | 39 |
| 8. Clasificación FIGO | 40 |
| 9. Clasificación histopatológica | 44 |
| 10. Clasificación de tipo de tumores de ovario | 54 |
| 10.1. En función del origen celular | 54 |
| 10.2. Clasificación de tumores epiteliales de ovario: | 55 |
| 10.2.1. En base a malignidad | 55 |
| 10.2.2. En base al grado histológico de diferenciación | 56 |
| 10.2.3. En base a clasificación histológico-molecular | 56 |
| 11. Implicaciones presentes y futuras de la biología molecular en el manejo del cáncer de ovario | 62 |
| 12. Genética del cáncer de ovario | 65 |
| 12.1. Mecanismo de daño del DNA | 65 |
| 12.2. Vías de reparación del DNA..... | 66 |
| 12.3. Polimorfismos de los genes implicados:..... | 74 |
| 13. Clínica | 75 |
| 14. Diagnóstico | 76 |
| 14.1. Anamnesis y examen físico | 76 |
| 14.2. Ecografía Transvaginal (TV) | 76 |
| 14.3. Tomografía computarizada (TC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) | 79 |
| 14.4. Marcadores tumorales..... | 79 |
| 14.5. Nuevos métodos de diagnóstico del cáncer de ovario | 81 |
| 14.6. Estrategias de rastreo futuras | 82 |
| 14.7. Estrategias futuras para detectar Enfermedad Residual | 85 |
| 14.8. Modelos de Predicción Laparoscópica de Enfermedad Residual | 86 |
| 15. Vías de diseminación | 87 |
| 15.1. Transcelómica | 87 |
| 15.2. Linfática | 88 |
| 15.3. Hematógena..... | 88 |
| 16. Tratamiento actual del cáncer de ovario | 88 |
| 16.1. Cirugía..... | 89 |
| 16.2. Quimioterapia | 95 |
| 17. Nuevos tratamientos en el cáncer de ovario | 97 |
| 18. Factores pronósticos | 102 |
| 18.1. Factores clínico-patológicos | 102 |
| 18.2. Factores moleculares | 103 |

| | |
|---|------------|
| IV. Hipótesis y Objetivos | 105 |
| 1. <i>Hipótesis</i> | 106 |
| 2. <i>Objetivos</i> | 106 |
| V. Materiales y Métodos | 108 |
| 1. <i>Diseño y ámbito del estudio</i> | 109 |
| 2. <i>Estudio clínico</i> | 109 |
| 2.1. Recogida de datos | 109 |
| 2.2. Muestra | 109 |
| 2.3. Datos de identificación, sociodemográficos y clínicos | 109 |
| 2.4. Análisis complementario realizado..... | 111 |
| 2.5. Análisis estadístico de los resultados..... | 111 |
| 3. <i>Estudio genético</i> | 112 |
| 3.1. Muestra | 112 |
| 3.1.1. Pacientes | 112 |
| 3.1.2. Controles | 112 |
| 3.1.2. Aspectos éticos..... | 112 |
| 3.2. Recogida de datos | 113 |
| 3.3. Datos de identificación, sociodemográficos y clínicos | 113 |
| 3.4. Análisis genético..... | 114 |
| 3.4.1. Obtención de DNA a partir de sangre periférica | 114 |
| 3.4.2. Discriminación alélica de SNP mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con sondas TAQMAN..... | 115 |
| 3.4.3. SNPs estudiados | 122 |
| 3.5. Análisis estadístico de los resultados | 123 |
| VI. Resultados | 124 |
| 1. <i>Estudio clínico</i> | 125 |
| 1.1. Comparación entre las clasificaciones OMS de 1973 y 2014 | 125 |
| 1.2. Comparación entre las clasificaciones FIGO 1988 y 2014 | 129 |
| 1.3. Comparación del manejo terapéutico de pacientes con cáncer de ovario..... | 133 |
| 2. <i>Estudio genético</i> | 134 |
| 2.1. Análisis de los genes reparadores de DNA | 134 |
| 2.2. Análisis de haplotipos..... | 137 |
| 2.3. Análisis de datos epidemiológicos y clínicos | 139 |
| 2.3.1. Edad | 140 |
| 2.3.2. Cáncer de ovario hereditario / familiar / esporádico..... | 148 |
| 2.3.3. Histología | 157 |
| 2.3.4. Recidiva..... | 159 |

| | |
|---|------------|
| VII. Discusión | 163 |
| 1. Análisis clínico: Principales cambios en el manejo y pronóstico en pacientes con cáncer de ovario | 164 |
| 2. Análisis genético: Estudio genético de genes reparadores de DNA | 169 |
| 2.1. XRCC1 (RS1799782 y RS25487) | 171 |
| 2.2. APEX 1 (RS1130409) | 174 |
| 2.3. XPD/ERCC2 (RS13181) | 175 |
| 2.4. ERCC1 (RS11615) | 177 |
| 2.5. XRCC3 (RS1799794 Y RS861539) | 178 |
| 2.6. TP53 (RS1042522)..... | 179 |
| 2.7. MLH1 (RS1799977 y RS1800734) | 180 |
| 3. Áreas de aplicación y directrices para futuras investigaciones | 182 |
| 4. Limitaciones del estudio | 182 |
| VIII. Conclusiones | 184 |
| CONCLUSIONES | 185 |
| IX. Conclusions | 186 |
| CONCLUSIONS | 187 |
| X. Bibliografía | 188 |
| BIBLIOGRAFÍA | 189 |
| XI. Anexo | 228 |
| 1. Índice de Tablas | 229 |
| 2. Índice de Figuras: | 231 |
| 3. Índice de Esquemas: | 233 |
| 4. Artículo: | 234 |

Lista de Abreviaturas

ACO: Anticonceptivos Orales

AGO's: Ovarian Tumor Committee

AJCC: American Joint Commission on Cancer

AOCS: Australian Ovarian Cancer Study

AUC: Área bajo la Curva

BER: Base Excision Repair/ Reparación por Escisión de Bases

CCBOT: Clear Cell Borderline Tumor/ Tumor Borderline de Células Claras

CCC: Carcinoma de células claras

CE: Carcinoma Endometriode

CHORUS: Chemotherapy OR Upfront Surgery

CIC: "Cortical Inclusion Cyst"/ Quistes de Inclusión

CI: Cirugía de Intervalo

CO: Cáncer de Ovario

CP: Cirugía Paliativa

CP: Cirugía Primaria

CRP: Cirugía Citoreducción Primaria

CRS: Cirugía de Citorreducción Secundaria

CS: Cirugía Secundaria

DFS- Disease- free survival/ Supervivencia sin enfermedad

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

Dom.: Dominante

D.O.: Densidad Óptica

DS M: Desviación Estándar de la Media

DSB: Double-Strand Break Repair Genes/ Reparación de Roturas en Doble Cadena

EBOT: Endometrioid Borderline Tumor/ Tumor Borderline Endometrioide

Ecografía TV: Ecografía Transvaginal

EDRN: Early Detection Research Network

EDTA: Ácido Etilendiaminotetraacético

EE. UU.: Estados Unidos de América

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

ER: Receptores de Estrógenos

EUROCARE: European Cancer Registry Study Of Survival and Care of Cancer Patients

Esp.: Esporádico

Fam.: Familiar

FDA: Food and Drug Administration

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

FRs: Receptores Folato

FSH: Hormona folículo-estimulante

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina

GOG: Grupo de Oncología Ginecológica

GWAS: estudios de asociación de genoma

HE4: Human Epididymis Protein

Her.: Hereditario

HGSC: High Grade Serous Carcinoma/ Carcinoma Seroso de Alto Grado

HR: Homologous Reparaion/ Reparación por Unión de Extremos Homólogos

IARC: International Agency for Research on Cancer/ Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer

IC: Intervalo de Confianza

INE: Instituto Nacional de Estadística

IP: Índice de Pulsatilidad

IR: Índice de Resistencia

LION: Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms

LGSC: Low Grade Serous Carcinoma/ Carcinoma Seroso de Bajo Grado

LH: Hormona Luteinizante

MBOT: Mucinous Borderline Tumor/ Tumor Borderline Mucinoso

MC: Mucinous Carcinoma/ Carcinoma Mucinoso

MMCT: Tumores Malignos Mucinosos

MMPs: Metaloproteinasa Matricial

MMR: Mismatch Repair/ Reparación por Apareamiento Erróneo

NER: Nucleotide Excision Repair/ reparación por escisión de nucleótidos

NHR: Non- Homologous Reparation/ Reparación por Extremos No Homólogos

OC: Ovarian Cancer

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *Odds Ratio*

ORF: Open Reading Frame

OV: Ovario

P: Peritoneo

PARP - Poli (ADP-ribosa) polimerasa

PCNA: proliferation cell nuclear antigen

PLCO: Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial

qQRT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real

QT-IP: Quimioterapia Intraperitoneal

QTNA: Quimioterapia Neoadyuvante

R0/ TR0: Tumor residual 0 (no enfermedad macroscópica)

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RNA/ ARN: Ácido Ribonucleico

ROC: Receiver Operating Characteristic

ROMA: Risk of ovarian malignancy algorithm

RR: Riesgo Relativo

RFLP: Análisis de polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción

SBOT: Serous Borderline Tumor/ Tumor Seroso Borderline

SC: Serous Carcinoma/ Carcinoma Seroso

SGO: Sociedad de Ginecología Oncológica

SMT: Seromucinous Tumor/ Tumor Seromucinoso

SMBOT: Seromucinous Borderline Tumor/ Tumor Seromucinoso Borderline

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

STIC: "Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma"/ Carcinoma Seroso Intraepithelial Tubarico

SPORE: Ovarian Cancer Specialized Program of Research Excellence

Tampón TE (Tris-HCl 10mM pH 7,5; EDTA 1mM)

TC: Tomografía computarizada

TF: Trompa(s) de Falopio

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva

TIE: Tasas de Incidencia Estandarizada

TNM: Tumor size, Lymph Nodes affected, Metastases.

UICC: Unión Internacional contra el Cáncer

UKCTOCS: UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening

VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

WHO: World Health Organization

I. SUMMARY

1. Background

Ovarian cancer (OC) is the deadliest of gynecologic cancers. In recent years, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) and the World Health Organization (WHO) classifications were revised. In the same way, in the last years, several molecular, histopathological and immunological studies have produced a new understanding of the tumor biology of ovarian cancer.

The aims of our study were to compare the major changes between the classifications and examined the effects on the therapy and prognosis of the ovarian, fallopian tubes, and peritoneum cancer in our series, according to both classifications. On the other hand, we analyzed and compared DNA repair genes polymorphisms in ovarian cancer patients and healthy population of the community of Castilla y León in order to ensure if they modify the susceptibility to suffer this type of tumor.

2. Materials and methods

We performed an observational descriptive study of 210 patients who were diagnosed with a malignant ovarian tumor from 2010 to 2016. The accepted FIGO and WHO classifications at each point in time were registered. We reclassified both data, obtaining both classifications for each patient. The changes in the therapeutic management and prognosis were examined.

In the second part of our study, a gene candidate association study of 10 selected SNPs in genes implied in important carcinogenic pathways was performed in germinal DNA. We included 185 patients with ovarian cancer, randomly selected from the Gynecology Service of the University Clinical Hospital of Salamanca and the consultation of the Genetic Counsel of Cancer Research Center that is reference for patients from some provinces of the community of Castilla y León (León, Zamora, Ávila and Salamanca) between January 2012 and June 2018. We included 129 women without ovarian cancer neither other kind of tumors, as control cohort, from the population of Salamanca.

3. Results

In both FIGO classifications of our case series, most patients with ovarian cancer were in FIGO stage III. We found that 4.2% of the previous stage IIIC patients have changed to stage IIIA2 or stage IIIB, with better prognosis and survival rate. In the 1973 WHO classification, the main change, in our case series, was the increase in the high-grade serous carcinoma percentage. According to the current recommendations, we observed 7.56% more patients in early ovarian cancer stages treated with platinum and taxane. In both early and advanced ovarian cancer group, high-grade serous carcinoma tumors were predominant.

Regarding DNA repair genes polymorphism study, the GA genotype of *XRCC1* gene (rs1799782), the CC genotype of *TP53* gene (rs1042522) and the GG genotype of *MLH1* gene (rs1800734) were associated with increased susceptibility of ovarian cancer.

In the haplotypes study of *XRCC1* gene, we found that patients carrying the haplotypes AGTT, AGCC, AGCT, GGTT, GGCC and GGCT are more susceptible to presenting ovarian cancer. In relation to *XRCC1* gene (rs1799782), the GA genotype was associated with greater susceptibility to ovarian cancer in young patients, in elderly patients and in patients with hereditary, familial or sporadic OC. The GA genotype of *XRCC1* gene is also associated with an increased risk of recurrence in patients with OC.

In *APEX1* gene (rs1130409), the TT genotype was associated with a later onset of the disease and hereditary OC and the GT genotype was associated with an increased risk in hereditary, familial and sporadic OC.

In relation to *XRCC3* gene (rs1799794), the TT genotype was associated with increased OC susceptibility in aging patients and patients with familial OC.

In relation to *MLH1* gene (rs1800734), the GG genotype was associated with greater OC susceptibility in old patients and in patients with hereditary OC.

The SNP rs1799977 of *MLH1* gene was associated with an increased risk of recurrence.

4. Conclusions

The newly created WHO and FIGO classifications have improved the ability to predict the prognosis and consequently to change the therapeutic management of patients with ovarian cancer.

The GA genotype of *XRCC1* gene (rs1799782), the CC genotype of *TP53* gene (rs1042522) and the GG genotype of *MLH1* gene (rs1800734) modify the risk of developing ovarian cancer. Given the importance of these data in future research on the prevention of ovarian cancer, it is essential to analyze whether these results are supported in a broader study of our population.

II. RESUMEN

1. Antecedentes

El cáncer de ovario (CO) es el más mortal de todos los cánceres ginecológicos. En los últimos años, se han revisado las clasificaciones de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Del mismo modo, en los últimos años, varios estudios moleculares, histopatológicos e inmunológicos han modificado la comprensión de la biología tumoral del cáncer de ovario.

En nuestro trabajo hemos comparado los cambios principales entre las clasificaciones y examinado los efectos sobre el tratamiento y el pronóstico del cáncer de ovario, trompas de Falopio y peritoneo en nuestra serie de acuerdo con ambas clasificaciones. Por otro lado, hemos analizado y comparamos polimorfismos de genes reparadores de DNA en pacientes con cáncer de ovario y población sana de la comunidad de Castilla y León, con el fin de comprobar si modifican la susceptibilidad a padecer este tipo de tumor.

2. Materiales y métodos

Hemos realizado un estudio observacional descriptivo de 210 pacientes a los que se les diagnosticó un tumor ovárico maligno entre los años 2010 a 2016. Se registraron las clasificaciones aceptadas de la FIGO y la OMS en cada momento. Reclasificamos ambos datos, obteniendo ambas clasificaciones para cada paciente. Se examinaron los cambios en el manejo terapéutico y pronóstico.

En la segunda parte de nuestro estudio, realizamos un estudio de asociación en línea germinal de 10 SNPs en genes con importante implicación en vías de carcinogénesis. Incluimos 185 pacientes con cáncer de ovario, seleccionados al azar del Servicio de Ginecología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca - CAUSA y de la consulta de Consejo Genético del Centro de Investigación del Cáncer, que es referencia para pacientes de las provincias de la comunidad de Castilla y León provenientes de León, Zamora, Ávila y

Salamanca, entre enero de 2012 y junio de 2018. Incluimos 129 personas de sexo femenino sin cáncer de ovario ni ningún otro tipo de cáncer de la población de Salamanca, como cohorte control.

3. Resultados

En ambas clasificaciones de FIGO de nuestra serie de casos, la mayoría de los pacientes con cáncer de ovario se encontraban en el estadio III de FIGO. Encontramos que el 4.2% de las pacientes en el antiguo estadio IIIC han cambiado a estadio IIIA2 o estadio IIIB, con mejor pronóstico y mayor tasa de supervivencia. En la clasificación de 1973 de la OMS, el principal cambio, en nuestra serie de casos, fue el aumento en el porcentaje de carcinoma seroso de alto grado. Según las recomendaciones actuales, observamos un 7,56% más de pacientes en estadios iniciales de cáncer de ovario tratados con platino y taxano. Tanto en el grupo de cáncer de ovario en estadios iniciales como en el avanzado, predominaron los tumores de carcinoma seroso de alto grado.

Con respecto al estudio de polimorfismos de los genes de reparación de DNA, el genotipo GA del gen *XRCC1* (rs1799782), el genotipo CC del gen *TP53* (rs1042522) y el genotipo GG del gen *MLH1* (rs1800734) se asociaron con mayor susceptibilidad de cáncer de ovario.

En el análisis de haplotipos del gen *XRCC1*, hemos encontrado que las pacientes portadoras de los haplotipos AGTT, AGCC, AGCT, GGTT, GGCC y GGCT son más susceptibles de presentar CO. En relación al gen *XRCC1* (rs1799782), el genotipo GA se asoció a mayor susceptibilidad de cáncer de ovario en pacientes jóvenes, en pacientes mayores y en pacientes con CO hereditario, familiar o esporádico. El genotipo GA del gen *XRCC1* también se asocia a mayor riesgo de recidiva en pacientes con CO.

En relación al gen *APEX1* (rs1130409), el genotipo TT se asoció a una aparición más tardía de la enfermedad y CO hereditario y el genotipo GT se asoció a un aumento del riesgo en CO hereditario, familiar y esporádico.

En relación al gen *XRCC3* (rs1799794), el genotipo TT se asoció a mayor susceptibilidad de CO en pacientes mayores y pacientes con CO familiar.

En relación al gen *MLH1* (rs1800734), el genotipo GG se asoció a mayor susceptibilidad de CO en pacientes mayores y en pacientes con CO hereditario. El SNP rs1799977 del gen *MLH1* se asoció con un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad.

4. Conclusiones

Las nuevas clasificaciones de la OMS y de la FIGO han mejorado la capacidad de predecir el pronóstico y, en consecuencia, cambiar el tratamiento terapéutico de los pacientes con cáncer de ovario.

El genotipo GA del gen *XRCC1* (rs1799782), el genotipo CC del gen *TP53* (rs1042522) y el genotipo GG del gen *MLH1* (rs1800734) modifican el riesgo de desarrollar CO. Dada la importancia de estos datos en futuras investigaciones sobre la prevención del CO, es esencial analizar si estos resultados se confirman en un estudio más amplio de nuestra población.

III. INTRODUCCIÓN:

1. El Ovario

1.1. Anatomía, histología y fisiología

Los ovarios son los órganos sexuales femeninos, tienen forma de almendras y miden, en una mujer madura, entre 2,5 y 5 cm de largo, entre 1,5 y 3 cm de ancho y entre 0,7 y 1,5 cm de grosor. Su peso aproximado varía entre 4 y 8 g, de forma individual.

Los ovarios se encuentran localizados en la pelvis menor, cerca de la pared abdominal, a ambos lados del útero, suspendidos por varios ligamentos (el ligamento mesovárico, el ligamento suspensorio del ovario: infundíbulo-pélvico y el ligamento propio del ovario, Figura 1^{1 2}).

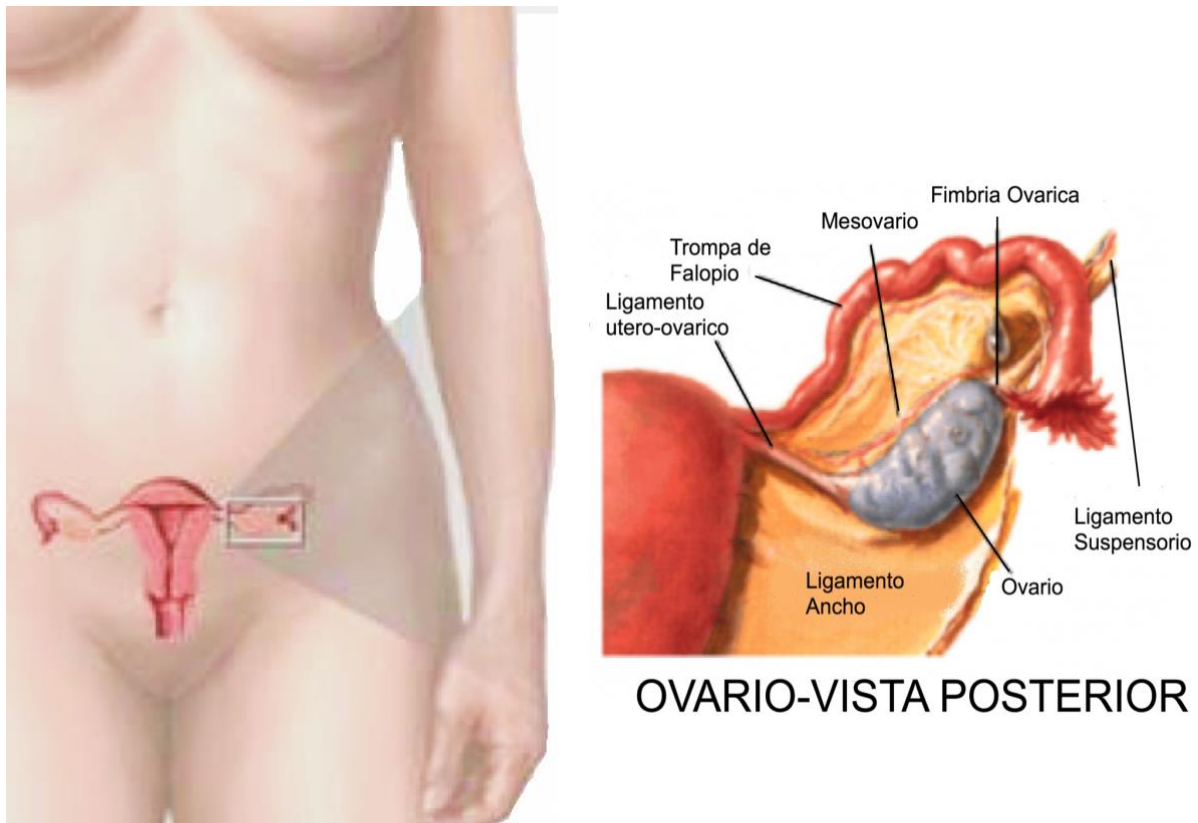


Figura 1: Aparato reproductor femenino. A. Localización de los ovarios. B. Esquema de ovario y ligamentos que lo sostienen. *Imagen adaptada de referencia*¹

El ovario está formado por el epitelio ovárico, la túnica albugínea, la corteza y la médula. La superficie ovárica está cubierta por un epitelio cúbico simple, el epitelio germinativo. Por debajo del epitelio germinal hay una capa de tejido conectivo denso formado por células fusiformes, la túnica albugínea, que es la responsable del color blanquecino del ovario. Por debajo de la túnica albugínea hay una región llamada corteza donde predominan los folículos ováricos dentro de los cuales se encuentran los oocitos en distintas etapas de maduración. Los folículos se localizan en el estroma (tejido conectivo) de la corteza que contiene fibroblastos dispuestos de forma característica. La región más interna del ovario es la médula que está formada por tejido conectivo laxo y contiene múltiples vasos sanguíneos, linfáticos y nervios ^{1 2 3}

Figura 2.

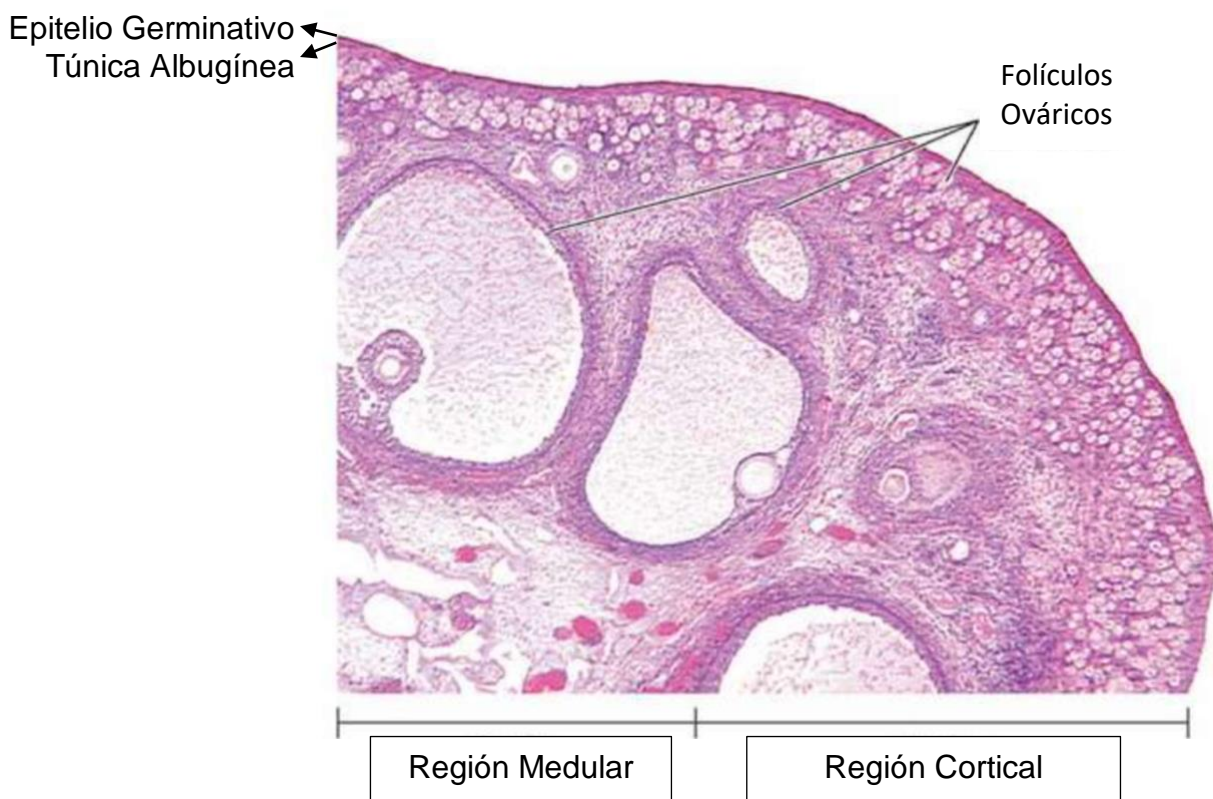


Figura 2: Histología del ovario. Se visualiza la región cortical y medular y los folículos ováricos. *Imagen adaptada de referencia* ³.

Los ovarios producen los gametos femeninos (óvulos) necesarios para la reproducción y son la principal fuente de producción de hormonas femeninas (estrógenos y progesterona). Los estrógenos son producidos principalmente por las células de la granulosa y la progesterona es producida por las células del cuerpo lúteo

y actúa en conjunto con los estrógenos para promover cambios en el ciclo menstrual, preparar el endometrio para la implantación de un óvulo fecundado y preparar las glándulas mamarias para la lactancia. Los estrógenos tienen como principal función promover y mantener las estructuras reproductoras femeninas y los caracteres sexuales secundarios de la mujer.

1.2. Desarrollo embrionario y ciclo ovárico

Durante el desarrollo embrionario temprano, alrededor del primer mes de vida, las células germinales primarias migran a los ovarios para dividirse y transformarse en óvulos. La producción de nuevas oogonias (oocitos primordiales) es intensa en los primeros meses de vida intrauterina y cesa en el quinto mes de embarazo, cuando los ovarios contienen aproximadamente de 6 a 7 millones de oogonias. Hacia el final de la gestación, las oogonias entran en meiosis (oocitos primarios) e inician la profase I de la primera división meiótica. Estos oocitos son todavía diploides (presentan 46 cromosomas). Muchos de los oocitos primarios se pierden por un proceso degenerativo llamado atresia. La atresia va a seguir a lo largo de la vida reproductiva de la mujer. Como consecuencia, el ovario de una recién nacida contiene aproximadamente 2 millones de oocitos y este número declina en la pubertad, de modo que sólo 400 oocitos ovulan a lo largo de la vida reproductiva femenina ^{1 2 3 4}.

En ausencia de gestación, la mujer a lo largo de su vida reproductiva experimenta una serie de cambios cíclicos en el útero y los ovarios. Cada ciclo ovárico dura aproximadamente 28 días e implica la oogénesis (formación y desarrollo de nuevos gametos femeninos maduros) y la preparación del útero para recibir el óvulo fecundado. Las hormonas liberadoras de gonadotropina – secretada por el hipotálamo (GnRH), folículoestimulantes y luteinizantes– ambas secretadas por la glándula pituitaria (FSH y LH, respectivamente) y, los estrógenos y la progesterona– secretados por los ovarios, controlan los principales eventos del ciclo ovárico que se divide en tres fases: la fase folicular, la fase ovulatoria y la fase luteal ^{1 2 3 4}.

- a. Fase folicular (10-14 días del ciclo): Debido a la estimulación de GnRH se forman los folículos. Los oocitos primarios quedan retenidos en pequeños folículos llamados folículos primordiales. Eventualmente, debido a la acción de

la FSH, estos folículos se desarrollan hasta folículos primarios, secundarios, terciarios y finalmente, folículos De Graaf.

- b. Fase ovulatoria: Debido a la estimulación hormonal de la LH, el folículo se rompe y el oocito liberado es recogido por las fimbrias de la trompa de Falopio. Si el oocito no es fecundado, se desintegra al cabo de dos días. Pero si el espermatozoide alcanza el citosol del oocito secundario, ocurre la fecundación y éste completa la segunda división meiótica, y se convierte así en un óvulo maduro.
- c. Fase luteal (12-15 días del ciclo): Bajo la influencia de la LH, el folículo ya vacío se convierte en el cuerpo lúteo. El cuerpo lúteo produce estrógenos y progesterona. Al final del ciclo no fértil, este cuerpo regresa y se va sustituyendo por tejido cicatricial, transformándose en un corpus albicans no funcional.

2. Definición de cáncer de ovario

El cáncer es un conjunto de enfermedades que pueden afectar a distintos órganos y tejidos, caracterizados por la proliferación descontrolada de células que provoca graves alteraciones en la forma y función de los tejidos afectados. Estas células pueden, posteriormente, invadir tejidos cercanos y/o extenderse a otros órganos. El cáncer es considerado la enfermedad humana más común y la principal causa de muerte a escala mundial según la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁵. De acuerdo con el estudio GLOBOCAN 2018, se estimaron 18,1 millones de nuevos casos de cáncer y 9,9 millones de muertes debido a de esta enfermedad en todo el mundo en el año 2018 ⁶. Se estima que una de cada tres personas puede sufrir cáncer a lo largo de su vida, y esa probabilidad aumenta a medida que avanza la edad ⁷. Según la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (IARC), 1 de cada 6 mujeres irá desarrollar cáncer a lo largo de su vida y 1 de cada 11 morirán por esta patología ⁶.

En los últimos años, varios estudios moleculares, histopatológicos e inmunológicos han modificado la comprensión de la biología tumoral del cáncer de ovario (CO). En primer lugar, el término "cáncer de ovario" no engloba una enfermedad homogénea sino, más bien, un grupo de tumores malignos: ovario (OV), trompas de Falopio (TF) y peritoneo (P) ⁸. Además, aproximadamente el 90% de los cánceres de ovario son

carcinomas con origen en el epitelio de superficie y, según la histopatología, inmunohistoquímica y el análisis genético molecular, se distinguen al menos cinco tipos principales: carcinoma seroso de alto grado (HGSC, 70%), carcinoma endometriode (CE, 10%), Carcinoma de células claras (CCC, 3-10%), carcinoma mucinoso (MC, 3%) y carcinoma seroso de bajo grado (LGSC, <5%)^{9 10}. El restante 10% de los CO tienen origen no epitelial y están constituidos por tumores de la línea germinal, de los cordones sexuales o tumores raros de histología incierta como los sarcomas o tumores metastásicos¹¹.

En general el 75% de estos cánceres suelen estar avanzados (estadios III y IV) en el momento del diagnóstico dada la inexistencia de síntomas específicos y pruebas de screening eficaces¹¹.

3. Epidemiología del cáncer de ovario

Las tasas de incidencia y mortalidad de CO son más altas si nos focalizamos en los países desarrollados (Europa y América del Norte), donde el CO es el quinto cáncer más incidente y el sexto más mortal¹² (Figura 3).

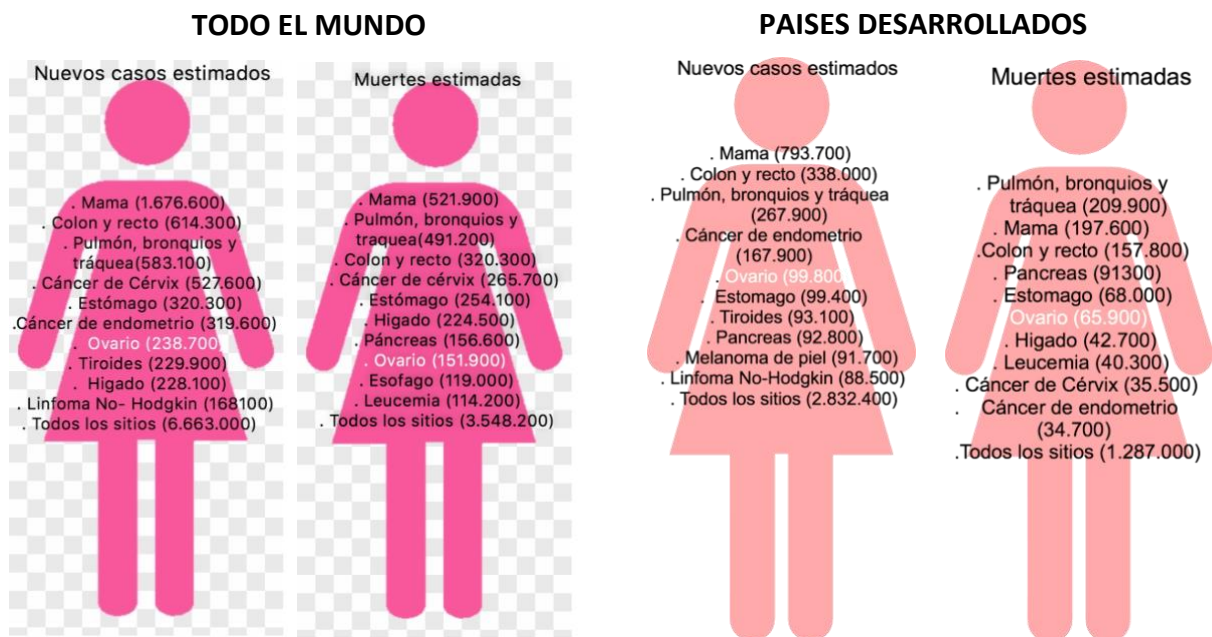


Figura 3: Los 10 tipos de cáncer con mayor mortalidad e incidencia a nivel mundial (fucsia, izquierda) y en los países desarrollados (rosado, derecha).

Nota: Debido al redondeo las estimaciones pueden no sumar la totalidad. Los casos de cáncer de piel (no melanoma) han sido excluidos. *Imagen adaptada de*

*Referencia*⁷

En los Estados Unidos (EE. UU.), el CO representa aproximadamente el 3% de todos los cánceres en la mujer. Una de cada 78 mujeres desarrollará CO a lo largo de su vida y la probabilidad de morir por CO es de aproximadamente 1 en 108. Es la quinta causa principal de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres y el cáncer más mortal de todos los cánceres ginecológicos en los EE. UU. ¹³.

Según las estimaciones del GLOBOCAN 2012, a nivel europeo, el riesgo de sufrir CO antes de los 75 años es del 1.1%. El CO ocupa el quinto lugar en términos de incidencia y mortalidad en Europa (Figura 4). En 2012, se registraron 65538 casos y 42716 muertes por CO. Los países europeos con mayor incidencia de CO son los países nórdicos, Reino Unido, Austria y Alemania ^{12 14}.

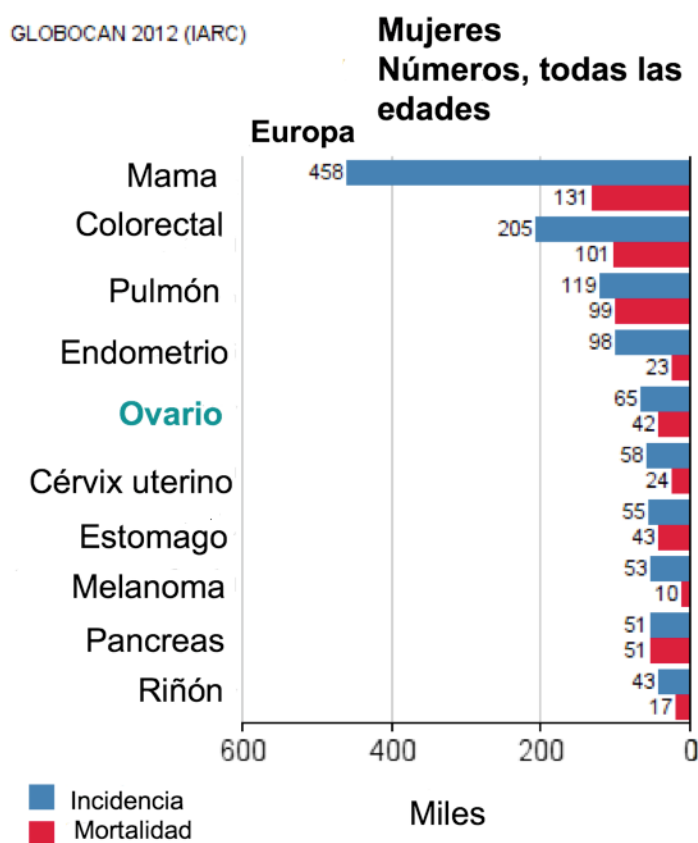


Figura 4: Los 10 tipos de cáncer con mayor incidencia y mortalidad en Europa en el año 2012. *Imagen adaptada de Referencia* ¹⁴

En España, el CO también es el quinto cáncer más incidente; representa el 5,1% de los casos de cáncer en mujeres. Concretamente, en el año 2017, se registraron 3.412 nuevos casos ^{12 15} (Figura 5). Teniendo en cuenta la tasa mundial ajustada en el 2002

(9,9 casos/100.000 habitantes/año), la incidencia del CO en España se considera alta, con un ascenso lento pero constante desde los años 60 ¹². En referencia a la mortalidad, el CO representa la novena causa de muerte por cáncer en mujeres en España con 1.960 muertes en el año 2016 (Figura 6).

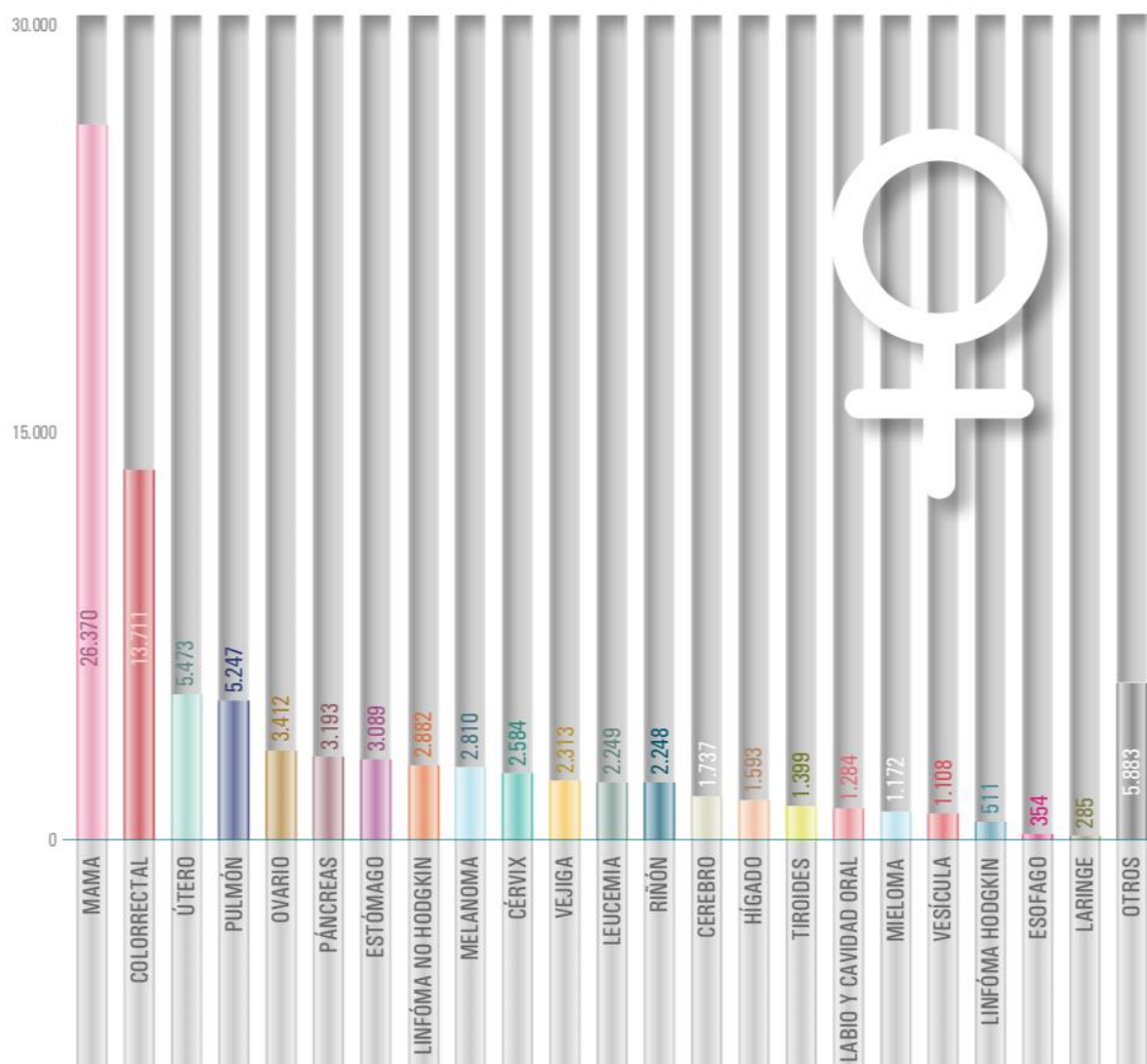
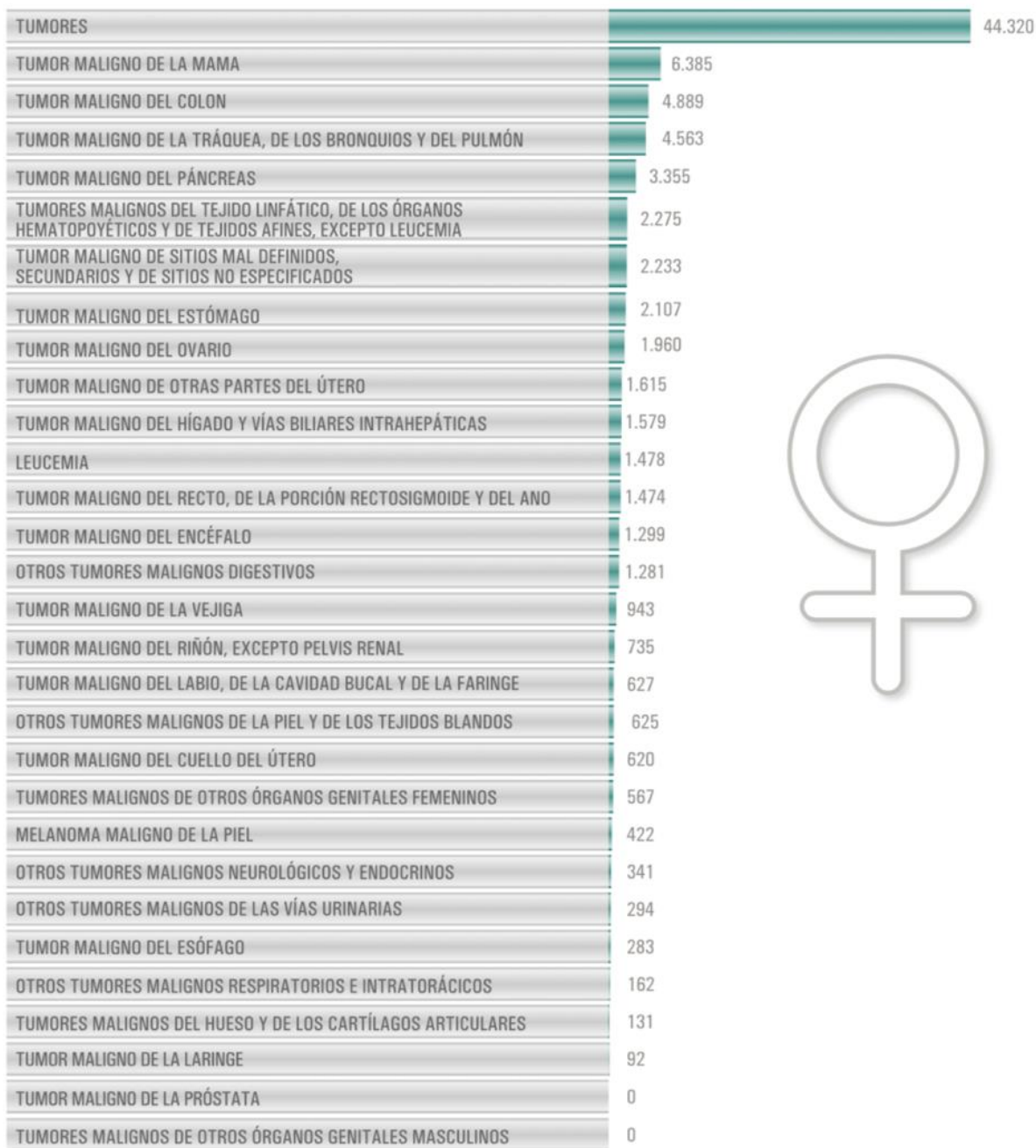


Figura 5: Incidencia estimada por tipo de tumor más frecuentes en mujeres en España en el año 2017, ¹⁵.

Datos procedentes de GLOBOCAN 2012, extrapolados a los datos de la población española para 2017, proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) ¹⁵.



Fuente: INE. INEbase, últimos datos disponibles para 2016.

Figura 6: Mortalidad estimada por tipo de tumor en mujeres en España en el año 2016.

Datos procedentes de GLOBOCAN 2012, extrapolados a los datos de la población española para 2016, proporcionados por el INE ¹⁵.

El CO es el cáncer ginecológico con la menor supervivencia. En general, las tasas de supervivencia relativa de las pacientes con CO son 46% y 35%, a 5 y 10 años,

respectivamente. Sin embargo, la supervivencia varía según la edad; la supervivencia global a los 5 años de las mujeres menores de 65 años es el doble que la de mujeres mayores de esta edad (58% frente a un 28%) ⁷. Según algunos autores, dado que los síntomas no son específicos en estadios iniciales de la enfermedad (estadios I-II) y no existen pruebas de screening y diagnósticas eficaces, el CO es detectado en el 85% de los casos cuando el tumor ya ha metastatizado en la cavidad abdominal (estadios III-IV) ¹⁶, resultando en una supervivencia global a los 5 años del 28%. En cambio, la tasa de supervivencia a 5 años aumenta hasta el 92% cuando el diagnóstico tiene lugar en estadios tempranos y el tumor esté confinado en el ovario (Figura 7) ¹⁶.

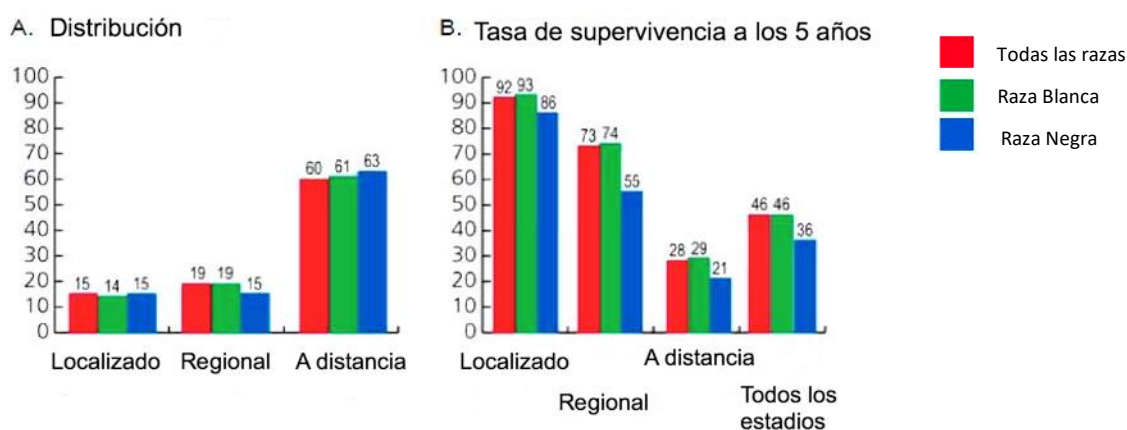


Figura 7: A. Distribución de los estadios de CO de acuerdo con la raza humana en EE.UU. (2005-2011). Los estadios no suman el 100% debido a la falta de información.

B. Tasas de supervivencia a los 5 años de CO en EE.UU. (2005-2011), distribuidas según la raza humana y el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

*El error estándar de la tasa de supervivencia es del 5-10%.

Imagen adaptada de Referencia ¹⁶

En el estudio EUROCARE 5 (European Cancer Registry Study Of Survival and Care of Cancer Patients) que incluyó la supervivencia a los 5 años sobre CO en el periodo 2000-2007, España se situó en el lugar número 14, con una supervivencia del 36,8%, respecto a la media europea del 37,6% y un 38% respecto a la media del sur de Europa, datos superponibles al del Eurocare ¹⁷.

En la Figura 8, se puede observar la supervivencia para el CO en Europa por edades, según EUROCARE 5.

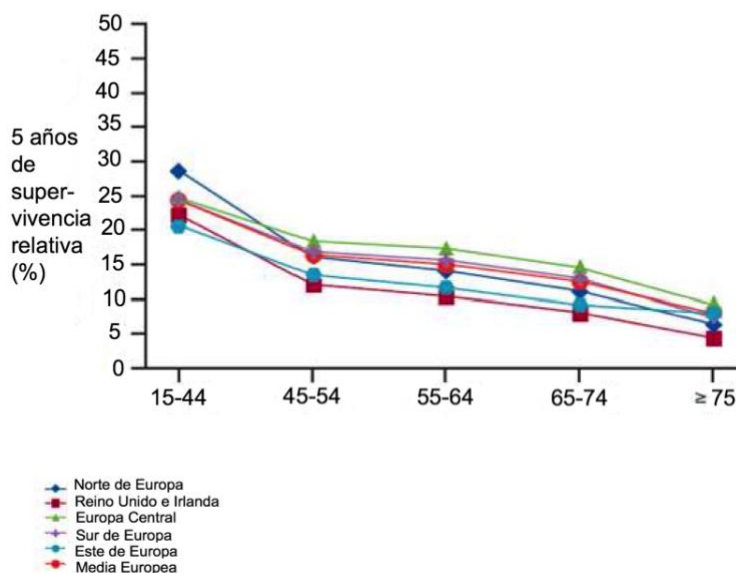


Figura 8: Supervivencia de cáncer de ovario por edades en Europa según EUROCARE 5. *Imagen adaptada de Referencia* ¹⁷

4. Etiología del cáncer de ovario

El tejido ovárico normal es bastante complejo con diferentes componentes ya descritos en el apartado 1.1. El CO puede tener origen en las células germinales, las células de la granulosa o de la teca, pero en el 90% de las pacientes con CO tiene origen en la monocapa de células epiteliales que recubre el ovario o bien en la capa sub-superficial de los quistes de inclusión. Algunos carcinomas también se pueden originar en la capa interna de las TF, de la superficie de la cavidad peritoneal o de los depósitos de endometriosis ¹⁸.

La etiología del cáncer epitelial de ovario es desconocida. Muchos estudios han correlacionado múltiples eventos de la vida reproductiva de la mujer con el cáncer epitelial de ovario. Las teorías más relevantes sobre la etiología de CO son:

4.1. Teoría de la ovulación incesante

En 1971, Fathallah describió la hipótesis de la ovulación incesante. De acuerdo con Fathallah, debido a las múltiples ovulaciones a lo largo de los ciclos ováricos, se producen múltiples micro traumas en la superficie del epitelio ovárico y la acumulación de estas lesiones puede terminar en un proceso neoplásico. Según Fathallah, este proceso favorecía la formación de un quiste de inclusión por la internalización del epitelio superficial en el estroma ovárico, dando lugar al cistoadenocarcinoma ¹⁹.

Según esta hipótesis, la rotura y reparación mensual de la superficie del epitelio ovárico están asociadas al daño inflamatorio, estructural y/o genético, aumentando la probabilidad de desarrollar CO ²⁰. Además, debido al estímulo mitótico producido por los estrógenos, se produce una proliferación en la cual las células son más sensibles a mutagénesis en oncogenes o genes de supresión tumoral, aumentando la probabilidad de transformación maligna de las células del ovario ²¹.

Esta hipótesis apoya la teoría del posible efecto protector de los anovulatorios y la gestación sobre el CO debido a la anovulación que estos producen ²². Además, la edad de la menarquia y el número de ovulaciones a lo largo de la vida son un índice de riesgo individual para desarrollar CO. Por cada año de ovulación se asocia un aumento de un 6% del riesgo de CO ²³.

Las principales limitaciones de esta teoría es la no explicación de la elevada incidencia de cáncer epitelial de ovario en mujeres postmenopausicas (que constituyen entre el 85-90% de los casos). Como posible justificación de este hecho se dice que la acumulación prolongada de las posibles alteraciones genéticas tras la rotura y reparación de la superficie epitelial tras cada ovulación, resulta en lesiones pre-neoplásicas que, finalmente, terminan en una transformación maligna por “envejecimiento ovárico” ²⁴.

4.2. Teoría de las gonadotropinas

En 1975, Stadel postuló que la continua exposición a los niveles hormonales de gonadotropinas (FSH y LH) presentaba un efecto carcinogénico sobre el epitelio ovárico ²⁵. Las gonadotropinas regulan las funciones de las células ováricas

controlando su normal crecimiento. Sin embargo, ante niveles elevados de gonadotropinas, concretamente ante los picos de gonadotropinas, se pueden presentar condiciones adecuadas para la transformación celular del epitelio en la superficie ovárica en neoplasias.

Esta teoría justifica el aumento de la incidencia del riesgo de CO tras 10-20 años del inicio de la menopausia, momento en el cual persisten niveles elevados de gonadotropinas en el suero ²⁶.

Esta teoría también explica la disminución del riesgo de CO asociado al uso de anticonceptivos orales y al embarazo debido a la disminución de la exposición a gonadotropinas por el *feedback negativo* producido por los esteroides en la hipófisis ²⁷.

4.3. Otras Teorías

4.3.1. Teoría de la inflamación

La inflamación crónica que ocurre durante el ciclo ovárico parece tener un papel importante en la carcinogénesis ovárica. Durante la ovulación, la FSH y la LH estimulan la acción de las prostaglandinas que producen una reacción inflamatoria. Mediante las enzimas proteolíticas y citocinas se desencadena la rotura de la superficie epitelial ovárica y se produce la liberación del ovocito. En este momento, se produce la llegada de células inflamatorias que producen especies reactivas de oxígeno que pueden producir daño en el Ácido Desoxirribonucleico (DNA), favoreciendo así la transformación maligna.

Esta teoría apoya el aumento de la incidencia de CO en mujeres con enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis o síndrome de ovario poliquístico, todas ellas patologías con procesos inflamatorios crónicos que favorecen su desarrollo ²⁸.

4.3.2. Teoría de la exposición a carcinógenos o contaminación en la pelvis

Esta teoría defiende que la exposición a agentes contaminantes y carcinógenos en la región perineal o área genital femenina podría originar CO por la posible migración de esos agentes a la vagina, los ovarios y la cavidad abdominal. Existe evidencia científica de que la irradiación pélvica ²⁹, los talcos ³⁰, la exposición a asbesto ³¹ y el

alcohol ³² en el área genital está asociado a CO. Sin embargo, hacen falta más estudios que confirmen la patogénesis de estos agentes en el CO ³⁰.

4.3.3. Teoría Dualista

La teoría dualista ³³ va en contra de la antigua creencia de que el CO se origina en el ovario. Esta hipótesis propone que los tumores primarios de ovario se originan en otros órganos pélvicos y el ovario se afecta de manera secundaria. Algunos de los estudios recientemente publicados sobre el origen del CO se han dirigido al supuesto origen en una lesión precursora en las TF dado que las características moleculares y morfológicas se asemejan a las de un HGSC, con lo cual se le ha asignado el nombre de “*Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*” – *STIC* ³⁴.

Los autores proponen dos tipos de tumores: Tumores Tipo I y Tumores tipo II ³⁵.

Los tumores tipo I, generalmente se diagnostican en estadios iniciales, son generalmente indolentes y quedan confinados en el ovario. Suponen el 25% de los CO epiteliales pero solo causan el 10% de las muertes. Incluyen a los carcinomas serosos de bajo grado, mucinoso, endometriode de bajo grado, células claras y el de transición (Brenner). Se caracterizan por mutaciones específicas en genes como *KRAS*, *BRAF*, *HER-2/neu*, *CTNNB1*, *PTEN* y *PIK3CA*, muy raramente presentan mutaciones en el gen TP53. En relación al origen de estos tipos de tumores, se piensa que la endometriosis puede ser una lesión precursora de los tumores endometrioides y los tumores de células claras. Por otro lado, estudios preliminares sugieren que el proceso de metaplasia de los nidos epiteliales transitorios en el cruce de trompas – mesoovario podrían ser el origen de los tumores mucinosos y de transición (Brenner) ³³.

Por otro lado, los tumores tipo II, están formados por carcinomas más agresivos, con rápida evolución y que se detectan, en su gran mayoría, en estadios avanzados de la enfermedad (III y IV). Forman la gran mayoría de los tumores de ovario epitelial (75% de los CO Epiteliales) y son los causantes del 90% de las muertes. Este grupo de tumores incluye el carcinoma seroso de alto grado, el carcinoma indiferenciado y los tumores mixtos malignos (carcinosarcomas), con patrón papilar, glandular o sólido. Es un grupo homogéneo a nivel molecular y morfológico y se caracterizan por su alta

inestabilidad cromosómica, con mutaciones en el gen TP53 en la gran mayoría de los casos e inactivación del gen BRCA y amplificación del gen CCNE1. En cuanto a su origen, se postula que la lesión precursora del CO seroso de alto grado (HGSC) es el STIC, concretamente se cree que surge de la implantación del epitelio de la TF en el ovario ³³ ya que las lesiones precursoras de las trompas presentan características morfológicas y moleculares similares a las del HGSC ^{36 37}. En el proceso de ovulación, se libera el fluido folicular que contacta con la superficie del ovario y el extremo de las fimbrias de la TF, permitiendo de este modo que las células de la lesión intraepitelial tubárica entren en contacto con el ovario y desarrollen el tumor (Figura 9). De este modo, según esta hipótesis, la salpinguectomía bilateral profiláctica electiva es una medida con gran potencial oncológico. ³⁶

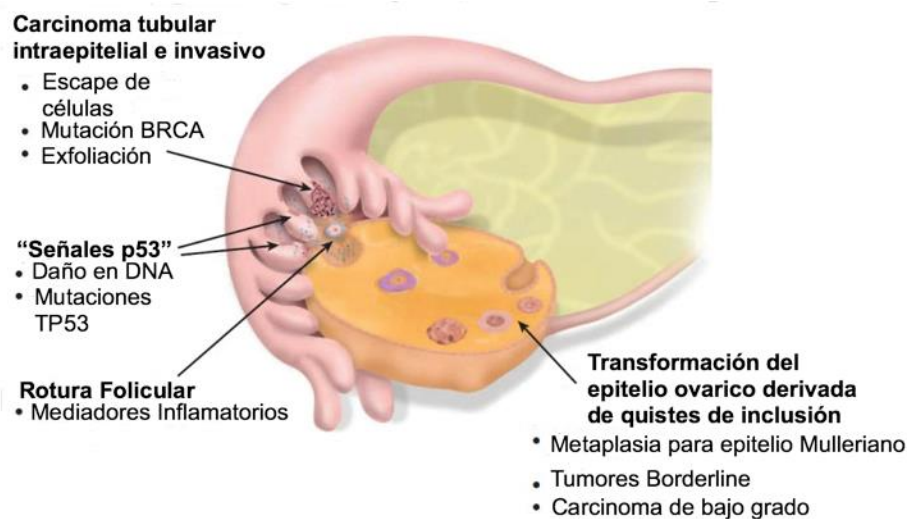


Figura 9: Modelo de la carcinogénesis serosa de alto grado. El modelo explica el desarrollo del carcinoma seroso en las fimbrias de la trompa de Falopio (“Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma”, STIC) y en la superficie epitelial ovárica – como consecuencia de los quistes de inclusión (“Cortical Inclusion Cyst”, CIC). *Imagen adaptada de Referencia* ³⁷

En suma, ninguna de las teorías explica por completo todos los aspectos de la carcinogénesis ovárica, todas ellas tienen algo que aportar para explicar el posible origen de los carcinomas de ovario, pero ninguna de ellas es definitiva.

5. Factores de riesgo del cáncer de ovario

5.1. Edad

Hay claramente una importante relación entre el riesgo de padecer CO y la edad. En mayores de 80 años la tasa de incidencia de CO es de 61,8/100.000 mujeres-año, mientras que la tasa de mortalidad es de 56/100.000 mujeres-año³⁴. El pico máximo de edad es en la sexta década de vida^{38 39}.

La distribución de edad de CO varía de acuerdo con el tipo de tumor, la raza y etnia. Para todas las mujeres, independientemente de la raza y etnia, la incidencia alcanza su punto máximo a finales de los años 70 para los tumores epiteliales, en los años 50 para los tumores de los cordones sexuales y entre los 15 y 19 años para los tumores de las células germinales⁴⁰.

En EE.UU. la incidencia de tumores epiteliales de ovario es mayor en mujeres de raza blanca no hispánicas y asiáticas o de las islas del Pacífico entre los 50 y 54 años. Sin embargo, a partir de los 70 años, las tasas en mujeres blancas no hispánicas son el doble que en las mujeres asiáticas y de las Islas del Pacífico. En contraste, la incidencia de tumores del estroma del cordón sexual es más alta en mujeres negras alrededor de los 30 años⁴⁰.

Las pacientes mayores con CO tienen menor supervivencia que las pacientes jóvenes. En mujeres con edad superior a 65 años, hay estudios que describen al menos un incremento doble en el riesgo de muerte⁴¹. Esto es debido, posiblemente, a que las pacientes mayores de 65 años no suelen recibir tratamiento estándar potencialmente curativo (cirugía citorreductora con quimioterapia basada en platino) con la misma frecuencia que las pacientes jóvenes; por el contrario, suelen recibir tratamientos más conservadores^{42 43}.

Chan describió una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,03$) en la supervivencia a los 5 años entre las pacientes menores y mayores de 45 años con estadios avanzados de CO. Para el primer grupo de edad, la supervivencia a los 5 años del tratamiento fue del 48% y 54 meses, mientras que en el segundo grupo fue del 22% y 34 meses^{44 45}.

También existe relación entre la menarquia precoz y menopausia tardía como factor de riesgo de CO, por el aumento de ciclos ovulatorios.

5.2. Cáncer hereditario familiar

De todos los factores de riesgo asociados a CO, la historia familiar de cáncer de mama-ovario hereditario sobrepasa todos los demás factores de riesgo. El cáncer hereditario familiar constituye hasta el 10% de las neoplasias malignas de ovario ⁴⁶ asociado, sobre todo, a mutaciones en el gen *BRCA 1* y, menos frecuentemente, en *BRCA 2* ⁴⁷, localizadas en el brazo largo del cromosoma 17 (locus 17q12-21 ⁴⁸) y en el brazo largo del cromosoma 13 (locus 13q12-13), respectivamente. Los genes *BRCA 1* y *BCRA 2* son genes supresores de tumores. El gen *BRCA 1* fue localizado en 1990 e identificado específicamente en 1994 por Miki y Cols ⁴⁹ y el gen *BRCA 2* fue descubierto en 1995 ⁵⁰. Se estima que, en comparación con el cáncer esporádico, el cáncer hereditario es diagnosticado, en media, 10 años antes.

Las pacientes portadoras de mutación en *BRCA 1* tienen peor supervivencia que las portadoras del gen *BRCA 2* ⁵¹.

Existen poblaciones con mayor riesgo de predisposición genética para padecer CO como ocurre en Ontario, Canadá, en el cual el 13% de las pacientes con CO se deben a mutaciones en dichos genes y alrededor del 20% se diagnostican entre los 30 y 40 años ^{52 53}. La población judía de Asnkenazi también presenta un aumento del riesgo de padecer CO debido a su predisposición genética ^{54 55}, destacando las mutaciones 185delAG y 5382insC en *BRCA 1* y la 6174delT en el gen *BRCA 2* ^{56 57}.

Existen dos síndromes hereditarios asociados con el cáncer de ovario:

- HBOC (cáncer hereditario de mama y ovario), generalmente asociado a mutaciones en los genes *BCRA 1* y *2*, de transmisión autosómica dominante, responsables del 85-90% de estos cánceres hereditarios.
- Síndrome de Lynch, generalmente asociado a mutaciones en los genes de reparación del DNA, en particular *MLH1* y *MSH2* pero también *PMS1* y *PMS2*; en estos casos el CO surge en el 5 a 10 % de los casos ⁵⁸. En este caso puede estar asociado a otros cánceres como el de endometrio ⁵⁹.

La principal histología del CO hereditario es del tipo seroso papilar (89%) ^{60 61}.

Un meta análisis publicado por Chen ⁶² indica que el riesgo acumulado de CO a los 70 años es del 40% para las portadoras de mutaciones *BRCA 1* y del 18% en las portadoras de mutaciones *BRCA 2*. Según Kuchenbaecker et al. ⁶³ se estima un 44% de riesgo de presentar CO a los 80 años en las portadoras de *BRCA 1* y 17% hasta los 80 años en las portadoras de *BRCA 2*.

El riesgo de CO aumenta aproximadamente cuatro veces entre las mujeres con un familiar de primer grado con antecedentes de la enfermedad y aproximadamente el doble para aquellas con un familiar de segundo grado afectado con CO (Tabla 1, ⁶⁴) ⁶⁵. El riesgo aumenta en aproximadamente un 70% entre las mujeres con un familiar de primer grado con antecedentes de cáncer de mama ⁶⁶.

Por lo anteriormente dicho se recomienda que estas mujeres con estos antecedentes familiares deben ser reencaminadas para consulta de consejo genético ⁶⁷.

5.3. Endometriosis

La región de malignización más frecuente de un foco endometriósico se encuentra en el tejido ovárico (63% de los casos) y presenta un Riesgo Relativo (RR) de 1,34 (IC 95%=1,03-1,75) ^{68 69}. Sampson fue el primero en describir la relación entre el CO y la endometriosis ⁷⁰. Los tipos de CO más frecuentes en estas pacientes son el de células claras y el endometriode ^{71 72 73}, con una prevalencia del 39,2% y 21,2%, respectivamente. Los tipos serosos papilares y mucinosos presentan prevalencias muy bajas ⁷⁴. Otro de los datos que relaciona la endometriosis con en CO es el riesgo intrínseco de las mujeres infértiles con endometriosis que llegan a presentar un RR de 1,73 (IC 95%= 1,10- 2,71).

5.4. Hormonal: Estrógenos y andrógenos

La influencia estrogénica sobre el epitelio es uno de los factores etiológicos del cáncer epitelial de ovario ⁷⁵. Algunos metabolitos derivados de los estrógenos (17 β -estradiol, 2-hidroxiestradiol, 4-hidroxiestradiol y 16 α -hidroxiestrone) juegan un papel especial en la carcinogénesis del CO al ser metabolizados a aductos que dañan el DNA. Las células de superficie epitelial ovárica son reguladas por los estrógenos y sus receptores hormonales (α y β - Receptores), por la GnRH y su receptor que modificarían la capacidad de regulación del crecimiento celular de las células

neoplásicas.

En mujeres premenopáusicas ⁷⁶ se observó un incremento del riesgo de CO en presencia de andrógenos ováricos debido al aumento de la androstenediona y de la dehidroepiandrostendiona ⁷⁷, a través del efecto estimulador de las células epiteliales ováricas ⁷⁸.

En relación a pacientes con endometriosis tratadas con Danazol (LADOGAL®) se objetiva un aumento del riesgo de CO en comparación con las mujeres que no realizan nunca este tratamiento, con un RR de 3,2 (IC 95%= 1,2-8,5) ⁷⁹.

5.5. Terapia hormonal sustitutiva

Las mujeres con terapia hormonal sustitutiva (THS) (estrógenos aislados o estrógenos combinados con progesterona) tienen un 20% más riesgo de desarrollar CO comparativamente con las mujeres que nunca han estado sobre el efecto de THS, con un riesgo más fuerte en las recientes usuarias ⁸⁰ (Tabla 1).

Existe un aumento del riesgo de CO en mujeres con THS (72,73) sobre todo si hubo exposición durante 10 o más años con preparados exclusivamente de estrógenos. Cuando la mujer estuvo expuesta entre 10 a 19 años se objetivó un riesgo relativo de 1,8 (IC 95 %=1,1-3,0) y de 3,2 (IC 95 %= 1,7-5,7) para exposiciones superiores a 20 años de THS ⁸¹. Los tipos histológicos asociados son tumores serosos, mucinosos y endometrioides ⁸². Tras abandonar la THS dicho riesgo es reversible ⁸³. Sin embargo, según algunos autores el riesgo permanece elevado al menos 10 años después de la interrupción ⁷.

Bo Zhou y Cols. realizaron un meta-análisis sobre cuatro estudios ^{84 85 86 87} en el cual asociaron la THS combinada (estrógenos/progesterona) y solo con estrógenos con el CO. Según estos autores, existe una asociación más fuerte de riesgo de CO en mujeres con terapia aislada con estrógenos (RR: 1.5, IC 95%=1,21-1,88) que con THS combinada (RR=1,24, IC 95%=1,00-1,54) ⁸⁸.

5.6. Fertilidad: Paridad, infertilidad y tratamientos médicos de fertilidad

Las nulíparas se ha asociado a un mayor riesgo de CO. Las mujeres multíparas presentan una disminución del 30% del riesgo de CO en comparación con las nulíparas. En un estudio prospectivo, la paridad fue el único factor de la vida reproductiva que mostró una asociación sustancial e independiente con el CO. Las mujeres que han concebido tuvieron una disminución del 45% de riesgo para cáncer de ovario en comparación con las nulíparas. Este riesgo relativo fue independiente de la edad del primer parto y, además, cada parto estuvo asociado a una disminución del 16% del riesgo ⁸⁹.

Parece existir un aumento del riesgo de CO en el subgrupo de paciente infértiles ⁹⁰.

El estudio de Rossing MA ⁹¹ concluye que el riesgo de sufrir CO en nulíparas es mayor cuando la esterilidad se inicia después de los 30 años y no hay asociación con el empleo de inductores de la ovulación. Este estudio apoya la idea de que las mujeres nulíparas con infertilidad pueden tener mayor riesgo de CO. En un meta-análisis de 5207 mujeres con CO comparadas con 7705 controles se concluye que la infertilidad aumenta el riesgo de CO, independientemente de la toma de fármacos inductores de fertilidad ⁹².

Por otro lado, las mujeres con infertilidad y/o esterilidad, sometidas a tratamientos que inducen la ovulación han sido estudiadas por el posible aumento del riesgo de CO (82). Sin embargo, es difícil determinar la relación entre el CO y los fármacos inductores de la ovulación debido a los sesgos de los estudios como pueden ser: el tamaño de la muestra, corto periodo de seguimiento y desconocimiento del tipo de fármacos empleados e indicados en cada estudio ⁹³.

En mujeres nulíparas sometidas a tratamientos de fertilidad existe un aumento del riesgo de tumores serosos borderline de ovario con un riesgo relativo de 2,43 (IC 95%= 1,01- 5,88) pero sin ninguna asociación a subtipos histológicos invasivos ^{73 94}. Existen estudios realizados ajustados por duración de la infertilidad y paridad que no confirmaron el aumento de riesgo de CO producido por la toma de fármacos

inductores de la ovulación ⁹⁵.

5.7. Tóxicos: Tabaco, alcohol y cafeína

Las mujeres consumidoras de tabaco presentan un mayor riesgo de padecer CO ⁹⁶, sobre todo de tipo mucinoso y disminuye el riesgo de cáncer endometriode y de células claras ^{97 98}. En las fumadoras actuales, el riesgo de CO mucinoso aumenta hasta el 80%, sobre todo tumores borderlines ⁹⁸ (Tabla 1).

En un estudio caso-control americano que incluyó 709 casos de CO se encontró un aumento del riesgo en las pacientes fumadoras, dependiendo del número de cigarrillos consumidos. Así, las pacientes que fumaban más de 20 cigarrillos al día presentaron mayor riesgo de padecer CO y, además, se asociaban con tumores de tipo mucinoso con una OR de 2,9 (IC 95%= 1,2-7,5). No hubo otra asociación con otros tipos histológicos ⁹⁹.

En cuanto al alcohol los datos no son concluyentes. Según algunos estudios hay asociación entre el consumo de alcohol y la presencia de CO de tipo mucinoso ¹⁰⁰ y seroso invasivo ³². Sin embargo, hay otros estudios que no han demostrado dicha asociación ^{101 102}.

La cafeína también se ha asociado a un aumento del riesgo de CO ^{103 104}. En la Universidad de Minnesota se realizó un estudio prospectivo en mujeres postmenopáusicas en las que se observó un mayor riesgo de CO en las que consumían 5 o más tazas de café al día, comparadas con las que no lo consumían [HR=1,81, IC 95%=1,10-2,95]. Sin embargo, hay estudios que no han confirmado dicha asociación ^{105 106 107}.

5.8. Dieta y hábitos personales

La ingesta de ácidos grasos saturados se ha asociado a un aumento del riesgo de padecer CO ¹⁰⁸. Hay múltiples estudios que nos hablan de la posible asociación del consumo de calcio y lactosa con la carcinogénesis de ovario ¹⁰⁹. Sin embargo, no se encontraron resultados estadísticamente significativos entre su consumo y el riesgo de CO ^{110 111}. En un metaanálisis, Larsson y col. ¹¹¹ no han podido demostrar ninguna

asociación entre los lácteos y el riesgo de CO. Tampoco se ha demostrado la asociación del déficit de nutrientes como los folatos y el cáncer.

La inactividad física se asocia con un riesgo un 30% más alto de CO epitelial ¹¹² y, de igual manera, el comportamiento sedentario parece aumentar también el riesgo ^{113 114 115 116}.

5.9. Obesidad

Muchos estudios han relacionado el aumento del Índice de Masa Corporal (IMC) con el aumento del riesgo de padecer CO ^{117 118 119}.

En un estudio de casos-control realizado en Australia, las mujeres con IMC superior al percentil 85 tenían el doble de riesgo de desarrollar cáncer de ovario en comparación con mujeres con IMC en el percentil 30; este riesgo se mantuvo significativamente elevado incluso con el análisis de multivariantes ¹²⁰.

Schouten y col ¹²¹ encontraron que mujeres premenopáusicas con IMC mayor o igual a 30 Kg/m² tenían un RR de CO de 1,72 (IC 95%= 1,02-2,89). Esta asociación no se confirmó en mujeres postmenopáusicas.

Existe una asociación más débil entre los factores reproductivos y hábitos dietéticos con el cáncer mucinoso de ovario que con los otros tipos histológicos ¹²². Hay algunos estudios más recientes que asocian la obesidad con el riesgo de sufrir CO de células claras ¹²³ y la paridad, el embarazo y el uso de ACO con el riesgo inverso de sufrir cáncer seroso de ovario ¹²⁴.

Recientemente, la IARC concluyó que entre las mujeres que no usaron hormonas, el riesgo de padecer CO aumenta cerca del 10% por cada 5 Kg/m² de IMC ⁹⁸ (Tabla 1).

5.10. Raza

En los EE.UU. la incidencia de CO es significativamente más elevada en mujeres de raza blanca y hawaianas; es intermedia en las negras, hispánicas y asiáticas; y es más baja en las mujeres nativas americanas ¹²⁵.

Durante el período 2010-2014, las tasas generales de incidencia de CO en mujeres

de raza blanca no hispánicas (12.0 por 100,000 mujeres) fueron 30% más altas que en mujeres negras no hispanas y asiáticas / isleñas del Pacífico, que tienen las tasas más bajas (Figura 10). A pesar de esto, las mujeres negras tienen las segundas tasas de mortalidad más altas, probablemente debido a una etapa posterior al diagnóstico, debido a una menor probabilidad de recibir un tratamiento óptimo y a la presencia de más comorbilidades ^{126 127}. La distribución de los subtipos de CO varía según la raza / etnia (Figura 11), aunque los tumores epiteliales serosos son los más comunes para todas las mujeres.

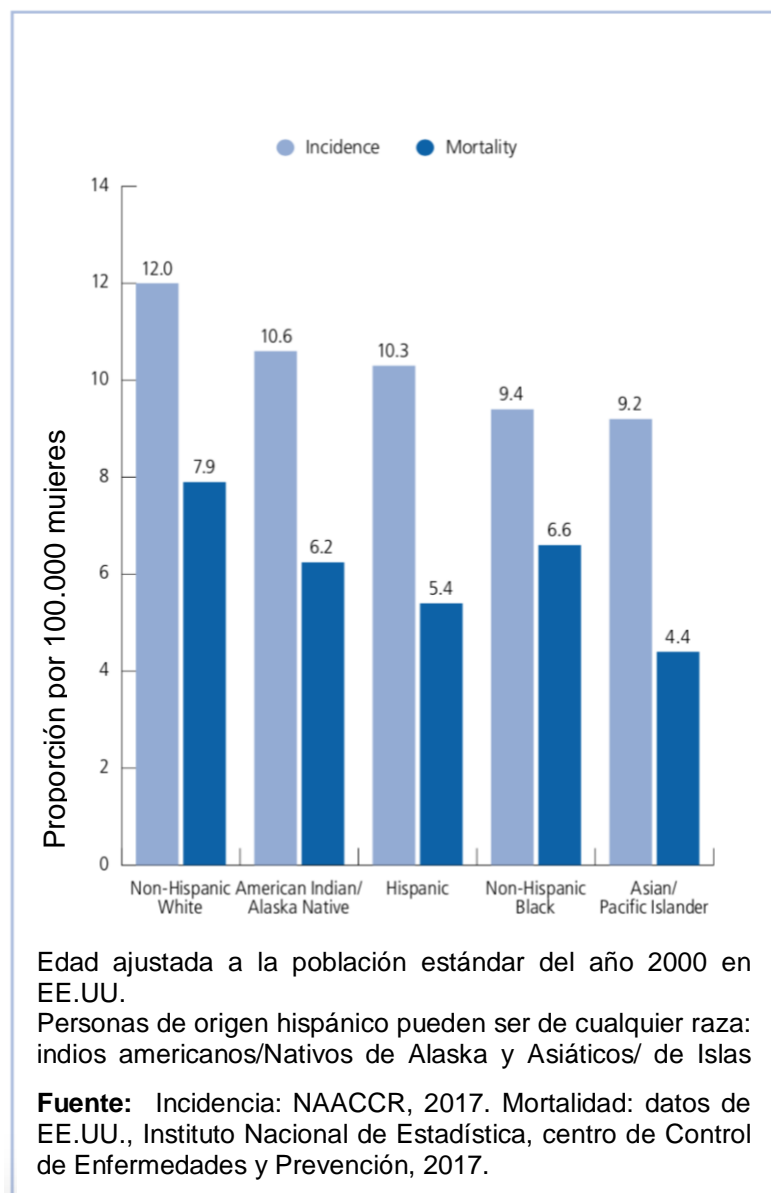


Figura 10: Incidencia y Mortalidad de cáncer de Ovario según raza/ etnia, EE.UU, 2010-2014. *Imagen adaptada de Referencia* ⁴⁰

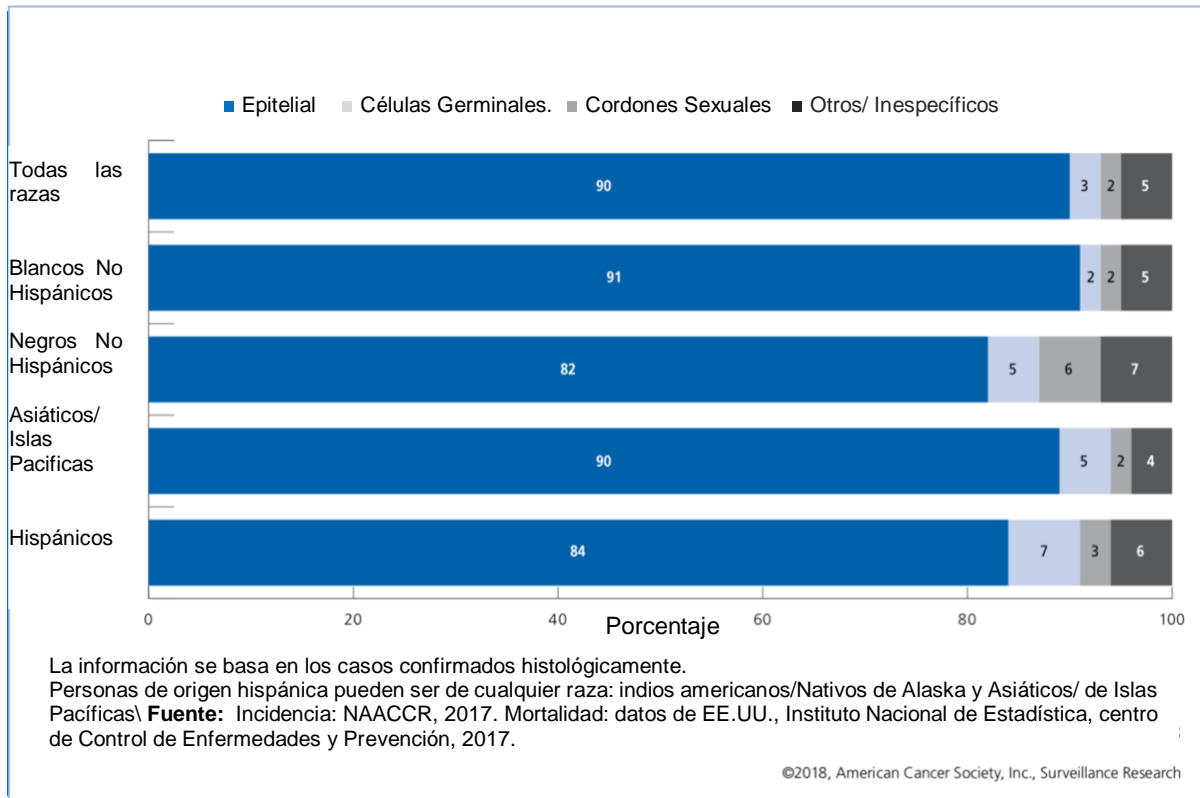


Figura 11: Frecuencia histológica de cáncer de Ovario según raza/etnia, 2010-2014.

Imagen adaptada de Referencia ⁴⁰

6. Factores de protección del cáncer de ovario

6.1. Prevención primaria

La prevención primaria se define en términos de salud como “una prevención etiológica, es decir, actuaciones que conducen a la reducción de la incidencia de casos de cáncer” ¹²⁸.

Ya que la mayoría de los cánceres se producen por factores exógenos, y aunque el papel que desempeña la predisposición genética sea muy importante, se puede afirmar que el cáncer es, en parte, evitable. Éste es el principio fundamental que debe primar en la planificación de medidas de control y debe considerarse una prioridad sanitaria el desarrollo de todas las medidas posibles que lleven a la eliminación de estos factores causales.

De esta forma en la prevención primaria del CO hay varias medidas que se pueden tomar, como son las medidas adelante descritas.

6.1.1. Paridad, embarazo y lactancia

La gestación y la lactancia conducen a la anovulación e inhibición gonadotrófica. Gracias a estos dos mecanismos se reduce el riesgo de CO ^{22 129 130}. Hay estudios que describen un mayor beneficio para la lactancia de larga duración ^{131 132 133 134}.

Por otro lado, las gestaciones a término constituyen uno de los hallazgos epidemiológicos más consistentes de efecto protector del CO ¹³⁵. Según algunos autores la paridad está asociada a una disminución del riesgo de CO con una *Odds Ratio* (OR) de 0,96 ¹³⁶, una OR de 0,6 para 3 partos y una OR de 0,5 para 4 partos ¹³⁷.

Modugno ¹³⁸ no encontró diferencias en los subtipos histológicos referidos a la lactancia y paridad.

6.1.2. Anticoncepción hormonal

Varios estudios han demostrado que las mujeres que se encuentran en tratamiento con anticonceptivos orales (ACO), reducen el riesgo de desarrollar CO en el 40%, aproximadamente cuando comparadas con las mujeres que nunca utilizaron los ACO ¹³⁹. Los ACO son la única medida de quimioprevención recomendada para mujeres con antecedentes o no de CO. En las mujeres que toman ACO entre 5 y 9 años en total, el riesgo de CO se reduce en un 35% ¹⁴⁰. Cuanto más largo el consumo de ACO, mayor es la protección ^{140 141} (Tabla 1) y parece que su efecto persiste tras finalizar su empleo, durante al menos 10 años tras haber suspendido su administración ^{140 142 143}.

Además, existe efecto protector para todos los subtipos de cáncer epitelial de ovario ¹⁴⁴.

En portadoras de mutación de los genes *BRCA 1* y *2*, los ACO también tienen un efecto protector para CO ^{145 146 147 148}, con una disminución del 5% del riesgo por cada año de uso ¹⁴⁹, aunque todavía no hay acuerdo respecto a su papel ^{150 151}.

6.1.3. Anexectomía bilateral profiláctica

Las portadoras de la mutación en los genes *BRCA 1* y *2* presentan un riesgo aumentado de presentar CO a lo largo de su vida. Chen et al.⁶² indica, como referido anteriormente que, el riesgo acumulado de CO a los 70 años, es del 18% para las portadoras de mutaciones *BRCA 2* y del 40% para las portadoras de mutaciones *BRCA 1*⁶³.

La anexectomía bilateral profiláctica ha sido establecida como la mejor estrategia para prevenir el CO en las mujeres portadoras de mutaciones en los genes *BRCA 1* y *BRCA 2* ya que disminuye el riesgo de sufrir dicha enfermedad^{152 153}. Las pacientes que se someten a dicha cirugía profiláctica tienen una reducción total del 80% del riesgo (relación de riesgo (HR) = 0,20; IC 95%= 0,07-0,58; P = 0,003)¹⁵⁴.

Kauff¹⁵⁵ y Rebbeck¹⁵⁶ recomiendan la anexectomía bilateral profiláctica después de cumplir el deseo genésico en mujeres portadoras de dichas mutaciones, aunque el riesgo de presentar un carcinoma de peritoneo primario persiste a pesar de la cirugía profiláctica^{155 156 157}.

6.1.4. Ligadura tubárica e histerectomía

Varios estudios demuestran una reducción del riesgo de desarrollar CO (Tabla 1), variando entre el 30 y 65%, tras la ligadura de trompas^{37 158}. Se han descrito dos mecanismos: la obliteración de las trompas disminuye el acceso de carcinógenos ambientales al ovario (a partir del tracto genital inferior) y la actividad ovulatoria disminuye como consecuencia de la alteración del sistema circulatorio local, tras la cirugía.

En portadoras de mutación en los genes *BRCA 1* y *2*, la ligadura de trompas disminuye el riesgo de CO con tasas de incidencia estandarizada (TIE) de 0,82 (IC 95%= 0,60-1,0) y se mantiene a lo largo de los años (≥ 10 años)¹⁵⁹.

Ya que las portadoras de mutaciones en los genes *BRCA 1* y *2* tienen un riesgo aumentado de sufrir cáncer tubárico, se recomienda anexectomía profiláctica y algunos autores creen que estaría incluso recomendado realizar la histerectomía para asegurar la correcta retirada de la inserción de las TF¹⁶⁰.

La histerectomía parece tener un efecto protector en el CO con mantenimiento del efecto en más de 10 años tras la realización de la histerectomía ¹⁵⁸.

6.1.5. Progesterona

El receptor de la progesterona con el polimorfismo de la región promotora +331A genético está asociado a la disminución del riesgo de CO, endometrio y células claras ¹⁶¹. La progesterona tiene un efecto protector en el cáncer epitelial de ovario.

6.1.6. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

En un estudio llevado a cabo por Wernli KJ y Col ¹⁶² se observó una disminución del riesgo de CO en mujeres nulíparas que toman AINES. Sin embargo, en multíparas, las diferencias no son estadísticamente significativas (OR=0,81, IC 95 % 0,64-1,04) ¹⁶³.

La reducción de dicho riesgo es más evidente después de cinco años del empleo de los AINES ¹⁶⁴.

6.1.7. Dieta y nutrición

Zhang y cols.^{165 166} realizaron un estudio caso-control de 254 pacientes de la población china de Hangzhou y observaron que las mujeres con ingesta de diferentes alimentos (té verde, isoflavonas, frutas, vegetales, etc) presentaban un menor riesgo de CO. Las dietas ricas en fibra, Vitamina A, Vitamina E y Beta-carotenos presentan una disminución del riesgo de CO de forma significativa, con una OR de 0,57, 0,66, 0,58, 0,68 y 0,64 respectivamente ¹⁶⁷.

Estos alimentos disminuyen el riesgo de CO ya que activan los antioxidantes del ácido retinoico ¹⁶⁸. Sin embargo, según otros autores, la ingesta de verduras y frutas no parece estar relacionada con la disminución del riesgo de CO ¹⁶⁹.

Tabla 1: Riesgo Relativo (RR) para Factores de Riesgo de CO, adaptada de Referencia ⁶⁴. *American Society of Cancer, 2018*

| Riesgo Relativo para factores de riesgo establecidos de Cáncer de ovario | |
|--|------------------------|
| Factores que aumentan el riesgo | Riesgo Relativo |
| Historia Personal y Familiar | |
| Historia Familiar de CO | |
| Primer grado | 4.3 |
| Segundo grado | 2.1 |
| Historia Familiar de Cáncer de mama | 1.7 |
| Predisposición Genética | |
| Mutación <i>BRCA 1</i> | 11.8 |
| Mutación <i>BRCA 2</i> | 5.3 |
| Otros Factores | |
| Tabaco (subtipo mucinoso, solamente) | 1.8 |
| Terapia Hormonal Menopáusica | 1.2 |
| Exceso de peso (cada 5 Kg/m ² adicional de IMC) | 1.1 |
| Factores que disminuyen el riesgo | |
| Ligadura de Trompas | 0.7 |
| Embarazo (1er embarazo) | |
| Uso de ACO (en toda la vida) | 0.6 |
| 1-4 años | 0.8 |
| 5-9 años | 0.6 |
| 10-14 años | 0.6 |
| El riesgo relativo compara el riesgo de enfermedad entre las mujeres con particular "exposición" con el riesgo entre personas sin esa exposición. Si el riesgo relativo es mayor de 1.0, entonces el riesgo es mayor en las personas expuestas. Si el riesgo relativo es inferior a 1.0 entonces indica un efecto protector. | |
| ©2018, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research | |

6.2. Prevención secundaria

Mientras la mortalidad por CO se mantiene elevada, la detección precoz de cáncer inicial constituye un gran desafío. Los exámenes y pruebas actualmente disponibles para identificar pequeños CO carecen de sensibilidad y especificidad adecuada, o sea, no existe un método de rastreo (prevención secundaria) eficaz.

El examen ginecológico es incapaz de detectar pequeños tumores. La ecografía es suficientemente sensible (>95%) para detectar el aumento de volumen ovárico en la

mujer postmenopáusica, sin embargo, la mayoría de las veces esta patología es benigna.

Según algunos autores, serían necesarias entre 10 y 15 laparotomías para identificar 1 CO ¹⁷⁰.

El marcador sérico para el CO es el Ca 125, una glicoproteína de superficie producida por los tejidos epiteliales müllerianos como la TF y endocervix, y por diferentes estructuras como los mesotelios (pleura, peritoneo y pericardio) que, en muchas situaciones de cáncer, se encuentra aumentada (>35 UI/mL). La superficie del epitelio ovárico no expresa Ca 125, excepto los quistes de inclusión, las áreas de metaplasia y las excrecencias papilares ¹⁷¹.

En el estadio I de CO el Ca 125 está aumentado solo en el 50%, y el 60% de las pacientes con estadio II de CO presentan el marcador elevado ¹⁷². Así, se puede decir que tiene un valor limitado en el rastreo de CO. Además, en las mujeres premenopausicas, el Ca125 tiene un valor muy reducido en la identificación de neoplasia ovárica, ya que su elevación puede ser producida por la presencia de endometriosis, adenomiosis, leiomiosis, embarazo y enfermedad inflamatoria pélvica.

Existen neoplásicas extragenitales que pueden también producir el aumento de Ca125 como, por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de mama y tumores gastrointestinales. Pero en una mujer postmenopáusica, un valor sérico de Ca125 superior a > 35 UI/mL con una masa pélvica tiene un valor predictivo positivo (VPP) de 85% ¹⁷².

Estudios prospectivos demostraron que el Ca 125 asociado a ecografía transvaginal mejora la especificidad de los test y permite detectar un número significativo de CO en una fase preclínica. La determinación periódica del marcador también mejora la especificidad ¹⁷³. Hay evidencia de que el rastreo puede mejorar la supervivencia, pero el impacto del rastreo en la mortalidad por CO todavía está por probar. Por el momento, el uso combinado de ecografía transvaginal y Ca 125, como método de rastreo de CO está en evaluación en estudios clínicos randomizados.

En el Reino Unido, se realizó un estudio prospectivo, randomizado (UKCTOCS - United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening ¹⁷⁴) que involucraba 202,546 mujeres postmenopáusicas entre los 50 y 74 años, diseñado para documentar el impacto del screening en la mortalidad. Este estudio incluyó entre 7 y 11 estudios de screening anual con ecografía transvaginal o screening con Ca-125 utilizando el algoritmo de riesgo de CO, que incluyó hasta 14 años de datos del ensayo. Las estimaciones de mortalidad a partir de cualquiera de los brazos de estudio de UKCTOCS: ecografía transvaginal (HR = 0.91 [IC del 95%, 0.76 a 1.09]) y Ca 125 (HR = 0.89) [IC del 95%, 0,74 a 1,08] se basaron en más estudios de detección y poblaciones de estudio más grandes. Como puntos débiles podemos llamar la atención a la presencia de patología anexial benigna u ovarios normales en el 1% de los participantes con pruebas de screening de Ca-125 y 3,2% para el brazo de ultrasonido.

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en relación a la mortalidad de las pacientes con CO.

Nuevos avances tecnológicos de proteómica parecen ofrecer la oportunidad para identificar de nuevos biomarcadores, con mayor sensibilidad y especificidad que el Ca 125 para la detección más precoz del CO ¹⁷⁵. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad por CO asociada con la detección.

En la tabla 2 se representa un resumen de los factores de riesgo y protección de CO.

Tabla 2: Factores de riesgo y factores de protección de cáncer de Ovario

| FACTORES DE RIESGO | FACTORES DE PROTECCIÓN |
|---|---|
| Edad avanzada ^{34 38 39} | Edad Joven ⁴¹ |
| Cáncer Hereditario Familiar ^{46 47 48 54 55} ^{56 57} | Ligadura tubárica e histerectomía ^{37 158} |
| Endometriosis (en CCC y CE) ^{71 72 73} | Anexectomía bilateral profiláctica ^{63, 152} ¹⁵³ |
| Terapia Hormonal sustitutiva (estrógenos) ^{80 81 (80)} | Anticoncepción hormonal ¹³⁹ |
| Nuliparidad ⁸⁹ e infertilidad ⁹⁰ y Tratamientos de fertilidad ⁹² | Paridad, embarazo y Lactancia materna ^{22 129 130} |
| Tabaco ⁹⁶ , alcohol ^{100 32} y cafeína ^{103 104} | Antiinflamatorios no esteroideos ¹⁶² |
| Dieta (carne, grasas saturadas ¹⁰⁸ , alimentos ricos en almidón, lactosa ¹⁰⁹ calcio) y hábitos físicos ¹¹² | Dieta y nutrición (aceite de oliva, grasas mono o poliinsaturadas, isoflavonas, vegetales, Vitamina A y E, β-carotenos, fibra y té verde) ¹⁶⁷ |
| Obesidad ^{117 118 119} | Actividad física (54) |
| Raza ^{125 126 127} | Progesterona ¹⁶¹ |

7. Estadificación del cáncer de ovario

En 1958 la FIGO editó las primeras normas de estadificación de los cánceres del tracto genital femenino. La FIGO fue la primera organización internacional que adoptó y desarrolló su propio sistema de estadificación. En 1966, también lo hizo la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y en 1976 lo hizo la American Joint Commission on Cancer (AJCC), ambas para el sistema TNM, que está basado en la extensión del tumor primario (T), la diseminación a los ganglios linfáticos (N) y la presencia de

metástasis a distancia (M). Desde esas fechas, estas tres entidades revisan los cambios que se han ido produciendo, poniendo las distintas clasificaciones en común.

Los sistemas de clasificación tienen varios objetivos:

- 1) Ofrecer a los profesionales que trabajan con estas enfermedades una terminología estándar que permita comparar estas pacientes, aunque se encuentren en distintos centros.
- 2) Asignar cada paciente a un grupo pronóstico y un tratamiento específico.

La estadificación del CO se establece tras la evaluación intraoperatoria de toda la cavidad abdominal.

8. Clasificación FIGO

El CO se estadifica quirúrgica e histológicamente y hasta hace muy poco tiempo la clasificación vigente se consensuó de la reunión realizada en el Congreso FIGO en Rio de Janeiro en 1988 (tabla 3).

En la tabla 3 se representa la Clasificación FIGO 1988 para Cáncer de ovario, Trompas de Falopio y Peritoneo.

Tabla 3: Clasificación FIGO 1988. Cáncer de ovario, Trompas de Falopio y Peritoneo

| Estadio I Tumor limitado a los ovarios | |
|---|--|
| IA | <u>Tumor limitado a un ovario</u> (Cápsula intacta), ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en liquido ascítico o en los lavados peritoneales ⁽¹⁾ |
| IB | <u>Tumor limitado a ambos ovarios</u> (Capsulas intactas), ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en liquido ascítico o en lavados peritoneales ⁽¹⁾ |
| IC | <u>Tumor limitado a uno o ambos ovarios con una de las siguientes afectaciones:</u> Capsula rota, tumor en la superficie ovárica, presencia de células malignas en liquido ascítico o en lavados peritoneales. |
| Estadio II Tumor afecta a uno o ambos ovarios con extensión pélvica | |
| IIA | <u>Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio.</u> Ausencia de Células Malignas en liquido ascítico o en lavados peritoneales |
| IIB | <u>Extensión a otros tejidos pélvicos.</u> Ausencia de Células Malignas en liquido ascítico o en lavados peritoneales |
| IIC | <u>Extensión pélvica y/o implantes (estadio IIA o IIB) con células malignas en liquido ascítico o lavados peritoneales.</u> |
| Estadio III Tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales confirmadas | |
| IIIA | <u>Metástasis microscópicas peritoneales fuera de la pelvis (no tumor macroscópico)</u> |
| IIIB | <u>Metástasis macroscópicas peritoneales fuera de la pelvis con tamaño menor o igual a 2 cm</u> |
| IIIC | <u>Metástasis macroscópicas peritoneales fuera de la pelvis con tamaño mayor de 2 cm y/o metástasis en los ganglios regionales.</u> |
| Estadio IV Metástasis a distancia (excluyendo metástasis peritoneales) | |
| IV malignas | Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IV |

(2) La presencia de ascitis no debe afectar la estadificación, a menos que se confirme la malignidad de las células presentes en el liquido ascítico.

En 2010 la FIGO inicia el proceso de propuestas de cambio en la estadificación de CO, trompa de Falopio y Peritoneal primario, alcanzando un consenso en el *meeting* realizado en el Congreso de la FIGO en Roma el 7 de octubre de 2012, siendo posteriormente presentado y aprobado por el Comité ejecutivo de la FIGO. Dichas propuestas fueron enviadas a la UJCC y IUAC y aprobadas en Mayo de 2013, dando lugar a la Clasificación FIGO 2014 para cáncer de Ovario, Trompas de Falopio y Peritoneo (Tabla 4) ¹⁷⁶

Tabla 4: Clasificación FIGO 2014. Cáncer de ovario, Trompas de Falopio y peritoneo (Tabla adaptada de referencia ¹⁷⁶ y ¹⁷⁷)

| Estadio I | Tumor limitado a los Ovarios o Trompa(s) de Falopio |
|-------------------|---|
| IA | <u>Tumor limitado a un ovario (Cápsula intacta) o Trompa de Falopio</u> , ausencia de tumor en la superficie ovárica o de la Trompa de Falopio; ausencia de células malignas en líquido ascítico o en los lavados peritoneales. |
| IB | <u>Tumor limitado a ambos ovarios (Cápsulas intactas) o Trompa de Falopio</u> , ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en líquido ascítico o en lavados peritoneales. |
| IC | <u>Tumor limitado a uno o ambos ovarios o Trompas de Falopio con una de las siguientes afectaciones:</u> |
| IC1 | Rotura Operatoria |
| IC2 | Capsula rota antes de la cirugía o tumor en la superficie ovárica o de la Trompa de Falopio. |
| IC3 | Presencia de células malignas en líquido ascítico o en lavados peritoneales. |
| Estadio II | Tumor afecta a uno o ambos ovarios o Trompas de Falopio con extensión pélvica o carcinoma peritoneal primario |
| IIA | <u>Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios.</u> |
| IIB | <u>Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.</u> |

| | |
|--------------------|--|
| Estadio III | Tumor afecta a uno o ambos ovarios o Trompas de Falopio o carcinoma peritoneal primario, con diseminación citológica o histológica confirmada a peritoneo fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales |
| IIIA | <u>Metástasis microscópicas peritoneales fuera de la pelvis (por encima del promontorio) (no tumor macroscópico) con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales.</u> |
| IIIA1 | <u>Metástasis exclusivamente a los ganglios retroperitoneales (confirmadas citológica o histológicamente)</u> |
| IIIA1 (i) | <u>Metástasis de hasta 10 mm de diámetro máximo</u> |
| IIIA1 (ii) | <u>Metástasis de más de 10 mm de diámetro máximo</u> |
| IIIA2 | <u>Afectación microscópica extrapélvica (por encima del promontorio) con o sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales</u> |
| IIIB | <u>Metástasis peritoneales macroscópicas fuera de la pelvis con tamaño menor o igual a 2 cm, con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.</u> |
| IIIC | <u>Metástasis peritoneales macroscópicas fuera de la pelvis con tamaño mayor de 2 cm con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales.</u> |
| Estadio IV | Metástasis a distancia (excluyendo metástasis peritoneales) |
| IVA | Derrame pleural con citología positiva para células malignas |
| IVB | Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extra abdominales (incluyendo ganglios linfáticos inguinales y localizados fuera de la cavidad abdominal) |

En la Tabla 5 se representa la clasificación TNM (2017, 8th edition UICC) ¹⁷⁸

Tabla 5: Clasificación TNM de Cáncer de Ovario

| | | |
|------------------|---|------------|
| T1 | Limitado a OV o TF | I |
| T1a | Tumor limitado a un OV (Cápsula intacta) o TF | IA |
| T1b | Tumor limitado a ambos OV (Cápsulas intactas) o TF | IB |
| T1c1 | Rotura Operatoria | IC1 |
| T1c2 | Capsula rota antes de la cirugía o tumor en la superficie OV o de la TF | IC2 |
| T1c3 | Células malignas en líquido ascítico o en lavados peritoneales | IC3 |
| T2 | Extensión pélvica o carcinoma peritoneal primario | II |
| T2a | Implantes a útero y/o TF y/o OV | IIA |
| T2b | Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales | IIB |
| T3 y/o N1 | Diseminación confirmada a peritoneo fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales | III |
| T1/T2 N1 | Metástasis exclusivamente a los ganglios retroperitoneales | IIIA1 |
| T1/T2 N1a | < 10mm | IIIA1i |
| T1/T2 N1b | > 10mm | IIIA1ii |
| T3a N0/N1 | Afectación microscópica extrapélvica | IIIA2 |
| T3b N0/N1 | Afectación macroscópica extrapélvica ≤ 2 cm | IIIB |
| T3c N0/N1 | Metástasis peritoneales >2 cm | IIIC |
| M1 | Metástasis a distancia (excluyendo metástasis peritoneales) | IV |
| M1a | Derrame pleural con citología positiva | IVA |
| M1b | Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extra abdominales | IVB |

9. Clasificación histopatológica

Paralelamente a los cambios realizados por la clasificación FIGO, UJCC y IUAC para el estadiaje del CO ^{179 180} la Clasificación de la OMS de 1973 (Tabla 6) también ha sido revisada en 2014 (Tabla 7) ^{9 181}.

TABLA 6: Clasificación OMS 1973 para Cáncer de Ovario (Tabla adaptada de referencia 182)

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE CÁNCER DE OVARIO OMS 1973
TUMORES EPITELIALES:

a. TUMORES SEROSOS:

- Benigno:
 - Cistoadenoma
 - Cistoadenoma Papilar
 - Papiloma Superficial
 - Adenofibroma y cistoadenofibroma
- Borderline (SBOT):
 - Quístico Papilar BOT
 - Papiloma superficial BOT
 - Adenofibroma and cistoadenofibroma BOT
- Maligno:
 - Adenocarcinoma
 - Carcinoma Superficial Papilar
 - Adenofibroma maligno

b. TUMORES MUCINOSOS:

- Benigno:
 - Cistoadenoma
 - Adenofibroma and cistoadenofibroma
 - Quístico Mucinoso con nódulos murales
 - Quístico Mucinoso con pseudomixoma peritoneal
 - Borderline (MBOT):
 - Tipo Intestinal
 - Tipo Endocervical
 - Maligno:
 - Adenocarcinoma
 - Adenofibroma Maligno
-

c. TUMORES ENDOMETRIOIDES:

- Benigno:
 - Cistoadenoma
 - Adenofibroma and cistoadenofibroma
- Borderline (EBOT):
 - Quístico
 - Adenofibroma and cistoadenofibroma
- Maligno:
 - Adenocarcinoma NOS
 - Adenofibroma Maligno
 - Tumor Mixto Mulleriano Maligno (carcinosarcoma)
 - Adenosarcoma
 - Sarcoma Endometrioide estromal (bajo grado)
 - Indiferenciado

d. TUMORES DE CÉLULAS CLARAS:

- Benigno:
 - Cistoadenoma
 - Adenofibroma and cistoadenofibroma
- Borderline (CBOT):
 - Tumor quístico
 - Adenofibroma and cistoadenofibroma
- Maligno:
 - Adenocarcinoma
 - Adenofibroma maligno

e. TUMORES DE CÉLULAS TRANSICIONALES:

- Benigno:
 - Tumor de Brenner
 - Tipo Metaplásico
 - Borderline:
 - Tumor de Brenner Borderline
 - Tipo Proliferativo
 - Maligno:
 - Carcinoma de células transicionales
 - Tumor de Brenner Maligno
-

-
- f. CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS EPITELIALES**
 - g. TUMORES MIXTOS EPITELIALES**
 - h. CARCINOMA INDIFERENCIADO O NO CLASIFICADOS**

TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES:

- a. TUMORES DE LAS CÉLULAS ESTROMALES DE LA GRANULOSA:**
 - Grupo de tumores de las células de la Granulosa
 - Grupo de Tecomas-fibromas
- b. TUMORES DE LAS CÉLULAS ESTROMALES DE SERTOLI:**
 - Grupo de Tumores de las Células de Sertoli-Leydig
 - Tumores de las células de Sertoli
 - Tumores de las Células estromales de Leydig
- c. TUMORES ESTROMALES DE LOS CORDONES SEXUALES DE CELULAS MIXTAS O DE TIPOS DE CELULAS NO CLASIFICADAS**
 - Tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares
 - Ginandroblastoma
 - Tumores de los cordones sexuales, no clasificados.
- d. TUMORES DE LAS CÉLULAS ESTEROIDEAS:**
 - Grupo de Tumores de las células de Leydig
 - Tumores de las células esteroideas, no especificados de otra forma

TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES:

- a. TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES PRIMITIVAS**
 - Disgerminoma
 - Tumores del saco vitelino
 - Carcinoma embrionario
 - Poliembrioma
 - Coriocarcinoma no gestacional
 - Tumores mixtos de las células germinales
 - b. TERATOMA TRIFASICO O BIFASICO**
 - Teratoma Inmaduro
 - Teratoma Maduro
-

**c. TERATOMA MONODERMICO Y TUMORES DE TIPO SOMATICO
ASOCIADOS CON QUISTES DERMOIDES**

- Grupo de tumores Tiroideos
- Grupo Carcinoide
- Grupo de Tumores Neuroectordermales
- Grupo de Carcinomas
- Grupo Melanocítico
- Grupo de Sarcomas
- Grupo de Tumores sebáceos
- Grupo de tumores de tipo pituitario
- Grupo de tumores retinales
- Otros

**TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES - CORDONES
SEXUALES**

- a. GONADOBLASTOMA
- b. TUMORES MIXTOS GERMINALES DE LAS CÉLULAS ESTROMALES
DE LOS CORDONES SEXUALES

TUMORES DEL *RETE OVARI*

- a. ADENOCARCINOMA
- b. ADENOMA
- c. CISTADENOMA
- d. CISTADENOFIBROMA

MISCELANEA DE TUMORES

TUMORES-LIKE

TUMORES LINFOIDES O HEMATOPOYÉTICOS

En la tabla 7 se representa la Clasificación OMS 2014 para Cáncer de Ovario

TABLA 7: Clasificación OMS 2014 para Cáncer de Ovario (Tabla adaptada de referencia⁹⁾)

| Clasificación histológica de cáncer de ovario OMS 2014 |
|--|
| TUMORES EPITELIALES: |
| a. TUMORES SEROSOS: |
| - Benigno: |
| • Cistoadenoma |
| • Adenofibroma |
| • Papiloma superficial |
| - Borderline (SBOT): |
| • Seroso BOT/ tumor seroso proliferante atípico |
| • SBOT/ Tipo micropapilar/ no-invasivo / carcinoma seroso bajo grado |
| - Maligno: |
| • Carcinoma Seroso de bajo grado (LGSC) |
| • Carcinoma Seroso de alto grado (HGSC) |
| b. TUMORES MUCINOSOS: |
| - Benigno: |
| • Cistoadenoma |
| - Borderline (MBOT): |
| • Mucinoso BOT/ tumor mucinoso proliferante atípico |
| - Maligno: |
| • Carcinoma Mucinoso |
| c. TUMOR ENDOMETRIOIDE: |
| - Benigno: |
| • Quiste Endometriosis |
| • Cistoadenoma Endometrioide |
| • cistoadenofibroma Endometrioide |

-
- Borderline (EBOT):
 - Endometrioide BOT/ tumor endometrioide proliferante atípico
 - Maligno:
 - Carcinoma Endometrioide

d. TUMORES DE CÉLULAS CLARAS:

- Benigno:
 - Cistoadenoma
 - Adenofibroma
- Borderline (CBOT):
 - CCBOT/ tumor de Células Claras proliferante atípico
- Maligno:
 - Carcinoma de Células claras

e. TUMORES DE BRENNER:

- Benigno:
 - Tumor Brenner benigno
- Borderline:
 - Tumor de Brenner Borderline / tumor de Brenner proliferante atípico
- Maligno:
 - Tumor de Brenner Maligno

f. TUMORES SEROMUCINOSOS:

- Benigno:
 - Cistoadenoma Seromucinoso
 - Adenofibroma Seromucinoso
-

-
- Borderline:
 - Tumor Seromucinoso borderline / Tumor Seromucinoso proliferante Atípico
 - Maligno:
 - Carcinoma Seromucinoso

g. CARCINOMA INDIFERENCIADO

TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES:

a. TUMORES ESTROMALES PUROS:

- Fibroma
- Fibroma celular
- Tecoma
- Tecoma luteinizado asociado con peritonitis esclerosante
- Fibrosarcoma
- Tumor estromal esclerosante
- Tumor estromal con signo de anillo
- Tumor estromal microquístico
- Tumor de las células de Leydig
- Tumor de las células esteroideas
- Tumor maligno de las células esteroideas

b. TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES PUROS:

- Tumor de la célula de la granulosa adulto
- Tumor de la célula de la granulosa juvenil
- Tumor de la Célula de Sertoli
- Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares

TUMORES MIXTOS DE LOS CORDONES SEXUALES:

a. TUMORES DE LAS CÉLULAS DE SERTOLI-LEYDIG

b. TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES-ESTROMAL

TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES:

a. DISGERMINOMA

b. TUMOR DEL SACO VITELINO

-
- c. **CARCINOMA EMBRIONARIO**
 - d. **CORIOCARCINOMA NO-GESTACIONAL**
 - e. **TERATOMA MADURO**
 - f. **TERATOMA INMADURO**
 - g. **TUMOR MIXTO DE LAS CELULAS GERMINALES**

TERATOMA MONODERMICO Y TUMORES SOMATIC-LIKE DE ORIGEN EN QUISTE DERMOIDE

- a. **TUMOR DEL STRUMA OVARI, BENIGNO**
- b. **TUMOR DEL STRUMA OVARI, MALIGNO**
- c. **CARCINOIDE**
- d. **TUMOR NEUROECTODERMAL-LIKE**
- e. **TUMORES SEBACEOS**
- f. **OTROS TERATOMAS MONODERMALES RAROS**
- g. **CARCINOMAS**

TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES - ESTROMA DE CORDONES SEXUALES

- a. **GONADOBLASTOMA**
- b. **TUMORES MIXTOS DE CELULAS GERMINALES Y CORDONES SEXUALES, NO CLASIFICADOS**

TUMORES DE MISCELANEA

- a. **TUMORES DE *RETE OVARI***
 - b. **TUMOR WOLFIANO**
 - c. **CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS, TIPO HIPERCACEMIA**
 - d. **CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS, TIPO PULMONAR**
 - e. **TUMOR DE WILMS**
 - f. **PARAGANGLIOMA**
 - g. **NEOPLASIA SOLIDA PSEUDOPAPILAR**
-

TUMORES MESOTELIALES

- a. TUMOR ADENOMATOIDE
- b. MESOTELIOMA

TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS

- a. MIXOMA
- b. OTROS

TUMOUR-LIKE LESIONES

- a. QUISTE FOLICULAR
- b. QUISTE DE CUERPO LUETO
- c. GRAN QUISTE FOLICULAR LUTEINIZADO
- d. LUTEOMA DEL EMBARAZO
- e. HIPERPLASIA ESTROMAL
- f. HIPERTECOSIS ESTROMAL
- g. FIBROMAROSIS
- h. EDEMA MASIVO
- i. HIPERPLASIA DE CELULAS DE LEYDIG
- j. OTROS

TUMORES LINFOIDES Y MIELOIDES

- a. LINFOMAS
 - b. PLASMOCITOMA
 - c. NEOPLASIA MIELOIDE
-

10. Clasificación de tipo de tumores de ovario

Los tumores de ovario son un grupo heterogéneo de tumores con distinta biología y distinto comportamiento clínico, molecular y celular.

Actualmente, y sobre todo desde la clasificación de la OMS, los patólogos utilizan un sistema de clasificación que tiene como base la morfología para diferenciar los distintos subgrupos de acuerdo con el tipo de diferenciación (tipo histológico) y el grado de diferenciación (grado tumoral).

10.1. En función del origen celular

Los tumores de ovario se pueden clasificar en diferentes subtipos en función del origen celular ^{74 183}:

- Tumores Epiteliales: El 90 % de los CO derivan del epitelio celómico, de superficie, que recubre la superficie del ovario. Este tipo de tumores tiene predominancia en las mujeres postmenopáusicas.
- Tumores de las Células Germinales: Representan aproximadamente el 5% de los tumores. Tienen origen en las células pluripotenciales, indiferenciadas, que migran desde el saco vitelino hasta el ovario. Generalmente se presentan a edades tempranas. En los países occidentales tienen un pico de incidencia a los 20-30 años y, a partir de esta edad son muy raros.
- Tumores de los cordones sexuales o estromales: Estos tumores representan el restante 5% de tumores. Se originan en las células gonadales del estroma y sus precursores. Los dos tipos de tumores estromales más comunes son los tumores de la granulosa y los tumores de las células de Sertoli-Leydig. Muchos de estos tumores producen estrógenos y andrógenos, con lo cual, son diagnosticados en mujeres jóvenes y tienen, generalmente, una evolución clínica indolente con un excelente pronóstico. A diferencia de los CO epiteliales, el 70% se diagnostican en el estadio I.

10.2. Clasificación de tumores epiteliales de ovario:

10.2.1. En base a malignidad

En función del grado de proliferación celular y de la presencia/ausencia de invasión estromal, los tumores epiteliales se clasifican en *Benignos*, *Borderline* y *Maligno*^{74 183}.

- Tumores Benignos: Constituyen el 60% de los tumores epiteliales de ovario. Característicamente, no invaden los tejidos de alrededor ni metastatizan. Generalmente, pueden ser extirpados sin dificultad y raramente vuelven a crecer. El crecimiento epitelial no es estratificado y no presentan atipias citológicas. Los tipos de tumores epiteliales benignos son: adenomas serosos, adenomas mucinosos y los tumores de Brenner (ver Tabla 7). La mayoría (alrededor del 60%) se presentan antes de los 40 años.
- Tumores Borderline o de bajo potencial maligno: Constituyen el 10 % de los casos de CO epitelial. Son intermedios, entre los benignos y los malignos. Generalmente crecen lentamente y, en algunos casos, el 10%, pueden invadir otros tejidos. Histológicamente, son tumores epiteliales que no tienen apariencia cancerosa ya que no crecen al estroma, sino que crecen formando nudos. Su actividad mitótica es variada y presentan núcleos atípicos. Cuando salen del ovario, crecen sobre la superficie de la cavidad abdominal sin penetrarla. Generalmente afectan a mujeres jóvenes con una edad media de 45 años.
- Tumores Malignos: Constituyen el 30 % de los tumores epiteliales y el 80-85% de todos los casos de tumores de ovario. Por definición, tienen capacidad de metastatizar otros tejidos, invadir y dañar otros órganos. Se denominan carcinomas. A diferencia de los anteriormente descritos, estos tumores sí que proliferan en el estroma del ovario y presentan núcleos atípicos. Se presentan en su mayoría en mujeres postmenopáusicas con una media de edad de 60 años.

10.2.2. En base al grado histológico de diferenciación

El grado clasifica el tumor de acuerdo con la similitud del carcinoma con el tejido normal de origen en la siguiente escala: 1 (grado bajo – G1), 2 (grado moderado – G2), 3 (grado alto – G3).

El grado 1 (G1) es que más similar al tejido normal y contiene muchas células de aspecto sano. Generalmente está bien diferenciado y suele tener buen pronóstico. Las pacientes suelen tener una supervivencia global del 57,2% a los 5 años.

El grado 2 (G2) tiene una diferenciación del tejido moderada, con mayor cantidad de células de aspecto anómalo que células de aspecto sano. Las pacientes suelen tener una supervivencia global del 31% a los 5 años.

El grado 3 (G3) indica poca similitud con las células de tejido sano. Prácticamente todas las células o su gran mayoría tienen aspecto anómalo. Se trata de un tumor muy poco diferenciado y suele tener peor pronóstico ¹⁸³. Las pacientes suelen tener una supervivencia global del 28,5% a los 5 años.

10.2.3 En base a clasificación histológico-molecular

La clasificación del CO epitelial en base a la histología se refiere al tipo concreto de diferenciación tumoral. Esta clasificación fue descrita en base a la teoría de la carcinogénesis ovárica que nos dice que el CO epitelial, a diferencia de otros cánceres que están poco diferenciados en las primeras fases, se desarrolla a partir de una monocapa epitelial que está en la superficie ovárica. Posteriormente éste evoluciona hasta 4 tipos diferentes de CO epitelial que se asemeja a células epiteliales de otros tejidos. El tejido al que se parece, va a dar nombre a cada subtipo de CO; el Seroso en el caso del epitelio de la TF; el Endometriode en el caso del epitelio del Endometrio; el Mucinoso en el caso del epitelio del endocérvix o del intestino y el de Células Claras en el caso del epitelio que forma nidos en la vagina (Figura 12) ^{184 185}.

El desarrollo de nueva metodología de estudio de las piezas histológicas y la aparición de la biología molecular han llevado a una nueva orientación tanto de las teorías sobre el origen de los diferentes tipos de Cáncer Epitelial de Ovario, que constituye la gran

mayoría de CO, como en su clasificación, con potenciales implicaciones en la prevención. De la misma forma que ocurre en otros tumores, la identificación de biomarcadores moleculares específicos y características biológicas llevarán, en el futuro, al diseño de tratamientos diana a medida de cada paciente.

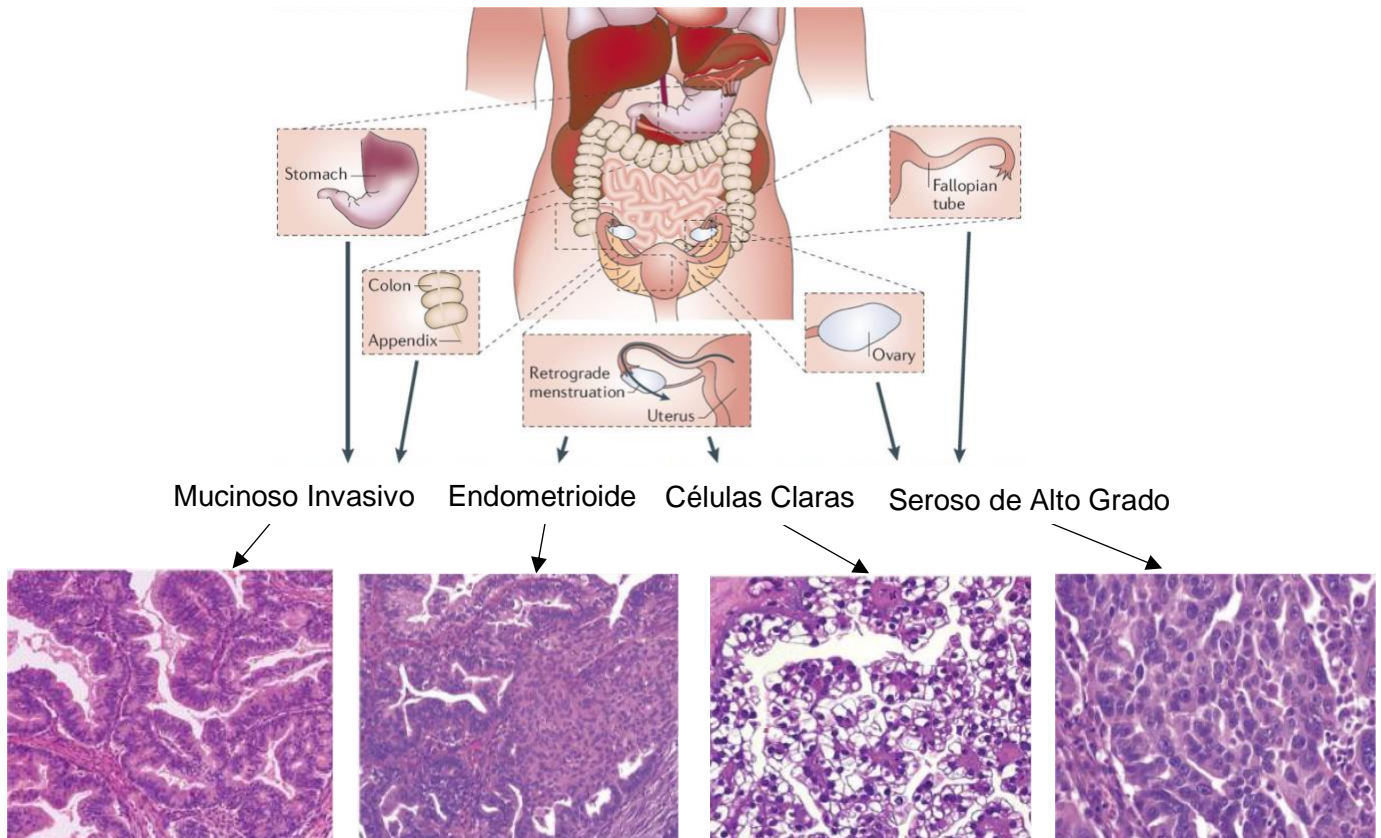


Figura 12: Los orígenes del CO epitelial y la tinción con hematoxilina de los distintos tipos histológicos. *Imagen adaptada de Referencia.* ^{184 185}

CARCINOMA SEROSO (SC):

Los tumores serosos de ovario son las neoplasias más frecuentes, representan alrededor del 75% de todos los CO ^{183 186 187} y en el 50% de los casos son bilaterales. Como dijimos anteriormente presentan una estructura similar a las TF y al carcinoma peritoneal seroso. Se caracteriza por presentar tumoraciones sólidas y quísticas, friables. Cuando alcanzan grandes dimensiones pueden presentar hemorragia y necrosis. Microscópicamente, presentan extensas papilas y psamomas en su interior, con gran número de mitosis y con invasión del estroma ovárico ^{188 189}. Este tumor va muchas veces asociado a metástasis peritoneales y valores elevados del marcador

tumoral Ca 125 (superiores a 65 UI/mL) ¹⁸⁶. La supervivencia a los 5 años depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico; si se presenta en estadio I: supervivencia del 76%; en estadio II: supervivencia del 56%; en estadio III: supervivencia del 25% y en estadio IV: supervivencia del 9% ¹⁹⁰.

Teniendo en cuenta las diferencias moleculares, morfológicas, la presentación clínica y el pronóstico se pueden diferenciar 2 tipos de carcinomas serosos:

- CARCINOMA SEROSO DE ALTO GRADO (HGSC): Son la forma más común de CO Epitelial, constituyen el 85 - 90% de los carcinomas serosos y 70% de los carcinomas de origen epitelial ^{183 184}. Se diagnostican en casi el 80% de los casos en estadios avanzados, siendo infrecuente que se encuentren limitados al ovario (<10%), presentando, de forma general, un mal pronóstico. La mayoría presenta inmunorreacción a p53, *BRCA 1*, *WT1* y p16, mostrando un alto índice de proliferación nuclear que se manifiesta por la expresión de Ki-67. Expresan receptores de estrógenos (ER) en 2/3 de los casos, que también están presentes en LGSC y EC pero generalmente son negativos en CCC y MC.
- CARCINOMA SEROSO DE BAJO GRADO (LGSC): Constituyen menos del 5% de todos los carcinomas de ovario y 10-15% de los carcinomas serosos ^{183 184}. Probablemente se asocian a un componente del tumor seroso borderline no invasivo y probablemente representan la progresión de los tumores serosos borderline más allá de la microinvasión. Suelen progresar de forma indolente, diagnosticarse en estadios iniciales y presentan cierta insensibilidad quimioterápica, asociándose a un pronóstico intermedio ¹⁸³. No presentan inestabilidad cromosómica y generalmente no presentan anomalías cromosómicas como las presentadas por HGSC. No se asocian a mutaciones *BRCA* ni *p53*. No suelen expresar inmunoreactividad a Ki-67. Suelen presentar mutaciones de *BRAF* y *KRAS* ¹⁸³.

CARCINOMA MUCINOSO (MC):

Los tumores Mucinosos representan aproximadamente el 3 % de los CO ^{183 191}.

Aunque pueden ser similares a las células del píloro, intestino o endocervix, la mayoría presentan diferenciación gastrointestinal y suelen ser más diferenciados que los serosos. Macroscópicamente, son multiloculares con presencia de un alto contenido de mucina en el citosol de las células epiteliales. En el 80-90% de los casos son unilaterales y pueden presentar grandes dimensiones. El 80% de los casos se detectan en estadio I.

Raramente presentan afectación de la superficie o pseudomixoma peritoneal, descrito por primera vez por Werth en 1884 y que se caracteriza por presentar una gran cantidad de gelatina fluida, con implantes en la superficie peritoneal y del omento ¹⁹².

Recientemente se ha diferenciado una variante “expansiva” y otra “infiltrativa”, siendo la expansiva de mejor pronóstico.

A diferencia de otros carcinomas, no suelen presentar niveles altos del marcador Ca 125.

En su perfil genético destacan mutaciones tanto en tumores benignos, borderline o malignos, de KRAS en los codones 12/13 ¹⁹³, que son un evento inicial de la tumorigénesis mucinosa. Expresan citoqueratina 7 (CK7), que suele ser negativa en el adenocarcinoma mucinoso colorectal. Son inmunoreactivos a CK20 pero la reacción es típicamente focal y débil ¹⁹³.

La respuesta al tratamiento quimioterápico con platino de un tumor mucinoso en estadio avanzado es peor que la de otros tipos histológicos¹⁹⁴, presentando peor supervivencia ¹⁹⁴, por lo que algunos autores proponen tratarlos con fluoracilo (como se suelen tratar los carcinomas gastrointestinales).

La supervivencia global a los 5 años es del 83% en estadio I, 55% en estadio II; 21% en estadio III y 9% en estadio IV. El 50% de las pacientes presentan recidiva a los 2-5 años ¹⁹⁵, a pesar de realizar tratamientos quirúrgicos agresivos ¹⁹⁶.

CARCINOMA ENDOMETRIOIDE (EC):

Representan alrededor del 10% de todos los CO ¹⁸³, siendo más frecuente en pacientes postmenopáusicas. Suelen diagnosticarse en estadios iniciales y son bilaterales en el 15-20% de las pacientes.

Presentan áreas sólido-quísticas, con patrón glandular semejante al de las glándulas del endometrio ¹⁸⁶. Se asocian a adenocarcinoma endometrioide en un 15-20% de los casos ¹⁸⁶.

Generalmente, son tumores de bajo grado y parecen tener origen en quistes endometriósicos ováricos ipsilaterales (en el 42% de los casos ⁷³) y endometriosis pélvica casi en el 50% de los casos.

En el 80% de los casos presentan niveles de Ca125 superiores a 35 UI/mL.

El diagnóstico diferencial entre los tumores primarios de endometrio, ovario y las metástasis ováricas de un carcinoma de endometrio se basan en los datos clínicos y en sus características histopatológicas. El estudio inmunohistoquímico es muy útil para realizar este diagnóstico diferencial, permitiendo identificar el 63% de los tumores simultáneos ¹⁹⁷.

Los EC de alto grado difícilmente se distinguen de los HGSC, expresando WT1. Por otro lado, la mutación *ARDID1A* (gen que actúa como supresor tumoral) se encuentra presente tanto en el EC como en el CCC o en la endometriosis adyacente ¹⁹⁸.

Las anomalías genéticas más frecuentes en el EC son las mutaciones somáticas de los genes *PTEN* y de la β -catenina (*CTNNB1*) ¹⁹⁸. En la inmunohistoquímica expresan vimentina, CK7 y CK20, antígeno de membrana epitelial, receptores de estrógeno y progesterona.

La supervivencia a los 5 años está directamente asociada al estadio en el momento del diagnóstico; el 31% de los casos se detectan en el estadio I y presentan una supervivencia media a los 5 años del 78%; el 20 % se detectan en el estadio II y presentan una supervivencia global del 63%; el 38% de los casos de detectan en el

estadio III, con una supervivencia del 24% y el 11% se detectan en el estadio IV, con una supervivencia global del 6% ^{190 199}.

CARCINOMA DE CELULAS CLARAS (CCC):

Representa entre 3-10% de todos los CO ^{183 200}. Raramente son bilaterales ²⁰¹ y suelen diagnosticarse en el estadio I y II. Si se encuentran en estadios avanzados implican mal pronóstico. En el 67% de los casos está asociado a endometriosis y, en estos casos, presentan mejor pronóstico.

Característicamente, presentan un gran componente fibromatoso y, microscópicamente, sus células presentan un alto contenido en glicógeno ¹⁹⁹.

El marcador de Ca 125 presenta valores superiores a 35UI/mL en el 50% de los casos ¹⁸⁶. Generalmente, no presentan alteraciones en los genes *BRCA*, inestabilidad cromosómica ni cariotipos complejos de HSGC. En 50% de las pacientes presentan mutaciones de inactivación *ARID1A* y expresan HNF-1 β factor nuclear hepatocito 1 β que parece jugar un importante papel en la patogénesis y en la conducta terapéutica en las pacientes con CCC.

El estadio I se detecta en el 33% de los casos y presenta una supervivencia a los 5 años del 69%; el estadio II se presenta en el 19% de los casos con una supervivencia del 55%; el estadio III se detecta en el 29% de los casos con una supervivencia del 14% y el estadio IV se detecta en el 9% de los casos con una supervivencia del 4% ¹⁹⁹.

En la tabla 8 se presentan las características clínicas y moleculares de los CO epiteliales.

TABLA 8: Características clínicas y moleculares de los distintos tipos de CO epitelial.
Adaptada de referencia ¹⁰

| | HGSC | LGSC | MC | EC | CCC |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Factores de Riesgo | <i>BRCA1/2</i> | - | - | HNPPCC | - |
| Lesiones Precursoras | STIC | Tumor Seroso Borderline | Cistoadenoma/ Mucinoso Borderline | Endometriosis atípica | Endometriosis atípica |
| Patrón de Diseminación | Muy Precoz/ Transcelómica | Transcelómica | Confinado a ovario | Limitado a pelvis | Limitado a pelvis |
| Anomalías Moleculares | <i>BRCA</i> , <i>p53</i> | <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> | <i>KRAF</i> <i>HER2</i> | <i>PTEN</i> <i>ARID1A</i> | <i>HNF1</i> <i>ARID1A</i> |
| Quimiosensibilidad | Alta | Intermedia | Baja | Alta | Baja |
| Pronóstico | Malo | Intermedio | Favorable | Favorable | Intermedio |

11. Implicaciones presentes y futuras de la biología molecular en el manejo del cáncer de ovario

A pesar de los avances en el conocimiento del CO, la evolución de las técnicas quirúrgicas y la mejora en el manejo de las pacientes de los últimos años, el CO sigue siendo el cáncer más letal de todos los cánceres ginecológicos. El tratamiento estándar sigue siendo cirugía y quimioterapia basada en carboplatino-taxol y la supervivencia sigue sin presentar mejoría significativa.

Algunos autores llaman la atención a la importancia que tiene no tratar el CO como una sola enfermedad sino diferenciar el tipo histológico, siendo éste el factor pronóstico de mayor importancia en las pacientes que recibieron tratamiento completo de cirugía y quimioterapia ²⁰².

El mayor conocimiento del origen y características moleculares de cada tipo de CO epitelial permite el desarrollo de técnicas de cribado efectivas.

Se comentará, a continuación, el significado y las posibles implicaciones clínicas, terapéuticas y pronósticas que podría tener las distintas alteraciones celulares o del DNA:

- i. **P53:** En condiciones normales, p53 es un regulador del ciclo celular e induce la apoptosis celular cuando hay daños en el DNA. En el 96% de los HGSC se encuentran alteraciones en el gen p53 (62). La disfunción del gen TP 53 se relaciona sobre todo con el CO seroso recurrente, estadios avanzados y quimiorresistencia. Raramente se observan alteraciones en los LGSC. La sobreexpresión de p53 se asocia a un peor pronóstico, con una menor supervivencia. Las pacientes con p53 germinal presentan mejor supervivencia. Se sabe que las pacientes que presentan mutación del TP 53 responden mejor a paclitaxel-carboxiplatino en comparación con paclitaxel-ciclofosfamida.
- ii. **Her 2:** En el CO su papel no está todavía claro. Sin embargo, se ha observado una asociación entre su sobreexpresión y el mal pronóstico de las pacientes. Esta asociación se presenta en el 10% de los casos. En la actualidad, se está intentando encontrar nuevos métodos para detectar este 10% de pacientes con CO que lo sobreexpresan, que podrían beneficiarse del tratamiento con transtuzumab o pertuzumab.
- iii. **CCNE1:** Se trata de un oncogén asociado a CO epitelial. Su sobreexpresión se asocia a un estímulo oncogénico y contribuye a la resistencia a cisplatino. Es un biomarcador predictivo de respuesta a algunas nuevas dianas terapéuticas en estudio.
- iv. **BRCA1/2:** Los genes BRCA codifican proteínas de los sistemas de reparación de la doble hélice de DNA (*mismatch repair systems*). Las mujeres que son portadoras de la mutación tienen una mayor probabilidad de desarrollar CO antes de los 70 años. Por otro lado, se ha observado que las pacientes con las mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 tienen mejor pronóstico, la clínica es menos agresiva en comparación con los carcinomas esporádicos sin estas mutaciones ⁶⁰. Las pacientes con CO Epitelial asociado a mutaciones en los

genes *BRCA* y *TP53* son buenas dianas para tratamiento con nuevas terapias con inhibidores de PARP (poli ADP-ribosa polimerasa) como es el Olaparib e Iniparib que muestran actividad en el CO recurrente sensible a platino.

- v. **PIK3CA:** Suele estar mutado en la subunidad 110. Dado que PIK3CA se relaciona con m-TOR, abre una posible vía para futuros tratamientos diana con inhibidores de m-TOR. Los inhibidores de PI3K y AKT (Temsirólimus, Everólimus y Ridaforólimus) han entrado recientemente en estudios de ensayos clínicos de Fase I y II .

- vi. **BRAF Y KRAS:** Ambos son componentes de la cascada de la *proteín kinasa activada por mitógenos* (MAPK) que desencadenan un aumento en la proliferación de las células cancerosas y una reducción en la supervivencia de las pacientes. KRAS se encuentra mutado en más del 20% de los tumores de tipo I. Esta mutación se encuentra frecuentemente en pacientes con LGSC y en tumores que se encuentran en estadios iniciales, con lo cual son pacientes con buen pronóstico. Sin embargo, se trata de tumores con baja respuesta quimioterápica convencional, por lo que es de especial interés encontrar inhibidores diana de la vía MAPK que puedan ser utilizados en pacientes con LGSC en estadios avanzados.

- vii. **CTNNB1 y PTEN:** Son los genes más frecuentemente mutados en EC, relacionándose las mutaciones de CTNNB1 con buen pronóstico. En 20% de los EC se objetiva la inactivación de PTEN que resulta en la activación de la vía PI3K-AKT, que inhibe la apoptosis. Esta vía se puede activar por mutaciones en PIK3CA en el EC. La activación aumentada de esta vía desencadena un aumento en la proliferación, en el metabolismo, la adhesión celular e induce la transformación maligna ¹⁹⁸.

- viii. **ARID1A:** Este gen mutado codifica la proteína BAF250a que regula la transcripción genética y puede cambiar la estructura de la cromatina. Este gen se encuentra mutado con más frecuencia en el CCC, EC y en la endometriosis

atípica, lo que sugiere que esta mutación sea un paso inicial de la carcinogénesis del EC.

12. Genética del cáncer de ovario

En 2001, con la ayuda de Canadá, Alemania, Francia, Reino Unido y Japón, se publicó el primer borrador de la secuencia del genoma humano ^{203 204}. En 2003, se presentó un nuevo borrador que estaba formado por el 99% de la secuencia genómica total. A partir de este proyecto se sabe que el genoma humano contiene entre 15,000 y 30,000 genes y que solo alrededor del 5% participa en la codificación de información, siendo la función del resto desconocida. Se reveló la existencia de aproximadamente 10 millones de polimorfismos de nucleótido sencillo (PNS o SNP, del inglés single nucleotide polymorphism) ²⁰⁵. Se estima que aproximadamente 10-15% de los CO resultan de un síndrome hereditario y, por tanto, son originados por una mutación que predispone a padecer CO heredada en la línea germinal ²⁰⁶.

12.1. Mecanismo de daño del DNA

Es importante llamar la atención a que, la variabilidad fenotípica, la susceptibilidad o la resistencia individual a distintas enfermedades radica en los SNP's y en menor proporción en las inserciones, deleciones y secuencias repetidas y/o arreglos cromosómicos, ya que el genoma humano no es una estructura pasiva; al contrario, el DNA está sujeto a número indefinido de alteraciones que pueden dar como resultado la aparición de enfermedades.

El síndrome de CO hereditario más frecuente se asocia a las mutaciones de los genes *BRCA 1* o *BRCA 2*, aunque también existe asociación con otras mutaciones como en los genes *BARD1*, *CHEK2*, *MSH6*, *PALB2*, *RAD50*, *RAD51C* y *TP53* en más baja frecuencia ²⁰⁷. El resto de los casos son el resultado de mutaciones somáticas, que tienen lugar de manera esporádica en el gen *TP53* (96% de los casos), aunque también se encontraron mutaciones recurrentes en *NF1*, *BRCA 1*, *BRCA2*, *RB1* y *CDK12* ²⁰⁸.

La gran mayoría, los genes de predisposición que se encuentran mutados suelen ser genes supresores de tumores. Se trata de reguladores negativos de la proliferación

celular, cuya inactivación provoca proliferación incontrolada ²⁰⁹. Lo que ocurre en estos casos es que se hereda una copia del gen dañada, pero es necesario que la otra copia mute a lo largo de la vida del individuo para poder desarrollar el tumor. Esta es la teoría del doble *hit* de Knudson ²¹⁰.

El CO en su forma hereditaria y esporádica es el resultado de mutaciones en genes de alta, moderada o baja penetrancia. Los genes *BRCA 1*, *BRCA 2* y *TP53* se consideran de alta penetrancia porque las mutaciones en estos genes suponen un gran riesgo para la aparición de CO, aunque las mutaciones en estos genes surgen con baja frecuencia (<0,1%). Por otro lado, el *RAD51C*, *RAD50* se consideran genes de baja penetrancia ²¹¹.

En el CO hereditario, los genes *BRCA 1* y *2* están mutados en la línea germinal. En el CO esporádico hasta un 6% de los HGSC se asocian a mutación somática en los genes *BRCA 1* y *BRCA 2* ²¹². Mientras que el 1,3% de las mujeres en la población general van a desarrollar posiblemente CO, las últimas investigaciones dicen que, el riesgo acumulado de CO a los 70 años, es del 18% para las mutaciones *BRCA 2* y del 40% para las mutaciones *BRCA 1* ⁶².

Existen otros factores importantes en el desarrollo de CO. El síndrome de Lynch que presenta mutaciones en los genes reparadores del DNA, se caracteriza por un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de colon, endometrio y CO en un 9-12% de los casos. El 1% de los CO se deben a mutaciones en genes reparadores causantes de cáncer colorrectal no polipósico ²¹³. Sin embargo, el 31 % de los casos de CO se deben a alteraciones aun desconocidas.

12.2. Vías de reparación del DNA

Existen múltiples proteínas que se encargan de la reparación del DNA en casos de daño. El DNA se encuentra continuamente expuesto a estrés genotóxico que puede ser tanto exógeno como endógeno y puede provocar lesiones en el mismo. Si estas lesiones no se reparan, puede conducir a la aparición de mutaciones y predisponer a la tumorigénesis o conducir a la muerte de la célula.

Las alteraciones que ocurren en el DNA se pueden dividir en diferentes grupos: modificaciones de una base, roturas de una cadena, roturas de doble cadena e inter-cruzamientos (crosslinks) ²¹⁴.

El mecanismo de reconocimiento y reparación en la célula es un proceso complejo y depende del tipo de lesión. Se han descrito diversos tipos de reparación del DNA agrupados en los siguientes grupos:

1. Mecanismos por reversión de la lesión o Reparación Directa: fotorreactivación, alquilotransferencia y desmetilación oxidativa.
2. Mecanismos por sistemas de Reparación Indirecta: reparación por escisión de bases (BER), reparación por escisión de nucleótidos (NER) y reparación por apareamiento erróneo (MMR).
3. Mecanismo por reparación inducida.
4. Mecanismos de reparación de roturas en doble cadena: reparación por unión de extremos homólogos (HR) y reparación por extremos no homólogos (NHR).

Dentro de los mecanismos de reparación indirecta, el mecanismo de Reparación por Escisión de Bases (BER) corrige daños oxidativos, derivados de la alquilación celular y despurinizaciones espontáneas. Es utilizada por la célula como medio de protección contra daños y pérdidas de bases generando sitiosapurínicos o apirimidínicos (sitios AP) ²¹⁵. Estos pueden constituir una amenaza para la viabilidad celular e integridad genómica ya que pueden bloquear la replicación o la transcripción ²¹⁶. En el mecanismo de reparación BER, la base alterada es retirada del DNA por enzimas glicosilasas que retiran la escisión de bases con daños específicos ²¹⁷. Tras ser retirada la base por la acción de la glicosilasa específica, el sitio AP es reconocido por una AP-endonucleasa de la clase II, una enzima con capacidad de eliminar el resto del nucleótido ²¹⁸; posteriormente, una exonucleasa degrada el corte y deja un espacio en la cadena que es reparado por la DNA polimerasa y finalmente sellado por la ligasa, que restaura la integridad de la molécula ^{219 220} (Figura 13).

XRCC1 es la primera proteína en participar en la ruta BER, actuando como un andamio para otras proteínas reparadoras de DNA, como la DNA ligasa IIIa, DNA polimerasa β y poli (ADP-ribosa) polimerasa ²²¹. El gen *XRCC1* es polimórfico y se han identificado docenas de variantes que incluyen a varios polimorfismos en la región

de codificación. Por este motivo es importante realizar un estudio de haplotipos que son genes o SNP heredados juntos de un padre en un cromosoma ²²². Al realizar el estudio de los haplotipos del gen *XRCC1* podemos identificar patrones de variación genética que pueden estar asociados al CO.

El gen *APEX1* codifica una enzima esencial en la vía de reparación por escisión de bases (BER) que sirve para reconocer inicialmente los sitios de AP (apurínico / apirimidínico) no codificantes en el DNA que han sido dañados por el estrés oxidativo, los agentes alquilantes y la radiación ionizante ^{223 224}. Además, estudios recientes también han demostrado que el gen *APEX1* afecta directa o indirectamente a las vías de reparación de DNA a través de sus influencias redox en las expresiones del gen p53, AP-1 y HIF-1 α . ^{225 226 227 228}. La otra función del gen *APEX1* está mediada por el extremo N, que contiene una señal de localización nuclear que es crucial para la regulación de los factores de transcripción implicados en las respuestas de estrés y otras funciones celulares ^{227 228 229}. Entre estos factores de transcripción, algunos están asociados con la promoción y progresión del cáncer, como las proteínas NF- κ B, HIF-1 α y p53 ^{230 231 232}.

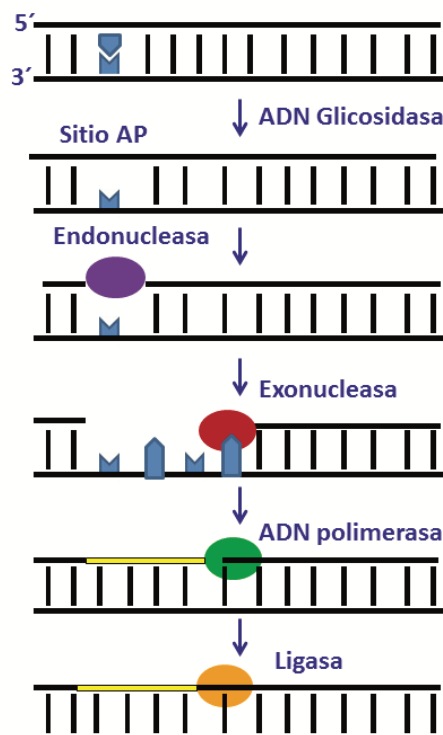


Figura 13: Reparación por escisión de bases (BER) *Adaptada de referencia* ²³³

El mecanismo de Reparación por escisión de Nucleótidos (NER), repara daños del DNA causados por múltiples agentes entre ellos quimioterapia ²³⁴. Este mecanismo está implicado, principalmente, en el reemplazo de voluminosas zonas que distorsionan las hélices con un segmento de DNA recién sintetizado ^{235 236}. (Figura 14).

XPD/ERCC2 pertenece al grupo NER. Las deficiencias en la reparación de daños en el DNA, particularmente las disfunciones de la vía de reparación por escisión de nucleótidos, han sido consideradas como un evento crucial en la carcinogénesis, lo que indica la importancia de los genes relacionados con NER en la susceptibilidad al cáncer, incluido el CO ^{237 238}.

Se ha informado de que varios polimorfismos de nucleótido único (SNP) de los genes NER, como el *ERCC1*, pueden alterar la función de los genes respectivos, lo que podría contribuir a las variaciones interindividuales de la capacidad de reparación del DNA ^{239 240}.

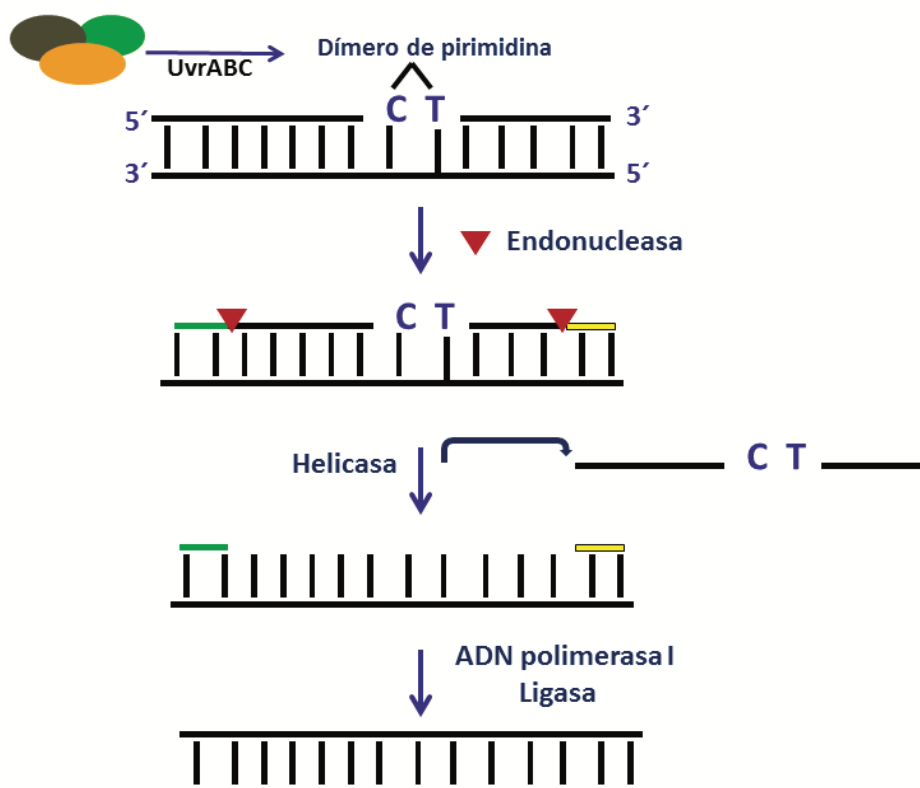


Figura 14: Reparación por escisión de nucleótidos (NER) *Adaptada de referencia* ²³³

El mecanismo de Reparación por apareamiento erróneo (MMR), es el responsable de remover las bases no apareadas debido a daños espontáneos, desaminación de bases, oxidación, metilación o recombinación ²⁴¹. La importancia de este mecanismo se basa en mantener la estabilidad genómica y disminuir las mutaciones durante la replicación, puesto que individuos con mutaciones relacionadas con MMR tienen una alta predisposición a tumores y cáncer ²⁴².

El MMR muestra complejas reacciones que comprometen múltiples proteínas. El reconocimiento de la lesión es realizado por el complejo MutS α , compuesto por la unión de dos proteínas homólogas que forman un dímero (*MSH2-MSH6*), el cual se une al sitio del apareamiento equívoco ²⁴¹. Posteriormente, el complejo MutL (*MLH1-PMS2*) en presencia de ATP, reconoce la secuencia de DNA hemimetilado generando una rotura de la cadena debido a su actividad de endonucleasa. El segmento lesionado es retirado por una helicasa y degradado por una exonucleasa; finalmente la síntesis y ligación es realizada por DNA polimerasa III y la DNA ligasa ²⁴³ (Figura 15).

La deficiencia o pérdida en la reparación por apareamiento erróneo (MMR) puede representar un importante mecanismo de carcinogénesis en el CO. Tras su descubrimiento en el síndrome del cáncer colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC) a principios de la década de 1990 ²⁴⁴, la deficiencia de MMR se identificó como una vía potencial de inicio de cáncer en varios otros sitios de cáncer, incluido el útero y los ovarios.

La inestabilidad de microsatélite (MSI) ocurre cuando los genes de reparación no coinciden y se ven comprometidos debido a mutaciones o metilación. Las pequeñas mutaciones de delección / inserción ocurren con frecuencia durante la replicación del DNA ²⁴⁵. Estas pequeñas mutaciones son reparadas por un complejo de proteínas MMR que incluye *MLH1*.

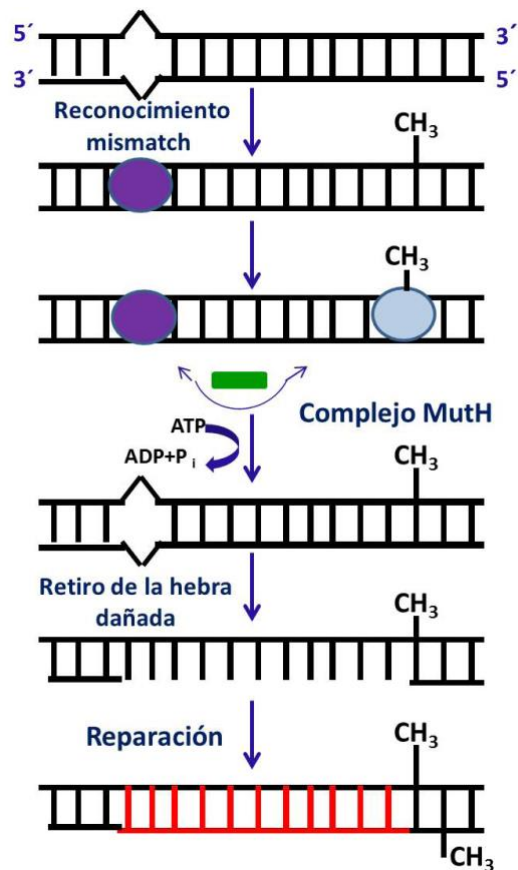


Figura 15: Reparación por Reparación por apareamiento erróneo (MMR) *Adaptada de referencia* ²³³

En cuanto a los mecanismos de reparación de roturas en doble cadena (DSB), cuando se produce una rotura de doble cadena, este daño se detecta por el complejo MRN, un complejo formado por 3 proteínas (MRE11, RAD50, y NBS1) ²⁴⁶. Este complejo actúa como plataforma para otras proteínas de reparación del DNA.

El complejo MRN es importante en el reconocimiento de los daños del DNA por P53BP1, que detecta los cambios en la estructura de la cromatina y, en consecuencia, activa ATM (Serina/ treonina proteína quinasa reclutada y activada por roturas de doble cadena de DNA, DSB). ATM es una quinasa clave en la reparación del DNA DSD a través de la fosforilación de proteínas siguientes en la ruta de la vía de señalización como H2AX. La proteína H2AX de la familia de las histonas H2A es clave en la reparación de roturas del DNA de doble cadena. Esta histona puede ser fosforilada por ATM u otras quinasas y actúa localizando los lugares de rotura de doble cadena y activando proteínas siguientes en la ruta que conduce a la detención

del ciclo celular (gracias a CHK2 y la inhibición de cdc2) para una posterior reparación del DNA o apoptosis de la célula (a través de c-abl y TAp63a).

Así pues, la gamma-H2AX puede ser utilizada para cuantificar el daño en el DNA por la visualización de gamma-H2AX focal a través de microscopía. Otra proteína de esta vía es MDC1, ésta se une a través de la gamma-H2AX a *BRCA1* y está implicado en la retención del complejo MRN a la cromatina, la acumulación de ATM, y la mediación de la interacción entre ATM y gamma-H2AX.

La separación de las hebras del DNA es necesaria para la invasión de la cadena de DNA homóloga de la cromátida hermana en el caso de la reparación por unión de extremos homólogos (HR). En este caso, el DNA de una sola hebra resultante se recubre con RPA, que a su vez activa ATR y conduce a la detención del ciclo celular (a través de CHK1). En las células germinales, RPA se sustituye finalmente por Rad51 y DMC1 a través de un proceso mediado por *BRCA2*, lo que resulta en la iniciación de HR (Figura 16).

El *XRCC3* (grupo 3 de reparación cruzada de rayos X) pertenece a una familia de genes responsables de reparar las roturas de doble cadena del DNA causadas por procesos metabólicos normales o la exposición a radiación ionizante ²⁴⁷. *XRCC3* interactúa y estabiliza Rad51 e involucra en HRR (reparación de recombinación homóloga) para DBS (roturas de doble cadena de DNA) y reparación de enlaces cruzados en células de mamíferos ^{248 249}.

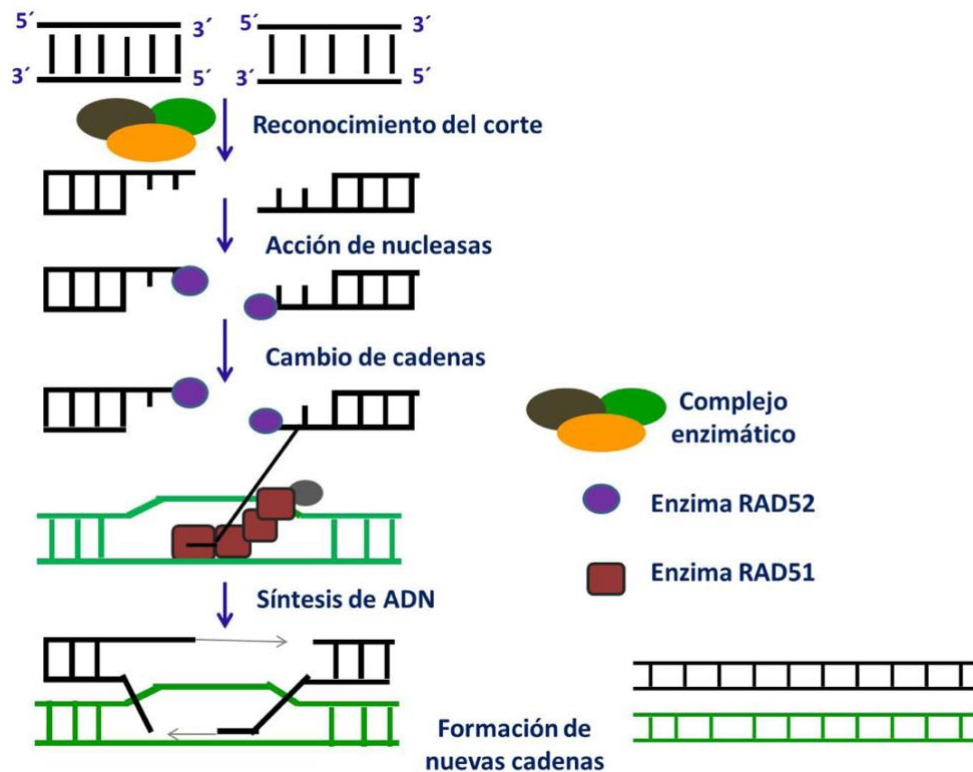


Figura 16: Reparación por Recombinación Homóloga (HR) *Adaptada de referencia*

233

En células eucariotas, cuando hay un elevado número de lesiones en el DNA, aumentan los niveles y se activa la proteína p53. La P53 actúa por lo tanto a través de diversos mecanismos protegiendo el DNA de daños e impidiendo la proliferación defectuosa²⁵⁰.

La fase S del ciclo celular resulta crítica para la vida celular ya que en ella el material genético a replicar tiene que estar en las mejores condiciones posibles antes de ser transferida a la descendencia. De esta forma si dicha copia está muy dañada se podría producir el bloqueo del proceso replicativo, hasta el punto de que la célula se conduzca al “suicidio” (apoptosis) para evitar que sea transmitidos genes defectuosos a la descendencia. El mismo sistema que regula la entrada en apoptosis alerta a los mecanismos de reparación de errores en la copia de DNA celular a transcribir. En el caso de que este sistema falle, se podría acumular un número excesivo de mutaciones celulares. En este sistema de control participan numerosas proteínas, aunque la principal es la denominada p53.

La proteína p53, codificada por el gen supresor de tumores *TP53*, es un conocido factor de transcripción responsable de una serie de procesos celulares como el crecimiento y división celular, la apoptosis, la reparación del DNA y el mantenimiento de la estabilidad del genoma ²⁵⁰. La mutación *TP53* es un evento común en los cánceres, que representa aproximadamente la mitad de todas las incidencias.

Las mutaciones frecuentes pueden causar la sobreexpresión de este gen y una acumulación de la proteína p53, que se ha detectado en cánceres humanos en diversos sitios, incluido el CO invasivo ^{251 252 253}.

12.3. Polimorfismos de los genes implicados:

En los últimos años varias publicaciones han investigado teorías dirigidas a investigar polimorfismos que posiblemente puedan contribuir a la susceptibilidad del CO.

Los SNPs de los genes que participan en la reparación del DNA o el metabolismo de los radicales libres pueden afectar el riesgo de CO. De forma similar, cualquier aumento de riesgo de CO asociado al uso de talco o de otro factor exógeno carcinogénico puede ser modificado por genes que afectan el metabolismo xenobiótico.

También fue sugerido que altos niveles de gonadotropinas asociados a ovulación pueden estimular la producción de hormonas sexuales que favorecen la proliferación y transformación del epitelio ovárico. De esta forma, los polimorfismos en los genes que regulan y facilitan estos procesos, como los andrógenos y los genes que participan en la biosíntesis y metabolismos de hormonas sexuales pueden interferir en la susceptibilidad de CO.

Los mecanismos y los genes que fueron examinados hasta ahora incluyen genes de estrógenos y progesterona, metabolismo de hormonas esteroideas, DSB de genes reparadores de DNA, genes de ciclo celular, genes de la matrix extracelular y sus proteínas de degradación, genes supresores de tumores, genes de apoptosis, genes de factores de crecimiento, genes de sustancias metabolizadoras xenobióticas,

oncogenes, genes reparadores de cadenas, genes envueltos en la síntesis de DNA y hasta genes de microRNA ²⁵⁴.

13. Clínica

La gran mayoría de las pacientes presentan síntomas inespecíficos que no pueden ser usados para el diagnóstico y que, en el 85% de los casos, sugieren presencia de enfermedad avanzada ^{40 255}. La mayoría de las pacientes presentan alteraciones gastrointestinales, genitourinarias y ginecológicas ²⁵⁵.

Dentro de los síntomas gastrointestinales, las pacientes refieren plenitud gástrica, saciedad precoz, dispepsia, distensión abdominal, alteración del hábito intestinal. En cuanto a los síntomas genitourinarios suelen presentar polaquiuria o urgencia miccional, así como síntomas relacionados con el aumento del volumen abdominal como dolor, sobre todo en caso de tumores voluminosos y/ distensión abdominal como resultado de la ascitis.

El síntoma más común es la hinchazón abdominal debido a la acumulación de líquido ascítico ⁴⁰.

En el 68% de los casos, las pacientes consultan primero al médico generalista por sus síntomas en vez del ginecólogo ²⁵⁶. La media de tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 3 a 4 meses ^{257 258}.

Un 10-15% de las pacientes se encuentran asintomáticas al diagnóstico, aunque se presenten ya en estadios avanzados. Estas pacientes son diagnosticadas a través de pruebas complementarias o revisiones ginecológicas rutinarias donde se objetivan masas anexiales tumorales ²⁵⁵.

En un estudio retrospectivo realizado por Kirwan ²⁵⁹ en 135 pacientes con CO se encontró que el 78% de las pacientes fueron por primera vez al médico 1 mes tras el inicio de la clínica y que 1/3 de las pacientes consultaron a su médico en 2 ocasiones o más. En un 50% de los casos el médico generalista remitió a sus pacientes al

hospital tras la primera consulta con 1 mes de demora y derivándolas al ginecólogo oncólogo a penas en el 11% de los casos.

14. Diagnóstico

Desde el año 1980 que se están haciendo esfuerzos para desarrollar una estrategia de rastreo adecuada para reducir la mortalidad por CO. Sin embargo, todavía no existe una técnica eficaz, sensible y precisa que permita detectar el CO en estadios iniciales. En las pacientes que no presentan síntomas claros, se aplican distintas medidas que permiten llegar al diagnóstico y nos indican lo extendido que puede estar el tumor ^{40 260}.

14.1. Anamnesis y examen físico

La anamnesis y el examen físico pélvico abdominal forman parte del control ginecológico rutinario. Esta exploración física incluye el examen ginecológico y el tacto rectal. El examen pélvico abdominal es la evaluación física que nos da información de la parte abdominal más baja, de los genitales externos, del ano, del recto, de la vagina, del cérvix y del útero y ovarios.

La distensión abdominal es uno de los hallazgos físicos más encontrados. La sensibilidad y especificidad del examen físico para detectar una masa pélvica es del 40% y 90%, respectivamente. Este examen físico no nos permite distinguir una masa anexial benigna de maligna ²⁶¹. Un ovario aumentado de volumen o nodularidad en el fondo de saco de Douglas se puede detectar por el tacto rectal o vaginal ¹¹.

Una masa pélvica sólida, fija e irregular es muy sugestiva de CO. Si la masa se extiende para el abdomen superior o si presenta ascitis o derrame pleural, el diagnóstico de CO es muy probable ¹¹.

14.2. Ecografía Transvaginal (TV)

La ecografía TV se utiliza en el rastreo inicial o secundaria a mujeres con niveles elevados de Ca125 (superiores a 35 U/mL). El VPP es del 90.3% y el Valor Predictivo Negativo (VPN) es del 73,4%. Si utilizamos *doppler color* el VPP pasa a 92,6% y el

VPN pasa a 93,7% ²⁶². Sin embargo, esta vía es limitada ya que solo alcanza una profundidad de visión entre 5-6 cm, con lo cual es poco útil para grandes masas, en las cuales se debe usar la sonda abdominal.

Esta técnica permite detectar cambios en la morfología y el volumen de los ovarios que no son perceptibles con el examen físico. Un volumen superior a 20 cm³ en mujeres premenopáusicas y superior a 10 cm³ en mujeres postmenopáusicas sugieren anormalidad ²⁶³.

El examen *doppler color* es ampliamente usado para buscar signos sugestivos de neovascularización tumoral ²⁶⁴. La vascularización se localiza en las masas sólidas y en áreas complejas de las masas quísticas como en los nódulos, engrosamientos de pared y septos. El Índice de Resistencia (IR) y el Índice de Pulsatilidad (IP) típicamente disminuyen en áreas de neovascularización maligna. Un IR menor que 0.4 e IP menor que 1.0 son indicativos de “flujo de malignidad”. El uso de la ecografía 3D combinada con el *Doppler Power* mejora, según algunos autores, el diagnóstico de masas malignas.

De esta forma, para realizar el diagnóstico diferencial ecográfico entre benignidad y malignidad de la tumoración ovárica es importante seguir las características ecográficas presentadas en la tabla 9 ²⁶⁵.

Tabla 9: Criterios de Benignidad y Malignidad ecográficos de Tumoraciones Ováricas ²⁶⁵

| CRITERIOS DE BENIGNIDAD | CRITERIOS DE MALIGNIDAD |
|---|---|
| No efecto masa, contornos poliédricos e identificación de parénquima ovárico normal. | 10 cm o crecimiento rápido |
| Quiste de aspecto funcional: Quiste unilocular o multilocular con tabiques finos | Tumoración de predominio sólido |
| Superficie externa lisa y pared delgada | Superficie externa irregular y pared gruesa |
| Superficie interna regular, sin papilas y sin áreas solidas | Superficie interna irregular, con papilas gruesas y/o confluentes |
| Ausencia de ascitis | Presencia de ascitis |
| <i>Doppler color:</i> Ausencia de vascularización arterial y venosa. Vascularización de distribución periférica | <i>Doppler Color:</i> Abundante vascularización, de predominio central (en áreas sólidas, tabiques o papilas) |
| Quiste con patrones definidos de benignidad: endometrioma y quiste dermoide | |

Los criterios *IOTA SIMPLE RULES* (expuestos en la tabla 10) ²⁶⁶ se basan en reglas morfológicas y presentan una sensibilidad del 95% y Especificidad del 91% con un VPP de 10.37 y VPN de 0.06 ²⁶⁷.

Tabla 10: Criterios *IOTA SIMPLE RULES*

| B-RULES | M-RULES |
|--|---|
| Quiste unilocular | Tumor sólido irregular |
| Presencia de componente sólido (máxima longitud sólida < 7 mm) | Ascitis |
| Presencia de sombra acústica | Al menos 4 papilas |
| Tumor multilocular < 10 cm | Tumor sólido multilocular irregular ≥ 10 cm |
| <i>Doppler Color:</i> Ausencia de vascularización arterial/ venosa | <i>Doppler Color:</i> Abundante vascularización |

14.3. Tomografía computarizada (TC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La TC y RMN son dos técnicas de imagen no invasivas, menos traumáticas y más precisas para predecir el éxito de la cirugía en los estadios avanzados de CO; con tasas de sensibilidad y especificidad del 84-97% y 40-100 %, respectivamente ²⁶⁸. Tempany ²⁶⁹ encontró eficacia similar entre la TC y RMN para la detección de metástasis peritoneales al compararlas con la ecografía, sobre todo en los espacios subdiafragmáticos, superficie hepática, en los ganglios linfáticos y en el parénquima hepático.

La capacidad de diagnóstico de CO a través de la RMN es elevada, llegando hasta el 93% ²⁷⁰. Con lo cual, las mujeres con bajo riesgo de desarrollar CO que presenten una imagen ecográfica sospechosa y compleja deben ser sometidas a RMN, ya que es más útil para determinar un diagnóstico ²⁶⁸.

14.4 Marcadores tumorales

Bast ²⁷¹ en 1981 detectó el Ca 125 en pacientes con CO mediante anticuerpos monoclonales, con lo cual fue validado como marcador tumoral del cáncer epitelial de

ovario, siendo utilizado tanto para el diagnóstico como para la monitorización de la respuesta al tratamiento quimioterápico o quirúrgico (nivel de evidencia I, ²⁷²) y para el seguimiento y detección precoz de recidivas ²⁷¹.

La disminución del Ca 125 se utiliza en la monitorización del CO ya que su disminución durante la quimioterapia es un factor pronóstico independiente. Además, la combinación del examen ginecológico y los niveles de Ca 125 aumenta la capacidad de detección de recidiva en un 92% ²⁷³.

Por otro lado, los niveles de Ca 125 pueden ayudar a predecir una cirugía citorreductora óptima. Entre los estudios al respecto, los más destacados consideran que valores inferiores a 500 U/mL en el área bajo el ROC (Receiver Operating Characteristic) se asocian, generalmente, a mayores tasas de resecabilidad ^{274 275}. Si tenemos valores superiores a 500 U/mL se asocian a mayor agresividad del carcinoma y a la dificultad de alcanzar una cirugía óptima ²⁷⁵.

En la actualidad, no tenemos ninguna prueba clínica con suficiente precisión para que pueda detectar de forma temprana el CO ya que la combinación de exploración pélvica, ecografía TV y Ca 125 nos ayudan a diagnosticar el CO en estadios avanzados, cuando los niveles de mortalidad ya son elevados ⁴⁰.

También es importante destacar que no se puede obtener una biopsia del CO sin intervención quirúrgica ya que la toma de una muestra de la masa ovárica implicaría una gran probabilidad de diseminación de las células tumorales por el peritoneo. Este hecho dificulta todavía más el diagnóstico y complica las decisiones terapéuticas que deben ser tomadas por el ginecólogo oncólogo. Hoy en día, el diagnóstico definitivo del CO (tipo histológico, grado y estadio del tumor), sólo se consigue con la cirugía citorreductora. Uno de los objetivos fundamentales de la intervención quirúrgica es obtener biopsias para tener un diagnóstico definitivo y, posteriormente, determinar un tratamiento adecuado.

En la cirugía radical, se extraen y se examinan a nivel histopatológico biopsias de diferentes zonas abdomino-pélvicas, como el omento, la pared peritoneal, los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos, el mesenterio, el hígado, el diafragma, etc. Los resultados de estos análisis, el estudio citológico del líquido ascítico (si está

presente, o del lavado de la cavidad abdominal, si está ausente), son fundamentales para determinar el diagnóstico ²⁷⁶.

14.5. Nuevos métodos de diagnóstico del cáncer de ovario

En los últimos años, se ha introducido en la clínica el marcador HE4 (human epididymis protein) ²⁷⁷ que en conjunto con el Ca 125 y el algoritmo de riesgo de malignidad ovárica ROMA (Risk of ovarian malignancy algorithm, que incluye los niveles de Ca 125, HE4, la edad de la paciente y el momento menstrual), mejoran la sensibilidad en el diagnóstico de las masas ováricas sospechosas de malignidad. Si pensamos que la sensibilidad de detección es de un 79,3% para el HE4 y de un 82,9% para el Ca 125, la sensibilidad de detección aumentaría hasta un 90,1 % cuando se incluyen los 2 marcadores y se utilizan los criterios de ROMA ²⁷⁸. Este algoritmo está aprobado por la *FDA (Food and Drug Administration)* de los EE.UU. para estimar el riesgo de CO en pacientes que presentan una masa pélvica de probable origen ovárico ²⁷⁹. El problema es que el HE4 se encuentra aumentado en condiciones benignas y malignas, además del CO, con lo que su especificidad se encuentra limitada ²⁷⁷.

El test *OVA1*, también aprobado por la FDA, se utiliza para estimar el riesgo de CO en pacientes con masa pélvica de origen ovárico, sospechosa de malignidad. Se trata de un análisis de un panel de marcadores (Ca 125, transtiretina, apolipoproteína A1, microglobulina β 2 y transferrina). Según El Bairi et al. en 2017, este test ha demostrado mejorar parcialmente la sensibilidad en la predicción de malignidad en pacientes con masas ováricas ²⁷⁹. Sin embargo, según NCCN en 2018 ²⁸⁰, la Sociedad de Ginecología Oncológica (SGO), la FDA, y la Mayo Clinic han establecido que el test *OVA1* no debe ser usado como una herramienta de screening para detectar el CO.

Sin embargo, el diagnóstico en estadios tempranos del CO todavía es un desafío, con lo cual se necesitan nuestras estrategias de screening en el futuro que nos permitan detectar el CO cuando todavía se encuentra confinado al ovario.

14.6. Estrategias de rastreo futuras

Los modelos sugieren que los cánceres serosos de alto grado tienen un diámetro medio de aproximadamente 3 cm cuando están en el estadio III o IV ²⁸¹. Estiman que, con una sensibilidad del 50% para los cánceres en estadio I o II, se necesitaría un examen anual para detectar tumores anexiales cuando tienen aproximadamente 1.3 cm de diámetro ²⁸¹. Además, los marcadores deberían distinguir los cánceres agresivos de los más indolentes.

A pesar de décadas de esfuerzos internacionales, ningún marcador superior a Ca 125 ha sido identificado. Los datos más alentadores pertenecen al epidídimo humano (HE4), que sigue siendo el segundo mejor marcador después del Ca 125 ²⁸². En los últimos 5 años, los esfuerzos se han centrado en mejorar el rendimiento del Ca 125 mediante la adición de nuevos marcadores como HE4 ²⁸², TP53 ²⁸³ Proteína Z ²⁸⁴ glicodelina, MMP7, CYFRA21-1 ²⁸⁵, CA72-4, CA15-3 y VTCN1 (Tabla 11).

Paralelamente, se realizan esfuerzos para mejorar la interpretación de biomarcadores utilizando algoritmos longitudinales para interpretar Ca 125 como el paramétrico empírico de Bayes ²⁸⁶ y métodos de tendencias medias. La evidencia emergente de que las mutaciones de TP53 se pueden detectar en la sangre ²⁸⁷ abre las posibilidades de que el DNA tumoral circulante podría servir como una prueba de detección más específica para los cánceres serosos de alto grado. El CancerSEEK, una prueba multianalítica que combina mutaciones de TP53 y un panel de ocho biomarcadores, incluido el Ca 125, se describió recientemente con una alta especificidad y una sensibilidad de detección del CO en el 98% de los casos ²⁸⁸.

Varios estudios también están explorando la detección de DNA tumoral en muestras de citología líquida de la vagina ²⁸⁹ y endocervix, que incluyen muestras de cribado cervical recolectadas de manera rutinaria, a través de auto-hisopos y tampones vaginales, ^{287 290} y muestras de lavado uterino ^{291 292}. En una pequeña muestra de pacientes con cánceres serosos avanzados de grado alto que se colocó un tampón antes de la cirugía y se quitó en la sala de operaciones. Con este método se identificaron 145 mutaciones TP53 en tres de cinco con TF intactas, pero en ninguna

de las tres que tenían ligadura de trompas. También hay estudios que exploran la detección de DNA utilizando el perfil de metilación ²⁹³.

Las mejoras en las imágenes incluyen los esfuerzos para refinar la ecografía TV a través de la garantía de calidad continua, el flujo Doppler, la ecografía TV con contraste de microburbujas y la imagen fotoacústica, que permiten la detección de angiogénesis de alta resolución con el potencial de detectar neovascularización en cánceres precoces ²⁹⁴.

Se están evaluando prospectivamente nuevas estrategias de rastreo en ensayos de cribado tanto en poblaciones de bajo riesgo como de alto riesgo ²⁹⁵. En los EE.UU., está en marcha desde 2009 un ensayo clínico aleatorio de cribado semestral en mujeres con alto riesgo y anual en mujeres con riesgo intermedio, utilizando un algoritmo empírico longitudinal basado en Bayes para interpretar los biomarcadores. Las mujeres se asignaron al azar: 1) CA 125 y HE4 como primera línea, las imágenes como segunda línea; o 2) CA 125 como primera línea e imágenes y HE4 como segunda línea ²⁹⁵.

Tabla 11: Resumen de Biomarcadores estudiados en Screening de CO (Estudios Casos-Control) Adaptada a referencia (235)

| Biomarcadores | Estudio (s) | Nº de mujeres y muestra incluida por estudio | Sensitividad (s) | Autor, año |
|--|----------------------------|---|---|---|
| CA 125, HE4, transtiretina, CA15.3, and CA72.4 | EDRN, SPORE, PLCO | 118 mujeres con CO/TF/P invasivo; 474 controles | PLCO: diagnóstico en 6 meses, S=86% para Ca125 y S=86% para HE4 | Cramer et al, 2011 (255) |
| CA 125 y TP53 | AOCS, MD Anderson, UKCTOCS | 378 mujeres con CO invasivo, 944 controles (50 casos: MD Anderson, 108 casos AOCS, 22 casos UKTOCS) | AutoAc TP53 ↑ 30% CO en MD Anderson, 21,3% AOCS y 21% UKCTOCS | Yang et al, 2017 (256) |
| CA 125 y Proteína Z | UKCTOCS | 482 muestras de sangre de 49 mujeres con CO primario y 31 controles | Ca 125 + Proteína Z: > AUC comparado con Ca125 (solo) (p<0,001) | Russell et al, 2016 (257) |
| CA 125, HE4, glicodelina, mesotelina, MMP7, y CYFRA 21-1 | UKCTOCS | 47 mujeres con CO/TF/P primario invasivo (muestra:170); 179 controles | KRAF HER2 | Blyuss et al, 2015 (258) |
| CA 125, HE4, CA72-4, CA15-3, y VTCN1 | EDRN | Casos con muestras cercanas al diagnóstico; 951 controles | Información en proceso de desarrollo. | https://edrn.nci.nih.gov/biomarkers/cramer-5-marker-panel-for-ovarian-cancer |

AUC: Área bajo la Curva; AOCS, Australian Ovarian Cancer Study; EDRN, Early Detection Research Network; PLCO, Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial; SPORE, Ovarian Cancer Specialized Program of Research Excellence; UKCTOCS, UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening

14.7. Estrategias futuras para detectar Enfermedad Residual

La enfermedad residual después de realizar la cirugía citorreductora primaria (CRP) en CO se asocia negativamente con la clínica, con la respuesta a la quimioterapia adyuvante, con la supervivencia sin progresión y con la supervivencia general. Los estudios iniciales encontraron una mejor supervivencia entre las mujeres que quedaban con una enfermedad residual de <1,5 cm en comparación con la enfermedad de mayor volumen ^{296 297 298}. Desde entonces, el criterio para definir la reducción "óptima" ha variado entre <2 y 0 cm (resección completa o R0). Los estudios recientes distinguen entre R0 y cualquier enfermedad residual ^{298 299}, ya que es más fiable para predecir la evolución postquirúrgica de la paciente y también se evalúa de manera más confiable y reproducible (presenta mayor validez externa).

Los predictores precisos del resultado quirúrgico podrían afectar sustancialmente el manejo del CO guiando a las pacientes con mayor probabilidad de tener una enfermedad residual a la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) con el potencial de una cirugía citorreductora de intervalo más adelante. Aunque muchas veces las tasas iniciales de dejar cierta extensión de la enfermedad residual en la cirugía inicial son altas (65% a 75%), se necesitan factores identificables para indicar si un paciente específico tiene un riesgo significativamente mayor. Con lo cual en los últimos años se están estudiando biomarcadores como DCN, CXCL12, GADD45B, CRISPLD2, LUM, FABP4 y ADH1B que puedan predecir la presencia o ausencia de enfermedad residual. Tucker et al. en 2014 publicó un estudio demostrando que niveles altos de expresión de FABP4 y ADH1B en muestras de tumores primarios se asocian con una alta incidencia de enfermedad residual después de la cirugía de CRP en el CO seroso de alto grado (HGSC). Si se confirma en el contexto de la biopsia, este descubrimiento sienta las bases para los enfoques de tratamiento quirúrgico personalizados basados en medidas objetivas del propio tumor. La decisión de utilizar la QTNA versus CRP podría evaluarse prospectivamente para proporcionar un algoritmo de tratamiento optimizado basado en la biología intrínseca del tumor. Para tal uso, la biopsia de los sitios primarios versus metastásicos también debería ser considerada de forma cuidadosa. De acuerdo con un informe de Nieman et al. ³⁰⁰, se observan niveles más altos de FABP4 en muestras del omento (metastásicas) en comparación con el tumor primario y en 4 pacientes con muestras disponibles de ambos sitios, los niveles de

FABP4 fueron más altos en el tejido metastásico. Estos resultados sugieren que, si los niveles metastásicos de la expresión de FABP4 también se asocian con el riesgo de enfermedad residual, el umbral de FABP4 para que los pacientes tengan un alto riesgo de enfermedad residual podría depender de si se toma una muestra del tejido primario o metastásico.

14.8. Modelos de Predicción Laparoscópica de Enfermedad Residual

Como hemos referido anteriormente, la enfermedad residual después de la cirugía es uno de los factores pronósticos más importantes para las pacientes con CO ^{301 302 303}.

Vergote et al. fue el primero a publicar en 1998 ³⁰⁴ una larga serie de casos de pacientes con CO avanzado, en la cual, la decisión de realizar una CRP vs QTNA se basó en la ayuda de la laparoscopia. Su estudio demostró no haber desventajas en términos de supervivencia global de acuerdo con el procedimiento adoptado. Posteriormente Fagotti et al. publicó en 2005 que la laparoscopia podría ser imponible a la laparotomía standard en identificar enfermedad ovárica avanzada sin recesión óptima. En 2006, Fagotti et al. estableció un modelo cuantitativo más objetivo basado en laparoscopia para predecir las posibilidades de una cirugía citorreductora óptima en pacientes con cáncer de ovario avanzado. La presencia de torta omental, carcinosis peritoneal, carcinosis diafragmática, retracción mesentérica, infiltración intestinal y / o estomacal, y metástasis hepáticas cumplieron con los criterios básicos de inclusión y se les asignó un valor de índice predictivo final de 2 (Tabla 12). En el modelo final, una predicción del score ≥ 8 identificaba pacientes que se someterían a una cirugía subóptima con una especificidad del 100%. El valor predictivo positivo fue del 100% y el valor predictivo negativo fue del 70%. Concluyeron que la seguridad de que la laparoscopia se puede utilizar para evaluar la posibilidad de una citorreducción óptima se puede mejorar utilizando un sistema de puntuación sencillo ³⁰⁵. En 2016 se publicó la última revisión sistemática sobre este tema que incluye entre otros, los estudios anteriormente referidos y concluye que la evidencia disponible hasta el momento apoya la inclusión de la laparoscopia adicional al trabajo de diagnóstico inicial convencional en mujeres con CO epitelial avanzado ³⁰⁶.

Tabla 12: Fagotti Score

| | SCORE = 2 | SCORE = 0 |
|----------------------------------|--|--|
| Carcinomatosis Peritoneal | Envolvimiento masivo peritoneal irresecable + distribución en patrón miliar | Carcinomatosis que envuelve área quirúrgica limitada, resecable con peritonectomía |
| Enfermedad Diafragmática | Amplia diseminación de carcinomatosis peritoneal o nódulos confluyentes en la mayoría de la superficie diafragmática | Enfermedad diafragmática aislada |
| Enfermedad Mesentérica | Gran infiltración de nódulos o envolvimiento de la raíz mesentérica que implica poco movimiento de varios segmentos intestinales | Pocos nódulos potencialmente tratables con argón y coagulación |
| Enfermedad Omental | Difusión tumoral hasta la curvatura mayor del estomago | - |
| Infiltración de estómago | Envolvimiento neoplásico obvio de la pared gástrica | - |
| Metástasis Linfáticas | Cualquier lesión en la superficie | - |

15. Vías de diseminación

15.1. Transcelómica

El modo de diseminación más común y precoz se hace por exfoliación de células tumorales, a partir de la superficie ovárica, que se implantan por todas las superficies peritoneales. Las células siguen la circulación del fluido peritoneal.

15.2. Linfática

La diseminación linfática para ganglios pélvicos y para-aórticos es frecuente, especialmente en la enfermedad avanzada. El drenaje linfático de ovario acompaña a los vasos infundíbulo-pélvicos y puede condicionar la metastización de los ganglios para-aórticos. Es también común la colonización de los ganglios pélvicos a través de los canales linfáticos presentes en los ligamentos infundíbulo-pelvicos y parametrios. Más raramente, los ganglios inguinales son invadidos cuando la diseminación ocurre a lo largo de los ligamentos redondos.

Aproximadamente 10 a 15% de las pacientes con CO, aparentemente en estadios iniciales, tienen metástasis en los ganglios para-aórticos y la metastización ganglionar pélvica y/o para-aortica es encontrada en mas del 50% de las pacientes con enfermedad avanzada ³⁰⁷.

En la enfermedad avanzada, y a partir de los vasos linfáticos transdiafragmáticos, es frecuente la diseminación tumoral al espacio pleural. A partir de los linfáticos diafragmáticos y retroperitoneales es posible la invasión de los ganglios supraclaviculares en una fase tardía de la enfermedad.

15.3. Hematógena

La diseminación hematológica es más rara por ser más tardía. Puede afectar el pulmón, el hígado, el sistema nervioso y los huesos.

16. Tratamiento actual del cáncer de ovario

El tratamiento básico de las pacientes con CO está basado en la cirugía y la quimioterapia. El tratamiento habitual se basa en cirugía citorreductora y quimioterapia sistémica basada en platino y taxano ³⁰⁸. Sin embargo, a partir de 2010 aparece el concepto de Atención Individualizada del Cáncer, en la cual a la base del tratamiento del CO se añade otras opciones de tratamientos quimioterapicos que

tienen en cuenta pruebas de imagen, test genéticos, la diversidad histológica y terapias biológicas dirigidas.

El pronóstico de CO ^{309 310 311} depende de los siguientes factores:

- Una adecuada estadificación quirúrgica en el momento del diagnóstico.
- Ser conocedor del subtipo histológico y grado de diferenciación.
- Después de la cirugía primaria, saber cual es el volumen de enfermedad residual.

16.1. Cirugía

El principal objetivo en la Cirugía primaria (CP)/ Cirugía Citoreducción Primaria (CRP) es la extracción de la mayor parte posible de la masa tumoral antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia.

Se debe seguir la metodología recomendada por FIGO en Río de Janeiro en 1988 de forma a poder evaluar de forma adecuada el grado de reseccabilidad en las pacientes que debutan con gran afectación visceral por la invasión tumoral:

1. Laparotomía supra e infraumbilical
2. Toma citológica de la ascitis y en su ausencia, lavados peritoneales.
3. Histerectomía total abdominal + doble anexectomía
4. Linfadenectomía ilíaca bilateral
5. Linfadenectomía para-aórtica
6. Biopsias peritoneales y/o de cualquier zona sospechosa.
7. Apendicectomía en el caso de tumores mucinosos.
8. Omentectomía inframesocólica
9. Resección peritoneal: pelviperitonectomía y peritonectomía diafragmática
10. En los casos en que existe afectación visceral: resección rectosigma, hemicolectomía, resección de intestino delgado, hepatectomía parcial, esplenectomía, gastrectomía parcial, etc.

Según el consenso de *Vancouver* de 2010 ³¹², tras el trabajo de Vergote ³¹³, para considerar la cirugía como *óptima* hay que conseguir la extirpación absoluta de las masas tumorales, sin enfermedad macroscópicamente visible (enfermedad residual

ha de ser 0-TR0) ³¹². Existe evidencia de que la supervivencia global llega a incrementarse desde 17 a 37 meses después de una cirugía sin enfermedad residual, con la posterior mejoría de un 20 a 50% ^{314 315 316}. Si, además, la cirugía se realiza por un cirujano oncólogo experto (ginecólogo-oncólogo o cirujano general oncólogo), la supervivencia aumenta hasta 3 años ³¹⁶.

En cuanto a la vía quirúrgica, es importante establecer la eficacia de la técnica laparoscópica para tratar el CO epitelial. Sus principales ventajas en relación con la laparotomía se basan en disminuir la morbilidad ^{317 318 319} y, de esta forma, iniciar antes la quimioterapia adyuvante, en un promedio de 9,6 días ^{320 321}. Jung ³²² en el año 2009 reportó su experiencia de 3 años en el uso de la laparoscópica para tratar el CO epitelial. Él valoró el tamaño del tumor, el tiempo quirúrgico, la estancia media hospitalaria, la hemorragia, las complicaciones operatorias y postoperatorias y la recurrencia de la enfermedad. En la estadificación por vía laparoscópica se realiza linfadenectomía pélvica bilateral y para-aórtica, citología peritoneal, omentectomía inframesocólica, biopsia de cúpulas diafragmáticas, biopsias de gotieras, anexectomía bilateral e histerectomía vaginal asistida. De acuerdo con todos los estudios realizados y publicados se recomienda incluir la laparoscopia en pacientes con un tamaño tumoral inferior a 10 cm y con baja probabilidad de carcinomatosis peritoneal. El riesgo publicado para la implantación en un puerto es de 1.4%. ^{319 322 323}. Además de las ventajas descritas por Jung ³²², las principales ventajas descritas en el uso de la laparoscopia son una mejor visualización de las metástasis en diafragma, así como mejor capacidad para valorar la cirugía óptima o si va a necesitar quimioterapia neo adyuvante.

La linfadenectomía pélvica y para-aórtica es un procedimiento integral que debe ser realizados según la FIGO para la estadificación del CO, ya que asigna un importante valor terapéutico y pronóstico ³²⁴. Aun así, el papel de la linfadenectomía para-aórtica sigue siendo uno de los temas de mayor debate en la ginecología oncológica. Algunos autores defienden que se debe realizar el muestreo de ganglios sospechosos y otros defienden que se debe realizar la linfadenectomía sistemática ³²⁵. Sin embargo, la única forma de evaluar la presencia o ausencia de metástasis ganglionares linfáticas a nivel para-aórtico es realizando la disección ganglionar sistémica ³²⁶. Es importante tener en cuenta que la diseminación linfática lumbo-aórtica se puede realizar por 2

vías: por los ganglios pelvianos, que posteriormente pasa a la región para-aórtica o a través de los vasos ováricos ³²⁴ (Figura 17). La vía preferente suele ser la primera, pero hay hasta 33% de los casos en los que los ganglios para-aórticos están afectados sin haber compromiso de ganglios pélvicos y, de ellos, los ganglios supra mesentéricos son los que se comprometen con mayor frecuencia ³²⁵. Por esta razón la FIGO sigue recomendando realizar la linfadenectomía pélvica (ganglios iliacos externo, internos, obturadores y primitivos) y aórtica (desde la bifurcación de la aorta hasta la vena renal izquierda).

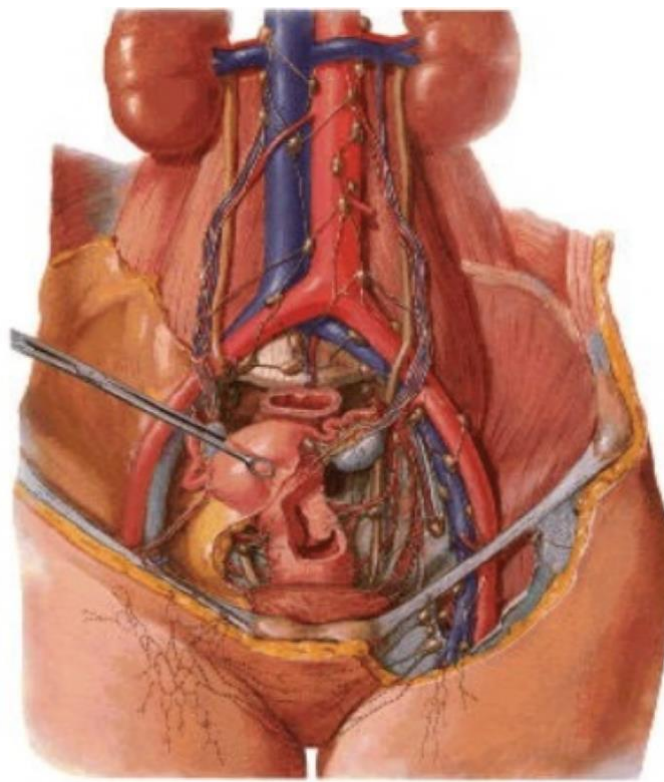


Figura 17: Diseminación linfática en CO *Imagen adaptada de referencia* ³²⁷

En la publicación de Pereira et. al., se demostró que hubo un beneficio de supervivencia adicional en aquellas pacientes con enfermedad peritoneal avanzada de más de 2 cm que, tras la cirugía debulking, no presentaban enfermedad residual y cuando se extrajeron más de 10 ganglios positivos ³²⁸.

El estudio LION- Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms, publicado en 2017, se trata de un ensayo clínico aleatorizado prospectivo multicéntrico que tuvo como

objetivo confirmar la indicación o no de la realización de linfadenectomía pélvica y para-aórtica en pacientes con CO de estadio avanzado (IIB-IV) con resección macroscópica completa y estudio linfático pre e intra operatorio negativo ³²⁹. Las conclusiones de dicho ensayo clínico fueron las siguientes: La linfadenectomía sistemática pélvica y para-aórtica en pacientes con CO avanzado con resección intraabdominal completa y análisis clínico linfático negativo, no mejora la supervivencia general ni la supervivencia libre de progresión a pesar de detectar (y extirpar) metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales subclínicos en el 56% de los pacientes. Estos datos indican que se debe omitir el linfadenectomía sistemática en pacientes con CO avanzado y resección completa con análisis clínico linfático negativo para reducir la morbimortalidad postoperatorias ³²⁹.

Cuando se determina que la invasión del tumor es extensa y no será posible realizar la resección completa, se debe posponer la cirugía. Generalmente se aplican 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante para disminuir el tamaño tumoral y tras esta fase de tratamiento se realiza la cirugía de intervalo (CI). Tras esta cirugía se reanuda la quimioterapia hasta completar todo el tratamiento quimioterápico ³³⁰.

En la actualidad hay un gran debate en relación a la elección de realizar tratamiento quimioterápico neoadyuvante (QTNA) y posteriormente CI o empezar con CRP en las pacientes con CO avanzado. Hay múltiples estudios que han estudiado la supervivencia de las pacientes tratadas con QTNA y CI. Los dos primeros fueron EORTC ³³¹ y GOG 152 ³³².

En ensayos clínicos prospectivos aleatorizados como el EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 55971 encabezado por Vergote y publicado en 2010 y CHORUS (Chemotherapy OR Upfront Surgery) encabezado por Kehoe y publicado en 2015 ³³³, se demostró que las tasas de supervivencia en la combinación de QTNA y CI era “no inferior” a la alternativa de CRP no óptima (con tumor residual mayor a 1 cm) y quimioterapia posterior en las pacientes con estadio IIB-IV. Sin embargo, concluyeron que en el grupo de QTNA, las tasas de resección tumoral óptima eran superiores y las tasas de complicaciones perioperatorias eran menores. Con lo cual la opción de QTNA es una alternativa razonable para el tratamiento del CO avanzado. La principal crítica a estos ensayos fue el elevado

número de pacientes que realizaron CRP presentaron más de 1 cm de tumor residual después de la cirugía. En noviembre de 2018 Vergote et al.³³⁴ publicó un análisis agrupado por protocolos de datos de las pacientes de EORTC 55971 Y CHORUS donde el objetivo principal del análisis agrupado fue mostrar la no inferioridad en la supervivencia global con QTNA en comparación con la CRP, utilizando el método de Kaplan-Meier inverso. Los datos de seguimiento a largo plazo respaldan los resultados previos que muestran que la QTNA y la CRP dan como resultado una supervivencia general similar en el cáncer tuboovárico avanzado, con una mejor supervivencia en mujeres con enfermedad en estadio IV con quimioterapia neoadyuvante. Este análisis combinado, con seguimiento a largo plazo, muestra que la QTNA es una opción de tratamiento valiosa para los pacientes con cáncer tuboovárico en estadio III-IV, en particular en pacientes con una alta carga tumoral en el momento de la presentación.

En el GOG (Grupo de Oncología Ginecológica) se incluyeron pacientes en estadio III-IV y tamaño de tumor residual superior a 1 cm y el resultado tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia, comparada con las pacientes a las que se puede realizar una CRP máxima.

En la literatura hay otros trabajos que no encontraron diferencias significativas con respecto al periodo libre de enfermedad y la supervivencia global cuando se compararon el grupo de pacientes tratadas inicialmente con 3 ciclos de QTNA con las pacientes intervenidas con CRP no óptima^{335 336}.

Posteriormente se realizaron otros ensayos clínicos aleatorizados de no-inferioridad como el conducido por el grupo Japonés JCOG0602³³⁷ y el SCORPION trial conducido por A. Fagotti³³⁸ que demostraron la presencia de menor morbilidad en las pacientes con CO avanzado con inicio del tratamiento con QTNA y CI.

En Abril de 2018 Lee et al.³³⁹ nos dice que, dado que las tasas de mortalidad y morbilidad son similares en ambos grupos pero la tasa de resección completa es superior en el grupo de QTNA seguida de CI, ésta puede ser una opción importante en pacientes con CO avanzado.

Sin embargo, existen otros trabajos como el de Ansquer y Leblanc^{340 341 342} en los que se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia (SPV) entre estos dos grupos. En estos trabajos se obtuvo una supervivencia media de 22 meses mayor en el grupo de QTNA con CI que en el de CRP subóptima ($p < 0,001$). Por otro lado, Shibata³⁴² encontró mayor SPV en las pacientes tratadas con cirugía y QT adyuvante, que las tratadas con QTNA, sobre todo si se conseguía una CRP óptima, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

En la última revisión de la Cochrane del 2016³⁴³ sobre la cirugía de intervalo en CO, los autores concluyen que debido a la heterogeneidad de los resultados, no se encontraron pruebas concluyentes de que la cirugía de intervalo mejoraría o disminuiría las tasas de supervivencia en mujeres con CO avanzado en comparación con la cirugía primaria más quimioterapia adyuvante y que hay que individualizar cada caso para tomar dicha decisión terapéutica. Según esta revisión, únicamente se demostró que el grupo de pacientes en el que una primera cirugía no óptima fue realizada por cirujanos no oncólogos, la cirugía tras QT muestra beneficios de supervivencia.

De esta forma se concluye que todavía hacen falta más estudios multicéntricos con un elevado número de pacientes para hacer una comparación efectiva.

La Cirugía Secundaria (CS)/ Cirugía de citorreducción secundaria (CRS) se refiere a la cirugía que se realiza en los casos de recidiva o persistencia de enfermedad. Un 70% de las pacientes con CO que fueron tratadas con la cirugía y la quimioterapia primaria recaen en la enfermedad a lo largo del transcurso de su vida³⁰⁸. Esta cirugía es posible realizar en pacientes con lesiones en el momento actual, tras un periodo libre de enfermedad mayor de 6 meses tras finalizar el tratamiento primario³⁴⁴ y cuando la quimioterapia de inicio no sea el tratamiento electivo, ya que se indica en casos de recidiva única en territorios resecables³⁴⁵.

La Cirugía Paliativa (CP) es la que tiene como objetivo aliviar o mejorar los síntomas y la clínica en las pacientes que presentan progresión de la enfermedad. La principal causa de este tipo de cirugía en pacientes con CO con enfermedad a nivel abdominal y afectación intestinal es la oclusión intestinal^{346 347}. Actualmente existen técnicas

endoscópicas como la colocación de “stents colónicos” para este tipo de pacientes ³⁴⁸.

16.2. Quimioterapia

La quimioterapia habitualmente usada en el tratamiento del CO está compuesta por platino (carboplatino o cisplatino) y taxol (paclitaxel o docetaxel) y es habitualmente administrada vía intravenosa.

Actualmente, según las recomendaciones del comité AGO's (Ovarian Tumor Committee) la dosis estándar para el cisplatino es la de 75 mg/m² cada tres semanas de forma ambulatoria en 6 ciclos ³⁴⁹, el carboplatino se administra en dosis de 5 a 7,5 del área bajo la curva. La dosis estándar para el paclitaxel es de 175 mg/m² administrado durante 3 horas cada tres semanas y también con una administración total de seis ciclos ^{350 351}.

Ya que el cisplatino y carboplatino tienen la misma eficacia, se suele utilizar el carboplatino en la mayoría de los casos debido a la menor cantidad de efectos secundarios. Actualmente carboplatino y paclitaxel son el régimen estándar más eficaz para el tratamiento primario quimioterápico ³⁵².

En el CO epitelial, se administran, generalmente, 6 ciclos, en los que cada uno va seguido de un periodo de descanso. La quimioterapia adyuvante es aquella que se administra tras la cirugía primaria y consiste generalmente en 6 ciclos de tratamiento, independientemente del tipo de citorreducción conseguida. Como referido anteriormente, la quimioterapia neoadyuvante se administra en el tratamiento cuando no se pueda realizar una resección completa del tumor (R0) en una cirugía primaria ³³⁰.

El CO es uno de los tumores sólidos más quimiosensibles, ya que el 80% de las pacientes responden a la quimioterapia primaria ³⁵³. Sin embargo, a pesar de la respuesta inicial, solo el 10-15% de las pacientes adquiere y mantiene una respuesta completa ³⁵⁴ debido a que los tumores de ovario en su mayoría desarrollan una quimioresistencia (resistencia de *novo*) ^{308 355}. Generalmente, las pacientes con CO que recaen tras el tratamiento primario de un único agente quimioterápico análogo al platino desarrollan menos resistencia que las pacientes que son tratadas con múltiples agentes ³⁵⁵.

En función del periodo libre de enfermedad (el periodo de tiempo que transcurre desde el último ciclo de quimioterapia hasta la recaída), las pacientes se pueden clasificar en 3 grupos:

- Platino-sensibles: Cuando la recaída ocurre después de los 6 meses del último ciclo de quimioterapia.
- Platino-Resistentes: si recaen en menos de 6 meses del último ciclo de quimioterapia.
- Platino-Refractario: si la enfermedad progresa durante la quimioterapia o cuando no se puede completar el tratamiento.

El periodo libre de enfermedad es el indicador más común de quimiorresistencia: Cuanto mayor es el periodo, mejor se responde a la quimioterapia de rescate.

Cuando las pacientes tardan entre 6 y 12 meses en recaer, el 25% responden bien al tratamiento de rescate. Si las pacientes tardan entre 12-24 meses en responder, el 33% responden bien al tratamiento de rescate y si tardan más de 24 meses, suelen responder el 60% ³⁵⁵.

Cuando se aplican agentes quimioterápicos de rescate, las pacientes suelen ser tratadas con ciclos adicionales de la misma quimioterapia aplicada en la primera fase ³⁵⁵ o se pueden usar fármacos diferentes del platino como por ejemplo: antraciclinas como la doxorubicina (*Adriamicina*) y doxorubicina liposomal (*Doxil*); topotecan; gemcitabina (*Gemza*), ciclofosfamida (*Cytoxan*), Vinorelbina (*Navelbine*), hexametilmelamina, ifosfamida y etoposido (VP-16). De acuerdo con el perfil de toxicidad se elige el fármaco ^{356 357}.

Se ha observado que, para las mujeres con enfermedad avanzada, la administración de cisplatino o paclitaxel directamente en el abdomen (quimioterapia intraperitoneal QT-IP) mejora la supervivencia hasta 16 meses más, según un estudio randomizado de Armstrong en 2006 ³²¹. En este estudio se comparó paclitaxel intravenoso más cisplatino y paclitaxel intraperitoneal versus paclitaxel más cisplatino intravenoso en pacientes con estadio III de cáncer ovárico y citorreducción óptima. Sin embargo, el cumplimiento de las pacientes fue 42% frente al 83%, respectivamente lo que hace que el empleo de QT-IP aún sea discutible en la mayoría de los centros por la alta

tasa de abandonos de las pacientes que no permite cumplir el tratamiento de forma adecuada con el alto riesgo de recidiva. La principal ventaja de la aplicación de quimioterapia intraperitoneal respecto a la sistémica es que alcanza concentraciones máximas en las células cancerosas presentes en la cavidad abdominal y su efecto es más prolongado. Sin embargo, sus efectos adversos son muy severos (mayor dolor abdominal, náuseas, vómitos, abscesos en pared abdominal, perforación intestinal, peritonitis, etc.) en comparación con la quimioterapia convencional, en la que se presenta en menos del 50% de las pacientes con CO ⁴⁰.

17. Nuevos tratamientos en el cáncer de ovario

Debido al estudio de la etiología y quimiorresistencia del CO y por la heterogeneidad en la biología del CO se está llevando a cabo el desarrollo de terapias moleculares individualizadas y dirigidas a las pacientes (medicina personalizada).

El CO es heterogéneo y está afectado por factores epigenéticos y genéticos ³⁵⁸. Una de las principales razones de la falta de éxito en la erradicación efectiva de CO puede deberse a las complejas redes de señalización interconectadas junto con el diferente microambiente tumoral peritoneal ³⁵⁹. Varias células inmunes, incluidas los macrófagos asociados a tumores, las células T, las células Natural Killers, además de los fibroblastos y una gran cantidad de quimiocinas y citoquinas, interactúan entre sí para promover el crecimiento y la metástasis de las células CO ³⁶⁰. Las interacciones entre estos componentes permiten la angiogénesis, la invasión del estroma y la metástasis a sitios distantes. Las células deben estar dentro del alcance de 100 μm de un capilar para recibir suficiente oxígeno y nutrientes para sostener el crecimiento. Por lo tanto, para que un tumor aumente más de 1 mm, debe ocurrir una angiogénesis. De manera similar, para que ocurra la metástasis, la membrana basal debe ser invadida, lo que implica interacciones complejas entre las células tumorales y el estroma. Comprender los mecanismos moleculares del crecimiento del tumor y la interacción entre el componente estromal, las células tumorales y las interacciones de célula a célula es el principal desafío ³⁶¹. Por lo tanto, comprender a biología, la patología y el microambiente tumoral único que alberga esta enfermedad maligna, es

crucial en el desarrollo de herramientas de diagnóstico más sensibles y mejores opciones de tratamiento ³⁶².

En los últimos años se están desarrollando distintos anticuerpos monoclonales que están dirigidos a destruir las células cancerosas por diferentes vías como la angiogénesis, la supervivencia y el crecimiento celular ³⁶³.

A continuación, se describen los principales agentes novedosos para el tratamiento de las pacientes con CO:

- La **angiogénesis** es uno de los factores importantes de la progresión y del crecimiento tumoral. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es un importante regulador de la angiogénesis y se ha demostrado que su expresión y la expresión de sus receptores están implicados en la carcinogénesis ovárica ³⁶⁴ y muestran una disminución de la supervivencia ³⁶¹ y mal pronóstico de la enfermedad ³⁶⁵. Hay algunos fármacos dirigidos a la inhibición de la angiogénesis tumoral como bevacizumab. En 2007 Burguer et al., publicó un ensayo clínico Fase II que decía que bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGF-A que provocó una respuesta del 16- 21% en pacientes participantes en el ensayos clínicos y mejoró las tasas de supervivencia global a los 6 meses al combinarlo con quimioterapia convencional ³⁶⁶. Varios ensayos clínicos han estudiado el uso de Bevacizumab como tratamiento de primera línea y mantenimiento (GOG 218 ³⁶⁷, ICO7 ³⁶⁸) y Nintedanib como primera línea y de mantenimiento (AGO-OVAR12 ³⁶⁹) asociándose ambos fármacos con un aumento del periodo libre de enfermedad. Además, según el estudio AURELIA ³⁷⁰ cuando bevacizumab está asociado a taxol y platino, utilizados en pacientes con CO platino resistente, ha demostrado un aumento del periodo libre de enfermedad. Por otro lado, hay ensayos clínicos que han estudiado el bevacizumab (OCEANS ³⁷¹ y GOG-213 ³⁷²) para tratamiento de recurrencias en pacientes platino-sensibles con un aumento del periodo libre de enfermedad. Además, el ensayo clínico GOG-213 demostró un aumento de la supervivencia global.
- Existen otros fármacos angiogenicos que están en estudios Fase I y II que son: Sunitinib (inhibidor de los receptores PDGF y VEGF), Vatalanib (inhibidor

del receptor VEGF), Cedarinib (inhibidor del receptor VEGF que consigue una respuesta del 17% o cediranib (ICON6 (347)), Motesanib (inhibidor multiquinasa de PDGF, VEGF y c-KIT) y Aflibercept (proteína de fusión de alta afinidad que actúa como bloqueante del receptor de VEGF, consiguiendo una respuesta del 11%)³⁶¹. El mecanismo de acción de estos fármacos se realiza a través de las dianas de los receptores de superficie de la membrana celular, en los componentes moleculares de la señal intracelular, en las moléculas relacionadas con el control del ciclo celular o apoptosis y en el compartimento extracelular.

- La desregulación de la **Vía PI3K/AKT** es bastante común en las pacientes con CO y se asocia a mal pronóstico^{358 373}. Suele haber la pérdida de PTEN o amplificación de PI3K o AKT que desencadena un aumento de la proliferación, crecimiento, metabolismo, adhesión celular y transformación maligna³⁵⁸. Los inhibidores de estas vías, como son el Temsirolimus, Everolimus y Ridaforolimus, están en ensayos Fase I y II. Sin embargo, la utilidad de estas vías para el tratamiento del cáncer queda evidenciado con los estudios de Rapamicina y Deforolimus que son inhibidores de mTOR^{361 374}. Hay un estudio de OCTOPUS en CO publicado en 2016³⁷⁵, en el cual se estudia la combinación de las vías PARP/PI3K. Se expuso tres líneas celulares de CO PIK3CA de tipo salvaje a un inhibidor de PI3K BKM120 y / o un inhibidor de PARP Olaparib. Los autores concluyeron que el uso combinado del inhibidor de PI3K BKM120 y el inhibidor de PARP Olaparib puede ser efectivo en los CO con un espectro más amplio de alteraciones genéticas asociadas al cáncer, pero no limitado a aquellos con genes mutantes de PIK3CA o BRCA. La regulación negativa de BRCA puede ser un biomarcador potencial para la respuesta efectiva al tratamiento combinado propuesto.
- La **vía de HER2** tiene un importante papel en el crecimiento celular y en la supervivencia y su desregularización está implicada en la patogénesis de múltiples cánceres como el cáncer de mama³⁶¹. Debido a la variabilidad de expresión de HER2 en el CO, la actividad del trastuzumab (anticuerpo monoclonal que se une al receptor HER2) en el mismo se encuentra limitada^{361 376 377}. El Pertuzumab (otro anticuerpo monoclonal que se une al receptor

HER2) ha demostrado una alta actividad en pacientes con CO con sobreexpresión el HER2 aunque su beneficio es limitado ^{361 377}.

- El receptor Tironsin quinasa **EGFR** también favorece la proliferación, la supervivencia celular y la angiogénesis. Con la activación del EGFR se activan las vías PI3K/AKT y MAPK y, con lo cual, se favorece el desarrollo y mantenimiento del tumor. En el CO se ha observad la sobreexpresión de EGFR que se asocia a mal pronóstico. En la actualidad, se encuentran en ensayos clínicos el uso de inhibidores de receptores de EGFR como Cetuximab, Erlotinib y Lapatinib ^{378 379} que hasta el momento no han demostrado beneficio adicional en pacientes con CO con tratamiento convencional.
- Las **enzimas PARP - Poli (ADP-ribosa) polimerasa** tienen un importante papel en la reparación del DNA ya que coordina las vías de reparación de escisión de bases. Los inhibidores de PARP bloquean la reparación del DNA y se acumulan roturas de doble cadena durante la replicación. Estos defectos se reparan normalmente con la recombinación homóloga mediada por BRCA. En los tumores que no presentan BRCA1/2 funcional, debido a alguna mutación, la reparación del DNA no es posible. En estos casos la inhibición de PARP aumenta la selectividad antitumoral y mejora la sensibilidad a quimioterapia ³⁸⁰. Existen dos fármacos en ensayos clínicos fase II que son el Olaparib e Iniparib que muestran importante actividad contra el CO recurrente sensible a platino. El Veliparib también está demostrando efecto en combinación con ciclofosfamida en pacientes portadoras de mutación BRCA ³⁶¹.
- Algunos casos de CO se deben a **alteraciones epigenéticas** en el genoma. La metilación anormal del DNA y la hipoacetilacion de histonas contribuyen a la tumorigénesis ovárica y a la quimiorresistencia. La Decitabina, agente hipometilante de DNA, a dosis bajas, tiene elevada respuesta en CO resistente a platino. Hay otros fármacos inhibidores que están siendo estudiados en ensayos clínicos en Fase II como son el Belinostat y Carfilomib. ³⁶¹.
- La Vía de las quinasas ERK que dirige la cascada de señalización donde están implicadas otras quinasas como **RAS, RAF y MEK**, son importantes para el

crecimiento celular. Las mutaciones BRAF activan las vías MAP/MEK que aumenta la proliferación de las células cancerosas y disminuyen la supervivencia de las pacientes. Se ha demostrado que el Cabozantinib que inhibe la actividad de la tirosin quinasa MET en las vías de activación RAF y MAP, tiene actividad en el CO avanzado independientemente de la sensibilidad al platino ³⁶¹.

- Los **receptores folato (FRs)**, especialmente FR- α (FOLR1) que transporta el folato en las células tumorales, están en más del 80% de los CO mucinosos, facilitando la quimiorresistencia y está asociado a mal pronóstico. Farletuzumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea este receptor y, en un ensayo clínico, se observó eficacia en la respuesta de las pacientes alcanza el 75% y el Ca 125 disminuye en el 80%. Actualmente este anticuerpo se encuentra en una Fase III en combinación con carboplatino-paclitaxel ³⁶¹ ³⁸¹.
- La **quinasa WEE1** regula la división celular. El inhibidor de WEE1-MK-1775 bloquea los procesos de reparación del DNA en las células tumorales que presentan mutación en TP53, originando la muerte celular. Actualmente hay un estudio de ensayo clínico en Fase II que está evaluando el efecto de MK-1775 en combinación con quimioterapia convencional ³⁸².
- mTORC (ASCO 2018): La vía de señalización de mTOR está frecuentemente desregulada en el CO. Los pacientes con mutaciones de PIK3CA tratados con inhibidores de PI3K / AKT / mTOR demostraron una tasa de respuesta más alta que los pacientes sin mutaciones ³⁸³ ³⁸⁴. Actualmente, un ensayo de fase II está investigando la eficacia del temsirolimus, carboplatino y paclitaxel como tratamiento de primera línea en pacientes con CO de células claras en estadio III-IV recién diagnosticado.

En los últimos años, se introdujo la inmunoterapia para CO en estadio avanzado en ensayos clínicos que utilizan inhibidores de puntos de control inmunitarios dirigidos a determinadas proteínas.

La inmunoterapia en el CO se encuentra en una fase temprana de desarrollo restringida solo a los ensayos clínicos. Las moléculas novedosas y prometedoras han mostrado actividad clínica y pueden jugar un papel central en los próximos años. Se están investigando los inhibidores del punto de control inmunitario en el cáncer de ovario. El anticuerpo monoclonal anti-CTLA 4 (la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos), ipilimumab ha mostrado un efecto antitumoral en el CO en estadio IV ³⁸⁵. Otra molécula próxima es el anticuerpo anti-PD1 (muerte celular programada 1) que realiza la actividad a través de las células T-linfocíticas efectoras (PD-L1i). Nivolumab es un IgG4 completamente humanizado que bloquea el compromiso de PD-1 con los ligandos de PD-1. Este fue uno de los primeros ensayos que demostraron el efecto del nivolumab en pacientes con CO refractario al platino y se presentó en ASC 2014 ³⁸⁶. Se están realizando ensayos con vacunas y enfoques adoptados de terapia con células T. Abagovomab es un anticuerpo antiidiotípico murino contra el antígeno CA-125 y ha mostrado respuestas contra el CO ³⁸⁷. Otra área prometedora son los conjugados anticuerpo-fármaco, por ejemplo, los conjugados anti-anticuerpo MUC 16 o los conjugados anti-anticuerpo NaPi2b han demostrado respuesta clínica. Se sabe que el CO tiene un microambiente inmune complejo, pero solo una evaluación adicional puede dilucidar cuánta inmunoterapia puede contribuir al tratamiento.

18. Factores pronósticos

El CO se caracteriza por una gran diversidad de comportamientos biológicos, desde tumores con excelente pronóstico y gran probabilidad de cura hasta tumores que rápidamente progresan con un pronóstico reservado. Este largo espectro clínico es parcialmente reflejado por varios factores clínico-patológicos de pronóstico y factores moleculares.

18.1. Factores clínico-patológicos

Los factores clínico-patológicos de pronóstico incluyen el estadio, el tipo y grado histológico, el volumen de tumor residual tras la cirugía y el volumen de ascitis, así como el estado general y la edad de la paciente ³⁸⁸.

Los factores que se asocian a peor supervivencia son:

- El estadio FIGO (III-IV)

- Edad >65 años en el momento del diagnóstico
- El grado histológico indiferenciado
- El tipo célula clara
- El tamaño tumoral mayor a 1cm tras la cirugía
- Ascitis preoperatoria
- Falta de respuesta serológica al marcador Ca 125 tras finalizar el tercer ciclo de quimioterapia.

Los factores que han mostrado una significación estadística han sido: edad, estadio, grado tumoral y tumor residual.

En estudios multivariados los factores que muestran ser favorables para la paciente con CO en estadios avanzados son:

- Edad joven
- Buen estado vital
- Subtipo histológico no mucinoso, no célula clara
- Estadio FIGO inicial
- Grado tumoral bien diferenciado
- Ausencia de ascitis
- Tamaño tumoral pequeño antes de la cirugía citoreductora
- Tumor residual menor a 1cm tras realizar la cirugía citoreductora

18.2. Factores moleculares

El pronóstico basado en marcadores moleculares puede ayudarnos a una mejor comprensión de la biología tumoral del CO y la predicción de respuesta a la terapia individualizada.

- **Ploidía DNA:** Se ha asociado la presencia de aneuploidía en tejido fresco y en parafina a una alta fracción de DNA en fase S en tumores de alto grado, estadios avanzados, mayor enfermedad residual, y, por lo tanto, una menor supervivencia en comparación con tumores con diploidía ^{389 390}.
- **Alteraciones cromosómicas:** La trisomía 12 se ha asociado a tumores borderline, fibromas o de la célula de la granulosa ³⁹¹. Los tumores

poco/moderadamente diferenciados presentan múltiples cambios en el cariotipo^{390 392}, como por ejemplo, pérdida de cromosoma X o de cromosomas 22,17,13,8³⁹¹. Las alteraciones estructurales también son más frecuentes y aumentan con el grado y estadio, afectando a los cromosomas 1, 3, 6, 11, 12, 13, 17, 18 y 19^{391 392}.

- **Factores de crecimiento, oncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores de DNA:** La expresión de factores de crecimiento como el receptor EGFR se ha relacionado con peor pronóstico³⁹³. Algunos estudios, aunque no muy conclusivos, asocian la sobreexpresión de Her2/neu con etapas avanzadas de la enfermedad, células claras e indiferenciados, cirugía subóptima, peor respuesta a quimioterapia^{394 395}. En relación a los oncogenes, los CO que sobreexpresan el oncogén *fms* tienen peor pronóstico^{396 395}. En relación a los genes supresores de tumores, el p53 se expresa en alto porcentaje de los tumores diagnosticados en estadios avanzados³⁹⁷. Las mutaciones en el gen *BRCA1* y 2 tienen un papel fundamental en la génesis de tumores ováricos, ya sea por mutaciones germinales o somáticas. Los fármacos inhibidores de PARP que, en pacientes con mutaciones *BRCA1* o 2, presentan un mayor periodo libre de enfermedad.
- **Actividad proliferativa:** La proliferación celular se puede calcular mediante el recuento de células en mitosis en tinción de hematoxilina-eosina, con 10 campos de aumento. Las técnicas de inmunohistoquímica nos proporcionan el análisis de *Ki67 (MIB1)* O *PCNA* (proliferation cell nuclear antigen) que están involucradas en una mayor proliferación celular³⁹⁷.
- **Angiogénesis:** La angiogénesis juntamente con la degradación de la matriz extracelular por las metaloproteinasas es fundamental para la expansión tumoral. La metaloproteinasa matricial (MMPs) es una familia de enzimas degradativas relacionadas con la invasión vascular, de la membrana basal celular, del estroma y de la metástasis³⁹⁸. Las pacientes con CO recurrente presentan niveles elevados de metaloproteinasa (MMP-9, MMP-2) más elevados en las pacientes en remisión que, por lo tanto, pueden ser marcadores clínicos importantes como factor predictivo de recidiva de las pacientes con cáncer³⁹⁹.

IV. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

El cáncer de ovario es el cáncer ginecológico más letal y la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres del mundo occidental. Debido a la inespecificidad de los síntomas y a la falta de un diagnóstico eficaz, el CO es detectado en el 85% de los casos en estadios avanzados, resultando en una tasa de supervivencia a 5 años del 28%. En contraste, la tasa de supervivencia a 5 años aumenta hasta el 92% si el diagnóstico tiene lugar en estadios iniciales de la enfermedad.

El término "cáncer de ovario" no es una enfermedad homogénea, sino más bien un grupo heterogéneo de tumores malignos epiteliales: ovario (OV), trompas de Falopio (TF) y peritoneo (P). En los últimos años, varios estudios moleculares, histopatológicos e inmunológicos han producido una nueva comprensión de la biología tumoral del CO. De la misma forma, recientemente, se establecieron nuevas clasificaciones FIGO y OMS para el CO, con el objetivo de intentar establecer grupos homogéneos de pacientes.

A la vista de estas premisas nuestra primera hipótesis de trabajo es que, con los cambios en las clasificaciones FIGO y OMS para CO, se está agrupando adecuadamente a nuestras pacientes y estamos, no solo aplicando un adecuado tratamiento, sino que también asignando "grupos pronósticos" de pacientes. Nuestra segunda hipótesis de trabajo es que el riesgo a padecer CO puede estar asociado con la presencia de determinados polimorfismos de genes reparadores de DNA.

2. Objetivos

Nuestro trabajo tiene dos Objetivos Principales:

1. Comparar los cambios entre las clasificaciones FIGO y OMS anteriores y las actuales a nivel teórico y práctico, en una población afecta con CO de Salamanca.
2. Analizar polimorfismos de genes reparadores de DNA en una población afecta y sana de la comunidad de Castilla y León.

Los Objetivos Específicos de nuestro trabajo son:

OBJETIVO 1:

1. Comparar las clasificaciones antigua y actual de la FIGO.
2. Compara las clasificaciones antigua y actual de la OMS de CO Epitelial.
3. Comparar diferencias estadísticas del estadiaje FIGO y de la anatomía patológica en nuestra serie de casos.
4. Examinar los efectos en manejo terapéutico y efecto pronóstico en nuestra serie de casos.

OBJETIVO 2:

5. Analizar la distribución genotípica de los siguientes genes en pacientes con CO y en población sana:
 - Reparación por Excisión de Bases (BER): *XRCC1*, *APEX*
 - Reparación por Escisión de Nucleótidos (NER): *XPD (ERCC2)*, *ERCC1*
 - Recombinación Homóloga (HR): *XRCC3*
 - Oncogenes y genes reparadores de tumores: *TP53*
 - Reparación por apareamiento erróneo (MMR): *MLH1*
6. Estudiar si la asociación de diferentes alelos mutados se relaciona con una mayor susceptibilidad a padecer la enfermedad.
7. Analizar las posibles diferencias en la distribución de las variables epidemiológicas (edad al diagnóstico, cáncer hereditario, familiar o esporádico) y clínicas (Anatomía Patológica tumoral y recidiva).

V. MATERIALES Y METODOS

1. Diseño y ámbito del estudio

Para el desarrollo de la presente tesis realizamos análisis de dos grupos de pacientes. Un grupo para el análisis clínico de los cambios en el manejo y pronóstico de pacientes con cáncer de ovario y otro para el análisis genético de los genes reparadores de DNA que intervienen en el cáncer de ovario.

2. Estudio clínico

2.1. Recogida de datos

Se realizó un estudio descriptivo de 210 pacientes que fueron diagnosticadas con y/o tratadas para CO en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca desde 2010 hasta 2016.

2.2. Muestra

Las pacientes fueron identificadas gracias a la base de datos interna del hospital. Fueron incluidas en el estudio todas las pacientes ingresadas en el servicio de ginecología, oncología, medicina interna, cirugía general o cuidados paliativos durante el periodo referido anteriormente. Las mujeres fueron incluidas siempre que hayan tenido, al menos, un ingreso hospitalario o una cirugía mayor ambulatoria entre enero de 2010 y diciembre de 2016 en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Las pacientes fueron excluidas del estudio cuando no tuvieron confirmación de malignidad de la tumoración ovárica.

2.3. Datos de identificación, sociodemográficos y clínicos

La información fue, posteriormente, conectada con la base de datos del servicio de Ginecología (usando el software FILEMAKER Pro 11 – Advanced, versión 11) para obtener información adicional.

Se recogieron varios datos adicionales:

- Datos de la filiación: edad y fecha de nacimiento.
- Antecedentes Familiares oncológicos
- Antecedentes Personales médicos y quirúrgicos
- Antecedentes ginecológico-obstétricos: Paridad, fecha de última menstruación, uso de terapia hormonal sustitutiva o anticoncepción hormonal.
- Datos clínicos: fecha de inicio de los síntomas, tipo de clínica, exploración física.
- Tratamiento quirúrgico: fecha de ingreso, fecha de la intervención quirúrgica, tipo de cirugía realizada.

Se especificó a juicio del equipo quirúrgico responsable de la cirugía si el tratamiento quirúrgico citoreductor primario se consideró como óptimo o no. En las pacientes con quimioterapia neoadyuvante se especificó el tipo de cirugía practicada y el número de ciclos de quimioterapia previos a la cirugía de intervalo.

•Resultados anátomo-patológicos:

El resultado histológico se clasificó según la clasificación de la OMS vigente en cada momento.

Se realizó el estudio de la ascitis o de los lavados peritoneales de la cavidad abdominal, en los casos de ausencia de ascitis se efectuó también la biopsia intraoperatoria de la masa anexial para confirmar la naturaleza neoplásica ovárica.

- Estadificación FIGO: la clasificación de las pacientes se realizó según el estadio FIGO obtenido vigente en cada momento.
- Tratamiento quimioterápico: tipo (adyuvante, neoadyuvante, paliativo), dosis y líneas quimioterápicas utilizadas.
- Recidiva: fecha del diagnóstico, valor de los marcadores tumorales e imágenes radiológicas, tipo de recidiva y la fecha del tratamiento aplicado.

En estas 210 pacientes, la clasificación FIGO y OMS aceptadas en cada momento de recogida de datos fueron registradas en una nueva base de datos.

2.4. Análisis complementario realizado

Posteriormente, mediante una revisión histopatológica, se reclasificaron ambos datos para cada paciente, obteniéndose así ambas clasificaciones en cada paciente (Figura 18).

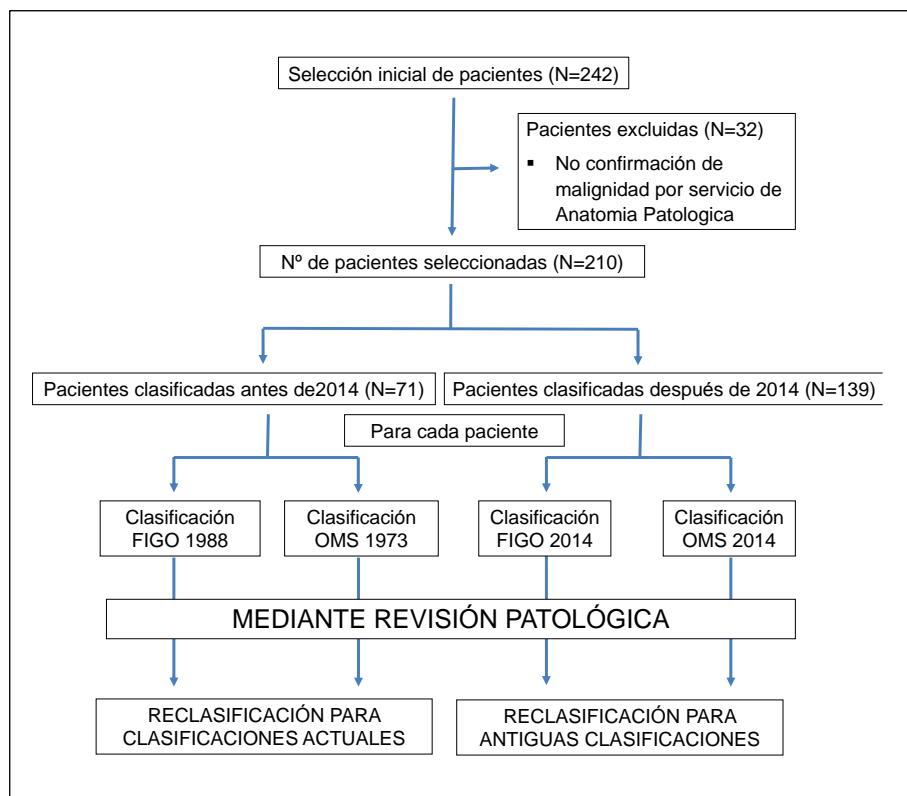


Figura 18: Esquema de materiales y métodos

2.5. Análisis estadístico de los resultados

Se usó el test de Chi-cuadrado – con tablas de contingencia, se examinaron los resultados y sacamos las conclusiones sobre los efectos clínicos, los cambios en el manejo y pronóstico de las pacientes con este cáncer ginecológico.

El análisis estadístico fue realizado con el software de SPSS, versión 23 para ordenadores portátiles.

3. Estudio genético

3.1. Muestra

3.1.1. Pacientes

Se incluyeron 185 pacientes con CO, seleccionados de forma aleatoria provenientes del servicio de Ginecología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca y de la Unidad de Consejo Genético del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca que estudia pacientes de algunas provincias de la comunidad de Castilla y León (León, Zamora, Ávila y Salamanca) entre enero de 2012 y junio de 2018.

El diagnóstico de CO se realizó por un ginecólogo atendiendo a la anamnesis, exploración física, análisis de pruebas complementarias de imagen y de anatomía patológica.

No se incluyeron en el estudio las pacientes en las cuales el resultado de anatomía patológica no confirmó malignidad, pacientes en las cuales el tumor primario no pertenecía al grupo de tumores malignos de origen en el ovario, trompas de Falopio o peritoneo y pacientes en las que no se obtuvo resultado en el análisis de su DNA.

3.1.2. Controles

Se emplearon 129 controles de pacientes del sexo femenino sin CO de la población de Salamanca en las que se habían estudiado los polimorfismos de los genes empleados en este estudio, cuyos datos constaban en los archivos de la Unidad de Medicina Molecular de la Universidad de Salamanca.

3.1.2. Aspectos éticos

En todas las pacientes se le recogió una muestra de sangre periférica con previo consentimiento informado.

3.2. Recogida de datos

Las muestras de DNA se obtuvieron a partir de células mononucleadas de sangre periférica. Todas las mujeres controles y pacientes firmaron un consentimiento informado previo a la recogida de la muestra.

Se realizó un protocolo de recogida de datos para todas las pacientes de la muestra. El protocolo fue cumplimentado por la autora del estudio. Los datos utilizados para este estudio, así como las variables estudiadas se obtuvieron a través de la consulta de documentos de Historia clínica relativa a las pacientes.

3.3. Datos de identificación, sociodemográficos y clínicos

Se realizó un estudio retrospectivo con recogida de datos de identificación, epidemiológicos y clínicos adicionales (Número de historia clínica, Nombre, Edad al diagnóstico, Anatomía patológica y Recidiva) que se observan en la tabla 13. Los datos se incluyeron en una base de datos de SPSS, versión 23 para ordenadores portátiles.

Tabla 13: Datos de identificación, sociodemográficos y clínicos estudiados

| DATOS ANALIZADOS | NOMENCLATURA USADA |
|---|------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><u>IDENTIFICACIÓN</u></p> <p style="text-align: center;">NUMERO DE HISTORIA CLINICA (NHC) NOMBRE</p> | Iniciales de nombre y apellidos |
| <p style="text-align: center;"><u>EPIDEMIOLOGICOS</u></p> <p style="text-align: center;">EDAD AL DIAGNOSTICO HEREDITARIO/FAMILIAR/ESPORÁDICO</p> | |
| <p style="text-align: center;"><u>CLINICOS</u></p> <p style="text-align: center;">ANATOMIA PATOLOGICA RECIDIVA</p> | HGSC, EC, CCC, MC, LGSC Si / NO |

3.4. Análisis genético

3.4.1. Obtención de DNA a partir de sangre periférica

Se obtuvieron las muestras de sangre periférica de cada paciente/control por venopunción en la región antecubital con previa firma de consentimiento informado. Se extrajeron 10 ml de sangre en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y se conservan a 4°C hasta su procesamiento. Las muestras fueron enviadas a la Unidad de Medicina Molecular del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, donde se obtuvo el DNA para su posterior estudio mediante el siguiente proceso:

Las células nucleadas de la sangre se aislaron mediante centrifugación repetida y lisis eritrocitaria con solución hipotónica (centrifugación de la sangre total en 50ml de agua bidestilada (ddH₂O) con 1500 rpm, a 4°C durante 30 minutos,). Tras la recuperación de la interfase, las células mononucleadas se lavaron en tampón Fornace (0.25M Sacarosa; 50 mM Tris-HCL pH 7.5; 25mM KCL; 5mM MgCl₂; el tampón Fornace da la osmolaridad necesaria para no romper los leucocitos) y se precipitaron con centrifugación a 580 rpm durante 20 minutos. El botón de células nucleadas de la sangre se resuspendió en tampón Fornace a una concentración estimada de 5x10⁶ células/mL. Posteriormente, se añadió EDTA (concentración final 10 mM), SDS (dodecil sulfato sódico, concentración final 1%) y Proteinasa K (Boehringer Mannheim, concentración final 50 µg/mL). Esta mezcla se incubó a 55 °C durante 8-16 horas. Tras la incubación se realizó la purificación del DNA con fenol y cloroformo/alcohol isoamílico (CIAA) (24:1 v/v), y se centrifugó durante 10 minutos a 1800 rpm.

Se recuperó la fase acuosa sobrenadante superior (contiene el DNA en solución) evitando la interfase proteica, y se añadió el mismo volumen obtenido de fenol-CIAA. Tras esto, se centrifugó a 1800 rpm durante 10 minutos. Una vez recuperada de nuevo la fase acuosa, el DNA en solución se precipitó mediante la adición de 2,5 volúmenes de etanol absoluto al 100% frío (-20°C). El DNA extraído se lavó con etanol al 70% y, tras una breve centrifugación a 16600 rpm, se dejó evaporar el etanol

residual y se disolvió el DNA en tampón TE (Tris-HCl 10mM pH 7,5; EDTA 1mM) o en agua destilada.

La concentración y el grado de contaminación proteica del DNA así obtenido, se calculó tras medir su absorbancia a 260 y 280 nm, respectivamente, en un espectrofotómetro (*GeneQuant, Pharmacia*[®]) a través de la siguiente fórmula:

$$\mu\text{g de DNA/mL} = (\text{D.O.260}) \times (\text{factor de dilución}) \times (50)$$

D.O.: densidad óptica.

50 es un factor de corrección introducido, ya que la unidad de densidad óptica con una luz incidente de 260 nm es un valor de absorbancia que tiene 50 μg de DNA/ml.

El cociente $\text{DO}_{260} / \text{DO}_{280}$ se utiliza para determinar el grado de contaminación proteica, considerándose como valores adecuados un cociente entre 1.65 y 2. Valores inferiores a los señalados indican contaminación por proteínas o solventes orgánicos. En estos casos, se realizó una nueva purificación del DNA. Valores superiores indican un exceso de ARN (ácido ribonucleico), que se elimina tratando la solución de DNA con ARNasa y purificando de nuevo, según el método descrito anteriormente.

La muestra de DNA con una concentración aproximada entre 1.000 y 1.500 $\mu\text{g/ml}$, se almacenó en tubos Eppendorf[®] a -20°C , con el fin de evitar tanto la degradación progresiva del DNA como su posible contaminación por microorganismos.

3.4.2. Discriminación alélica de SNP mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con sondas TAQMAN

Un polimorfismo se caracteriza porque diferentes individuos presentan distintas variantes o nucleótidos en una cierta posición del genoma que se denomina *locus*. Un *alelo* es cada una de las posibles variantes.

Cuando se trata de un polimorfismo por cambio de un solo nucleótido, *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP), normalmente serán 2 los posibles alelos en un *locus*. En las poblaciones, de acuerdo con la frecuencia específica observada, este tipo de alelos se clasifican en "alelo silvestre" o principal y el alelo raro o mutante. Ya

que los humanos son seres diploides, un individuo puede tener uno de tres genotipos: homocigotos para el alelo más frecuente, homocigoto para el alelo menos frecuente o heterocigoto.

Los estudios de discriminación alélica se realizan mediante dos métodos: el *análisis de polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción* (RFLP) y la *reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real* (qQRT-PCR). Todos los polimorfismos estudiados en nuestro trabajo se hicieron por qQRT-PCR.

En 1993, Higuchi describió una técnica que permitía detectar los productos de la PCR a medida que se iban acumulando y la denominó *Real Time-PCR* (QRT-PCR)⁴⁰⁰. En esta técnica la amplificación tiene lugar en presencia de unos componentes capaces de emitir fluorescencia, lo que permite conocer y registrar la cinética de la amplificación en cualquier momento. Existen dos métodos principales para esta cuantificación: el primero consiste en añadir sustancias intercalantes del DNA como el bromuro de etidio, mientras que el otro método emplea sondas que emiten fluorescencia al hibridar con la secuencia complementaria.

En nuestro estudio, se han empleado sondas TaqMan® (Figura 19), marcadas con los fluorocromos VIC y FAM, uno para cada alelo de los genes estudiados (tabla 14).

Tabla 14: Espectros de excitación y emisión de los fluorocromos utilizados

| Sonda | Excitación (nm) | Emisión (nm) |
|-------|-----------------|--------------|
| VIC | 528 | 546 |
| FAM | 492 | 515 |

Estas sondas, complementarias para una secuencia específica, presentan un donador en el extremo 5´ que emite el exceso de energía en estado excitado y un aceptor (*quencher*) en el extremo 3´ que absorbe la fluorescencia emitida por el donador cuando los extremos de la sonda están próximos, lo que ocurre cuando la sonda está intacta^{400 401}. El empleo de estas sondas garantiza la especificidad de la detección y permite identificar polimorfismos o mutaciones puntuales.

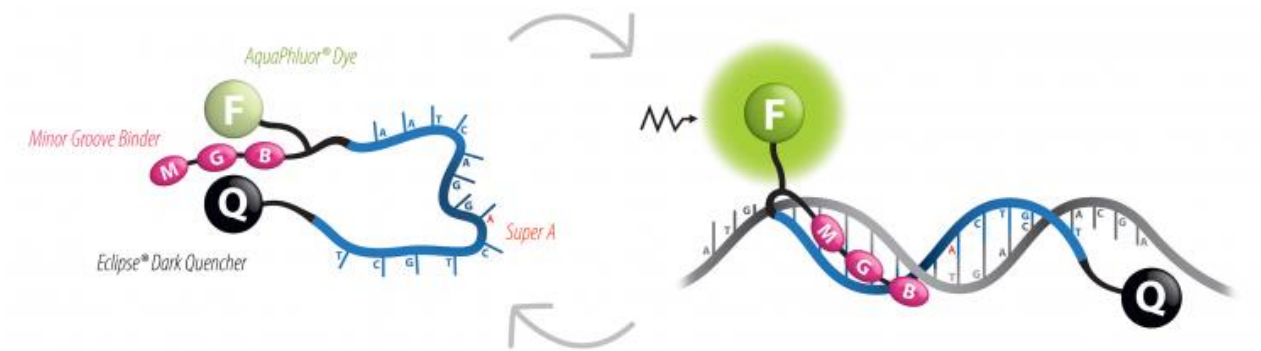


Figura 19: Estructura de las sondas *TaqMan MGB®*.

Además de la sonda, para la realización de la PCR a tiempo real, es necesario el preparado comercial *TaqMan® Universal PCR Master Mix No AmpErase® UNG* (Applied Biosystems) contiene *Ampli Taq Gold® DNA Polymerasa*, que es una DNA polimerasa termoestable. Esta enzima tiene actividad 5´- 3´polimerasa pero ha perdido la actividad 3´- 5´exonucleasa. *TaqMan® Universal PCR Master Mix No AmpErase® UNG* es una mezcla concentrada que contiene reactivos suficientes para llevar a cabo la reacción de PCR y contiene *Ampli Taq Gold® DNA Polymerasa*, dNTPs, y tampón para optimizar las condiciones de los ensayos.

Durante la PCR a Tiempo Real, la fluorescencia es emitida por el donador y absorbida por el aceptor siempre que la sonda conserve su integridad debido a su proximidad. Durante la amplificación la sonda hibrida con su cadena complementaria de DNA. La enzima DNA polimerasa termoestable al desplazarse a lo largo de la cadena en su capacidad sintética va a hidrolizar el extremo libre de 5´ de la sonda con consecuente liberación del fluorocromo donador. Ya que en este momento del proceso el donador y aceptor se encuentran en posición alejada de forma irreversible, la fluorescencia emitida por el donador va a ser captada por el lector ^{400 401} (Figura 20).

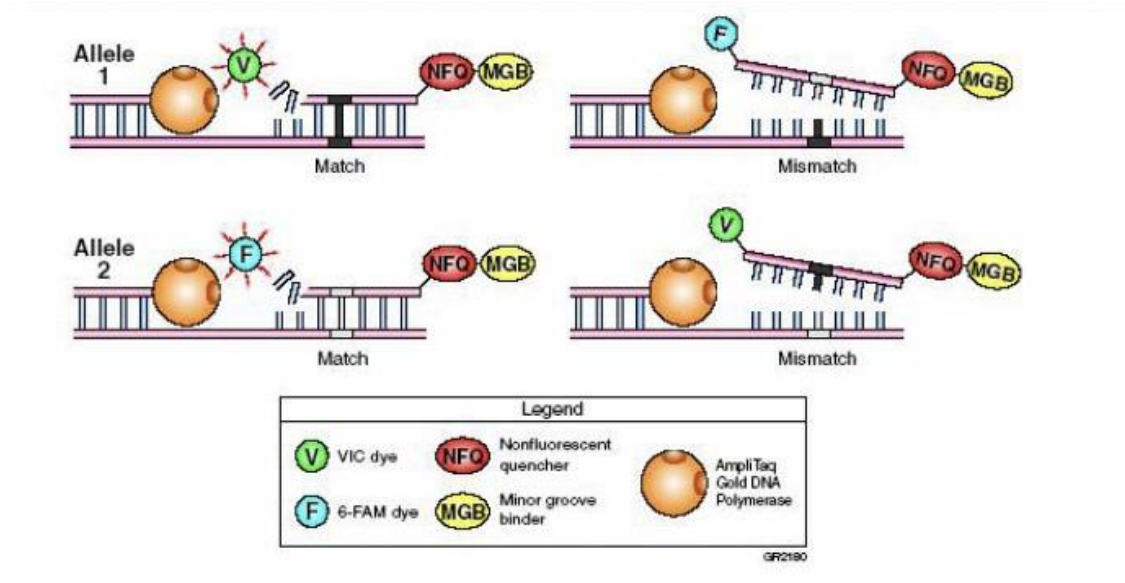


Figura 20: Mecanismo de reacción PCR con sondas *TaqMan*®

El incremento de DNA en cada ciclo equivale a un aumento de hibridación de las sondas que es proporcional al aumento de la fluorescencia emitida (figura 21).

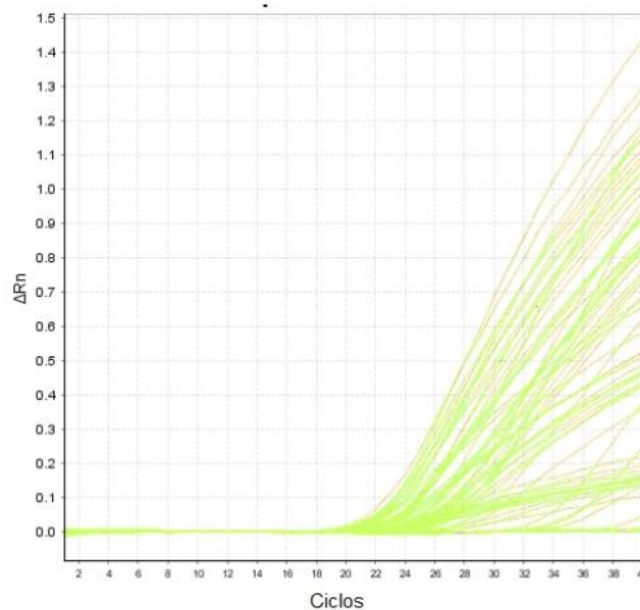


Figura 21: Emisión de fluorescencia en una QRT-PCR a lo largo de los ciclos de amplificación (*StepOne*®).

Nuestro estudio se realizó en un Termociclador *StepOne* de Applied Biosystems con varios canales de lectura que permiten detectar la emisión de diferentes fluorocromos a la vez. De esta forma se pudieron usar, cuando necesario, varias sondas marcadas

con diferentes fluorocromos para identificar alelos descritos en cada uno de los genes estudiados^{400 401}.

Esquema de la reacción de amplificación que se llevó a cabo en los distintos SNPs:

a) Realización del sustrato:

Se realizó en una placa de 96 pocillos, en la que pusimos como sustrato en cada una de ellas:

- 5 µl del compuesto comercial PCR Taqman®, que proporciona la enzima necesaria para la amplificación (polimerasa Taq).
- 0,25 µl del compuesto comercial que contiene oligonucleótido cebador primer “forward”, oligonucleótido cebador primer “reverse” y las sondas marcadas con fluorocromo de VIC y FAM.
- 4,25 µl de agua destilada.
- 2 µl = 20 ng de DNA. Como control se rellenan ocho celdillas de cada placa con el mismo sustrato, pero sin DNA.

b) Fases del programa:

Se colocó la placa realizada en el Biosystem Step One® en el que nuestras muestras pasan por las siguientes fases (figura 22):

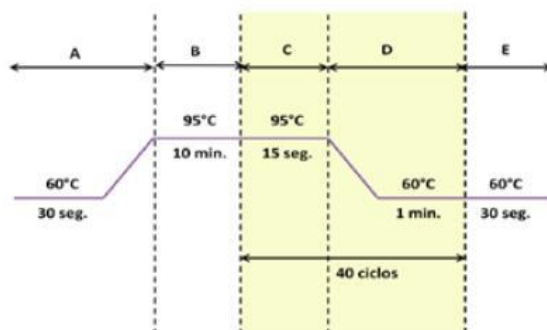


Figura 22: Fases del programa utilizadas en el termociclador.

Fuente: www.appliedbiosystems.com.

c) Análisis:

Se realizó un análisis de la detección de fluoresceína que nos ofreció una representación gráfica que mostró los resultados de la discriminación alélica realizada y su distribución en nuestros grupos de estudio, los dos tipos de homocigotos en los extremos y los heterocigotos en el centro (figura 23).

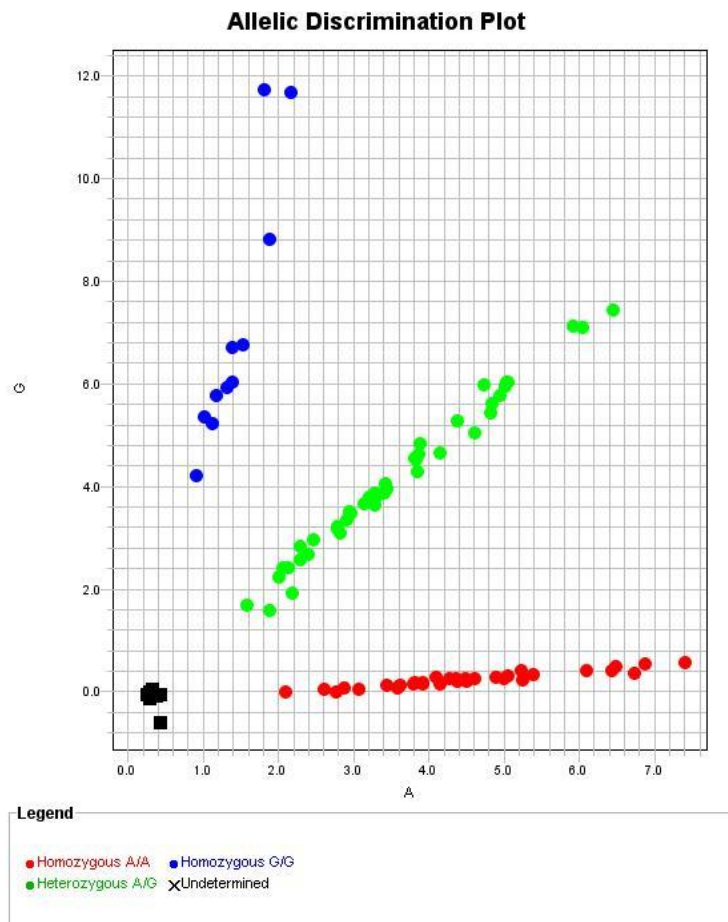
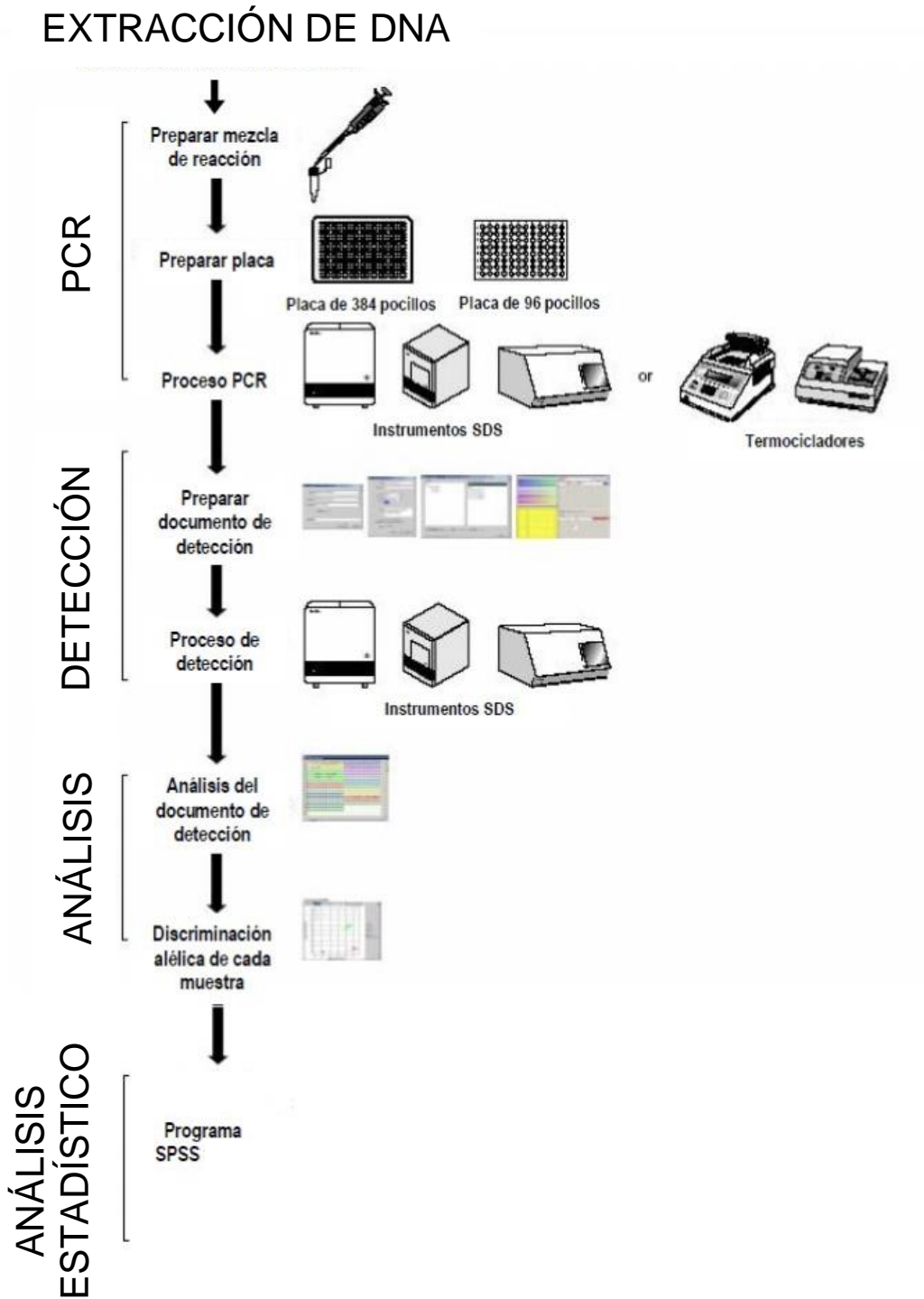


Figura 23: Análisis de la detección de fluoresceína

Es importante llamar la atención para determinadas precauciones y condiciones de trabajo que hemos tenido en cuenta en la realización del proceso anteriormente referido como por ejemplo condiciones de trabajo libres de contaminación. Además, los ensayos realizados tuvieron controles internos negativos, cuya emisión de fluorescencia fue mínima y que se tomaron como referencia para la fluorescencia de los viales que entraron en el ensayo. Por otro lado, la conservación de los reactivos (sondas y TaqMan® Universal PCR Master Mix No AmpErase® UNG) se hizo en

condiciones de temperatura entre -4 y - 15 °C para evitar degradación de las sondas y enzimas y se realizó protección directa de la luz en los fluorocromos para evitar su posible deterioro.

En el esquema abajo se sintetiza todo el proceso de discriminación alélica mediante PCR con sondas Taqman (esquema 1).



Esquema 1: Discriminación alélica mediante PCR con sonda Taqman

3.4.3. SNPs estudiados

En nuestro estudio realizamos el análisis de los SNP's representados en la tabla 15. No existe desequilibrio de ligamento de estos polimorfismos entre las personas del grupo control.

Tabla 15: SNP's estudiados

| <i>Función</i> | <i>Gen</i> | <i>SNP ID</i> | <i>Cambios de aminoácido</i> | <i>Cambios de base</i> | <i>Cr.</i> | <i>SONDA ID</i> | <i>HWE₁</i> |
|---|--------------------|---------------|------------------------------|------------------------|------------|-----------------|------------------------|
| <i>BER (Base excision repair)</i> | <i>XRCC1</i> | rs1799782 | Arg194Trp | c.580C>T | 19 | C_11463404_10 | >0,05 |
| | <i>XRCC1</i> | rs25487 | Gln399Arg | c.1196A>G | 19 | C_622564_10 | >0,05 |
| | <i>APEX1</i> | rs1130409 | Asp131Gln | c.-444T>G | 14 | C_8921503_10 | >0,05 |
| <i>NER (Nucleotide excision repair)</i> | <i>XPD (ERCC2)</i> | rs13181 | Lys751Gln | c.2251A>C | 19 | C_3145033_10 | >0,05 |
| | <i>ERCC1</i> | rs11615 | Asn118Asn | c.354T>C | 19 | C_2532959_10 | >0,05 |
| <i>Double-strand break repair genes</i> | <i>XRCC3</i> | rs1799794 | N/A | c.-316A>G | 14 | C_2983904_10 | >0,05 |
| | <i>XRCC3</i> | rs861539 | Thr241Met | c.722C>T | 14 | C_8901525_10 | >0,05 |
| <i>Tumor Suppressor gene</i> | <i>TP53</i> | rs1042522 | Pro72Arg | c.215C>G | 17 | C_2403545_10 | >0,05 |
| <i>Mismatch Repair (MMR)</i> | <i>MLH1</i> | rs1799977 | Ile219Val | c. 665A>C | 3 | C_1219076_20 | >0,05 |
| | <i>MLH1</i> | rs1800734 | N/A | -93G>A | 3 | C_7535141_1 | >0,05 |

* Hardy-Weinberg equilibrium (HWE), calculado en el grupo control.

3.5. Análisis estadístico de los resultados

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS v.23 para Windows.

Se realizó estadística descriptiva determinándose la media y la desviación estándar para las variables continuas y la frecuencia de aparición en número total y porcentaje para las variables categóricas, así como su intervalo de confianza al 95% cuando fue preciso. Para valorar la asociación entre las distintas variables categóricas se establecieron las Odds Ratios y sus intervalos de confianza al 95%.

Previo a la comparación de los datos se comprobó la normalidad de las poblaciones mediante el test de Shapiro-Wilk.

En caso de distribución normal se aplicó el análisis del chi-cuadrado (χ^2) para determinar las diferencias en la distribución genotípica y alélica de variables categóricas entre los distintos grupos con ayuda de tablas.

Los valores $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

VI. RESULTADOS

1. Estudio clínico

Identificamos a 242 mujeres de la base de datos de pacientes hospitalizados dentro del período de estudio. Después de la exclusión, debido a la falta de malignidad confirmada en el estudio anatomopatológico, la población final del estudio fue de 210 pacientes.

1.1. Comparación entre las clasificaciones OMS de 1973 y 2014

Con respecto a la nueva clasificación se documenta de forma obligatoria la ubicación primaria (OV, TF, P o X para los no evaluados) y el en el caso de CO Epitelial, el subtipo histológico (HGSC, LGSC, MC, CCC y EC).

En la nueva clasificación de la OMS, comenzando con los tumores serosos, se ha refinado la separación entre los tumores borderline (SBOT) y adenomas. Además, el grupo de adenocarcinoma maligno seroso ha desaparecido. Así mismo, de acuerdo con el grupo Mucinoso, la subcategorización de los tumores borderline mucinosos (MBOT) se ha descartado. En la nueva clasificación de la OMS, se incluye el grupo seromucinoso recién creado. En el grupo de tumores endometrioides, la nueva clasificación de la OMS coloca el quiste endometrioide y los cistoadenomas endometrioides en la misma situación neoplásica. Además, se han definido con mayor precisión dos subtipos diferentes de tumores borderline (tumores quísticos y adenofibromas). En cuanto a los tumores de células claras, no hay cambios esenciales entre ambas clasificaciones de la OMS. En la nueva clasificación de la OMS, los denominados "tumores de células de transición" se denominan ahora "tumores de Brenner".

Las clasificaciones anteriores y actuales y sus cambios se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16: Clasificaciones de la OMS 1973 y 2014 par CO Epitelial ¹⁸²

| Previous | New (2014)* |
|---|---|
| Serous tumors: | |
| - Benign: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma • Papillary cystadenoma • Surface papilloma • Adenofibroma and cystadenofibroma | <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma • Adenofibroma • Surface papilloma |
| - Borderline (SBOT): | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Papillary cystic BOT • Papillary surface BOT • Adenofibroma and cystadenofibroma BOT | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Serous BOT/ Atypically proliferating tumor</i> • <i>SBOT/ micropapillary type/non-invasive/serous low grade carcinoma</i> |
| - Malignant: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma • Papillary surface carcinoma • Adenocarcinofibroma | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Serous low-grade carcinoma</i> • <i>Serous high-grade carcinoma</i> |
| Mucinous tumors: | |
| - Benign: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma • Adenofibroma and cystadenofibroma • Mucinous cystic tumor with mural nodules • Mucinous cystic tumor with pseudomyxoma peritoneal | <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma |
| - Borderline (MBOT): | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Intestinal type • Endocervical type | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mucinous BOT/ Atypical proliferating mucinous tumor</i> |
| - Malignant: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma • Adenocarcinofibroma (Malignant adenofibroma) | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mucinous Carcinoma</i> |
| Endometrioid tumors: | |
| - Benign: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma • Adenofibroma and cystadenofibroma | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Endometriosis cyst</i> • <i>Endometrioid cystadenoma</i> • <i>Endometrioid cystadenofibroma</i> |
| - Borderline (EBOT): | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cystic tumor • Adenofibroma and cystadenofibroma | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Endometrioid BOT/Atypical proliferating endometrioid tumor</i> |
| - Malignant: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma NOS • Adenocarcinofibroma (Malignant adenofibroma) • Malignant Mullerian Mixed Tumor (carcinosarcoma) • Adenosarcoma • Endometrioid stromal sarcoma (low grade) • Undifferentiated ovarian cancer | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Endometrioid carcinoma</i> |
| Clear Cell Tumors: | |
| - Benign: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma • Adenofibroma and cystadenofibroma | <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma • Adenofibroma |

| | | |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Borderline (CCBOT): <ul style="list-style-type: none"> • Cystic tumor • Adenofibroma and cystadenofibroma - Malignant: <ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma • Adenocarcinofibroma (Malignant adenofibroma) | <ul style="list-style-type: none"> • CCBOT/ Atypical proliferating clear cell tumor • Clear cell carcinoma | |
| <p>Transitional Cell Tumors:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Benign: <ul style="list-style-type: none"> • Brenner Tumor • Metaplastic type - Borderline: <ul style="list-style-type: none"> • Borderline Brenner tumor • Proliferating Type - Malignant: <ul style="list-style-type: none"> • Transitional cell carcinoma • Malignant Brenner Tumor | | <p>Brenner tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brenner tumor • <i>Borderline Brenner tumor/ Atypical proliferating Brenner tumor</i> • Malignant Brenner tumor |
| <ul style="list-style-type: none"> • Squamous epithelial tumor • Mixed epithelial tumor • Undifferentiated and unclassifiable tumors | | <p>Seromucinous Tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> - Benign: <ul style="list-style-type: none"> • Seromucinous cystadenoma • Seromucinous adenofibroma - Borderline: <ul style="list-style-type: none"> • Seromucinous borderline tumor/ Atypical proliferative seromucinous tumor - Malignant: <ul style="list-style-type: none"> • Seromucinous carcinoma |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Undifferentiated carcinoma |

(*changes are in italics)

En nuestra serie de casos pudimos ver que en la clasificación de la OMS de 1973 aparece un 0,93% de Cistoadenoma Benigno de Seroso, un 1,86% de tumores serosos borderline, un 4,63% de pacientes con LGSC, un 23,15% de tumores adenocarcinoma serosos y un 32,41% de HGSC. En la nueva clasificación de la OMS, el adenocarcinoma maligno seroso ha sido eliminado, por lo que el HGSC alcanzó el 55,56%. La mayoría de los CO son HGSC (un 32,41% de la antigua clasificación de la OMS frente a un 55,56% de la clasificación de la OMS de 2014).

En la clasificación de 1973 tuvimos un 1,85% de tumores borderline mucinosos y un 4,63% de los tumores malignos mucinosos. En la nueva clasificación tenemos un 0,93% de tumores mucinoso borderline / tumor de proliferación atípica y un 4,63% de carcinoma maligno mucinoso.

El porcentaje de carcinomas indiferenciados fue el mismo en ambas clasificaciones.

En la clasificación anterior teníamos un 6,48% de tumores malignos endometrioides y en la nueva clasificación esta tasa ha disminuido a un 2,78%.

En la antigua clasificación de la OMS se contemplaban tumores de células de transición (0,93% de nuestra muestra) pero este grupo ha sido eliminado.

Respecto a los tumores malignos de células claras, en la clasificación anterior alcanzaron el 0,93% y registramos el mismo porcentaje con la nueva clasificación.

En la clasificación de 1973 obtuvimos un 3,71% de tumores epiteliales mixtos: borderline (0,93%) y malignos (2,78%). Es importante tener en cuenta que, en la clasificación anterior, los tumores no clasificables alcanzaron el 10,19% y este grupo dejó de existir en la nueva.

En la clasificación de 2014 se ha introducido el nuevo grupo seromucinoso; el subgrupo borderline alcanzó el 1,85% y el subgrupo maligno el 2,78%.

Los resultados de nuestra serie de casos se presentan en las Figuras 24 y 25.

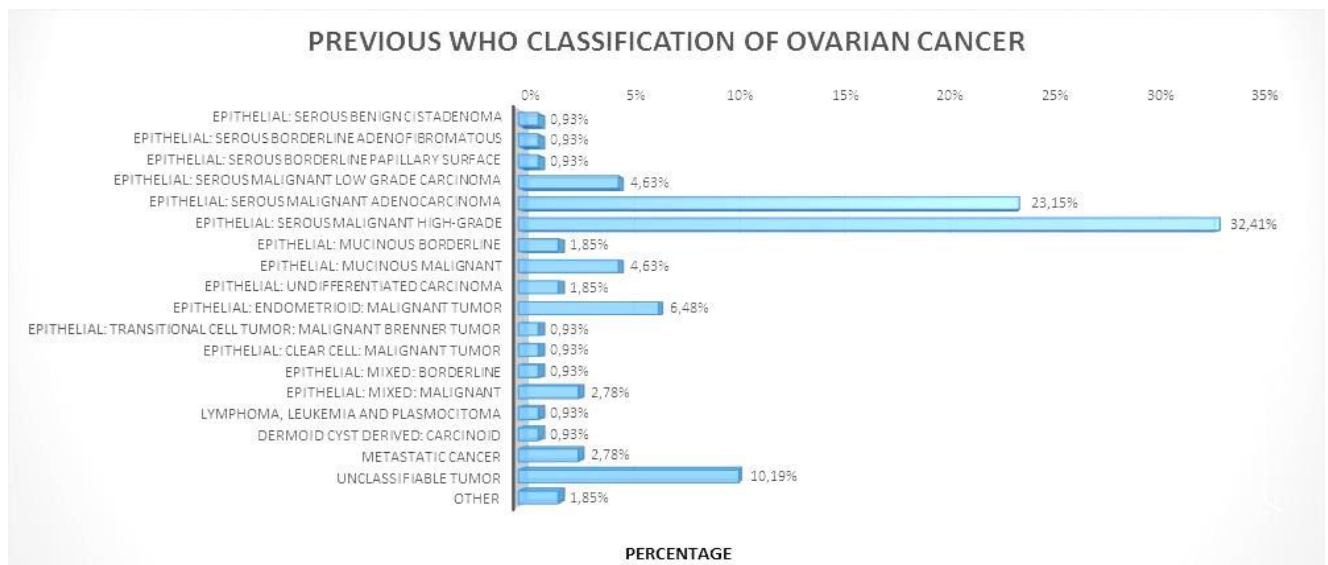


Figura 24: Resultados de nuestra serie de casos de acuerdo con Clasificación de 1973 OMS del Cáncer de Ovario.

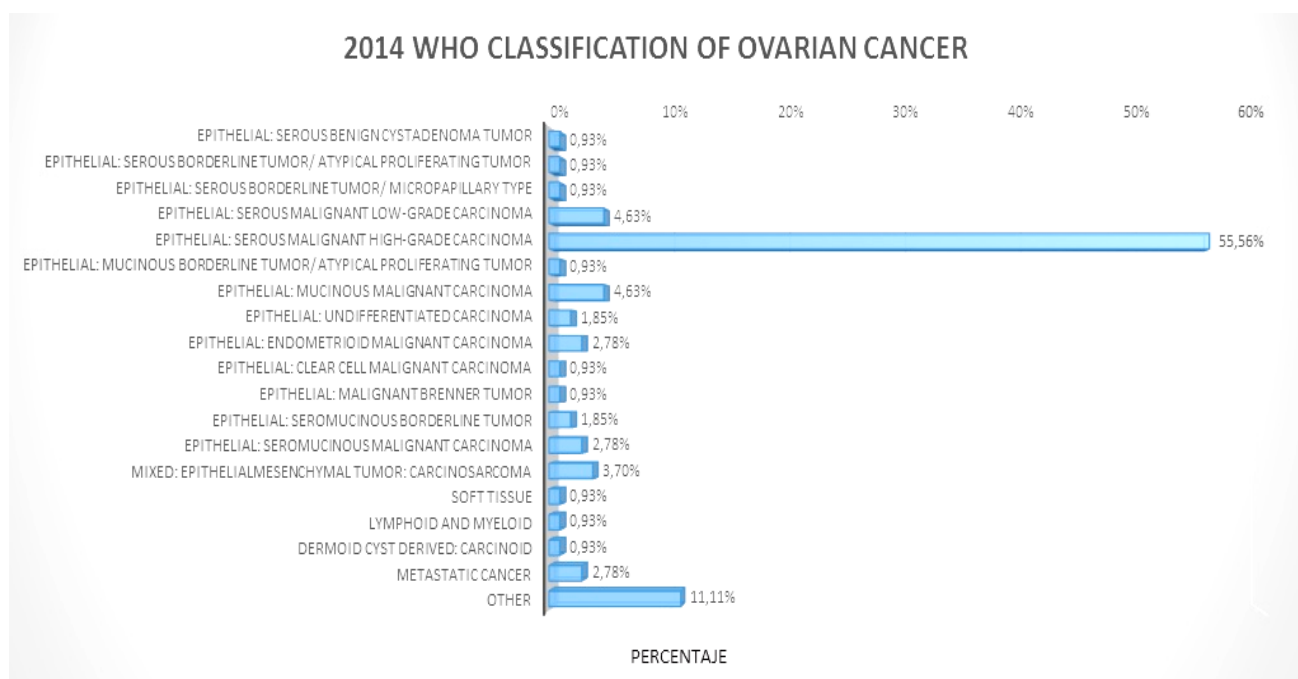


Figura 25: Resultados de nuestra serie de casos de acuerdo con Clasificación 2014 OMS del Cáncer de Ovario.

1.2. Comparación entre las clasificaciones FIGO 1988 y 2014

En la clasificación FIGO 2014, el CO o de las TF en estadio I se limita a los ovarios o las TF y los líquidos / lavados peritoneales. La rotura tumoral, la afectación de la superficie por células tumorales o la presencia de células malignas en la ascitis o los lavados peritoneales justifican una etapa IC. No es posible tener cáncer peritoneal en etapa I.

En los nuevos tumores en estadio II, los cánceres peritoneales primarios se incluyen en los tumores de los ovarios y las trompas de Falopio. Además, la etapa IIC ha sido eliminada.

La nueva estadificación incluye una revisión de pacientes en estadio III y asignación al estadio IIIA1 basado en la diseminación a los ganglios linfáticos retroperitoneales sin diseminación intraperitoneal.

El estadio IV se define como una metástasis a distancia. Esta etapa ha sido subdividida en IVA y IVB.

Los principales cambios entre la clasificación anterior y la nueva de la FIGO se presentan en la Tabla 17 (en cursiva están representados los cambios).

Tabla 17: Clasificaciones de la FIGO de 1988 y 2014 para Cáncer de Ovario, Trompas de Falopio y Peritoneo.

| STAGE | OLD (1988 FIGO) | NEW (2014 FIGO) * |
|-------|--|--|
| I | Tumor limited to the ovaries. | Tumor confined to ovaries or <i>fallopian tube(s)</i> |
| IA | Tumor limited to 1 ovary (capsule intact), no tumor on surface, negative washings/ascites. | Tumor limited to one ovary (capsule intact) or <i>fallopian tube</i> . No tumor on ovarian or fallopian tube surface. No malignant cells in the ascites washings |
| IB | Tumor limited to both ovaries (capsules intact), no tumor on ovarian surface, no malignant cells in ascites or peritoneal washings. | Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or <i>fallopian tubes</i> . No tumor on ovarian or <i>fallopian tube surface</i> . No malignant cells in the ascites or peritoneal washings. |
| IC | Tumor limited to 1 or both ovaries with any of the following: capsule ruptured, tumor on ovarian surface, malignant cells in ascites or peritoneal washings. | Tumor limited to one or both ovaries or <i>fallopian tubes</i> , with any of the following: <i>IC1 Surgical spill intraoperatively</i> <i>IC2 Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface.</i> <i>IC3 Malignant cells present in the ascites or peritoneal washings.</i> |
| II | Tumor involves 1 or both ovaries with pelvic extensions. | Tumor involves one or both ovaries or <i>fallopian tubes</i> with pelvic extension (below pelvic trim) or <i>peritoneal cancer</i> . |
| IIA | Extension and/or implants on uterus and/or tube(s); no malignant cells in ascites or peritoneal washings. | Extension and/or implants on the uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries |
| IIB | Extension to other pelvic tissues; no malignant cells in ascites or peritoneal washings. | Extension to other pelvic intraperitoneal tissues |
| IIC | Pelvic extension (IIA or IIB) with malignant cells in ascites or peritoneal washings. | |
| III | Tumor involves 1 or both ovaries with microscopically confirmed peritoneal metastases outside the pelvis and/or regional lymph node metastases. | Tumor involves 1 or both ovaries or fallopian tubes or primary peritoneal cancer with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and or metastasis to the <i>retroperitoneal lymph nodes</i> |
| IIIA | Microscopic peritoneal metastasis beyond pelvis. | Metastasis to the retroperitoneal lymph nodes with or without microscopic peritoneal involvement beyond the pelvis. <i>IIIA1- Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven).</i> <i>IIIA(i)- Metastasis ≤ 10 mm in greatest dimension (Note this is tumor dimension and not lymph nodes dimension)</i> <i>IIIA(ii) - Metastasis > 10 mm in greatest dimension</i> |
| IIIB | Macroscopic peritoneal metastasis beyond pelvis, 2 cm or less in greatest dimension. | <i>IIIA2 – Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes</i> Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvic brim ≤ 2 cm in greatest dimension <i>with or without positive retroperitoneal lymph nodes</i> (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ) |
| IIIC | Peritoneal metastasis beyond pelvic more than 2 cm in greatest dimension and/or regional lymph node metastasis. | Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvic brim > 2 cm in greatest dimension with or without positive retroperitoneal nodes (Note 1) |
| IV | Distant metastasis (excludes peritoneal metastasis) | Distant metastasis excluding peritoneal metastasis |
| IVA | | Pleural effusion with positive cytology |
| IVB | | Metastasis to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of abdominal cavity) (Note 2) |

Note 1: Includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ.

Note 2: Parenchymal metastases are stage IV B.

En nuestra serie de casos, los tumores en estadio I representan el 13,44% de las clasificaciones FIGO de 1988 y 2014. Encontramos un 7,56% en el subgrupo IA y un 3,36% en el subgrupo IB en ambas clasificaciones; De acuerdo con la nueva clasificación de la FIGO, en el estadio IC obtuvimos un 2,52% en el subgrupo IC2 (el porcentaje total de la etapa anterior IC en la clasificación FIGO de 1988).

El estadio IIC ha sido eliminado. En nuestra serie de casos, las 3 pacientes que se encontraban en el antiguo subgrupo IIC (100% del grupo anterior IIC) se han reconvertido a IIB en la nueva clasificación FIGO. Los tumores en estadio II representan menos del 10% en ambas clasificaciones FIGO en nuestra muestra (en la clasificación FIGO de 1988: estadio IIA: 0,84%, estadio IIB: 5,04%, estadio IIC: 2,52% y en la clasificación FIGO 2014: 0,84% en el estadio IIA, 7,56% en el estadio IIB).

La gran mayoría de los CO se encuentran en FIGO estadio III (54,62% en las clasificaciones de FIGO de 1988 y 2014). Este grupo comprende la expansión de tumores a regiones extrapélvicas, ya sea al peritoneo, o cápsula de hígado y bazo sin afectación parenquimatosa y / o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. En nuestro estudio, según la nueva clasificación de FIGO, encontramos solo el 4,2% de los pacientes en estadio IIIA2, el 27,73% de los pacientes en estadio IIIB y el 22,69% de los pacientes en estadio IIIC. En la antigua clasificación, había un 1,68% de pacientes en estadio IIIA, un 26,05% en estadio IIIB y un 26,89% en estadio IIIC. Es importante tener en cuenta que la participación de los ganglios linfáticos retroperitoneales debe demostrarse citológica o histológicamente.

Los tumores en estadio IV representan el 23,53% de las clasificaciones FIGO de 1988 y 2014. En la clasificación FIGO 2014 obtuvimos un 6,72% en IVA frente a un 16,81% en IVB.

Los resultados de nuestra serie de casos se presentan en las Figuras 26 y 27.

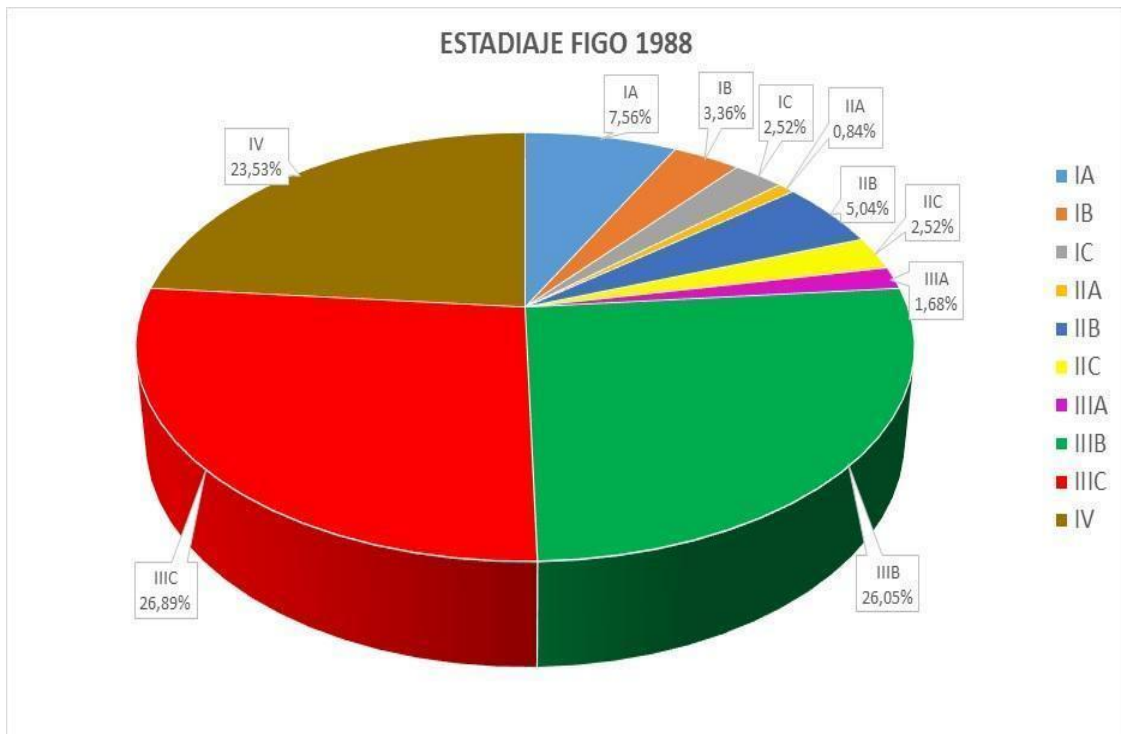


Figura 26: Resultados de nuestra serie de casos de acuerdo con Clasificación 1988 FIGO del Cáncer de Ovario

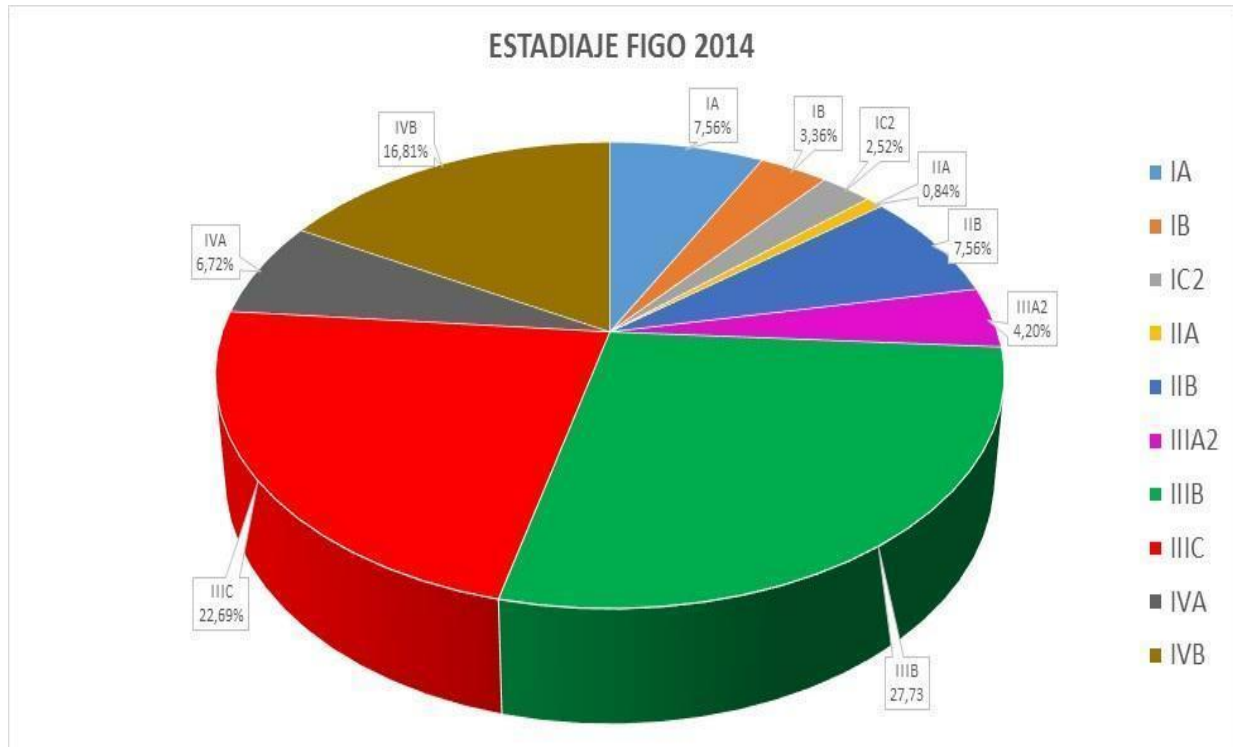


Figura 27: Resultados de Nuestra serie de casos de acuerdo con Clasificación 2014 FIGO del Cáncer de Ovario

1.3. Comparación del manejo terapéutico de pacientes con cáncer de ovario

Agrupando ambas clasificaciones en nuestra serie de casos, nos dimos cuenta de que en el estadio I de la clasificación FIGO, los subtipos histológicos eran los siguientes: 28% de tumores serosos borderline (SBOT), 17% de tumores malignos mucinosos (MMCT), 11% de tumores serosos benignos, y 5.6% de LGSC.

Encontramos que la mayoría de los cánceres en estadio II estaban compuestos de HGSC (40%).

En el estadio III de la FIGO, el 77% fueron HGSC.

En el estadio IV, los subtipos histológicos predominantes fueron los siguientes: el 64% eran HGSC, el 12% eran LGSC y el 8% eran tumores metastásicos.

De acuerdo con las antiguas recomendaciones del Comité de tumores ováricos de la AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie), en CO en estadios iniciales (estadio I a IIA de la FIGO [excepto estadio IA, grado I]) después de la cirugía, las pacientes eran tratadas con 3 a 6 ciclos de platino quimioterapia.

Por otro lado, de acuerdo con las nuevas recomendaciones en CO en estadio iniciales (estadio I a IIB de la FIGO, [excepto estadio IA a IC1]) después de la cirugía, los pacientes eran tratadas con 3 a 6 ciclos de quimioterapia con platino y taxanos.

Para estadios avanzados de CO (estadio IIB a IV de la FIGO en la clasificación previa y estadio III a IV de la FIGO, de acuerdo con la nueva clasificación FIGO), según lo informado por las antiguas recomendaciones del Comité de tumores ováricos de la AGO, después de la cirugía, a las pacientes se le administraba un total de 6 ciclos de carboplatino AUC 5 y paclitaxel 175 mg / m² IV, cada uno con una duración de 3 horas en intervalos de 3 semanas.

Alternativamente, de acuerdo con las recomendaciones actuales, el estándar de criterio en el tratamiento primario de la enfermedad avanzada es una cirugía de máximo esfuerzo que apunta a una reducción máxima del tumor, idealmente sin

enfermedad residual tumoral macroscópica. Posteriormente, las pacientes deben ser tratadas con 6 ciclos de quimioterapia sistémica adyuvante, generalmente con paclitaxel y carboplatino y / o quimioterapia intraperitoneal.

2. Estudio genético

2.1. Análisis de los genes reparadores de DNA

Estudiamos 188 muestras de DNA correspondientes a mujeres con CO. Después de la exclusión, debido a la falta de resultado en el análisis del DNA de 3 pacientes, la población final del estudio fue de 185 casos. En la tabla 18 se muestra la comparación de la distribución de los genotipos entre los 185 casos y los 129 controles.

Tabla 18: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos

| SNP | GENOTIPO | CONTROLES | PACIENTES | P-VALOR | OR (95% IC) |
|------------------|----------------|-------------|-------------|------------------|-----------------------------|
| XRCC1 | GG | 111 (86%) | 116 (62,7%) | | |
| | GA | 17 (13,2%) | 64 (34,6%) | <0,001 | 3,231 (1,492-10,351) |
| RS1799782 | AA | 1 (0,8%) | 5 (2,7%) | | |
| | GG + GA | 128 (99,2%) | 180 (97,3%) | | |
| | AA | 1 (0,8%) | 5 (2,7%) | 0,220 | |
| | GG | 111 (86%) | 116 (62,7%) | | |
| | AA + GA | 18 (14%) | 69 (37,3%) | <0,001 | 3,668(2,053-6,554) |
| XRCC1 | CC | 55 (42,6%) | 69 (37,3%) | | |
| | CT | 54 (41,9%) | 86 (46,5%) | | |
| RS25487 | TT | 20 (15,5%) | 30 (16,2%) | 0,626 | |
| | CC + CT | 109 (84,5%) | 156 (84,1%) | | |
| | TT | 20 (15,5%) | 29 (15,9%) | 0,918 | |
| | CC | 55 (42,6%) | 69 (37,4%) | 0,349 | |
| | TT + TC | 74 (57,4%) | 116 (62,6%) | | |
| APEX1 | GG | 24 (18,6%) | 35 (18,7%) | 0,992 | |
| | GT | 68 (52,7%) | 98 (53,3%) | | |
| | TT | 37 (28,7%) | 52 (28%) | | |

| SNP | GENOTIPO | CONTROLES | PACIENTES | P-VALOR | OR (95% IC) | |
|----------------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|--|
| | DOM. | GG + GT | 92 (71,3%) | 133(72%) | | |
| | | TT | 37 (28,7%) | 52 (28%) | 0,899 | |
| | RECESIVO | GG | 24 (18,6%) | 35 (18,7%) | 0,986 | |
| | | TT + GT | 105(81,4%) | 150(81,3%) | | |
| XPB (ERCC2) | | GG | 14 (10,9%) | 29 (15,7%) | 0,119 | |
| | | GT | 62 (48,1%) | 68 (36,5%) | | |
| | | TT | 53 (41%) | 88 (47,8%) | | |
| RS13181 | DOM. | GG + GT | 76 (58,9%) | 97 (52,2%) | | |
| | | TT | 53 (41,1%) | 88 (47,8%) | 0,255 | |
| | RECESIVO | GG | 14 (10,9%) | 29 (15,7%) | 0,230 | |
| | | TT + GT | 115(89,1%) | 156(84,3%) | | |
| ERCC1 RS11615 | | GG | 15 (11,6%) | 22 (12,1%) | 0,945 | |
| | | GA | 67 (51,9%) | 93 (50%) | | |
| | | AA | 47 (36,4%) | 70 (37,9%) | | |
| | DOM. | GG + GA | 82 (63,6%) | 115(62,1%) | | |
| | | AA | 47 (36,4%) | 70 (37,9%) | 0,791 | |
| | RECESIVO | GG | 15 (11,6%) | 22 (12,1%) | 0,902 | |
| AA + GA | | 114 (88,4%) | 163 (87,9%) | | | |
| XRCC3 RS1799794 | | TT | 69 (53,5%) | 119 (64,3%) | | |
| | | TC | 53 (41,1%) | 62 (33,5%) | | |
| | | CC | 7 (5,4%) | 4 (2,2%) | 0,094 | |
| | RECESIVO | TT + TC | 122(94,6%) | 181(97,8%) | | |
| | | CC | 7 (5,4%) | 4 (2,2%) | 0,131 | |
| | DOM. | TT | 69 (53,5%) | 119 (64,1%) | | |
| | | CC + TC | 60 (46,5%) | 66 (35,9%) | 0,061 | |
| XRCC3 RS861539 | | GG | 50 (38,8%) | 60 (32,6%) | | |
| | | GA | 60 (46,5%) | 91 (49,2%) | | |
| | | AA | 19 (14,7%) | 34 (18,2%) | 0,478 | |
| | RECESIVO | GG + GA | 110(85,3%) | 151(81,8%) | | |
| | | AA | 19 (14,7%) | 34 (18,2%) | 0,416 | |
| | DOMINANTE | GG | 50 (38,8%) | 60 (32,6%) | 0,263 | |
| | | AA + GA | 79 (61,2%) | 125(67,4%) | | |

| SNP | GENOTIPO | CONTROLES | PACIENTES | P-VALOR | OR (95% IC) | |
|---------------------------------|-----------|----------------|-------------|--------------|----------------------------|---------------------------|
| TP53 RS1042522 | CC | 58 (45%) | 110 (59,3%) | 0,041 | 0.300 (0.096-0.940) | |
| | CG | 54 (41,9%) | 59 (31,9%) | | | |
| | GG | 17 (13,2%) | 16 (8,8%) | | | |
| | RECESIVO | CC + CG | 112(86,8%) | 169(91,2%) | | |
| | | GG | 17 (13,2%) | 16 (8,8%) | 0,216 | |
| | DOMINANTE | CC | 58 (45%) | 110 (59,3%) | 0,012 | 0,560(0,355-0,883) |
| | | GG + CG | 71 (55%) | 75 (40,7%) | | |
| MLH1 RS1799977 | AA | 54 (41,7%) | 73 (39,3%) | | | |
| | AG | 56 (43,3%) | 88 (47,5%) | | | |
| | GG | 19 (15%) | 24 (13,1%) | 0,747 | | |
| | RECESIVO | AA + AG | 110 (85%) | 161(86,9%) | | |
| | | GG | 19 (15%) | 24 (13,1%) | 0,644 | |
| | DOM. | AA | 54 (41,7%) | 73 (39,3%) | 0,673 | |
| | | GG + AG | 75 (58,3%) | 112(60,7%) | | |
| MLH1 RS1800734 | GG | 49 (38,2%) | 104 (56,4%) | 0,736 | 0,736 (0,607-0,892) | |
| | GA | 72 (55,7%) | 76 (40,9%) | | | |
| | AA | 8 (6,1%) | 5 (2,8%) | | | |
| | DOMINANTE | AA + GA | 80 (61,8%) | 81 (43,6%) | | |
| | | GG | 49 (38,2%) | 104 (56,4%) | 0,002 | 0,478(0,302-0,756) |
| | RECESIVO | AA | 8 (6,1%) | 5 (2,8%) | 0,145 | |
| | | GG + GA | 121(93,9%) | 180(97,2%) | | |

Los P-valores estadísticamente significativos están en negrita.

En nuestra población, se vio que los polimorfismos rs1799782 del gen *XRCC1*, rs1042522 del gen *TP53* y rs1800734 del gen *MLH1* muestran una distribución estadísticamente significativa distinta en pacientes y controles.

Para el estudio dominante, la asociación entre genotipo GA del gen *XRCC1* (rs1799782) y el riesgo de sufrir CO es altamente significativa ($p < 0,001$). La OR es 3.668 (IC 95%: 2.053-6.554) (Tabla 18).

En el estudio del alelo dominante, la asociación del genotipo CC del gen *TP53* (rs1042522), es significativa ($p = 0,041$). La OR es 0,560 (IC 95%: 0,355-0,883), En nuestra muestra poblacional, de acuerdo con nuestros resultados estadísticos, GG resulta un factor protector contra el CO (Tabla 18).

En el estudio alélico, modelo dominante, la asociación entre el genotipo GG del gen *MLH1* (rs1800734) y el riesgo de sufrir CO es altamente significativa ($p = 0,002$). La OR es 0,478 (IC 95%: 0,302-0,756). En nuestra muestra, de acuerdo con nuestros resultados estadísticos, el genotipo AA protege contra el CO (Tabla 18).

Por el contrario, no encontramos asociación significativa en la distribución de los polimorfismos rs25487 del gen *XRCC1*, rs1130409 del gen *APEX1*, rs11615 del gen *ERCC1*, rs1799794 y rs861539 del gen *XRCC3*, rs1799977 del gen *MLH1* y rsRS13181 del gen *XPD*, en nuestra población de estudio en relación con otra población control (Tabla 18).

2.2. Análisis de haplotipos

Se han estudiado dos polimorfismos rs1799782 y rs 25487 del gen *XRCC1* de un total de 185 pacientes y 129 controles. En la tabla 19 se muestra la comparación de la distribución de los haplotipos de 370 pacientes y 258 controles (población de dos polimorfismos juntos).

Tabla 19: Análisis de haplotipos del gen *XRCC1*

| HAPLOTIPOS | N CASOS (%) | N CONTROL (%) | P VALOR | IC (95%) |
|--------------------|-------------|---------------|------------------|----------------------------|
| AATT | 34 / 9,3% | 21 / 8,1% | 0,625 | 1,152 (0,652-2,035) |
| AG+GG+CC+CT | 336 / 90,7% | 237 / 91,9% | | |
| TOTAL | 370 / 100% | 258 / 100% | | |
| AGCC | 133 / 36% | 72 / 27,9% | 0,034 | 1,451 (1,027-2,050) |
| AA+GG+CT+TT | 237 / 64% | 186 / 72,1% | | |
| TOTAL | 370 / 100% | 258 / 100% | | |
| GGCT | 203 / 54,8% | 165 / 64% | 0,022 | 0,682 (0,492-0,946) |
| AA+AG+TT+CC | 167 / 45,2% | 93 / 36% | | |
| TOTAL | 370 / 100% | 258 / 100% | | |
| AGCT | 150 / 40,6% | 71 / 27,5% | 0,001 | 1,800 (1,277-2,528) |
| AA+GG+TT+CC | 220 / 59,4% | 187 / 72,5% | | |
| TOTAL | 370 / 100% | 258 / 100% | | |
| AACC | 73 / 19,9% | 56 / 21,7% | 0,581 | 0,896 (0,606-1,325) |
| AG+GG+TT+CT | 297 / 80,1% | 202 / 78,3% | | |
| TOTAL | 370 / 100% | 258 / 100% | | |
| AACT | 91 / 24,5% | 55 / 21,3% | 0,350 | 1,199 (0,819-1,756) |
| AG+GG+TT+CC | 279 / 75,5% | 203 / 78,7% | | |
| TOTAL | 370 / 100% | 258 / 100% | | |
| AGTT | 94 / 25,3% | 37 / 14,3% | 0,001 | 2,270 (1,332-3,086) |
| AA+GG+CC+CT | 276 / 74,7% | 221 / 85,7% | | |
| TOTAL | 370 / 100% | 258 / 100% | | |
| GGCC | 185 / 50,1% | 166 / 64,3% | <0,001 | 0,557 (0,402-0,773) |
| AA+AG+TT+CT | 185 / 49,9% | 92 / 35,7% | | |
| TOTAL | 370 / 100% | 258 / 100% | | |
| GGTT | 146 / 39,5% | 131 / 50,8% | 0,005 | 0,633 (0,459-0,873) |
| AA+AG+CC+CT | 224 / 60,5% | 127 / 49,2% | | |
| TOTAL | 370 / 100% | 258 / 100% | | |

Debido a que estudiamos dos polimorfismos del gen *XRCC1* (rs1799782 y rs25487) y, se encuentran localizados en la misma región cromosómica, muy cerca el uno del otro, decidimos calcular sus haplotipos en función de los genotipos observados. Como se muestra en la Tabla 19, hubo nueve haplotipos en esta población de estudio. Hubo una diferencia estadísticamente significativa para la distribución de haplotipos en pacientes vs control de *XRCC1*: AGTT vs AA+GG+CC+CT; AGCC vs. AA+GG+TT+CT; AGCT vs. AA+GG+TT+CC; GGTT vs. AA+AG+CC+CT; GGCC vs. AA+AG+TT+CT; GGCT vs. AA+AG+TT+CC; con $P < 0.05$ para todos.

En las portadoras del haplotipo AGTT hubo un riesgo 2,27 veces mayor de CO en pacientes que controles (OR=2,270, IC del 95% 1,332-3,086, $P = 0,001$) Ver Tabla 19.

En las portadoras del haplotipo AGCC hubo un riesgo 1,45 veces mayor de CO en pacientes que controles (OR=1,451, IC del 95% 1,027-2,050, $P=0,034$). Ver Tabla 19.

En las portadoras del haplotipo AGCT hubo un riesgo 1,8 veces mayor de CO en pacientes que controles (OR=1,800, IC del 95% 1,277-2,528, $P=0,001$). Ver Tabla 19.

En las portadoras del haplotipo GGTT hubo un riesgo 0,633 veces mayor de CO en pacientes que controles (OR=0,633, IC del 95% 0,459-0,873, $P=0,005$). Ver Tabla 19.

En las portadoras del haplotipo GGCC hubo un riesgo 0,557 veces mayor de CO en pacientes que controles (OR=0,557, IC del 95% 0,402-0,773, $P<0,001$). Ver Tabla 19.

En las portadoras del haplotipo GGCT hubo un riesgo 0,682 veces mayor de CO en pacientes que controles (OR=0,682, IC del 95%: 0,492-0,946, $p=0,022$). Ver tabla 19.

2.3. Análisis de datos epidemiológicos y clínicos

En la tabla 20 se muestran los datos epidemiológicos y clínicos de las pacientes incluidas en nuestro estudio.

Tabla 20: Distribución de características clínicas y epidemiológicas en nuestra serie de casos

| CARACTERISTICAS | | N (%) |
|-----------------------------------|---------------|--------------|
| <u>EDAD AL DIAGNÓSTICO</u> | ≤40 "JÓVENES" | 24 (12,9%) |
| | >40 "MAYORES" | 161 (87,1%) |
| <u>HERENCIA</u> | HEREDITARIO | 19 (10,3%) |
| | FAMILIAR | 65 (35,1%) |
| | ESPORÁDICO | 101 (54,6%) |
| <u>AP</u> | HGSC | 122 (65,9%) |
| | LGSC | 9 (4,9%) |
| | MC | 16 (8,6%) |
| | EC | 16 (8,6%) |
| | CC | 8 (4,3%) |
| | OTROS | 14 (7,6%) |
| <u>RECIDIVA</u> | SÍ | 100 (54,1%) |
| | NO | 85 (45,9%) |

2.3.1. Edad

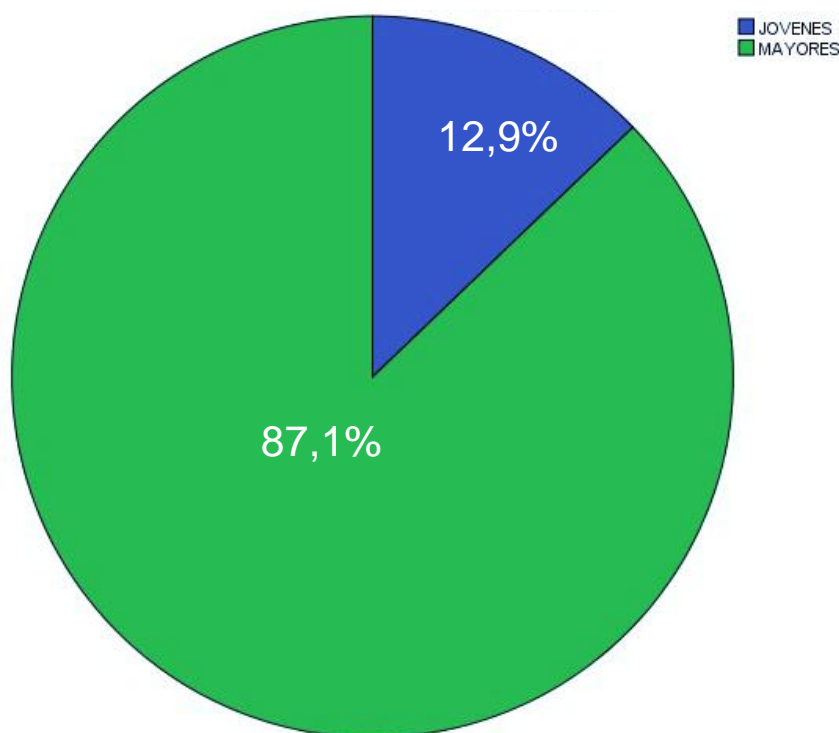
La edad media de las pacientes con CO fue 55,6 años con una desviación estándar de la media (DS M) de 13,056. La paciente más joven con diagnóstico de CO presentaba 20 años y la paciente más anciana al diagnóstico de nuestra muestra tenía 88 años (Tabla 21).

Tabla 21: Medidas de frecuencia de la edad al diagnóstico de nuestra muestra

| | |
|---------------|---------------|
| MEDIA | 55,6 |
| DS M | 13,056 |
| MINIMO | 20 |
| MAXIMO | 88 |

Las pacientes fueron consideradas como “jóvenes” cuando el diagnóstico de CO se produjo en mujeres con edad menor o igual a 40 años y “mayores” cuando se produjo después de la misma edad. En la figura 28 se presenta el porcentaje de pacientes con diagnóstico de CO antes y después de los 40 años.

Figura 28: % de pacientes jóvenes y mayores al diagnóstico en nuestra muestra poblacional



En la tabla 22 se presenta la proporción de pacientes jóvenes o mayores al diagnóstico de acuerdo con la presencia de determinado polimorfismo.

Tabla 22: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos, según edad.

| SNP | GENOTIPO | JÓVENES | MAYORES | P-VALOR | OR (95% IC) |
|-------------------------|-----------|------------|-------------|---------|-------------|
| <i>XRCC1</i> | GG | 16 (66,7%) | 105 (65,2%) | 0,861 | |
| | GA | 8 (33,3%) | 54 (33,5%) | | |
| <i>RS1799782</i> | AA | 0 (0%) | 2 (1,2%) | | |

| SNP | | GENOTIPO | JÓVENES | MAYORES | P-VALOR | OR (95% IC) | |
|--|--------------------------------|----------------|-------------|-------------|--------------|----------------------------|--|
| | RECESIVO | GG + GA | 24 (100%) | 159 (98,8%) | | | |
| | | AA | 0 (0%) | 2 (1,2%) | 0,586 | | |
| | DOM. | GG | 16 (66,7%) | 105 (65,2%) | | | |
| | | AA + GA | 8 (33,3%) | 56 (34,7%) | 0,892 | | |
| | XRCC1 RS25487 | RECESIVO | CC | 8 (33,3%) | 59 (36,6%) | | |
| | | | CT | 9 (37,5%) | 79 (49,1%) | | |
| TT | | | 7 (29,2%) | 23 (14,3%) | 0,331 | | |
| DOM. | | CC + CT | 17 (70,8%) | 138 (85,7%) | | | |
| | | TT | 7 (29,2%) | 23 (14,3%) | 0,141 | | |
| | | CC | 8 (33,3%) | 59 (36,6%) | 0,784 | | |
| APEX1 RS1130409 | DOMINANTE | TT + TC | 16 (66,7%) | 102 (63,4%) | | | |
| | | GG | 8 (33,3%) | 30 (18,6%) | | | |
| | | GT | 15 (62,5%) | 79 (49,1%) | | | |
| | RECESIVO | TT | 1 (4,2%) | 52 (32,3%) | 0,056 | | |
| | | GG + GT | 23 (95,8%) | 109 (67,7%) | | | |
| | | TT | 1 (4,2%) | 52 (32,3%) | 0,025 | 7,610(0,974-59,464) | |
| XPD (ERCC2) RS13181 | RECESIVO | GG | 8 (33,3%) | 30 (18,6%) | 0,123 | | |
| | | TT + GT | 16 (66,7%) | 131 (81,4%) | | | |
| | DOM. | GG | 1 (4,2%) | 28 (17,4%) | 0,293 | | |
| | | GT | 7 (29,2%) | 60 (37,3%) | | | |
| | | TT | 16 (66,7%) | 73 (45,3%) | | | |
| | | GG + GT | 8 (33,3%) | 88 (54,7%) | | | |
| ERCC1 RS11615 | RECESIVO | TT | 16 (66,7%) | 73 (45,3%) | 0,156 | | |
| | | GG | 1 (4,2%) | 28 (17,4%) | 0,230 | | |
| | DOM. | TT + GT | 23 (95,8%) | 133 (82,6%) | | | |
| | | GG | 0 (0%) | 22 (13,7%) | 0,140 | | |
| | | GA | 11 (45,8%) | 80 (49,7%) | | | |
| | | AA | 13 (54,2%) | 59 (36,6%) | | | |
| RECESIVO | GG + GA | 11 (45,8%) | 102 (63,4%) | | | | |
| | AA | 13 (54,2%) | 59 (36,6%) | 1,126 | | | |
| DOM. | GG | 0 (0%) | 22 (13,7%) | 0,099 | | | |
| | AA + GA | 24 (100%) | 139 (86,3%) | | | | |

| SNP | GENOTIPO | JÓVENES | MAYORES | P-VALOR | OR (95% IC) | |
|----------------------------------|-----------|----------------|-------------|-------------|-------------|--|
| XRCC3 <i>RS1799794</i> | TT | 11 (45,8%) | 106 (65,8%) | | | |
| | TC | 13 (54,2%) | 51 (31,7%) | | | |
| | CC | 0 (0%) | 4 (2,5%) | 0,132 | | |
| | RECESIVO | TT + TC | 24 (100%) | 157 (97,5%) | | |
| | | CC | 0 (0%) | 4 (2,5%) | 0,496 | |
| | DOM. | TT | 11 (45,8%) | 106 (65,8%) | | |
| | | CC + TC | 13 (54,2%) | 55 (34,2%) | 0,084 | |
| XRCC3 <i>RS861539</i> | GG | 10 (41,7%) | 55 (34,2%) | | | |
| | GA | 13 (54,2%) | 79 (49,1%) | | | |
| | AA | 1 (4,2%) | 27 (16,8%) | 0,466 | | |
| | RECESIVO | GG + GA | 23 (95,8%) | 134 (83,2%) | | |
| | | AA | 1 (4,2%) | 27 (16,8%) | 0,217 | |
| | DOM. | GG | 10 (41,7%) | 55 (34,2%) | 0,713 | |
| | | AA + GA | 14 (58,3%) | 106 (65,8%) | | |
| TP53 <i>RS1042522</i> | CC | 13 (54,2%) | 101 (62,7%) | 0,684 | | |
| | CG | 10 (41,7%) | 47 (29,2%) | | | |
| | GG | 1 (4,2%) | 13 (8,1%) | | | |
| | RECESIVO | CC + CG | 23 (95,8%) | 148 (91,9%) | | |
| | | GG | 1 (4,2%) | 13 (8,1%) | 0,685 | |
| | DOM. | CC | 13 (54,2%) | 101 (62,7%) | 0,572 | |
| | | GG + CG | 11 (45,8%) | 60 (37,2%) | | |
| MLH1 <i>RS1799977</i> | AA | 11 (45,8%) | 64 (39,7%) | 0,972 | | |
| | AG | 11 (45,8%) | 79 (49,1%) | | | |
| | GG | 2 (8,3%) | 18 (11,2%) | | | |
| | RECESIVO | AA + AG | 21 (87,5%) | 143 (88,8%) | | |
| | | GG | 3 (12,5%) | 18 (11,2%) | 0,955 | |
| | DOM. | AA | 11 (45,8%) | 64 (39,7%) | 0,700 | |
| | | GG + AG | 13 (54,2%) | 97 (60,3%) | | |
| MLH1 <i>RS1800734</i> | GG | 12 (50%) | 93 (57,8%) | 0,527 | | |
| | GA | 12 (50%) | 62 (38,5%) | | | |
| | AA | 0 (0%) | 6 (3,7%) | | | |
| | DOM. | AA + GA | 24 (100%) | 155 (96,3%) | | |
| | | GG | 0 (0%) | 6 (3,7%) | 0,430 | |

| SNP | GENOTIPO | JÓVENES | MAYORES | P-VALOR | OR (95% IC) |
|----------|----------------|----------|------------|---------|-------------|
| RECESIVO | AA | 12 (50%) | 93 (57,8%) | 0,524 | |
| | GG + GA | 12 (50%) | 68 (42,2%) | | |

Los P-valores estadísticamente significativos están en negrita.

Teniendo en cuenta la distribución por edad no se encontraron diferencias significativas salvo en el caso del gen *APEX1* donde, en modelo dominante, el genotipo TT es mucho más frecuentes en pacientes mayores, por lo que se podría asociar a una aparición más tardía de la enfermedad ($p=0,025$). La OR es 7,610 (IC 95%: 0,974-59,5464) (Tabla 22).

En la tabla 23 se analiza la distribución de los polimorfismos estudiados en nuestra población de pacientes jóvenes al diagnóstico en relación con la población control joven.

Tabla 23: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos, en pacientes jóvenes vs controles jóvenes.

| SNP | GENOTIPO | JÓVENES | CONTROL | P-VALOR | OR (95% IC) |
|------------------------------|----------------|------------|------------|--------------|---------------------------|
| XRCC1 | GG | 14 (59,1%) | 22 (84,6%) | | |
| | GA | 10 (40,9%) | 3 (11,5%) | 0,049 | 1,364(1,004-2,991) |
| RS1799782 | AA | 0 (0%) | 1 (3,8%) | | |
| | GG + GA | 24 (100%) | 25 (96,2%) | | |
| | AA | 0 (0%) | 1 (3,8%) | 0,353 | |
| | GG | 14 (59,1%) | 22 (84,6%) | | |
| | AA + GA | 10 (40,9%) | 4 (15,4%) | 0,047 | 1,864(1,061-3,273) |
| | CC | 8 (31,8%) | 8 (30,8%) | | |
| XRCC1 | CT | 10 (40,9%) | 11 (42,3%) | | |
| | TT | 6 (27,3%) | 7 (26,9%) | 0,995 | |
| RS25487 | GG | 7 (30%) | 6 (23,1%) | 0,458 | |
| | GT | 13 (55%) | 12 (46,2%) | | |
| APEX1 | TT | 4 (15%) | 8 (30,8%) | | |
| | GG | 2 (10%) | 1 (3,8%) | 0,058 | |
| RS1130409 | GT | 7 (30%) | 17 (65,4%) | | |
| | TT | 15 (60%) | 8 (30,8%) | | |
| XPB (ERCC2) | GG | 1 (4,5%) | 3 (11,5%) | 0,452 | |
| | GA | 10 (40,9%) | 13 (50%) | | |
| ERCC1 | AA | 13 (54,5%) | 10 (38,5%) | | |
| | TT | 13 (52,4%) | 16 (61,5%) | | |
| XRCC3 | TC | 11 (47,6%) | 9 (34,6%) | | |
| | CC | 0 (0%) | 1 (3,8%) | 0,481 | |
| RS1799794 | GG | 8 (33,3%) | 11 (42,3%) | | |
| | GA | 14 (57,1%) | 11 (42,3%) | | |
| XRCC3 | AA | 2 (9,5%) | 4 (15,4%) | 0,583 | |
| | CC | 12 (50%) | 11 (42,3%) | 0,694 | |
| TP53 | CG | 9 (36,4%) | 9 (34,6%) | | |
| | GG | 3 (13,6%) | 6 (23,1%) | | |
| RS1042522 | AA | 10 (42,9%) | (0%) | | |
| | AG | 10 (42,9%) | (0%) | | |
| MLH1 | GG | 4 (14,3%) | (0%) | | |
| | GG | 14 (57,1%) | (0%) | | |
| MLH1 | GA | 10 (42,9%) | (0%) | | |
| | AA | 0 (0%) | (0%) | | |
| RS1800734 | | | | | |

No Calculable

El estudio del SNP rs1799782 del gen *XRCC1* mostró asociación significativa ($p=0,047$), en el estudio del modelo dominante, entre el genotipo GA y las pacientes jóvenes con CO. La OR es 1,864 (IC 95%:1,061-3,273) (Tabla 23).

No encontramos asociación significativa en la distribución de los demás polimorfismos estudiados en nuestra población en relación con nuestra población control joven.

En la tabla 24 se analiza la distribución de los polimorfismos estudiados en nuestra población de pacientes mayores al diagnóstico en relación con la población control mayor.

Tabla 24: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos, en pacientes mayores vs controles mayores.

| SNP | GENOTIPO | MAYORES | CONTROLES | P-VALOR | OR (95% IC) | |
|------------------|------------------|----------------|--------------|------------------|---------------------------|--|
| XRCC1 | GG | 103 (63,7 %) | 89 (86,4%) | | | |
| | GA | 53 (33,1%) | 14 (13,6%) | <0,001 | 2,93 (1,59-9,35) | |
| RS1799782 | AA | 5 (3,2%) | 0 (0%) | | | |
| | RECESIVO | GG + GA | 156 (96,8%) | 103(100%) | | |
| | | AA | 5 (3,2%) | 0 (0%) | 0,067 | |
| | DOMINANTE | GG | 103 (63,7 %) | 89 (86,4%) | | |
| AA + GA | | 58 (36,3%) | 14 (13,6%) | <0,001 | 3,624(1,890-6,946) | |
| XRCC1 | CC | 63 (39%) | 47 (45,6%) | | | |
| | CT | 74 (46,1%) | 43 (41,7%) | | | |
| | TT | 24 (14,9%) | 13 (12,6%) | 0,560 | | |
| RS25487 | GG | 28 (17,3%) | 18 (17,5%) | 0,973 | | |
| | GT | 85 (53,2%) | 56 (54,4%) | | | |
| | TT | 48 (29,5%) | 29 (28,2%) | | | |
| APEX1 | GG | 28 (17,3%) | 18 (17,5%) | 0,973 | | |
| | GT | 85 (53,2%) | 56 (54,4%) | | | |
| | TT | 48 (29,5%) | 29 (28,2%) | | | |
| RS1130409 | GG | 28 (17,3%) | 18 (17,5%) | 0,973 | | |
| | GT | 85 (53,2%) | 56 (54,4%) | | | |
| | TT | 48 (29,5%) | 29 (28,2%) | | | |
| XPD | GG | 27 (16,4%) | 13 (12,6%) | 0,586 | | |
| | GT | 61 (38,1%) | 45 (43,7%) | | | |
| | TT | 73 (45,5%) | 45 (43,7%) | | | |
| (ERCC2) | GG | 27 (16,4%) | 13 (12,6%) | 0,586 | | |
| | GT | 61 (38,1%) | 45 (43,7%) | | | |
| | TT | 73 (45,5%) | 45 (43,7%) | | | |
| RS13181 | TT | 73 (45,5%) | 45 (43,7%) | | | |

| SNP | GENOTIPO | MAYORES | CONTROLES | P-VALOR | OR (95% IC) | |
|----------------------------------|-----------|----------------|-------------|--------------|----------------------------|---------------------------|
| ERCC1 <i>RS11615</i> | GG | 21 (13%) | 12 (11,7%) | 0,937 | | |
| | GA | 82 (50,6%) | 54 (52,4%) | | | |
| | AA | 58 (36,4%) | 37 (35,9%) | | | |
| XRCC3 <i>RS1799794</i> | TT | 107 (66,2%) | 53 (51,5%) | 0,045 | 0,430(0,144-1,284) | |
| | TC | 50 (31,2%) | 44 (42,7%) | | | |
| | CC | 4 (2,6%) | 6 (5,8%) | | | |
| | RECESIVO | TT + TC | 157 (97,4%) | 97 (94,2%) | | |
| | | CC | 4 (2,6%) | 6 (5,8%) | 0,190 | |
| | DOMINANTE | TT | 107 (66,2%) | 53 (51,5%) | 0,018 | 0,540(0,324-0,901) |
| CC + TC | | 54 (33,8%) | 50 (48,5%) | | | |
| XRCC3 <i>RS861539</i> | GG | 51 (31,8%) | 39 (37,9%) | | | |
| | GA | 78 (48,1%) | 49 (47,6%) | | | |
| | AA | 32 (20,1%) | 15 (14,6%) | 0,421 | | |
| TP53 <i>RS1042522</i> | CC | 96 (59,7%) | 47 (45,6%) | 0,083 | | |
| | CG | 51 (31,8%) | 45 (43,7%) | | | |
| | GG | 14 (8,4%) | 11 (10,7%) | | | |
| MLH1 <i>RS1799977</i> | AA | 62 (38,5%) | 43 (41,7%) | 0,650 | | |
| | AG | 78 (48,7%) | 45 (43,3%) | | | |
| | GG | 21 (12,8%) | 15 (15%) | | | |
| MLH1 <i>RS1800734</i> | GG | 91 (56,5%) | 39 (38,2%) | 0,007 | 0.200 (0.096-0.940) | |
| | GA | 65 (40,3%) | 58 (55,7%) | | | |
| | AA | 5 (3,2%) | 6 (6,1%) | | | |
| | DOMINANTE | AA + GA | 70 (43,5%) | 64 (61,8%) | | |
| | | GG | 91 (56,5%) | 39 (38,2%) | 0,002 | 0,475(0,296-0,765) |
| | RECESIVO | AA | 5 (3,2%) | 6 (6,1%) | 0,249 | |
| GG + GA | | 156 (96,8%) | 97 (93,9%) | | | |

Los P-valores estadísticamente significativos están en negrita.

El estudio del SNP rs1799782 del gen *XRCC1* mostró asociación altamente significativa ($p < 0,001$), en el estudio del modelo dominante, del genotipo GA de las pacientes mayores con CO. La OR es 3,624 (IC 95%:1,890-6,946) (Tabla 24).

El estudio genómico siguiendo el modelo dominante del SNP rs1799794 del gen *XRCC3*, mostró asociación altamente significativa ($p = 0,018$) entre el genotipo TT de las pacientes mayores con CO. La OR es 0,540 (IC 95%:0,324-0,901) (Tabla 24).

En el estudio alélico, modelo dominante, del SNP rs1800734 del gen *MLH1* mostró asociación altamente significativa ($p = 0,002$) entre el genotipo GG y las pacientes mayores con CO. La OR es 0,475 (IC 95%:0,296-0,765) (Tabla 24).

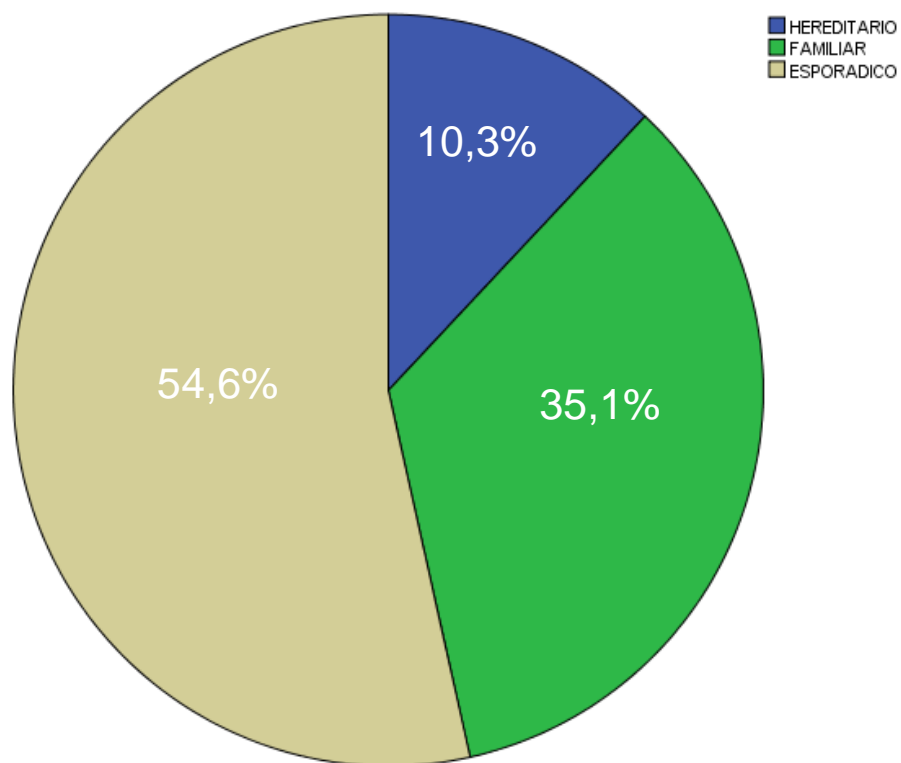
No encontramos asociación significativa en la distribución de los demás polimorfismos estudiados en nuestra población en relación con otra población control mayor.

2.3.2. Cáncer de ovario hereditario / familiar / esporádico

El CO fue clasificado como “hereditario” cuando asociado sobre todo a mutaciones genéticas *BRCA 1* y *2*. El CO fue clasificado como “familiar” cuando la paciente tiene algún familiar de primer y/o segundo grado con CO o mama sin la presencia de mutación *BRCA*. El CO fue considerado “esporádico” cuando la paciente no tiene antecedentes familiares de CO o mama.

En la figura 29 se presenta el porcentaje de pacientes con diagnóstico de CO dentro de cada uno de los grupos anteriormente descritos. El CO esporádico es el más frecuente y representa el 54,6% de nuestras pacientes. El CO Familiar es el segundo más frecuente (35,1% de nuestra muestra) y el CO Hereditario es el menos frecuente de los 3 (10,3% de nuestra muestra poblacional).

Figura 29: % de pacientes con CO hereditario, familiar o esporádico en nuestra muestra poblacional



En la tabla 25 se presenta la frecuencia genotípica de las pacientes con CO hereditario, familiar o esporádico.

Tabla 25: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos de acuerdo con tipo de cáncer heredofamiliar (CO hereditario, familiar o esporádico).

| SNP | GENOTIPO | HER | FAM | ESP | P- VALOR | OR (95% IC) | |
|--|----------------------|-----------|------------|-----------|--------------|-------------------------|----------------------------|
| XRCC1 <i>Rs1799782</i> | GG | 9 (47,4%) | 40 (61,5%) | 67(66,3%) | | | |
| | GA | 9 (47,4%) | 24 (36,9%) | 31(30,7%) | 0,545 | | |
| | AA | 1 (5,3%) | 1 (1,5%) | 3 (3%) | | | |
| XRCC1 <i>Rs25487</i> | CC | 8 (42,1%) | 23 (35,4%) | 39(38,6%) | | | |
| | CT | 7 (36,8%) | 29 (44,6%) | 49(48,5%) | | | |
| | TT | 4 (21,1%) | 13 (20%) | 13(12,9%) | 0,600 | | |
| APEX1 <i>rs1130409</i> | GG | 1 (5,3%) | 9 (13,8%) | 25(24,8%) | | | |
| | GT | 8 (42,1%) | 36(55,4%) | 53(52,5%) | 0,041 | 1,34 (1,01-1,78) | |
| | TT | 10(52,6%) | 20(30,8%) | 23(22,8%) | | | |
| | DOMINANTE GG + GT | GG + GT | 9 (47,4%) | 45(69,2%) | 78(77,2%) | 0,024 | 2.413 (1.094-5.323) |
| | | TT | 10(52,6%) | 20(30,8%) | 23(22,8%) | | |
| RECESIVO GG TT + GT | GG | 1 (5,3%) | 9 (13,8%) | 25(24,8%) | 0,080 | | |
| | TT + GT | 18(9,9%) | 56(86,2%) | 76(75,2%) | | | |
| XPB (ERCC2) <i>Rs13181</i> | GG | 0(0%) | 9 (13,8%) | 21(20,8%) | 0,214 | | |
| | GT | 9 (47,4%) | 28(43,1%) | 31(30,7%) | | | |
| | TT | 10(52,6%) | 28(43,1%) | 49(48,5%) | | | |
| ERCC1 <i>Rs11615</i> | GG | 1 (5,3%) | 10(15,4%) | 11(10,9%) | 0,286 | | |
| | GA | 7 (36,8%) | 34(52,3%) | 52(51,5%) | | | |
| | AA | 11(57,9%) | 21(32,3%) | 38(37,6%) | | | |
| XRCC3 <i>Rs1799794</i> | TT | 13(68,4%) | 44(67,7%) | 61(60,4%) | | | |
| | TC | 6(31,6%) | 21(32,3%) | 36(35,6%) | | | |
| | CC | 0 (0%) | 0(0%) | 4(4%) | 0,404 | | |
| XRCC3 <i>Rs861539</i> | GG | 3(15,8%) | 19(29,2%) | 39(38,6%) | | | |
| | GA | 10(52,6%) | 36(55,4%) | 45(44,6%) | | | |
| | AA | 6(31,6%) | 10(15,4%) | 17(16,8%) | 0,178 | | |
| TP53 <i>Rs1042522</i> | CC | 10(52,6%) | 38(58,5%) | 61(60,4%) | 0,892 | | |
| | CG | 7 (36,8%) | 20(30,8%) | 33(32,7%) | | | |
| | GG | 2(10,5%) | 7(10,8%) | 7(6,9%) | | | |
| MLH1 <i>Rs1799977</i> | AA | 7 (36,8%) | 25(38,5%) | 41(40,6%) | 0,991 | | |
| | AG | 9 (47,4%) | 31(47,7%) | 48(47,5%) | | | |
| | GG | 3 (15,8%) | 9 (13,8%) | 12(11,8%) | | | |
| MLH1 <i>Rs1800734</i> | GG | 15(78,9%) | 35(53,8%) | 54(53,5%) | 0,324 | | |
| | GA | 4 (21,1%) | 28 (43%) | 44(43,6%) | | | |
| | AA | 0 (0%) | 2 (3,1%) | 3(3%) | | | |

Los P-valores estadísticamente significativos están en negrita.

El genotipo GT del polimorfismo rs1130409 del gen *APEX1* se asocia estadísticamente ($p=0,041$) a un aumento del riesgo de CO en todos los grupos de pacientes (hereditario, familiar y esporádico). La OR es 1,34 (IC 95%: 1,01-1,78) (Tabla 25)

En la tabla 26 se analiza se analiza la distribución de los polimorfismos estudiados en nuestra población de pacientes con CO hereditario y la población control.

Tabla 26: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos, en pacientes con CO hereditario vs controles.

| SNP | GENOTIPO | HER. | CONTROL | P-VALOR | OR (95% IC) | |
|------------------|------------------|----------------|-------------|------------------|----------------------------|---------------------------|
| XRCC1 | GG | 9 (47,4%) | 111 (86,2%) | | | |
| | GA | 9 (47,4%) | 17 (13,1%) | <0,001 | 5,538(0,224-21,771) | |
| RS1799782 | AA | 1 (5,3%) | 1 (0,8%) | | | |
| | GG + GA | 18 (94,7%) | 128(99,2%) | 0,112 | | |
| | | AA | 1 (5,3%) | 1 (0,8%) | | |
| | DOMINANTE | GG | 9 (47,4%) | 111 (86,2%) | | |
| AA + GA | | 10 (52,6%) | 18 (13,8%) | <0,001 | 6,914(2,471-19,345) | |
| XRCC1 | CC | 8 (42,1%) | 55 (42,3%) | | | |
| | CT | 7 (36,8%) | 55 (42,3%) | | | |
| | TT | 4 (21,1%) | 19 (15,4%) | 0,799 | | |
| APEX1 | GG | 1 (5,3%) | 24 (18,5%) | 0,075 | | |
| | GT | 8 (42,1%) | 68 (53,1%) | | | |
| | TT | 10 (52,6%) | 37 (28,5%) | | | |
| | DOMINANTE | GG + GT | 9 (47,4%) | 92 (71,5%) | | |
| | | TT | 10 (52,6%) | 37 (28,5%) | 0,034 | 0,358(0,135-0,952) |
| | RECESIVO | GG | 1 (5,3%) | 24 (18,5%) | 0,150 | |
| TT + GT | | 18 (94,7%) | 105 (81,5%) | | | |
| XPB | GG | 0 (0%) | 15 (11,5%) | 0,232 | | |
| | GT | 8 (44,4%) | 62 (47,7%) | | | |
| | TT | 11 (55,6%) | 52 (40,8%) | | | |
| (ERCC2) | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| RS13181 | | | | | | |

| SNP | GENOTIPO | HER. | CONTROL | P-VALOR | OR (95% IC) |
|----------------------------------|----------------|------------|-------------|--------------|----------------------------|
| ERCC1 <i>RS11615</i> | GG | 1 (5,3%) | 15 (11,5%) | 0,205 | |
| | GA | 7 (36,8%) | 66 (51,5%) | | |
| | AA | 11 (57,9%) | 48 (36,9%) | | |
| XRCC3 <i>RS1799794</i> | TT | 13 (68,4%) | 69 (53,8%) | | |
| | TC | 6 (31,6%) | 53 (40,8%) | | |
| | CC | 0 (0%) | 7 (5,4%) | 0,366 | |
| XRCC3 <i>RS861539</i> | GG | 3 (15,8%) | 50 (38,5%) | | |
| | GA | 10 (52,6%) | 60 (46,2%) | | |
| | AA | 6 (31,6%) | 19 (15,4%) | 0,081 | |
| TP53 <i>RS1042522</i> | CC | 10 (52,6%) | 59 (45,4%) | 0,834 | |
| | CG | 7 (36,8%) | 53 (41,5%) | | |
| | GG | 2 (10,5%) | 17 (13,1%) | | |
| MLH1 <i>RS1799977</i> | AA | 7 (36,8%) | 53 (41,4%) | 0,931 | |
| | AG | 9 (47,4%) | 57 (43,8%) | | |
| | GG | 3 (15,8%) | 19 (14,8%) | | |
| MLH1 <i>RS1800734</i> | GG | 15 (78,9%) | 50 (38,6%) | 0,004 | 0.867 (0.813-0.925) |
| | GA | 4 (21,1%) | 71 (55,3%) | | |
| | AA | 0 (0%) | 8 (6,1%) | | |
| | AA + GA | 4 (21,1%) | 79 (61,4%) | | |
| | GG | 15 (78,9%) | 50 (38,6%) | 0,001 | 0,168(0,053-0,534) |
| | AA | 0 (0%) | 8 (6,1%) | 0,270 | |
| | GG + GA | 19 (100%) | 121 (93,9%) | | |

Los P-valores estadísticamente significativos están en negrita.

El estudio del SNP rs1799782 del gen *XRCC1* mostró predominancia altamente significativa ($p < 0,001$), en el estudio del modelo dominante para el genotipo GA, en pacientes con CO hereditario. La OR es 6,914 (IC 95%:2,471-19,345) (Tabla 26).

Para el estudio dominante, la asociación es altamente significativa ($p = 0,001$) entre el genotipo GG del SNP rs1800734 del gen *MLH1* y las pacientes con CO hereditario. La OR es 0,168 (IC 95%:0,053-0,534) (Tabla 26).

Para el estudio dominante, la asociación es significativa ($p=0,034$) entre el genotipo TT del SNP rs1130409 del gen *APEX1* y las pacientes con CO hereditario. La OR es 0,358 (IC 95%:0,135-0,952) (Tabla 26).

No encontramos asociación significativa en la distribución de los demás polimorfismos estudiados en nuestra población en relación con la población control.

En la tabla 27 se analiza la distribución de los polimorfismos estudiados en nuestra población de pacientes con CO familiar y la población control.

Tabla 27: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos, en pacientes con CO familiar vs controles.

| SNP | GENOTIPO | FAM. | CONTROLES | P-VALOR | OR (95% IC) | |
|------------------|------------------|----------------|-------------|------------------|---------------------------|--|
| XRCC1 | GG | 40 (61,5 %) | 111 (86%) | | | |
| | GA | 24 (36,9%) | 17 (13,2%) | 0,001 | 2,43 (1,49-9,85) | |
| RS1799782 | AA | 1 (1,5%) | 1 (0,8%) | | | |
| | RECESIVO | GG + GA | 64 (98,5%) | 128 (99,2%) | | |
| | | AA | 1 (1,5%) | 1 (0,8%) | 0,619 | |
| | DOMINANTE | GG | 40 (61,5 %) | 111 (86%) | | |
| AA + GA | | 25 (38,5%) | 18 (14%) | <0,001 | 3,854(1,903-7,804) | |
| XRCC1 | CC | 22 (34,4%) | 55 (42,6%) | | | |
| | CT | 30 (45,3%) | 54 (41,9%) | | | |
| | TT | 13 (20,3%) | 20 (15,5%) | 0,490 | | |
| RS25487 | GG | 9 (14,3%) | 24 (18,6%) | 0,758 | | |
| | GT | 36 (55,6%) | 68 (52,7%) | | | |
| | TT | 20 (30,2%) | 37 (28,7%) | | | |
| APEX1 | GG | 9 (14,3%) | 14 (10,9%) | 0,725 | | |
| | GT | 28 (42,9%) | 62 (48,1%) | | | |
| | TT | 28 (42,9%) | 53 (41,1%) | | | |
| RPD | GG | 9 (14,3%) | 14 (10,9%) | 0,725 | | |
| | GT | 28 (42,9%) | 62 (48,1%) | | | |
| | TT | 28 (42,9%) | 53 (41,1%) | | | |
| (ERCC2) | GG | 9 (14,3%) | 14 (10,9%) | 0,725 | | |
| | GT | 28 (42,9%) | 62 (48,1%) | | | |
| | TT | 28 (42,9%) | 53 (41,1%) | | | |
| RS13181 | GG | 9 (14,3%) | 14 (10,9%) | 0,725 | | |
| | GT | 28 (42,9%) | 62 (48,1%) | | | |
| | TT | 28 (42,9%) | 53 (41,1%) | | | |

| SNP | GENOTIPO | FAM. | CONTROLES | P-VALOR | OR (95% IC) |
|----------------------------------|----------------|------------|-------------|-------------|----------------------------|
| ERCC1 <i>RS11615</i> | GG | 10 (15,6%) | 15 (11,6%) | 0,647 | |
| | GA | 35 (53,1%) | 67 (51,9%) | | |
| | AA | 20 (31,3%) | 47 (36,4%) | | |
| XRCC3 <i>RS1799794</i> | TT | 44 (68,3%) | 69 (53,5%) | 0,05 | 0,651 (0,417-1,017) |
| | TC | 21 (31,7%) | 53 (41,1%) | | |
| | CC | 0 (0%) | 7 (5,4%) | | |
| | TT + TC | 65 (100%) | 122 (94,6%) | | |
| | CC | 0 (0%) | 7 (5,4%) | 0,060 | |
| | TT | 44 (68,3%) | 69 (53,5%) | 0,05 | 0,535 (0,284-1,008) |
| | CC + TC | 21 (31,7%) | 60 (46,5%) | | |
| XRCC3 <i>RS861539</i> | GG | 19 (28,6%) | 50 (38,8%) | | |
| | GA | 36 (55,6%) | 60 (46,5%) | | |
| | AA | 10 (15,9%) | 19 (14,7%) | 0,372 | |
| TP53 <i>RS1042522</i> | CC | 39 (59,4%) | 58 (45%) | 0,162 | |
| | CG | 19 (29,7%) | 54 (41,9%) | | |
| | GG | 7 (10,9%) | 17 (13,2%) | | |
| MLH1 <i>RS1799977</i> | AA | 25 (39,1%) | 54 (41,7%) | 0,896 | |
| | AG | 31 (46,9%) | 56 (43,3%) | | |
| | GG | 9 (14,1%) | 19 (15%) | | |
| MLH1 <i>RS1800734</i> | GG | 35 (54%) | 49 (38,2%) | 0,896 | |
| | GA | 28 (42,9%) | 72 (55,7%) | | |
| | AA | 2 (3,2%) | 8 (6,1%) | | |

Los P-valores estadísticamente significativos están en negrita.

El estudio del SNP rs1799782 del gen *XRCC1* mostró asociación altamente significativa ($p < 0,001$), en el estudio del modelo dominante, entre el genotipo GA de las pacientes con CO familiar en relación con nuestra población control. La OR es 3,854 (IC 95%:1,903-7,804) (Tabla 27).

En modelo dominante, el estudio del SNP rs1799794 del gen *XRCC3* mostró predominancia estadísticamente significativa ($p=0,05$) del genotipo TT en pacientes con CO familiar. La OR es 0,535 (IC 95%:0,284-1,008) (Tabla 27).

No encontramos asociación significativa en la distribución de los demás polimorfismos estudiados en nuestra población en relación con nuestra población control.

En la tabla 28 se analiza la distribución de los polimorfismos estudiados en nuestra población de pacientes con CO esporádico y la población control.

Tabla 28: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos, en pacientes con CO esporádico vs controles.

| SNP | GENOTIPO | ESP. | CONTROLES | P-VALOR | OR (95% IC) |
|------------------|----------------|------------|-------------|------------------|----------------------------|
| XRCC1 | GG | 67 (66%) | 111 (86%) | | |
| | GA | 31 (31%) | 17 (13,2%) | 0,001 | 2,632 (1,49-5,852) |
| RS1799782 | AA | 3 (3%) | 1 (0,8%) | | |
| | GG + GA | 98 (97%) | 128 (99,2%) | | |
| | AA | 3 (3%) | 1 (0,8%) | 0,202 | |
| | GG | 67 (66%) | 111 (86%) | | |
| | AA + GA | 34 (34%) | 18 (14%) | <0,001 | 3,177(1,663-6,070) |
| XRCC1 | CC | 39 (38,8%) | 55 (42,6%) | | |
| | CT | 50 (49%) | 54 (41,9%) | | |
| | TT | 12 (12,2%) | 20 (15,5%) | 0,535 | |
| RS25487 | GG | 24 (24,2%) | 24 (18,6%) | 0,416 | |
| | GT | 54 (53,5%) | 68 (52,7%) | | |
| | TT | 23 (22,2%) | 37 (28,7%) | | |
| APEX1 | GG | 24 (24,2%) | 24 (18,6%) | 0,416 | |
| | GT | 54 (53,5%) | 68 (52,7%) | | |
| | TT | 23 (22,2%) | 37 (28,7%) | | |
| XPB | GG | 19 (19%) | 14 (10,9%) | 0,031 | 0,697 (0,475-1,023) |
| | GT | 31 (31%) | 62 (48,1%) | | |
| | TT | 51 (50%) | 53 (41,1%) | | |
| (ERCC2) | GG | 19 (19%) | 14 (10,9%) | 0,031 | 0,697 (0,475-1,023) |
| | GT | 31 (31%) | 62 (48,1%) | | |
| | TT | 51 (50%) | 53 (41,1%) | | |
| RS13181 | TT | 51 (50%) | 53 (41,1%) | | |

| SNP | | GENOTIPO | ESP. | CONTROLES | P-VALOR | OR (95% IC) |
|----------------------------------|----------|----------------|------------|------------|---------|-------------|
| | DOM. | GG + GT | 50 (50%) | 76 (58,9%) | | |
| | | TT | 51 (50%) | 53 (41,1%) | 0,201 | |
| | RECESIVO | GG | 19 (19%) | 14 (10,9%) | 0,093 | |
| | | TT + GT | 82 (81%) | 115(89,1%) | | |
| ERCC1 <i>RS11615</i> | | GG | 11 (11,2%) | 15 (11,6%) | 0,979 | |
| | | GA | 52 (51%) | 67 (51,9%) | | |
| | | AA | 38 (37,8%) | 47 (36,4%) | | |
| XRCC3 <i>RS1799794</i> | | TT | 61 (60,2%) | 69 (53,5%) | 0,586 | |
| | | TC | 36 (35,7%) | 53 (41,1%) | | |
| | | CC | 4 (4,1%) | 7 (5,4%) | | |
| XRCC3 <i>RS861539</i> | | GG | 39 (38,8%) | 50 (38,8%) | | |
| | | GA | 45 (44,9%) | 60 (46,5%) | | |
| | | AA | 17 (16,3%) | 19 (14,7%) | 0,940 | |
| TP53 <i>RS1042522</i> | | CC | 61 (60,2%) | 58 (45%) | 0,059 | |
| | | CG | 33 (32,7%) | 54 (41,9%) | | |
| | | GG | 7 (7,1%) | 17 (13,2%) | | |
| MLH1 <i>RS1799977</i> | | AA | 41 (40,4%) | 54 (41,7%) | 0,754 | |
| | | AG | 48 (47,5%) | 56 (43,3%) | | |
| | | GG | 12 (12,1%) | 19 (15%) | | |
| MLH1 <i>RS1800734</i> | | GG | 54 (53,1%) | 49 (38,2%) | 0,066 | |
| | | GA | 44 (43,9%) | 72 (55,7%) | | |
| | | AA | 3 (3,1%) | 8 (6,1%) | | |

Los P-valores estadísticamente significativos están en negrita.

El estudio del SNP rs1799782 del gen *XRCC1* mostró asociación altamente significativa ($p < 0,001$), en el estudio del modelo dominante, entre el genotipo GA y las pacientes con CO esporádico en relación con nuestra población control. La OR es 3,177 (IC 95%:1,663-6,070) (Tabla 28).

El estudio del SNP rs13181 del gen *XPD/ERCC2* mostró asociación significativa ($p = 0,031$), entre el genotipo GG de las pacientes con CO esporádico en relación con nuestra población control. La OR es 0,697 (IC 95%:0,475-1,023) (Tabla 28).

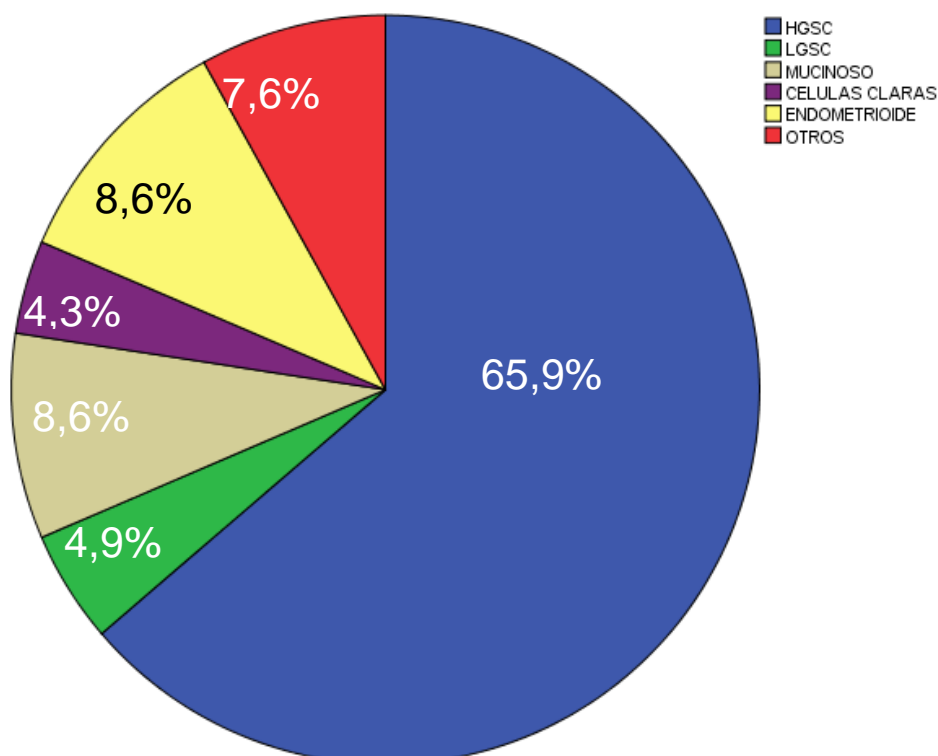
No existe asociación estadísticamente significativa en el modelo dominante debido al carácter protector del genotipo GT.

2.3.3. Histología

El CO se puede clasificar en diferentes subtipos histológicos en función del origen celular (ver apartado 10.1 y 10.4).

En la figura 30 se puede observar la frecuencia de cada uno de los tumores de ovario presentes en nuestra muestra poblacional. Dentro de los CO Epiteliales, el tipo histológico más frecuente es el HGSC (65,9%), seguido por el CO Endometriode, CO Mucinoso, LGSC y Carcinoma de Células Claras. El 7,6% de los “Otros tumores” están formados por tumores seromucinosos, tumores de Brenner y tumores de las células de Leydig.

Figura 30: Frecuencia de diferentes tipos histológicos de CO en nuestra muestra poblacional



En tabla 29 se presenta la frecuencia genotípica de las pacientes con los tipos histológicos de CO anteriormente referidos.

Tabla 29: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos de acuerdo con tipo histológico de CO.

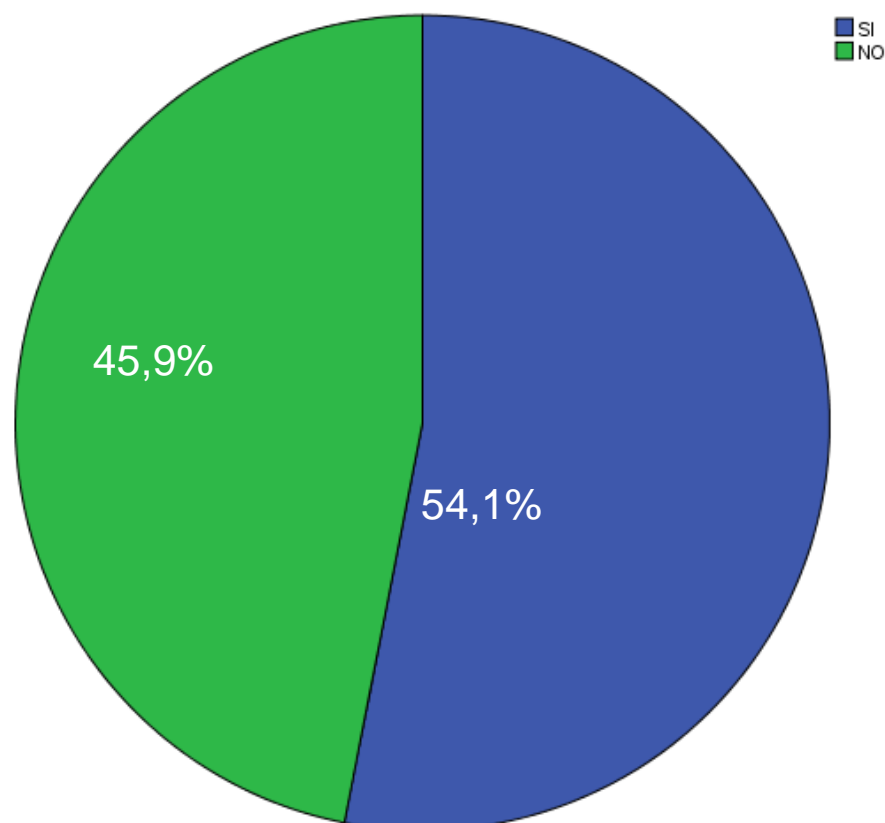
| SNP | GENOTIPO | HGSC | LGSC | MUC. | CCC | END. | OTROS | P- VALOR | OR (95% IC) |
|--|----------------|------------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|--------------|--------------------------------------|
| XRCC1 <i>Rs1799782</i> | GG | 78(63,9%) | 6(66,7%) | 14(87,5%) | 6(75%) | 11(68,8%) | 11(78,6%) | 0,927 | |
| | GA | 39(32%) | 3(33,3%) | 2(12,5%) | 2(25%) | 5(31,2%) | 3(21,4%) | | |
| | AA | 5(4,1%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | | |
| XRCC1 <i>Rs25487</i> | CC | 42(34,4%) | 4(44,4%) | 5(31,3%) | 3(37,5%) | 5(31,2%) | 5(35,7%) | 0,896 | |
| | CT | 57(46,7%) | 3(33,3%) | 11(68,7%) | 5(62,5%) | 10(62,5%) | 6(42,9%) | | |
| | TT | 23(18,9%) | 2(22,2%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(6,3%) | 3(21,4%) | | |
| APEX1 <i>Rs1130409</i> | GG | 25(20,5%) | 0(0%) | 5(31,3%) | 2(25%) | 8(50%) | 6(42,9%) | 0,111 | |
| | GT | 60(49,2%) | 2(22,2%) | 5(31,3%) | 4(50%) | 8(50%) | 5(35,7%) | | |
| | TT | 37 (30,3%) | 7(77,8%) | 6(37,5%) | 2(25%) | 0(0%) | 3(21,4%) | | |
| XPD <i>(ERCC2)</i> <i>Rs13181</i> | GG | 23(18,9%) | 0(0%) | 6(37,5%) | 0(0%) | 8(50%) | 1(7,1%) | 0,183 | |
| | GT | 47(38,5%) | 4(44,4%) | 0(0%) | 2(25%) | 6(37,5%) | 1(7,1%) | | |
| | TT | 52(42,6%) | 5(55,6%) | 10(62,5%) | 6(75%) | 2(12,5%) | 12(85,7%) | | |
| ERCC1 <i>Rs11615</i> | GG | 10(8,2%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 5(31,2%) | 5(35,7%) | 0,047 | 0.375 (0.143-0.982) |
| | GA | 75(61,5%) | 6(66,7%) | 11(68,7%) | 3(37,5%) | 5(31,2%) | 1(7,1%) | | |
| | AA | 37(30,3%) | 3(33,3%) | 5(31,3%) | 5(62,5%) | 6(37,5%) | 8(57,1%) | | |
| | GG + GA | 85(69,7%) | 6(66,7%) | 11(68,7%) | 3(37,5%) | 10(62,5%) | 6(42,9%) | | |
| | AA | 37(30,3%) | 3(33,3%) | 5(31,3%) | 5(62,5%) | 6(37,5%) | 8(57,1%) | | |
| | GG | 10(8,2%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 5(31,2%) | 5(35,7%) | 0,037 | 0.300 (0.096-0.940) |
| | AA + GA | 112(91,8%) | 9(100%) | 16(100%) | 8(100%) | 11(68,8%) | 9(64,3%) | | |
| XRCC3 <i>Rs1799794</i> | TT | 81(66,4%) | 3(33,3%) | 6(37,5%) | 5(62,5%) | 13(81,2%) | 10(71,4%) | 0,450 | |
| | TC | 39(32%) | 6(66,7%) | 6(37,5%) | 3(37,5%) | 3(18,8%) | 4(28,6%) | | |
| | CC | 2 (1,6%) | 0(0%) | 4(25%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | | |
| XRCC3 <i>Rs861539</i> | GG | 36(29,5%) | 6(66,7%) | 11(68,7%) | 0(0%) | 3(18,8%) | 6(42,9%) | 0,082 | |
| | GA | 60(49,1%) | 3(33,3%) | 3(18,8%) | 6(75%) | 13(81,2%) | 5(35,7%) | | |
| | AA | 26(21,3%) | 0(0%) | 2(12,5%) | 2(25%) | 0(0%) | 3(21,4%) | | |
| TP53 <i>Rs1042522</i> | CC | 76(62,3%) | 8(88,9%) | 10(62,5%) | 6(75%) | 14(87,5%) | 8(57,1%) | 0,642 | |
| | CG | 36(29,5%) | 1(11,1%) | 6(37,5%) | 2(25%) | 0(0%) | 5(35,7%) | | |
| MLH1 <i>Rs1799977</i> | GG | 10(8,2%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 2(12,5%) | 1(7,1%) | 0,314 | |
| | AA | 43(35,2%) | 3(33,3%) | 10(62,5%) | 5(62,5%) | 8(50%) | 11(78,6%) | | |
| MLH1 <i>Rs1799977</i> | AG | 64(52,5%) | 6(66,7%) | 6(37,5%) | 3(37,5%) | 5(31,2%) | 3(21,4%) | | |
| | GG | 15(12,3%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 3(18,8%) | 0(0%) | | |
| MLH1 <i>Rs1800734</i> | GG | 76(62,3%) | 6(66,7%) | 10(62,5%) | 3(37,5%) | 6(37,5%) | 4(28,6%) | 0,304 | |
| | GA | 43 (35,2%) | 3(33,3%) | 6(37,5%) | 3(37,5%) | 10(62,5%) | 10(71,4%) | | |
| | AA | 3(2,5%) | 0(0%) | 0(0%) | 2(25%) | 0(0%) | 0(0%) | | |

EL genotipo GA del gen *ERCC1* (rs11615), en modelo recesivo ($p= 0,037$, $OR = 0,300$ (0,096-0,940)) se distribuye de manera diferente entre los grupos siendo estadísticamente más significativo en serosos de alto grado.

2.3.4. Recidiva

El 53,1% de nuestra muestra poblacional presentó recidiva de CO, como se encuentra representado en la figura 31.

Figura 31: % de recidiva de pacientes con CO en nuestra muestra poblacional



En la tabla 30 se presenta frecuencia genotípica de las pacientes que presentan mayor o menor tendencia a recidivar.

Tabla 30: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos de acuerdo con recidiva de cáncer de Ovario.

| SNP | GENOTIPO | RECIDIVA | NO RECIDIVA | P-VALOR | OR (95% IC) | |
|--|-----------|----------------|-------------|--------------|----------------------------|--|
| XRCC1 RS1799782 | GG | 57 (57%) | 69 (81,2%) | | | |
| | GA | 40 (40%) | 16 (18,8%) | 0,013 | 0.424 (0.207-0.869) | |
| | AA | 3 (3%) | 0 (0%) | | | |
| | RECESIVO | GG + GA | 97 (97%) | 85 (100%) | | |
| | | AA | 3 (3%) | 0 (0%) | 0,188 | |
| | DOMINANTE | GG | 57 (57%) | 69 (81,2%) | | |
| AA + GA | | 43 (43%) | 16 (18,8%) | 0,004 | 3,191(1,411-7,219) | |
| XRCC1 RS25487 | CC | 36 (36%) | 28 (32,9%) | | | |
| | CT | 51 (51%) | 40 (47,1%) | | | |
| | TT | 13 (13%) | 17 (20%) | 0,621 | | |
| | RECESIVO | CC + CT | 87 (87%) | 68 (80%) | | |
| | | TT | 13 (13%) | 17 (20%) | 0,330 | |
| | DOM. | CC | 36 (36%) | 28 (32,9%) | 0,720 | |
| TT + TC | | 64 (64%) | 57 (67,1%) | | | |
| APEX1 RS1130409 | GG | 20 (20%) | 25 (29,4%) | 0,992 | | |
| | GT | 56 (56%) | 33 (38,8%) | | | |
| | TT | 24 (24%) | 27 (31,7%) | | | |
| | DOM. | GG + GT | 76 (76%) | 58 (68,2%) | | |
| | | TT | 24 (24%) | 27 (31,8%) | 0,332 | |
| | RECESIVO | GG | 20 (20%) | 25 (29,4%) | 0,251 | |
| TT + GT | | 80 (80%) | 60 (70,6%) | | | |
| XPD (ERCC2) RS13181 | GG | 15 (15%) | 19 (22,4%) | 0,646 | | |
| | GT | 40 (40%) | 26 (30,6%) | | | |
| | TT | 45 (45%) | 40 (47,1%) | | | |
| | DOMINANTE | GG + GT | 55 (55%) | 45 (52,9%) | | |
| | | TT | 45 (45%) | 40 (47,1%) | 0,670 | |

| SNP | | GENOTIPO | RECIDIVA | NO RECIDIVA | P-VALOR | OR (95% IC) |
|----------------------------------|----------|----------|----------|-------------|--------------|-------------------------|
| | RECESIVO | GG | 15 (15%) | 19 (22,4%) | 0,567 | |
| | | TT + GT | 85 (85%) | 66 (77,6%) | | |
| ERCC1 RS11615 | | GG | 9 (9%) | 13 (15,3%) | 0,187 | |
| | | GA | 58 (58%) | 35 (41,2%) | | |
| | | AA | 33 (33%) | 37 (43,5%) | | |
| | DOM. | GG + GA | 67 (67%) | 48(56,5%) | | |
| | | AA | 33 (33%) | 37 (43,5%) | 0,221 | |
| | | GG | 9 (9%) | 13 (15,3%) | 0,335 | |
| XRCC3 RS1799794 | RECESIVO | AA + GA | 91 (91%) | 72 (43,9%) | | |
| | | TT | 68 (68%) | 52 (61,2%) | | |
| | | TC | 31 (31%) | 30 (35,3%) | | |
| | DOM. | CC | 1 (1%) | 3 (3,5%) | 0,640 | |
| | | TT + TC | 99 (99%) | 82 (96,5%) | | |
| | | CC | 1 (1%) | 3 (3,5%) | 0,437 | |
| XRCC3 RS861539 | RECESIVO | TT | 68 (68%) | 52 (61,2%) | | |
| | | CC + TC | 32 (32%) | 33 (38,8%) | 0,489 | |
| | | GG | 31 (31%) | 31 (36,5%) | | |
| | DOM. | GA | 50 (50%) | 42 (49,4%) | | |
| | | AA | 19 (19%) | 12 (14,1%) | 0,733 | |
| | | GG + GA | 81 (81%) | 73 (85,9%) | | |
| TP53 RS1042522 | RECESIVO | AA | 19 (19%) | 12 (14,1%) | 0,457 | |
| | | GG | 31 (31%) | 31 (36,5%) | 0,629 | |
| | | AA + GA | 69 (69%) | 55 (64,7%) | | |
| | DOM. | CC | 63 (63%) | 54 (63,5%) | 0,820 | |
| | | CG | 27 (27%) | 24 (28,2%) | | |
| | | GG | 10 (10%) | 7 (8,2%) | | |
| MLH1 RS1799977 | RECESIVO | CC + CG | 90 (90%) | 78 (91,8%) | | |
| | | GG | 10 (10%) | 7 (8,2%) | 0,542 | |
| | | CC | 63 (63%) | 54 (63,5%) | 0,914 | |
| | DOM. | GG + CG | 37 (37%) | 31 (36,5%) | | |
| | | AA | 30 (30%) | 44 (51,8%) | | |
| | | AG | 58 (58%) | 33 (38,8%) | 0,036 | 2,05 (1,04-4,03) |
| | | GG | 12 (12%) | 8 (9,4%) | | |

| SNP | | GENOTIPO | RECIDIVA | NO RECIDIVA | P-VALOR | OR (95% IC) |
|---------------------------------|-----------|----------|----------|-------------|--------------|---------------------------|
| | RECESIVO | AA + AG | 88 (88%) | 77 (90,6%) | | |
| | | GG | 12 (12%) | 8 (9,4%) | 0,612 | |
| | DOMINANTE | AA | 30 (30%) | 44 (51,8%) | | |
| | | GG + AG | 70 (70%) | 41 (48,3%) | 0,010 | 2,621(1,245-5,518) |
| MLH1 RS1800734 | | GG | 63 (63%) | 41 (48,2%) | 0,275 | |
| | | GA | 34 (34%) | 41 (48,2%) | | |
| | | AA | 3 (3%) | 3 (3,5%) | | |
| | DOM. | AA + GA | 37 (37%) | 44 (51,8%) | | |
| | | GG | 63 (63%) | 41 (48,2%) | 0,826 | |
| | RECESIVO | AA | 3 (3%) | 3 (3,5%) | 0,109 | |
| | | GG + GA | 97(%) | 82 (96,5%) | | |

Los P-valores estadísticamente significativos están en negrita.

El genotipo GA del gen *XRCC1* (rs1799782), en modelo dominante, se asocia de forma altamente significativa ($p = 0,013$), a mayor riesgo de sufrir recidiva de CO. La OR es 3.191 (IC 95%:1.441-7.219).

El genotipo GA del gen *MLH1* (rs1799977), en modelo dominante, se asocia de forma significativa ($p = 0,036$), a mayor riesgo de sufrir recidiva de CO. La OR es 2,621 (IC 95%:1,245-5,518). El genotipo GG resulta ser un factor protector contra el riesgo de recidiva en CO, en nuestra muestra poblacional.

VII. DISCUSIÓN:

1. Análisis clínico: Principales cambios en el manejo y pronóstico en pacientes con cáncer de ovario

En este trabajo evaluamos los cambios principales entre las clasificaciones de FIGO y OMS y sus efectos sobre el manejo terapéutico y pronóstico del cáncer de ovario, TF y peritoneo en nuestra muestra.

La antigua clasificación de la OMS se centraba en la superficie mesotelial del OV como el punto de origen de los tumores epiteliales ováricos ¹⁸², la nueva clasificación erradica este enfoque. Así, con respecto a los tumores serosos, la línea límite entre los adenomas y los tumores borderline (SBOT) se ha refinado en la clasificación actual. Los tumores serosos quísticos con más del 10% de la arquitectura BOT ahora se clasifican como SBOT. Por otro lado, si la lesión muestra un BOT menor al 10% (como en nuestra muestra, 0,93%), se aplica el término "cistoadenoma seroso con proliferación epitelial focal" ¹⁸². Aparte de las diferentes nomenclaturas, el cambio principal en el grupo seroso fue el aumento en el porcentaje de HGSC.

La diferenciación de los carcinomas en bajo y alto grado es particularmente importante para los carcinomas serosos. Esta diferenciación puede tener un impacto importante en la terapia futura, ya que los carcinomas de bajo grado tienen un pronóstico más favorable, y también hay indicios de que, a diferencia de los carcinomas de alto grado, los tumores de bajo grado tienen mala respuesta a la quimioterapia ^{402 403}. En nuestro estudio, con el cambio en la clasificación histológica, el carcinoma seroso de alto grado ha alcanzado el 55.56% de los casos debido a la incorporación en este grupo del adenocarcinoma maligno seroso (clasificación de la OMS de 1988).

Con respecto a los tumores mucinosos, se ha descartado la subcategorización de los tumores mucinosos borderline (MBOT). Lo que antes eran MBOT endocervicales ahora se incluyen en el nuevo grupo de tumores seromucinosos (SM) ⁹. En nuestra muestra, el 0.93% de los MBOT (antigua clasificación de la OMS) se convirtieron en el subgrupo de tumores creados en la nueva clasificación; seromucinosos borderline

(SMBOT). El otro 0,93% permanece en la nueva clasificación de la OMS como MBOT porque pertenece a la variedad intestinal. La nueva clasificación de la OMS subraya la posibilidad de metástasis de una neoplasia extragenital incluso en MBOT ¹⁸² y esta posibilidad debe tenerse en cuenta con respecto a las diferentes opciones de tratamiento.

El grupo seromucinoso comprende el anterior mucinoso BOT de tipo endocervical, aunque la nueva clasificación de la OMS requiere al menos 2 tipos de diferenciación de Mülleriana para el diagnóstico ¹⁸². En nuestra serie de casos, encontramos 1,85% de tumores seromucinosos borderline (0,93% de MBOT endocervical y el otro 0,93% de tumores borderline epiteliales mixtos). En esta nueva categoría (SMBOT), hay áreas con cáncer intraepitelial, en contraste con SBOT ¹⁸². Con este subgrupo, sospechamos que la presencia de carcinoma intraepitelial (en contraste con SBOT) sugiere un peor pronóstico y el ginecólogo oncólogo debería tener un manejo más activo. Sin embargo, hasta la fecha, nadie tiene una amplia experiencia con este grupo de tumores y queda por ver cuál será su significado clínico.

La nueva clasificación de la OMS coloca a los quistes endometrioides en el mismo contexto neoplásico que los cistoadenomas endometrioides. Algunos estudios han identificado en el nuevo grupo seromucinoso la superposición con el carcinoma endometrioide y el carcinoma seroso de bajo grado de OV ⁴⁰⁴. Encontramos que el 3.7% de los tumores mixtos malignos Müllerianos (tumores endometrioides malignos) se han convertido al nuevo grupo de carcinoma seromucinoso.

La nueva clasificación de la OMS no produce cambios significativos en los tumores de células claras ¹⁸² y, en nuestra serie de casos, el porcentaje de pacientes en cada clasificación es el mismo (0,93%).

Por otro lado, la nueva clasificación cambió el nombre de "tumor de células de transición" para "tumores de Brenner". Por lo tanto, en nuestro estudio hemos observado que estos tumores, que en la clasificación anterior pertenecían al grupo de tumores de células de transición malignos, han sido incluidos dentro del grupo de tumores de Brenner. En el grupo de tumores de Brenner, los principales cambios en la nueva clasificación de la OMS están relacionados con Brenner BOT.

En nuestra opinión, la nueva clasificación de la OMS se ha vuelto más consistente debido a la reducción en el número de subgrupos. Por lo tanto, debido a las similitudes anatomopatológicas entre muchos de estos pacientes, el número de diagnósticos diferentes disminuye y los tratamientos aplicados por los especialistas están más enfocados. La clasificación actual de la OMS contribuirá a un pronóstico aún mejor de los SBOT; los casos con implantes invasivos ahora se consideran cánceres serosos de bajo grado.

Con referencia a los cambios en la clasificación de la FIGO, creemos que el objetivo principal de este nuevo sistema de estadificación es asignar a los pacientes y sus tumores a un grupo de pronóstico que especificará el tratamiento correcto y facilitará el intercambio de información.

En el estadio I, los cambios principales son la introducción de las TF en los estadios IA y IB y la subdivisión del estadio IC en 3 categorías, relacionadas con el momento y la causa de la ruptura. Creemos que el principal objetivo de la distinción en el estadio IC es predecir la peor supervivencia sin enfermedad (DFS - Disease-free survival), aunque, según algunos estudios, la ruptura de la cápsula y los lavados de citología positivos son factores de pronóstico independientes^{182 405}. No se encontraron cambios en el porcentaje de tumores en estadio I entre ambas clasificaciones FIGO. Según nuestro estudio, no hay diferencia en el manejo terapéutico con las nuevas etapas de subdivisión.

Los tumores en estadio II son un pequeño grupo de tumores ováricos o de TF con extensión pélvica. Sin embargo, también incluye un grupo de pacientes que tienen metástasis en el peritoneo de la pelvis. En nuestra muestra, hemos obtenido el mismo porcentaje para ambas clasificaciones de FIGO, aunque el estadio IIC de la anterior clasificación se consideró redundante y se eliminó en la nueva. Por lo tanto, el 2,52% inicial de la etapa IIC se ha convertido en la etapa IIB en la nueva clasificación. Desde nuestro punto de vista, en el estadio II, hay tumores potencialmente curables, cuando tenemos una extensión directa a los órganos adyacentes, pero aún sin metástasis (estadio IIA, 0,84%); por otro lado, tenemos tumores sembrados en la pélvica por metástasis (estadio IIB, 7,56%), con un pronóstico desfavorable. En este segundo grupo de pacientes, la enfermedad es similar a la de los pacientes en estadio III. Como

sabemos, actualmente toda la enfermedad en estadio II se trata con quimioterapia adyuvante y estimamos que aproximadamente el 7,5% (según nuestra muestra) debe tratarse como pacientes en estadio III (como una enfermedad avanzada). Además, creemos que la subclasificación actual no es crucial.

En nuestra serie de casos, el estadio III presenta la mayoría de los tumores en ambas clasificaciones de FIGO. En la clasificación anterior de FIGO, aparecen dos tipos de pacientes: el primer grupo con enfermedad omental y peritoneal difusa y el segundo con único compromiso de ganglios linfáticos, sin ninguna otra evidencia de enfermedad intraabdominal. Hay evidencia en la literatura que indica un mejor pronóstico en estos casos que el de los tumores con afectación peritoneal abdominal^{406 407 408 351}. Por lo tanto, el comité de la FIGO decidió cambiar algunos puntos en la clasificación del estadio III. En consecuencia, algunos de los casos anteriores del estadio IIIC se convierten en IIIA o IIIB. En nuestra muestra, encontramos que el 4,2% de los pacientes en estadio IIIC anteriores han cambiado a estadio IIIA2 (1,58%) y estadio IIIB (2,62%). Si bien esta es una tasa pequeña de pacientes, es importante que todos los ginecólogos oncólogos tengan en cuenta que este grupo de pacientes tiene un mejor pronóstico y una tasa de supervivencia superior. En estos pacientes, el tratamiento ginecológico debe ser más activo que los pacientes con enfermedad extrapélvica intraperitoneal.

Finalmente, la enfermedad en estadio IV incluye todos los tumores con metástasis a distancia, excepto las metástasis peritoneales (estadios II y III). El cambio principal entre las clasificaciones de FIGO anteriores y nuevas es la subdivisión en IVA e IVB (Tabla 17 y Figuras 26 y 27).

Centrándonos en ambos conjuntos de información, podemos apreciar una modificación importante en el manejo de los pacientes.

En nuestra muestra, según las recomendaciones anteriores, el 14,28% de los pacientes (CO inicial) fueron tratados con cirugía más 3 a 6 ciclos de monoterapia con platino (según mayoría de protocolos de los estudios disponibles). Con los nuevos protocolos de tratamiento, en términos de supervivencia general, según algunos estudios, podemos ver un aumento en la tasa de supervivencia a 5 años de 74% a

82% ($P < 0.008$). Con respecto a la DFS, podemos ver un aumento del 65% al 76% ($P < 0,001$)⁴⁰⁹. En este grupo de pacientes, observamos una prevalencia de SBOT y MMCT y, por lo tanto, tumores menos quimiosensibles⁴¹⁰. De acuerdo con las recomendaciones actuales, encontramos un 21,84% de pacientes en estadios iniciales de CO (7,56% más si comparamos con la clasificación anterior). Los pacientes que tienen enfermedad en estadio I con tumores de bajo grado (IA, IB, IC1), 10,92% de nuestra muestra, no requieren tratamiento adyuvante. Para los pacientes con CO en estadio IC2 a estadio IIB, 10,92%, el tratamiento estándar es la cirugía seguida de 3 a 6 ciclos de quimioterapia con platino y taxano. En nuestro estudio, en el grupo actual de pacientes con CO inicial, hemos encontrado una prevalencia de HGSC debido a la incorporación de pacientes en estadio II B en este grupo. Por lo tanto, este grupo de pacientes es más quimiosensible a la quimioterapia actual.

En el grupo de CO avanzado, observamos un 85,71% de nuestra muestra incluyendo en el grupo avanzado tratado, de acuerdo con las recomendaciones anteriores, con cirugía y un total de 6 ciclos, cada 3 semanas, de carboplatino AUC 5 y paclitaxel 175 mg / m² IV durante 3 horas⁴⁰⁹. De acuerdo con las recomendaciones actuales, un 78,15% de pacientes se incluyen en el grupo de CO avanzado (7,56% menos si comparamos con la clasificación anterior). En estos casos, el tratamiento aceptado es la cirugía, con una reducción máxima del tumor, seguida de 6 ciclos de quimioterapia sistémica adyuvante, típicamente con paclitaxel y carboplatino y / o quimioterapia intraperitoneal.

Con los datos actuales del análisis de 3 estudios de tratamiento por AGO, que involucraron a más de 3000 pacientes, la reducción completa del tumor es el factor más importante en el pronóstico. En este grupo de pacientes, en nuestra serie de casos, tuvimos una prevalencia de HGSC y, por lo tanto, más tumores quimiosensibles^{410 411}. En la presentación primaria del CO, por cada 10% de aumento en la citorreducción, hay un aumento del 5,5% en la mediana de supervivencia⁴¹². Por lo tanto, el objetivo de cada operación debe ser la resección completa del tumor⁴¹³.

Consideramos que el principal objetivo de este nuevo sistema de estadificación es establecer grupos homogéneos (estadios FIGO y grupos histológicos) para aplicar un

tratamiento y, por lo tanto, asignar pacientes y sus tumores a un grupo pronóstico en términos de DFS. La DFS y la supervivencia general son, en la actualidad, los factores más valorados en el pronóstico de los pacientes con CO.

Hay estudios que demuestran que el actual sistema de estadificación FIGO 2014 para el CO correlaciona con éxito la supervivencia, la ubicación anatómica de las metástasis peritoneales y las metástasis en los ganglios linfáticos extraabdominales⁴¹⁴. De este modo, en 2014, con la implementación de los nuevos sistemas de clasificación, cambiamos nuestros protocolos oncológicos ginecológicos. Desde 2014 (n = 139), encontramos 14,41% de nuestros pacientes en etapa temprana de la enfermedad y el 85,59% en etapa avanzada, aplicando los tratamientos de recomendación actuales. Aunque solo han transcurrido 3 años desde las nuevas clasificaciones (2014-2016), creemos que, en el futuro previsible, sería interesante volver a analizar a estos mismos pacientes y confirmar que el cambio en el protocolo ha mejorado el pronóstico de nuestros pacientes.

2. Análisis genético: Estudio genético de genes reparadores de DNA

XRCC1 Gln399Arg y Arg194Trp, *APEX1* Asp148Glu, *XPD* Lys751Gln, *ERCC1* Asn118Asn, *XRCC3* Thr241Met, *TP53* Pro72Arg y *MLH1* Ile219Val son algunos de los polimorfismos presentes en genes reparadores del DNA más ampliamente estudiados, debido a su frecuencia en la población general y a que inducen un cambio en la funcionalidad de la proteína.

Se han analizado en relación al riesgo a desarrollar numerosos tumores sólidos, hematológicos e incluso enfermedades no tumorales.

En este trabajo, hemos pretendido analizar el papel de *XRCC1* Gln399Arg y Arg194Trp, *APEX1* Asp148Glu, *XPD* Lys751Gln, *ERCC1* Asn118Asn, *XRCC3* Thr241Met, *TP53* Pro72Arg y *MLH1* Ile219Val en el CO, no solo en cuanto a su aportación al riesgo de desarrollar este tipo de tumores, sino también en cuanto a la posibilidad de que estos polimorfismos afecten a la edad de presentación de tumor,

al tipo de herencia, tipo anatomopatológico o a la respuesta al tratamiento. Para ello lo hemos dividido en dos partes: la primera de ellas es un estudio de asociación en casos y controles, mientras que la segunda es un análisis de la distribución de las características clínicas y epidemiológicas presentadas por nuestra serie de casos y nuestra muestra de controles.

Existen dos principales formas de estudiar genes asociados a enfermedades:

1. Los estudios de asociación de genoma (GWAS) que exploran todo el genoma y permiten la caracterización de variantes genéticas asociadas con diferentes fenotipos. Con respecto al CO, se han realizado 15 GWAS desde 2009, con el descubrimiento de 49 SNP asociados con la susceptibilidad a la enfermedad y 46 con impacto en el resultado clínico de los pacientes ($p < 0,05$). Entre ellas, 14 variantes alcanzaron la significación en todo el genoma ($p < 0,05$). A pesar de que los resultados obtenidos, deben ser validados en conjuntos independientes, hasta ahora, se han realizado cinco estudios de validación que podrían confirmar la asociación de 12 SNPs de susceptibilidad CO ⁴¹⁵.
2. Los estudios de SNPs candidatos. Éste incluye los estudios de casos y controles como el nuestro, en el que se estudian genes relacionados con alguna vía celular asociada a la enfermedad.

Los estudios de asociación en casos y controles comparan la frecuencia de los alelos o genotipos de un polimorfismo en ambos grupos. Tienen las siguientes ventajas: son baratos y tienen poder estadístico suficiente para detectar a variantes de baja penetrancia, por lo que han sido y aún son la estrategia más empleada para caracterizar la aportación de uno o varios genes a una enfermedad. Estos estudios son adecuados cuando se tienen una hipótesis biológica o cuando se ha identificado un gen candidato mediante estudios de ligamiento. Se consideran un método de estudio eficaz para establecer las variantes genéticas que subyacen a las patologías complejas o poligénicas. Por otro lado, los avances tecnológicos han permitido que estos estudios cedan terreno en favor de los GWAs, en los que se rastrea todo el genoma buscando SNPs que puedan estar asociados a una patología dada, pero sin necesidad de una hipótesis biológica previa ⁴¹⁶. En consecuencia, los estudios posteriores a GWAS son cruciales para desentrañar la plausibilidad biológica de los hallazgos de GWAS y el espectro alélico de CO.

Es importante referir que nuestra muestra es homogénea en cuanto al grupo étnico, ya que todos los individuos del estudio son mujeres caucásicas. La muestra para este análisis consta de 185 mujeres diagnosticadas de CO y como grupo control, 129 mujeres que no habían presentado ninguna forma de cáncer en el momento en que fueron incluidas en el estudio.

Nosotros hipotetizamos que variantes en genes reparadores de DNA que modifiquen cuantitativa o cualitativamente su efecto podrán influir en el riesgo de desarrollar CO.

2.1. XRCC1 (RS1799782 y RS25487)

Los dos SNPs incluidos en nuestro estudio producen un cambio de aminoácido que conlleva una alteración en la función de la proteína. Así, los individuos portadores de las variantes menos frecuentes, presentan una disminución de la capacidad de reparación del DNA^{417 418}. Como hemos referido anteriormente, XRCC1 es la primera proteína en participar en la ruta BER, actúa como un andamio para otras proteínas reparadoras de DNA, como la DNA ligasa IIIa, DNA polimerasa β y poli (ADP-ribosa) polimerasa, participando en la vía de reparación por escisión de bases²²¹. El gen *XRCC1* se localiza en el cromosoma 19q13.2. Está formado por 17 exones y codifica una proteína de 633 aminoácidos. Los polimorfismos más ampliamente estudiados en trabajos epidemiológicos de cáncer son Arg280His localizado en el exón 9, Arg399Gln localizado en el exón 10 y Arg194Trp localizado en el exón 6; los dos últimos polimorfismos han sido estudiados en nuestro trabajo doctoral.

El polimorfismo rs25487 (p.Arg399Gln, c.1196A>G), se localiza en el dominio BRCT1, lugar de unión de PARP1, y la sustitución de arginina por glutamina⁴¹⁹ condiciona un cambio en la conformación tridimensional de la proteína⁴¹⁷ lo que produce una disminución de su capacidad reparadora⁴²⁰, aunque no está claro si esta pérdida de función se debe a la incapacidad para unirse a PARP1 o a otro mecanismo.

El polimorfismo rs1799782 del codón 194 del gen *XRCC1* (p.Arg194Trp, c.580C>T) produce una sustitución de arginina por triptófano y se produce en un residuo

conservado en humanos, hámsters y ratones. Esta conservación evolutiva sugiere que este sitio es funcionalmente importante, interfiriendo con la unión a la proteína HOGGL (proteína que resulta de un splicing alternativo del RNA mensajero) ⁴²¹.

Como se ha comentado anteriormente, estas variantes en los codones 194 y 399 del gen *XRCC1* pueden estar asociadas con una alteración en la función proteica y, por lo tanto, conferir susceptibilidad genética de la mujer a CO. Con lo cual el estudio de haplotipos en el gen *XRCC1* puede ser de especial interés.

Los SNP rs1799782 y rs25487 del gen *XRCC1* se han relacionado con la susceptibilidad a varios tipos de cáncer, tumores sólidos (cáncer de pulmón, colorrectal, gástrico, próstata, tiroides, mama) y hematológicos ⁴²² aunque el grupo de Na-Na Yang en 2017 ⁴²³ sugiere que los polimorfismos del gen *XRCC1* pueden influir en la tumorigénesis en el sistema reproductor femenino, no está claro si esto es cierto para el cáncer del sistema reproductor femenino.

En actualidad hay tres estudios casos-control realizados en pacientes con CO estudiando la relación con el polimorfismo rs1799782 ^{424 425 426} y tres estudios casos-control con rs25487 ^{424 425 427}.

En estos estudios, al contrario de nuestros resultados (Tabla 18), no se encontró asociación entre rs1799782 y el riesgo de CO ⁴²³. En dos de estos estudios la fuente de la muestra de DNA del estudio fue sangre periférica ^{425 426}, como en nuestro estudio, y, en el otro, la fuente fue de espécimen cervical ⁴²². Comparando las dos poblaciones en las que se obtuvo DNA de sangre periférica con nuestra muestra poblacional, el número de casos estudiado es muy inferior a los nuestros, lo cual podría justificar la ausencia de asociación con CO que se observó en esos estudios. En relación a los tres estudios casos-control publicados sobre el polimorfismo rs25487 en población afectada de CO ^{424 427 425}, se encontró una asociación entre el alelo A y aumento del riesgo de CO. En nuestros resultados esta asociación no se confirmó.

Estudios recientes han sugerido que, en comparación con los análisis de SNP para los estudios de asociación genética, los análisis basados en haplotipos pueden mejorar significativamente el poder para detectar asociaciones y aumentar la solidez entre los marcadores y la enfermedad ⁴²⁸. En el análisis de haplotipos de los

polimorfismos anteriormente referidos, hemos encontrado que las pacientes portadoras del haplotipo AGTT, AGCC, AGCT, GGTT, GGCC y GGCT son más susceptibles de presentar CO. En la actualidad existen pocos estudios sobre los haplotipos y la susceptibilidad de CO y no hemos encontrado ninguno que estudie la posible asociación entre los haplotipos del gen *XRCC1* y el CO. Según nuestro análisis parece que el alelo que influye en el riesgo de CO es el G del codón 194 (polimorfismo rs1799782). Esta hipótesis debe ser estudiada en futuros estudios.

En el último metaanálisis publicado ⁴²³ se mostró que, en los asiáticos, el alelo T del polimorfismo rs1799782 y el alelo A del polimorfismo rs25487 están asociados con un mayor riesgo de cáncer en órganos del sistema reproductor femenino, incluyendo el CO.

Nuestro estudio encontró una asociación estadísticamente significativa (Tabla 30) en relación a la mayor probabilidad de encontrar recidivas en las pacientes con el genotipo GA del SNP rs1799782 del gen *XRCC1*. Hay estudios que observan una mayor platino-resistencia en pacientes con genotipo AA del SNP rs1799782 en comparación con pacientes con genotipo GG ⁴²². Estos resultados coinciden con nuestro estudio en cuanto a la asociación a recidivas en pacientes con CO en el SNP rs1799782 del gen *XRCC1*, sin embargo, el genotipo no coincide con el que se asocia a la enfermedad en nuestra muestra poblacional. Esto se puede deber a que la etnia de las mujeres que forman parte del referido estudio es diferente (nuestras pacientes son caucásicas y la población del estudio publicado por Li k. ⁴²² es china). Este dato es muy importante ya que, en estas pacientes con presencia del polimorfismo rs17999782 del gen *XRCC1* se debería considerar la quimioterapia no basada en platino para mejorar los resultados. De cualquier manera, estos resultados y posibilidades deberían ser estudiado más detenidamente.

Nuestro estudio demostró asociación entre la presencia del genotipo GA del SNP 1799782 del gen *XRCC1* en pacientes jóvenes (Tabla 23) y mayores con CO (Tabla 24). También se observó asociación entre el genotipo GA en nuestras pacientes con CO hereditario (Tabla 26), familiar (Tabla 27) y esporádico (Tabla 28) en comparación con controles. Estas asociaciones no se han descrito hasta el momento y refuerzan la hipótesis de que este gen modifica la susceptibilidad a desarrollar CO.

2.2. APEX 1 (RS1130409)

El polimorfismo rs1130409 (p. Asp131Gln, c.-444T>G) del gen *APEX1* se encuentra en el cromosoma 14 entre los nucleótidos 20455131 pb y 20457772 pb y reduce la capacidad de interacción con otras proteínas BER causando una reducción en la eficiencia de reparación. Este gen codifica una enzima que pertenece a la vía de reparación por escisión de bases (BER), que es importante en la reparación del daño en el DNA causado por el estrés oxidativo y la alquilación. Como uno de los genes clave en la ruta BER, *APEX1* identifica y divide los enlaces fosfodiéster a través de un mecanismo hidrolítico en el lado 5' de los sitios abásicos, activando así específicamente la reparación del DNA. Este gen también participa en otros procesos celulares cruciales, como la respuesta al estrés oxidativo, el control del ciclo celular y la apoptosis ⁴²⁹.

El polimorfismo estudiado (rs1130409) produce un cambio p.Asp148Glu y es estudiado con frecuencia, debido a su asociación con cambios de aminoácidos en el producto proteico y aumentar el riesgo de daño del DNA ⁴³⁰.

Pan et al. ⁴³¹ sugirió que el gen *APEX1* podría ser uno de los factores de riesgo que contribuyen a la patogénesis del cáncer de pulmón. Además, otras enfermedades, como el cáncer cervical ⁴³², cáncer de mama ⁴³³ y el cáncer colorrectal también se han asociado con polimorfismos del gen *APEX1* ⁴²⁹.

Zhang X et al. ⁴²⁹ en 2013 publicó un trabajo que sugiere la asociación entre el polimorfismo rs1130409 del gen *APEX1* y el CO. En nuestro estudio no hemos encontrado esa asociación, lo que podría justificarse porque nuestro estudio es el primero realizado en población caucásica y podría haber un sesgo relacionado con la raza o con otros factores ambientales de las poblaciones.

Hay estudios que demuestran una predominancia de CO con sobreexpresión del gen *APEX1* en mujeres mayores de 40 años ⁴³⁴.

Nosotros realizamos un análisis de subgrupos para intentar averiguar la posible asociación del polimorfismo y la edad de presentación. En nuestro estudio, se observa una asociación estadística (tabla 22) del genotipo TT en pacientes mayores de 40 años. Por otro lado, Zhang X et al. ⁴²⁹ observaron que, en un análisis estratificado, comparando el genotipo TG / GG versus el genotipo TT, que los subgrupos de pacientes mayores de 50 años presentaban un menor riesgo de CO. Este resultado no se observó en nuestro estudio quizás por la diferente etnia de la población.

No existen estudios sobre posibles asociaciones entre el SNP rs1130409 y CO hereditario, familiar o esporádico que puedan corroborar nuestros resultados.

Estudios recientes han indicado que los sistemas de reparación de DNA juegan un papel importante en la quimiorresistencia de CO ^{18 435}. APEX1 es una enzima que juega un papel clave en la reparación del DNA y es un factor crucial para la sensibilidad a la quimioterapia, jugando un papel importante en la recidiva.

Hay estudios que asocian su sobreexpresión con mayor probabilidad de recidiva ⁴³⁶.

2.3. XPD/ERCC2 (RS13181)

El polimorfismo rs13181 (p.Lys751Gln, c.2251A>C) del gen *XPD* (*xeroderma pigmentosum complementation group D/excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2*) se encuentra en la posición 45321661 del cromosoma 19 ⁴³⁷.

El gen *ERCC2* localizado en la región 19q13.3, codifica la proteína ERCC2/XPD que constituye uno de los nueve grupos que forman parte del proceso de reparación por escisión de nucleótidos (NER), una de las vías reparadoras de lesiones del DNA que se encarga principalmente de la eliminación de productos dañados por la radiación ultravioleta, por productos químicos de diferente índole y otros productos relacionados con el daño oxidativo, mediante la acción de 20 proteínas y numerosos complejos multiproteicos ⁴³⁷.

El polimorfismo rs13181 consiste en una transversión de adenina por citosina en el primer nucleótido del codon 751 que provoca un cambio de lisina por glutamina en la posición 751 (p.Lys751Gln), que se traduce en un cambio conformacional de la proteína⁴³⁸ y una disminución de su capacidad reparadora de aductos de benzopireno^{418 420 439}.

Las mutaciones en diferentes sitios en el gen *ERCC2* parecen modificar el riesgo de carcinogénesis. Hay estudios que indican una asociación del *ERCC2* con varios tipos de cáncer, incluido el CO, lo que sugiere su posible papel en la susceptibilidad del mismo⁴⁴⁰. Sin embargo, a pesar de haber estudios epidemiológicos que intentan aclarar el papel del polimorfismo rs13181 en CO, los resultados sobre la asociación entre el polimorfismo en cuestión y el riesgo de CO siguen siendo inconsistentes o incluso controvertidos.

En el último metaanálisis publicado en 2017 se reveló una asociación significativa entre el polimorfismo rs13181 del gen *ERCC2* y un mayor riesgo de CO⁴⁴¹. Esta asociación no se confirmó en nuestro estudio. Es importante decir que el metaanálisis incluía estudios realizados en poblaciones no caucásicas.

Otro metaanálisis, publicado en 2016⁴⁴², tampoco encontró asociación con el CO debido sobre todo a la gran heterogeneidad entre las pacientes y entre el análisis de subgrupos, lo que dificulta llegar a conclusiones significativas.

Hay estudios sobre la sobreexpresión del gen *XPD* y asociación con historia familiar de CO⁴⁴³ y mayor riesgo en pacientes jóvenes⁴⁴⁴.

No existen estudios de asociación con resultados concluyentes y significativos sobre la asociación del desarrollo de CO de acuerdo con la edad de la paciente, tipo histológico de CO, tipo de herencia o recidiva. Nosotros encontramos una asociación en las pacientes con CO esporádico que presentan en su mayoría el genotipo GG para el SNP rs13181 del gen *XPD/ERCC2* (Tabla 28). Probablemente el mayor riesgo se debe a una menor actividad reparadora del gen que se da cuando aparece el alelo G. La falta de asociación en CO familiar y hereditario sugiere que otros genes reparadores como BRCA1/2 tienen un papel más importante.

2.4. *ERCC1* (RS11615)

El polimorfismo rs11615 (p. Asn118Asn, c.354T>C) del gen *ERCC1* se encuentra en el cromosoma 19 y, aunque es una mutación silenciada, modifica los niveles de RNA⁴⁴⁵.

La región codificante de *ERCC1* tiene una longitud de 1.1 kb y comprende 10 exones. Este gen se localiza en la región 19q13.2-q13.3. Se han identificado diferentes polimorfismos en 3 de los exones de *ERCC1*, todos los cuales resultan en mutaciones silenciosas (que no provocan cambios de aminoácidos)⁴⁴⁶.

El gen *ERCC1* codifica una subunidad del complejo NER necesaria para la etapa de iniciación de la NER, que forma un heterodímero con la endonucleasa del grupo complementario de xeroderma pigmentoso F (XPF) para catalizar la incisión en 5' durante el proceso de reparación de la lesión de DNA⁴⁴⁷. *ERCC1* es una proteína crítica para NER, y los polimorfismos en *ERCC1* pueden influir en la estabilidad genómica y, por lo tanto, aumentar la susceptibilidad al cáncer⁴⁴⁸.

Se ha comunicado que el polimorfismo rs11615 del gen *ERCC1* aumenta la susceptibilidad del cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello⁴⁴⁹, así como en el cáncer gástrico⁴⁵⁰ y cáncer de mama⁴⁵¹.

Zhiguang Zhao et al. publicó en 2018 un estudio⁴⁵² que demostró una asociación entre el polimorfismo rs11615 y una disminución del riesgo de CO. En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas que confirmen esa asociación (Tabla 18). Nuestros resultados coinciden con muchos otros estudios en los que no se muestra una asociación^{453 454 455}.

Por otra parte, Ning Tang et al. publicó en 2017 un meta-análisis⁴⁵⁶ sobre la asociación de polimorfismo *ERCC1* y la respuesta al tratamiento basado en platino. En este estudio se observó que, en comparación con las pacientes con genotipo CC, las pacientes portadoras del genotipo TT tuvieron una respuesta significativamente

peor a la quimioterapia basada en platino. Nuestro estudio no confirmó esta asociación como tampoco lo demuestran el estudio de Al. Kds et. ⁴⁵⁷. Por lo tanto, nuestro trabajo sugiere una falta de asociación entre variaciones del gen *ERCC1* y el riesgo a desarrollar CO.

2.5. *XRCC3* (RS1799794 Y RS861539)

El polimorfismo rs861539 (p.Thr241Met, c.722C>T) del gen *XRCC3* se encuentra en el cromosoma 14 y supone el cambio de treonina, un aminoácido hidrófilo con un grupo hidroxilo por uno hidrofóbico con un grupo metil-sulfuro, metionina ⁴⁵⁸ lo que se traduce en una disminución de la función de la proteína y una merma en la capacidad celular de reparar los daños del DNA ^{418 420 459}.

El SNP rs1799794 (c.-316A>G) está ubicado en 5'UTR y puede afectar la función de otras proteínas involucradas en la reparación y daño del DNA ^{248 418}. Dicho polimorfismo se asocia a la pérdida de ORF (*open reading frame*).

Se ha estudiado la asociación entre los polimorfismos rs1799794 y rs861539 del gen *XRCC3* y el CO ^{460 461 462 463 464 465} con resultados contradictorios.

En el último metaanálisis publicado en 2014, no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los polimorfismos rs861539 de *XRCC3* y el riesgo de CO en ningún modelo genético ⁴⁶⁶. Nuestros resultados confirman la falta de asociación (Tabla 18).

Los resultados del metaanálisis del polimorfismo rs1799794 ⁴⁶⁶ mostraron una correlación estadísticamente significativa con el riesgo de CO en un modelo recesivo. ⁴⁶⁶. Nuestros resultados no confirman esta asociación (Tabla 18).

El estudio del genotipo TT del SNP1799794 en pacientes con CO familiar mostró una asociación con CO en relación con nuestros controles (Tabla 27). Teniendo en cuenta estos resultados, el alelo T podría estar asociado a la aparición de CO en familias con antecedentes de cáncer, si bien serían necesarios más estudios.

Algunos investigadores ⁴⁶⁷ encontraron que el nivel de expresión de *XRCC3* disminuyó significativamente con la edad. Se ha demostrado que el envejecimiento y la desregulación del mecanismo de recombinación homóloga contribuyen al aumento de la “pérdida de heterogeneidad” en pacientes con CO. Hemos estudiado la distribución del polimorfismo rs1799794 de acuerdo con la edad, resultando una mayor incidencia del genotipo TT en pacientes mayores (Tabla 24). Dicha asociación sugiere que, aunque el alelo T favorece el llegar a edades avanzadas, no protege frente al riesgo de desarrollar cáncer.

2.6. *TP53* (RS1042522)

El polimorfismo rs1042522 (p.Pro72Arg, c.215C>G) en el exón 4 del gen *TP53* (cromosoma 17) consiste en el cambio de citosina (C) por una guanina (G) que produce un cambio de prolina (Pro) por arginina (Arg).

La proteína p53, codificada por el gen supresor de tumores *TP53*, es un conocido factor de transcripción responsable de la regulación de una serie de procesos celulares como el crecimiento y división celular, la apoptosis, la reparación del DNA y el mantenimiento de la estabilidad del genoma ²⁵⁰. La mutación del gen *TP53* suprime su capacidad de unión al DNA y, por consiguiente, las funciones transcripcionales, son las mutaciones más comunes en todos los tipos de cánceres.

Las mutaciones frecuentes causan una acumulación de la proteína p53 defectuosa, que se ha detectado en cánceres humanos, incluido el CO invasivo ^{251 252 253}.

El polimorfismo rs1042522 del gen *TP53* es de gran interés debido al efecto significativo en su función biológica, modificando la actividad antiapoptótica ^{468 469 470 471}.

Los estudios de asociación realizados hasta el momento en diferentes tipos tumorales han sido numerosos y contradictorios. Por citar algunos ejemplos, se han descrito asociaciones entre este polimorfismo, en particular con la presencia del aminoácido Pro, y un mayor riesgo de desarrollar adenomas y carcinomas de colon (solo para

cánceres proximales en mujeres)⁴⁷², cáncer gástrico⁴⁷², cáncer de mama (en pacientes portadoras de mutación *BRCA 1*)⁴⁷³, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello^{449 474}.

Varios grupos han realizado estudios que demuestran la asociación del polimorfismo rs1042522 y la predisposición y susceptibilidad de desarrollar CO^{475 476}. En nuestro estudio se observó que el genotipo CC (Prolina) del gen *TP53* se asocia con mayor riesgo de sufrir CO. El genotipo GG protege contra el CO (Tabla 18). Sin embargo, hay otros investigadores que no confirman esa asociación^{477 478}. Esto se puede deber a la diferente etnia de la población estudiada.

Por lo tanto, nuestros resultados confirman que ser portador del alelo C en el codón 72 del gen p53 aumenta el riesgo de desarrollar CO.

Hogdall et al.⁴⁷⁹ demostraron una asociación con mala respuesta a la quimioterapia y mayores porcentajes de recidivas. En nuestros resultados no hubo asociación con una mayor incidencia de recidivas.

2.7. *MLH1* (RS1799977 y RS1800734)

La inestabilidad de microsatélite (MSI) ocurre cuando los genes de reparación de alineamientos erróneos no funcionan como consecuencia de mutaciones o metilación. Las pequeñas mutaciones de delección / inserción ocurren con frecuencia durante la replicación del DNA²⁴⁵. Estas pequeñas mutaciones son reparadas por un complejo de proteínas MMR que incluye *MLH1*. *MLH1* está codificada por un gen localizado en el cromosoma 3, generalmente asociado al síndrome de Lynch.

El polimorfismo rs1799977 del gen *MLH1* (p.Ile219Val, c.665A>G) produce un cambio de base única originado por sustitución de una adenina por guanina (A>G) en el nucleótido 655, en el exón 8 del gen *MLH1* (ATC → GTC), provocando el cambio de una isoleucina a una valina en el codón 219 (I219V). Esta variante se ha descrito como el polimorfismo exónico más frecuente en *MLH1*, así como la variante con la frecuencia de heterocigosis más alta de todos los polimorfismos exónicos de este gen

⁴⁸⁰. Ambos residuos valina e isoleucina son neutros e hidrofóbicos, por lo que el cambio en el codón 219 de *MLH1* no afectaría a la función de la proteína ⁴⁸¹. Este polimorfismo se ha relacionado con la colitis ulcerosa ⁴⁸² con un alto riesgo de leucemia linfoblástica aguda infantil ⁴⁸³ y con cáncer de mama ⁴⁸⁴.

El polimorfismo rs1800734 (-93G>A) se localiza en la región promotora del gen, en una zona del promotor que sirve como lugar de unión de factores de transcripción y modifica los niveles de expresión de la proteína ⁴⁸⁵. Este polimorfismo ha sido asociado con diversos tipos de cáncer como el de pulmón, el de mama, el cáncer de colon o de endometrio ⁴⁸⁵.

Estudios previos de otros grupos muestran una asociación entre *MLH1* y CO ^{486 487}. Nuestro estudio confirma esa asociación (Tabla 18). En nuestra serie, el genotipo GG del gen *MLH1* (rs1800734) se asocia a mayor riesgo de sufrir CO (Tabla 18). El genotipo AA actuaría como protector contra el CO. Ser portador del alelo A protege contra CO.

Nuestro estudio observó una asociación estadísticamente significativa (Tabla 24) entre el genotipo GG del SNP rs1800734 del gen *MLH1* en las pacientes mayores al diagnóstico y CO. No obstante, hay estudios que no observan una asociación entre *MLH1* y la edad al diagnóstico ⁴⁸⁸. De nuevo, como en el caso del gen *XRCC3*, este alelo facilitaría alcanzar edades avanzadas, pero no protege frente al riesgo a desarrollar CO.

En pacientes con síndrome de Lynch hay estudios que muestran un aumento del riesgo estimado a la edad de 70 años para el CO en las portadores de mutaciones *MLH1* ⁴⁸⁹. La incidencia de presentar CO en las pacientes portadoras de síndrome de Lynch varía entre el 10 y 12% ⁴⁹⁰. Ninguna de nuestras pacientes estaba diagnosticada de síndrome de Lynch.

En nuestro estudio, hemos encontrado asociación (Tabla 26) entre el genotipo GG del SNP rs1800734 del gen *MLH1* y las pacientes con CO hereditario. Esta asociación no se ha descrito hasta el momento y podría indicar que este gen modifica el riesgo de CO familiar.

En nuestro estudio, el genotipo GA del polimorfismo rs1799977 del gen *MLH1* se ha asociado a mayor riesgo de sufrir recidiva de CO (Tabla 30), mientras que el genotipo GG protege contra el riesgo de recidiva de CO. Hay estudios que indican que podría desempeñar un papel en la resistencia adquirida debido a la selección de células deficientes de MMR durante la quimioterapia con base en platino, pero esto necesita más investigación ⁴⁹¹.

3. Áreas de aplicación y directrices para futuras investigaciones

Los resultados de nuestro trabajo sugieren que polimorfismos de genes reparadores pueden relacionarse con el CO y pueden presentar posibles asociaciones clinicopatológicas.

Por lo tanto, las proteínas codificadas por los genes *XRCC1*, *TP53* y *MLH1* deberían ser consideradas como posibles dianas moleculares en el desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas en el CO.

De modo similar, las proteínas codificadas por los genes *APEX1*, *ERCC1*, *XRCC1* y *MLH1* deberían tenerse en cuenta en futuras investigaciones sobre la prevención y el tratamiento del CO.

4. Limitaciones del estudio

En relación con el primer estudio que realizamos, se proporcionan datos de valor, provenientes de un gran estudio de series de casos para los cambios en el manejo del CO debido a las nuevas clasificaciones de la FIGO y la OMS. Sin embargo, tiene una serie de limitaciones. Una de las limitaciones es su naturaleza retrospectiva, que reduce su aplicación directa a la práctica clínica. Otra limitación de este estudio incluye que se trata de un estudio de un solo centro y creemos que un estudio

multicéntrico y prospectivo podría determinar si estos resultados se pueden generalizar de manera constante a la población de pacientes con cáncer de ovario.

En relación con la segunda parte del estudio que realizamos, proporcionamos datos de una gran muestra dada la baja incidencia en la población general y con datos multicéntricos de pacientes de toda la comunidad de Castilla y León. Sin embargo, a pesar de las referidas ventajas, este estudio tiene algunas limitaciones. La heterogeneidad de la enfermedad y de los criterios clínicos y la heterogeneidad de los pacientes en la respuesta al tratamiento podrían contribuir a la falta de grupos de muestra bien definidos. De manera similar, no tomamos en cuenta los efectos potenciales de la interacción gen-ambiente. Otra de las limitaciones es la propia de cualquier estudio de asociación en casos y controles que, con frecuencia, sus resultados no pueden ser replicados y las asociaciones que se observan son por lo tanto espúreas.

VIII. CONCLUSIONES

En conclusión, nuestro estudio demostró que:

1. Las clasificaciones de la OMS y la FIGO creadas recientemente han mejorado la capacidad de predecir el pronóstico y, en consecuencia, de cambiar los tratamientos terapéuticos en pacientes con CO.
2. La nueva clasificación de la OMS se ha vuelto más consistente debido a la reducción en el número de subgrupos y al cambio de nombre de otros. Con respecto a la nueva clasificación de FIGO, se han tenido en cuenta los hallazgos recientes sobre el origen, la patogenia y el pronóstico de diferentes subtipos de cáncer de ovario.
3. Nuestros resultados ponen de manifiesto que variantes polimorfas de genes reparadores del DNA, diferentes de BRCA1 y 2, modifican el riesgo de padecer cáncer de ovario. Además, el hecho de que las variantes sean germinales permite especular con la posibilidad de que se asocien con peor capacidad de reparación del DNA y haga a estos pacientes susceptibles de tratamiento con inhibidores de PARP independientemente del estado de BRCA1 y 2.

Dada la importancia de estos datos en futuras investigaciones sobre la prevención, en el tratamiento y pronóstico de las pacientes con CO, es esencial analizar si estos resultados se confirman en un estudio más amplio de nuestra población.

IX. CONCLUSIONS

In conclusion, our study showed that:

1. The newly created WHO and FIGO classifications have improved the ability to predict prognosis and, consequently, to change therapeutic treatments in patients with ovarian cancer (OC).
2. The new WHO classification has become more consistent due to the reduction in the number of subgroups and the change of name of others. With respect to the new FIGO classification, recent findings on the origin, pathogenesis and prognosis of different OV subtypes have been taken into account.
3. Our results show that polymorphic variants of DNA repair genes, different from BRCA1 and 2, modify the risk of ovarian cancer. In addition, the fact that we have germinal variants allows us to speculate with the possibility that they are associated with worse DNA repair capacity and make these patients susceptible to treatment with PARP inhibitors regardless of the BRCA1 and 2 status.

Given the importance of these data in future research on the prevention and treatment of Ovarian cancer, it is essential to analyze whether these results are supported in a broader study of our population

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Decherney, A. H., Nathan, L., Laufer, N. & Roman, A. S. *Current Diagnosis & Treatment - Obstetrics & Gynecology*. McGraw-Hill. (2013).
2. José Botella Llusía. *El ovario: Fisiología y Patología*. (Díaz de Santos, 1999).
3. Junqueira, L. C. Carneiro, J. *Histología Básica*. (GUANARA KOOGAN, 2013). doi:10.1017/CBO9781107415324.004
4. Er. Review series The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest* **120**, 963–972 (2010).
5. International Agency for Research on Cancer & World Health Organization. Global Cancer Observatory. (2018). Available at: <http://gco.iarc.fr/>. (Accessed: 29th September 2018)
6. Bray F.; Ferlay J.; Soerjomataram I.; et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA CANCER J CLIN* **68**, 394–424 (2018).
7. Bray, F., Ren, J. S., Masuyer, E. & Ferlay, J. *Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008*. *International Journal of Cancer* **132**, (2013).
8. Meinhold-Heerlein, I. & Hauptmann, S. The heterogeneity of ovarian cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* **289**, 237–239 (2014).
9. Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Harrington, C. S. & Young, R. H. WHO classification of tumours of female reproductive organs. *IARC Press* (2014). doi:10.1007/s11538-009-9393-y
10. Prat, J. Ovarian carcinomas: Five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* **460**, 237–249 (2012).
11. Mota, F. *Compêndio de Ginecologia Oncologica*. (LIDEL, 2012).
12. Asociación Española contra el Cáncer. El Cáncer de Ovario. Available at: <https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERDEOVARIO/Paginas/incidencia.aspx>. (Accessed: 29th September 2018)
13. The American Cancer Society Medical and Editorial content Team. Key Statistics for Penile Cancer. *Www.Cancer.Org* (2018). Available at:

- <https://www.cancer.org/cancer/penile-cancer/about/key-statistics.html>.
14. Baxter, R., Hastings, N., Law, A. & Glass, E. J. . [No Title. *Journal of Medical Internet Research* **39**, 561–563 (2008).
 15. Médica, S. S. E. de O. & Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cancer en ESpaña 2017. *Seom* (2017). doi:www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf
 16. National Cancer Institute, x. Cancer Statistics. *Natl. Institues Heal.* **66**, 7–30 (2016).
 17. De Angelis, R; Sant, M; Coelman, M. et. al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age. *Lancet Oncol* **15**, 23–34 (2014).
 18. Bast, R. C., Hennessy, B. & Mills, G. B. The biology of ovarian cancer: New opportunities for translation. *Nat. Rev. Cancer* **9**, 415–428 (2009).
 19. Cramer DW, Welch WR, Scully RE, W. C. Ovarian cancer and talc: a case-control study. *Cancer.* **50**, 372–6 (1982).
 20. Fathalla, M. F. Incessant ovulation and ovarian cancer – a hypothesis re-visited. *Facts, Views Vis. ObGyn* **5**, 292–297 (2013).
 21. Godwin, A. K., Testa, J. R. & Hamilton, T. C. The biology of ovarian cancer development. *Cancer* **71**, 530–536 (1993).
 22. Risch HA, Marrett LD, H. G. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* **140**, 585–97 (1994).
 23. Purdie, D. M., Bain, C. J., Siskind, V., Webb, P. M. & Green, A. C. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int. J. Cancer* **104**, 228–232 (2003).
 24. Finn, C. A. Reproductive ageing and the menopause. *Int. J. Dev. Biol.* **45**, 613–617 (2001).
 25. BV., S. The etiology and prevention of ovarian cancer. *Am J Obs. Gynecol* **123**, 772–4 (1975).
 26. Smith ER, Daly MB, X. X.-X. A mechanism for cox-2 inhibitor anti-inflammatory activity in chemoprevention of epithelial cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **13**, 144–5 (2004).
 27. Choi, J. H., Wong, A. S. T., Huang, H. F. & Leung, P. C. K. Gonadotropins and ovarian cancer. *Endocr. Rev.* **28**, 440–461 (2007).
 28. Kisielewski, R., Tołwińska, A., Mazurek, A. & Laudański, P. Inflammation and ovarian cancer-current views. *Ginekol. Pol.* **84**, 293–297 (2013).

29. Cramer DW, W. W. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst.* **71**, 717–21 (1983).
30. Chang, S. & Risch, H. A. Perineal talc exposure and risk of ovarian carcinoma. *Cancer* **79**, 2396–2401 (1997).
31. Balkwill, F. R. Re: Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer [letter]. *J Natl Cancer Inst* **92**, 162–163 (2000).
32. Tworoger, S. S., Gertig, D. M., Gates, M. A., Hecht, J. L. & Hankinson, S. E. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer* **112**, 1169–1177 (2008).
33. Kurman, R. J. & Shih, I. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer : A Proposed Unifying Theory. *Am J Surg Pathol.* **34**, 433–443 (2010).
34. Kindelberger, David W. MD*; Lee, Yonghee MD*; Miron, Alexander PhD†; Hirsch, Michelle S. MD, PhD*; Feltmate, Colleen MD‡; Medeiros, Fabiola MD*; Callahan, Michael J. MD‡; Garner, Elizabeth O. MD, MPH‡; Gordon, Robert W.†; Birch, Chandler*; Berkowitz, Ross, C. P. M. Intraepithelial Ca of the Fimbria and Pelvic Serous Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* **31**, 161–169 (2007).
35. Kurman, R. J. & Shih, I. M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer - Shifting the paradigm. *Hum. Pathol.* **42**, 918–931 (2011).
36. Fathalla, M. F. Non-hormonal interruption of incessant ovulation as a potential approach for ovarian cancer prevention. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **132**, 356–358 (2016).
37. Levanon, K., Crum, C. & Drapkin, R. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY New Insights Into the Pathogenesis of Serous Ovarian Cancer and Its Clinical Impact. *J Clin Oncol.* **26**, 5284–93 (2008).
38. Institute, N. C. SEER cancer statistics review: 1973-1990. *Natl. Cancer Institute. NIH Pub. No. 93-2789, 1993* (1993).
39. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman W T, Mcguire WP, H. W. & W, S. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. Cancer 1993; population-based study. *Gynecol Oncol* **97**, 104-09 (2005).
40. SEER*Stat Database. NAACCR Incidence Data – CiNA Analytic File, 1995-2014, for Expanded Races, Custom File With County, ACS Facts and Figures projection Project (which includes data from CDC’s National Program of Cancer

- Registries (NPCR), CCCR's Provincial and Territorial Re. in (2016).
41. Tew WP, L. S. Ovarian cancer in older women. *Semin Oncol.* **35**, 582–9 (2008).
 42. Cress, R. D., O'Malley, C. D., Leiserowitz, G. S. & Campleman, S. L. Patterns of chemotherapy use for women with ovarian cancer: A population-based study. *J. Clin. Oncol.* **21**, 1530–1535 (2003).
 43. Sundararajan, V., Hershman, D., Grann, V. R., Jacobson, J. S. & Neugut, A. I. Variations in the use of chemotherapy for elderly patients with advanced ovarian cancer: A population-based study. *J. Clin. Oncol.* **20**, 173–178 (2002).
 44. Hightower, R. D. *et al.* National survey of ovarian carcinoma IV: Patterns of care and related survival for older patients. *Cancer* **73**, 377–383 (1994).
 45. Chan, J. K. *et al.* Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: What prognostic factors are important? *Obstet. Gynecol.* **102**, 156–161 (2003).
 46. Zikan M, Jancarkova N, Pohlreich P, Matous B, Kleibl Z, S. J. Hereditary predisposition for the development of breast and ovarian carcinoma. *Cas Lek Ces.* **143**, 26–30 (2004).
 47. Hofmann, W. & Schlag, P. M. {BRCA}1 and {BRCA}2 - breast cancer susceptibility genes. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **126**, 487–496 (2000).
 48. Easton, D. & Peto, J. The contribution of inherited predisposition to cancer incidence. *Cancer Surv.* **9**, 395–416 (1990).
 49. Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens D., Futreal, P.A., Harshman, K., Tavtigian, S., Liu, Q., Cochran, C., Bennett, L.M., Ding, W., Bell, R., Rosenthal, J., Hussey, C., Tran, T., McClure, M., Frye, C., Hattier, T., Phelps, R., Haugen-Strano, A., Katcher, K. Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer. *Science (80-.)*. **266**, 66–71 (1994).
 50. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, M. G. Identification of a breast cancer gene, BRCA2. *Nature* **378**, 789–91 (1995).
 51. Byrd, L. M. *et al.* Better life expectancy in women with BRCA2 compared with BRCA1 mutations is attributable to lower frequency and later onset of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **17**, 1535–1542 (2008).
 52. Risch, H. A. *et al.* Prevalence and Penetrance of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in a Population Series of 649 Women with Ovarian Cancer. *Am. J. Hum. Genet.* **68**, 700–710 (2001).

53. Risch HA, McLaughlin JR, Rosen B, Bradley L, Fan I, Tang J, Li S, Zhang S, Shaw PA, N. S. General population frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations and their penetrance for cancer; results of a population based kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* **98**, 1694–706 (2006).
54. Kauff, N. *et al.* Incidence of non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in high risk Ashkenazi breast and ovarian cancer families. *J Med Genet* **39**, 611–614 (2002).
55. Petrucelli, N., Daly, M. B. & Feldman, G. L. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. *Genet. Med.* **12**, 245–259 (2010).
56. David, Y. Ben *et al.* Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J. Clin. Oncol.* **20**, 463–466 (2002).
57. Moslehi, R. *et al.* BRCA1 and BRCA2 Mutation Analysis of 208 Ashkenazi Jewish Women with Ovarian Cancer. *Am. J. Hum. Genet.* **66**, 1259–1272 (2000).
58. Lynch, H. T., Cavalieri, R. J., Lynch, J. F. & Casey, M. J. Gynecologic cancer clues to Lynch syndrome II diagnosis: A family report. *Gynecol. Oncol.* **44**, 198–203 (1992).
59. Chung DC, R. A. The hereditary non polyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* **138**, 560–70 (2003).
60. Ramus, S. J. *et al.* BRCA1/2 mutation status influences somatic genetic progression in inherited and sporadic epithelial ovarian cancer cases. *Cancer Res.* **63**, 417–423 (2003).
61. Milne, R. L. *et al.* The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin. Cancer Res.* **14**, 2861–2869 (2008).
62. Chen S, P. G. Meta-analysis of BRCA 1 and BRCA 2 penetrance. *J Clin Oncol* **25**, 1329–33 (2007).
63. Kuchenbaecker, K. B. *et al.* Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama* **317**, 2402 (2017).
64. ACS. Special Section: Ovarian Cancer. in *Cancer facts & figures 2018* (2018).
65. Kerber RA, S. M. The impact of family history on ovarian cancer risk. The Utah Population Database. *Arch Intern Med.* **155**, 905–912 (1995).
66. Tung, K. H. *et al.* Aggregation of cancer with breast, ovarian, colorectal, and prostate cancer in first-degree relatives. *Am. J. Epidemiol.* **159**, 750–758 (2004).

67. Heidi, D., Huffman, L. H. & Emily, L. Genetic Risk Assessment and BRCA Mutation Testing for Breast and ... *Ann Intern Med.* **143**, 355–361 (2005).
68. Leiserowitz GS, Gumbs JL, Oi R, Dalrymple JL, Smith LH, Ryu J, Scudder S, R. A. I. Endometriosis related malignancies. *Int J Gynecol Cancer* **13**, 466–71 (2003).
69. Borgfeldt C, A. E. Borgfeldt, Andolf - 2004 - Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obs. Gynecol Scand* **83**, 395–400 (2004).
70. SAMPSON, J. A. Endometrial Carcinoma of the Ovary, Arising in Endometrial Tissue in That Organ. *Arch. Surg.* **10**, 1 (1925).
71. Brinton, L. A. *et al.* Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 2929–2935 (2005).
72. Thomas, E. J. & Campbell, I. G. Evidence that endometriosis behaves in a malignant manner. *Gynecol. Obstet. Invest.* **50**, 2–10 (2000).
73. Ness, R. B. Endometriosis and ovarian cancer: Thoughts on shared pathophysiology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **189**, 280–294 (2003).
74. Iwase, H. & Yoshikawa, H. [Prevalence of endometriosis in ovarian cancer]. *Nihon Rinsho.* **59 Suppl 1**, 208–212 (2001).
75. Goodman MT, McDuffie K, Kolonel LN, Terada K, Donlon TA, W. L. Case control study of ovarian cancer and polymorphisms in genes involved in catechol estrogen formation and metabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **10**, 209–16 (2001).
76. Lukanova, A. & Kaaks, R. Endogenous hormones and ovarian cancer: Epidemiology and current hypotheses. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 98–107 (2005).
77. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, Longcope C, Bush TL, Hoffman SC, C. G. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *Jama* **274**, 1926–30 (1995).
78. Risch, H. A. Hormonal Etiology of Epithelial Ovarian Cancer , With a. *J. Natl. Cancer Inst.* **90**, 1774–86 (1998).
79. Cottreau, C. M., Ness, R. B., Modugno, F., Allen, G. O. & Goodman, M. T. Endometriosis and Its Treatment with Danazol or Lupron in Relation to Ovarian Cancer. *Clin. Cancer Res.* **9**, 5142–5144 (2003).

80. Group, C. & Cancer, O. Articles Menopausal hormone use and ovarian cancer risk : individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* **385**, 1835–1842 (1835).
81. Lacey, Jr, J. V. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Risk of Ovarian Cancer. *Jama* **288**, 334 (2002).
82. Riman, T. Hormone Replacement Therapy and the Risk of Invasive Epithelial Ovarian Cancer in Swedish Women. *CancerSpectrum Knowl. Environ.* **94**, 497–504 (2002).
83. Cunat, S., Hoffmann, P. & Pujol, P. Estrogens and epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **94**, 25–32 (2004).
84. Kazerouni, N., Greene, M. H., Lacey, J. V., Mink, P. J. & Schairer, C. Family history of breast cancer as a risk factor for ovarian cancer in a prospective study. *Cancer* **107**, 1075–1083 (2006).
85. Bakken, K., Alsaker, E., Eggen, A. E. & Lund, E. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian women and cancer study. *Int. J. Cancer* **112**, 130–134 (2004).
86. Lacey JVJR. Menopausal hormone therapies and ovarian cancer risk in the National Institute of Health -AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* **98**, 1397–1405 (2006).
87. Danforth, K. N. *et al.* A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br. J. Cancer* **96**, 151–156 (2007).
88. Zhou, B. *et al.* Corrigendum to ‘Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: A meta-analysis’ [Gynecol. Oncol. 108 (2008) 641-651] (DOI:10.1016/j.ygyno.2007.12.003). *Gynecol. Oncol.* **110**, 455 (2008).
89. Kvåle G, Heuch I, Nilssen S, B. V. Reproductive factors and risk of ovarian cancer: a prospective study. *Int J Cancer.* 1988 Aug 15;42(2)246-51. **76**, 284–290 (1995).
90. Venn, A., Healy, D. & McLachlan, R. Cancer risks associated with the diagnosis of infertility. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **17**, 343–367 (2003).
91. Rossing, M. A., Tang, M. T. C., Flagg, E. W., Weiss, L. K. & Wicklund, K. G. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am. J. Epidemiol.* **160**, 1070–1078 (2004).
92. Ness, R. B. *et al.* Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Am. J. Epidemiol.* **155**, 217–224 (2002).

93. Brinton, L. A., Moghissi, K. S., Scoccia, B., Westhoff, C. L. & Lamb, E. J. Ovulation induction and cancer risk. *Fertil. Steril.* **83**, 261–274 (2005).
94. Mahdavi, A., Pejovic, T. & Nezhat, F. Induction of ovulation and ovarian cancer: A critical review of the literature. *Fertil. Steril.* **85**, 819–826 (2006).
95. Diergaarde, B. & Kurta, M. L. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **26**, 125–129 (2014).
96. Niwa, Y. *et al.* Cigarette smoking and the risk of ovarian cancer in the Japanese population: Findings from the Japanese Collaborate Cohort Study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **31**, 144–151 (2005).
97. Jordan, S. J., Whiteman, D. C., Purdie, D. M., Green, A. C. & Webb, P. M. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol. Oncol.* **103**, 1122–1129 (2006).
98. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med.* **9**, e1001200 (2012).
99. Zhang, Y., Coogan, P. F., Palmer, J. R., Strom, B. L. & Rosenberg, L. Cigarette smoking and increased risk of mucinous epithelial ovarian cancer. *Am. J. Epidemiol.* **159**, 133–139 (2004).
100. Peterson, N. B. *et al.* Alcohol consumption and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *Int. J. Cancer* **119**, 2423–2427 (2006).
101. Tavani, A. *et al.* Coffee and alcohol intake and risk of ovarian cancer: An Italian case-control study. *Nutr. Cancer* **39**, 29–34 (2001).
102. Silvera, S. A. N., Jain, M., Howe, G. R., Miller, A. B. & Rohan, T. E. Intake of coffee and tea and risk of ovarian cancer: A prospective cohort study. *Nutr. Cancer* **58**, 22–27 (2007).
103. Goodman, M. T., Tung, K. H., McDuffie, K., Wilkens, L. R. & Donlon, T. A. Association of caffeine intake and CYP1A2 genotype with ovarian cancer. *Nutr. Cancer* **46**, 23–29 (2003).
104. Lueth, N. A., Anderson, K. E., Harnack, L. J., Fulkerson, J. A. & Robien, K. Coffee and caffeine intake and the risk of ovarian cancer: The Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control* **19**, 1365–1372 (2008).
105. Steevens, J., Schouten, L. J., Verhage, B. A. J., Goldbohm, R. A. & Van Den Brandt, P. A. Tea and coffee drinking and ovarian cancer risk: Results from the

- Netherlands Cohort Study and a meta-analysis. *Br. J. Cancer* **97**, 1291–1294 (2007).
106. Song YJ, Kristal AR, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, R. M. Coffee, tea, colas, and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **17**, 712–6 (2008).
107. Terry, K. L., De Vivo, I., Titus-Ernstoff, L., Sluss, P. M. & Cramer, D. W. Genetic variation in the progesterone receptor gene and ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* **161**, 442–451 (2005).
108. Genkinger, J. M. *et al.* Dairy products and ovarian cancer: A pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **15**, 364–372 (2006).
109. Qin, L. *et al.* Milk / dairy products consumption , galactose metabolism and ovarian cancer : meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* **14**, 13–19 (2003).
110. Koralek, D. O. *et al.* Relationship between calcium, lactose, vitamin D, and dairy products and ovarian cancer. *Nutr. Cancer* **56**, 22–30 (2006).
111. Larsson, S. C., Orsini, N. & Wolk, A. Milk, milk products and lactose intake and ovarian cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies. *Int. J. Cancer* **118**, 431–441 (2006).
112. Cannioto R, LaMonte MJ, Risch HA, *et al.* Chronic recreational physical inactivity and epithelial ovarian cancer risk: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **25**, 1114–1124 (2016).
113. Patel, A. V. *et al.* Leisure-time spent sitting and site-specific cancer incidence in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **24**, 1350–1359 (2015).
114. Shen, D. *et al.* Sedentary behavior and incident cancer: A meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* **9**, e105709 (2014).
115. Xiao, Q., Yang, H. P., Wentzensen, N., Hollenbeck, A. & Matthews, C. E. Physical activity in different periods of life, sedentary behavior, and the risk of ovarian cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **22**, 2000–2008 (2013).
116. Zhang, M., Xie, X., Lee, A. H. & Binns, C. W. Sedentary behaviours and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Causes Control* **15**, 83–89 (2004).
117. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den B. P. Height, weight, weight change, and

- ovarian cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Am J Epidemiol.* 2003 Mar 1;157(5)424-33. **157**, 424–33 (2003).
118. Niwa, Y. *et al.* Relationship between body mass index and the risk of ovarian cancer in the Japanese population: Findings from the Japanese Collaborate Cohort (JACC) study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **31**, 452–458 (2005).
119. Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. & Thun, M. J. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1625–1638 (2003).
120. Purdie, D. *et al.* Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: An australian case-control study. *Int. J. Cancer* **62**, 678–684 (1995).
121. Schouten, L. J. *et al.* Height, body mass index, and ovarian cancer: A pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **17**, 902–912 (2008).
122. Chiapparino, F. *et al.* Risk factors for ovarian cancer histotypes. *Eur. J. Cancer* **43**, 1208–1213 (2007).
123. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, W. P. Body size and risk of epithelial ovarian and related cancers: a population- based case-control study. *Int J Cancer.* **123**, 450–6 (2008).
124. Jordan, S. J. *et al.* Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: A comparative epidemiological analysis. *Int. J. Cancer* **122**, 1598–1603 (2008).
125. Daly, M. & Orams, G. I. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin. Oncol.* **25**, 255–264 (1998).
126. Long, B. *et al.* Impact of race, socioeconomic status, and the health care system on the treatment of advanced-stage ovarian cancer in California. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **212**, 468.e1-468.e9 (2015).
127. Bristow, R. E. *et al.* Disparities in ovarian cancer care quality and survival according to race and socioeconomic status. *J. Natl. Cancer Inst.* **105**, 823–832 (2013).
128. SEOM - SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGIA MEDICA. Prevención Del Cáncer. (2013).
129. Chiapparino, F. *et al.* Breastfeeding and the risk of epithelial ovarian cancer in an Italian population. *Gynecol. Oncol.* **98**, 304–308 (2005).
130. Rosenblatt, K. A. & Thomas, D. B. Reduced risk of ovarian cancer in women

- with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **5**, 933–935 (1996).
131. Gaitskell, K. *et al.* Histological subtypes of ovarian cancer associated with parity and breastfeeding in the prospective Million Women Study. *Int. J. Cancer* **142**, 281–289 (2018).
 132. Danforth, K. N. *et al.* Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. *Cancer Causes Control* **18**, 517–523 (2007).
 133. Li, D.-P. *et al.* Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk: a Systematic Review and Meta-analysis of 40 Epidemiological Studies. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* **15**, 4829–4837 (2014).
 134. Luan NN, Wu QJ, Gong TT, Vogtmann E, Wang YL, L. B. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* **98**, 1020–1031 (2013).
 135. Adami, H. O. *et al.* Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* **344**, 1250–1254 (1994).
 136. Whiteman, D. C., Siskind, V., Purdie, D. M. & Green, A. C. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **12**, 42–46 (2003).
 137. S., M. *et al.* Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer: Case-control study. *Cancer Res.* **72**, no pagination (2012).
 138. Modugno, F., Ness, R. B. & Wheeler, J. E. Reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer according to histologic type and invasiveness. *Ann. Epidemiol.* **11**, 568–574 (2001).
 139. La Vecchia, C. & Franceschi, S. Oral contraceptives and ovarian cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* **8**, 297–304 (1999).
 140. Group, C., Studies, E. & Cancer, O. Articles Ovarian cancer and oral contraceptives : collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and. *Lancet* **371**, 303–314 (2008).
 141. Hannaford, P. C., Selvaraj, S., Elliott, A. M., Iversen, L. & Lee, A. J. contraception study Cancer risk among users of oral contraceptives : cohort data. *Life Sci.* **335**, 651 (2007).
 142. Tworoger, S. S., Fairfield, K. M., Colditz, G. A., Rosner, B. A. & Hankinson, S. E. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and

- infertility with ovarian cancer risk. *Am. J. Epidemiol.* **166**, 894–901 (2007).
143. Hankinson, S. *et al.* A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **41**, 213–213 (1993).
144. Kurian, A. W., Balise, R. R., McGuire, V. & Whittemore, A. S. Histologic types of epithelial ovarian cancer: Have they different risk factors? *Gynecol. Oncol.* **96**, 520–530 (2005).
145. McGuire, V. *et al.* Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am. J. Epidemiol.* **160**, 613–618 (2004).
146. McLaughlin, J. R. *et al.* Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol.* **8**, 26–34 (2007).
147. Whittemore, A. S. *et al.* Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br. J. Cancer* **91**, 1911–1915 (2004).
148. Gronwald, J. *et al.* Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res. Treat.* **95**, 105–109 (2006).
149. Fujiwara, M. *et al.* Prediction of BRCA1 germline mutation status in women with ovarian cancer using morphology-based criteria: Identification of a BRCA1 ovarian cancer phenotype. *Am. J. Surg. Pathol.* **36**, 1170–1177 (2012).
150. Friedman, L. C. & Kramer, R. M. Reproductive issues for women with BRCA mutations. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* **34**, 83–86 (2005).
151. Grenader, T., Peretz, T., Lifchitz, M. & Shavit, L. BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations and oral contraceptives: To use or not to use. *Breast* **14**, 264–268 (2005).
152. Llorca, G., Peris, M. & Blanco, I. [Hereditary breast and ovarian cancer: primary and secondary prevention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers]. *Med. Clin. (Barc)*. **128**, 468–76 (2007).
153. Laki, F. *et al.* Prophylactic salpingo-oophorectomy in a series of 89 women carrying a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Cancer* **109**, 1784–1790 (2007).
154. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, Murphy J, Ghadirian P, Friedman E, Foulkes WD, Kim-Sing C, Wagner T, Tung N, Couch F, Stoppa-Lyonnet D, Ainsworth P, Daly M, Pasini B, Gershoni-Baruch R, Eng C, Olopade OI, McLennan J, Karlan B, N. S. Hereditary Ovarian Cancer Clinical

- Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Jama*. **296**, 185–92 (2006).
155. Kauff, N. *et al.* Risk reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med.* **346**, 1609–1615 (2012).
156. TIMOTHY R. REBECK, PH.D., HENRY T. LYNCH, M.D., SUSAN L. NEUHAUSEN, PH.D., STEVEN A. NAROD, M.D., LAURA VAN 'T VEER, PH.D., JUDY E. GARBER, M.D., M.P.H., GARETH EVANS, M.D., CLAUDINE ISAACS, M.D. & MARY B. DALY, M.D., PH.D., ELLEN MATLOFF, M.S., OLUFUNMILAYO I. OLOPADE, M.D., AND BARBARA L. WEBER, M.D., F. T. P. R. A. O. B. O. S. U. E. N. P. O. S. T. G. R. *. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N. Engl. J. Med.* **346**, 1616–1622 (2002).
157. Levine, D. A. *et al.* Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J. Clin. Oncol.* **21**, 4222–4227 (2003).
158. Chiaffarino, F. *et al.* Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **97**, 318–322 (2005).
159. Steven A Narod, Ping Sun, Parviz Ghadirian, Henry Lynch, Claudine Isaacs, Judy Garber, Barbara Weber, B. K. & David Fishman, Barry Rosen, Nadine Tung, Susan L Neuhausen, and the H. O. C. C. S. G. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* **357**, 1467–70 (2001).
160. Paley, P. J. *et al.* Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: A case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. *Gynecol. Oncol.* **80**, 176–180 (2001).
161. Berchuck, A. *et al.* Progesterone receptor promoter +331A polymorphism is associated with a reduced risk of endometrioid and clear cell ovarian cancers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **13**, 2141–2147 (2004).
162. Wernli, K. J. *et al.* Occupational exposures and ovarian cancer in textile workers. *Epidemiology* **19**, 244–250 (2008).
163. Wernli, K. J., Newcomb, P. A., Hampton, J. M., Trentham-Dietz, A. & Egan, K. M. Inverse association of NSAID use and ovarian cancer in relation to oral contraceptive use and parity. *Br. J. Cancer* **98**, 1781–1783 (2008).
164. Harris, R. E., Beebe-Donk, J., Doss, H. & Burr Doss, D. Aspirin, ibuprofen, and

- other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol. Rep.* **13**, 559–583 (2005).
165. Zhang, M., Xie, X., Lee, A. H. & Binns, C. W. Prolonged lactation reduces ovarian cancer risk in Chinese women. *Eur. J. Cancer Prev.* **13**, 499–502 (2004).
166. Zhang, M., Lee, A. H. & Binns, C. W. Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol. Oncol.* **92**, 320–326 (2004).
167. McCann, S. E., Moysich, K. B. & Mettlin, C. Intakes of selected nutrients and food groups and risk of ovarian cancer. *Nutr. Cancer* **39**, 19–28 (2001).
168. Tung, K. H. *et al.* Association of dietary vitamin A, carotenoids, and other antioxidants with the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 669–676 (2005).
169. Koushik, A. Fruits and Vegetables and Ovarian Cancer Risk in a Pooled Analysis of 12 Cohort Studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 2160–2167 (2005).
170. JACOBS, I. *et al.* A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* **97**, 922–929 (1990).
171. Kabawat, S. E. *et al.* Tissue distribution of a coelomic- epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **2**, 275–285 (1983).
172. van Nagell, J. R. J. *et al.* Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. A report of the first 1000 cases screened. *Cancer* **65**, 573–577 (1990).
173. Skates SJ, Menon U, M. N. e C. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial Ca-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* **21**, 206–210 (2003).
174. Jacobs, Ian J; Usha Menon; Andy Ryan, Aleksandra Gentry-Mahara, *et al.* Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* **387**, (2016).
175. Jacobs, I. J. & Menon, U. Progress and Challenges in Screening for Early Detection of Ovarian Cancer. *Mol. Cell. Proteomics* **3**, 355–366 (2004).
176. J., P. FIGO GUIDELINES. Staging classification for cancer of the ovary,

- fallopian tube and peritoneum. *Int J Gynaecol Obs.* (2013).
177. UICC. Tnm Clasification of Malignant Tumours. (2014). Available at: <http://www.uicc.org/resources/tnm>.
 178. Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K. & Wittekind, C. TNM classification of malignant tumours - 8th edition. *Union Int. Cancer Control* 241 (2016). doi:10.1002/ejoc.201200111
 179. Prat, J. *et al.* Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **124**, 1–5 (2014).
 180. Zeppernick F, M.-H. I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obs.* **290**, 839–842 (2014).
 181. Meinhold-Heerlein, I. *et al.* Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **75**, 1021–1027 (2015).
 182. Meinhold-Heerlein, I. *et al.* The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch. Gynecol. Obstet.* **293**, 695–700 (2016).
 183. Devouassoux-Shisheboran, M. & Genestie, C. Pathobiology of ovarian carcinomas. *Chin. J. Cancer* **34**, 50–55 (2015).
 184. Prat, J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann. Oncol.* **23**, SUPPL. 10 (2012).
 185. Vaughan, S. *et al.* Rethinking ovarian cancer: Recommendations for improving outcomes. *Nat. Rev. Cancer* **11**, 719–725 (2011).
 186. Christopher P. Crum. *Tracto genital femenino en Patología estructural y funcional.* (2005).
 187. Malpica, A. *et al.* Grading Ovarian Serous Carcinoma Using a Two-Tier System. *Am. J. Surg. Pathol.* **28**, 496–504 (2004).
 188. Tavassoli, F. a & Devilee, P. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *World Heal. Organ.* 63–74 (2003). doi:ISBN 9283224124
 189. Cotran, R., Kumar, V. & Robbins, S. Pathologic Basis Of Disease. *Philadelphia, PA Saunders, Ipswich, MA* **69**, 1–1368 (2010).
 190. Chen, V. W. *et al.* Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer* **97**, 2631–2642 (2003).
 191. McGuire, V., Jesser, C. A. & Whittemore, A. S. Survival among U.S. Women

- with invasive epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **84**, 399–403 (2002).
192. Hinson, F. & Ambrose, N. Pseudomyxoma peritonei. ; 85:1332. *Br J Surg* **85**, 1332 (1998).
 193. Pieretti, M. *et al.* Heterogeneity of ovarian cancer: Relationships among histological group, stage of disease, tumor markers, patient characteristics, and survival. *Cancer Invest.* **20**, 11–23 (2002).
 194. Hess, V. *et al.* ASAP / Rush Order ID : Group ID : Mucinous Epithelial Ovarian Cancer : A Separate Entity Requiring Specific Treatment. *J Clin Oncol* **22**, 1040–4 (2011).
 195. Gough, D. B. *et al.* Pseudomyxoma peritonei: Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann. Surg.* **219**, 112–119 (1994).
 196. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, Averbach AM, Bland R, Chang D, Dalton RR, Ettinghausen SE, Jacquet P, Jelinek J, Koslowe P, Kurman RJ, Shmookler B, Stephens AD, Steves MA, Stuart OA, White S, Zahn CM, Z. F. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg* **30**, 233–80 (1996).
 197. Halperinžm, R., Zehavi, S., Hadas, E., Bukovsky, I. & Schneiderž, D. Simultaneous carcinoma of the endometrium and ovary vs . endometrial carcinoma with ovarian metastases : A clinical and immunohistochemical deternlnation DfÖ Obs • Æ fÆ fÇ ttcs fÆ fÃ fÍ : fÍ f Pf ç i tt fÍ : ogy / Ass , ° LhrO / a MfÆ Cat • Æ fÆ ZfÆ fÁ f . *Int J Gynecol Cancer.* **13**, 32–7 (2003).
 198. Ricci, R. *et al.* PTEN as a molecular marker to distinguish metastatic from primary synchronous endometrioid carcinomas of the ovary and uterus. *Diagnostic Mol. Pathol.* **12**, 71–78 (2003).
 199. Wilkinson, N. *Pathology of the ovary, fallopian tube and peritoneum. Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum* (Springer, 2014). doi:10.1007/978-1-4471-2942-4
 200. van Niekerk, C. C., Bulten, J., van Dijck, J. a a M. & Verbeek, A. L. M. Epithelial ovarian carcinoma types and the coexistence of ovarian tumor conditions. *ISRN Obstet. Gynecol.* **2011**, 784919 (2011).
 201. F, P. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obs.* **21**, 27 (1992).
 202. Bamias, A. *et al.* Prognostic evaluation of tumour type and other histopathological characteristics in advanced epithelial ovarian cancer, treated with surgery and paclitaxel/carboplatin chemotherapy: Cell type is the most

- useful prognostic factor. *Eur. J. Cancer* **48**, 1476–1483 (2012).
203. Lander ES, Linton LM, Birren N, et al; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**, 860–921 (2001).
204. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science (80-.)*. **291**, 1304–1351 (2001).
205. Human Genome Sequencing Consortium, I. Finishing the euchromatic sequence of the human genome International Human Genome Sequencing Consortium*. *Nature* **431**, 931–945 (2004).
206. Mariappan, L., Jiang, X. Y., Jackson, J. & Drew, Y. Emerging treatment options for ovarian cancer: Focus on rucaparib. *Int. J. Womens. Health* **9**, 913–924 (2017).
207. Pennington, K. P. et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin. Cancer Res.* **20**, 764–775 (2014).
208. Gelmon KA, Tischowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomized study. *Lancet Oncol* **12**, 852–61 (2011).
209. Husain, A., He, G., Venkatraman, E. S. & Spriggs, D. R. BRCA1 up-regulation is associated with repair-mediated resistance to cis-diamminedichloroplatinum(II). *Cancer Res.* **58**, 1120–1123 (1998).
210. Knudson, A. G. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **68**, 820–823 (1971).
211. Rizzolo, K. et al. Systems Analysis of the Genetic Interaction Network of Yeast Molecular Chaperones. *Mol. Omi.* **14**, 82–94 (2018).
212. George, A., Kaye, S. & Banerjee, S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **14**, 284–296 (2017).
213. BM, R. A survey of the clinicopathological and molecular characteristics of patients with suspected Lynch syndrome in Latin America. *BMC Cancer* **17**, 623 (2017).
214. Davar, D., Beumer, J. H., Hamieh, L. & Tawbi, H. Role of PARP Inhibitors in Cancer Biology and Therapy. *Curr Med Chem.* **29**, 997–1003 (2012).

215. Hoeijmakers, J. H. J. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* **411**, 366–374 (2001).
216. Brooks, B. *et al.* Excision repair is required for genotoxin-induced mutagenesis in mammalian cells. *Carcinogenesis* **29**, 1064–1069 (2008).
217. Schärer, O. D. & Jiricny, J. Recent progress in the biology, chemistry and structural biology of DNA glycosylases. *BioEssays* **23**, 270–281 (2001).
218. Kazak, L., Reyes, A. & Holt, I. J. Minimizing the damage: Repair pathways keep mitochondrial DNA intact. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **13**, 659–671 (2012).
219. Wiederhold, L. *et al.* AP endonuclease-independent DNA base excision repair in human cells. *Mol. Cell* **15**, 209–220 (2004).
220. Slupphaug, G., Kavli, B. & Krokan, H. E. The interacting pathways for prevention and repair of oxidative DNA damage. *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* **531**, 231–251 (2003).
221. Whitehouse, C. J. *et al.* XRCC1 stimulates human polynucleotide kinase activity at damaged DNA termini and accelerates DNA single-strand break repair. *Cell* **104**, 107–117 (2001).
222. Education, S. by N. Haplotype. (2018).
223. Kanazhevskaya, L. Y., Koval, V. V., Zharkov, D. O., Strauss, P. R. & Fedorova, O. S. Conformational transitions in human AP endonuclease 1 and its active site mutant during abasic site repair. *Biochemistry* **49**, 6451–6461 (2010).
224. Mol, C. D., Izumi, T., Mitra, S. & Talner, J. A. DNA-bound structures and mutants reveal abasic DNA binding by APE1 DNA repair and coordination. *Nature* **403**, 451–456 (2000).
225. Adhikari, S. *et al.* Targeting base excision repair for chemosensitization. *Anticancer Agents Med Chem* **8**, 351–357 (2008).
226. Mitra, S. *et al.* Intracellular trafficking and regulation of mammalian AP-endonuclease 1 (APE1), an essential DNA repair protein. *DNA Repair (Amst)*. **6**, 461–469 (2007).
227. Tell, G., Quadrifoglio, F., Tiribelli, C. & Kelley, M. R. The Many Functions of APE1/Ref-1: Not Only a DNA Repair Enzyme. *Antioxid. Redox Signal.* **11**, 601–619 (2009).
228. M. Luo, H. He, M.R. Kelley, and M. M. G. Redox regulation of DNA repair: Implications for human health and cancer therapeutic development. *Antioxid. Redox Signal.* 1247–69 (2010). doi:10.1089/ars.2008.2194

229. A. Bapat, M.L. Fishel, and M. R. K. Going ape as an approach to cancer therapeutics. *Antioxid Redox Signal* 651–68 (2009).
230. Hirota, K. *et al.* Distinct roles of thioredoxin in the cytoplasm and in the nucleus. A two-step mechanism of redox regulation of transcription factor NF- κ B. *J. Biol. Chem.* **274**, 27891–27897 (1999).
231. D. Lando, I. Pongratz, L. Poellinger, and M. L. W. A redox mechanism controls differential DNA binding activities of hypoxia-inducible factor (HIF) 1 α and the HIF-like factor. *J Biol Chem* 4618–27 (2000).
232. Ueno, M. *et al.* Thioredoxin-dependent redox regulation of p53-mediated p21 activation. *J. Biol. Chem.* **274**, 35809–35815 (1999).
233. Tafurt Y, M. M. PRINCIPALES MECANISMOS DE REPARACIÓN DE DAÑOS EN LA MOLÉCULA DE ADN. *Rev. Biosalud* **13**, 95–110 (2014).
234. Leibel, D., Laspe, P. & Emmert, S. Nucleotide excision repair and cancer. *J. Mol. Histol.* **37**, 225–238 (2006).
235. Laat, W. L. De, Jaspers, N. G. J. & Hoeijmakers, J. H. J. Molecular mechanism of nucleotide excision repair Molecular mechanism of nucleotide excision repair. *Genes Dev.* 768–785 (1999). doi:10.1101/gad.13.7.768
236. Lindahl T, Karran P, W. R. Molecular mechanism of nucleotide excision repair. *Curr Opin Genet Dev.* **7**, 158–169 (1997).
237. Ji, G. *et al.* Interactions between exposure to environmental polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA repair gene polymorphisms on bulky DNA adducts in human sperm. *PLoS One* **5**, (2010).
238. Mouw, K. W., Andrea, A. D. D. & Konstantinopoulos, P. A. Nucleotide excision repair (NER) alterations as evolving biomarkers and therapeutic targets in epithelial cancers. *oncoscience* **2**, 942–943 (2015).
239. Buschta-Hedayat, N., Buterin, T., Hess, M. T., Missura, M. & Naegeli, H. Recognition of nonhybridizing base pairs during nucleotide excision repair of DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 6090–5 (1999).
240. De Boer, J. & Hoeijmakers, J. H. J. Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis* **21**, 453–460 (2000).
241. Modrich, P. & Lahue, R. Mismatch Repair in Replication Fidelity, Genetic Recombination, and Cancer Biology. *Annu. Rev. Biochem.* **65**, 101–133 (1996).
242. Harfe, B. D. & Jinks-Robertson, S. DNA Mismatch Repair and Genetic Instability. *Annu. Rev. Genet.* **34**, 359–399 (2000).

243. Hsieh, P. Molecular mechanisms of DNA mismatch repair. *Mutat. Res. Repair* **486**, 71–87 (2001).
244. Thibodeau, S. N., Bren, G. & Schaid, D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science (80-.)*. **260**, 816–819 (1993).
245. de la Chapelle, A. Microsatellite instability. *N. Engl. J. Med.* **349**, 209–210 (2003).
246. IJIMA, K., OHARA, M., SEKI, R. & TAUCHI, H. Dancing on Damaged Chromatin: Functions of ATM and the RAD50/MRE11/NBS1 Complex in Cellular Responses to DNA Damage. *J. Radiat. Res.* **49**, 451–464 (2008).
247. Tebbs, R. S. *et al.* Correction of Chromosomal Instability and Sensitivity to Diverse Mutagens by a Cloned Cdna of the Xrcc3 DNA-Repair Gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **92**, 6354–6358 (1995).
248. Zhan, P., Wang, Q., Qian, Q. & Yu, L.-K. XRCC3 Thr241Met gene polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *J. Exp. Clin. cancer Res.* **32**, 1 (2013).
249. Zhao, B. *et al.* DNA repair gene XRCC3 Thr241Met polymorphism and glioma risk: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **6**, 438–43 (2013).
250. Weston, A. & Godbold, J. H. Polymorphisms of H-ras-1 and p53 in breast cancer and lung cancer: A meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* **105**, 919–926 (1997).
251. Havrilesky, L. *et al.* Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* **21**, 3814–3825 (2003).
252. Bar, J. K., Saomska, I., Rabczyński, J., Noga, L. & Grybov, M. Expression of p53 protein phosphorylated at serine 20 and serine 392 in malignant and benign ovarian neoplasms correlation with clinicopathological parameters of tumors. *Int. J. Gynecol. Cancer* **19**, 1322–1328 (2009).
253. Kmet, L. M., Cook, L. S. & Magliocco, A. M. A review of p53 expression and mutation in human benign, low malignant potential, and invasive epithelial ovarian tumors. *Cancer* **97**, 389–404 (2003).
254. Faschinga P., Gaytherb S., P. L. *et al.* Role of genetic polymorphisms and ovarian cancer susceptibility. *Mol. Oncol.* **3**, 171–181 (2009).
255. Chan, Y. M., Ng, T. Y., Lee, P. W. H., Ngan, H. Y. S. & Wong, L. C. Symptoms, coping strategies, and timing of presentations in patients with newly diagnosed

- ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **90**, 651–656 (2003).
256. Petignat, P., Gaudin, G., Vajda, D., Joris, F. & Obrist, R. Ovarian cancer: the symptoms and pathology. The cases of the Cantonal Cancer Registry (1989-1995). *Schweiz. Med. Wochenschr.* **127**, 1993–9 (1997).
257. Pettersson F, M. P. Delay in Diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Obs.* **52**, 263–7 (1996).
258. Vine, M. F., Ness, R. B., Calingaert, B., Schildkraut, J. M. & Berchuck, A. Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian tumor. *Gynecol. Oncol.* **83**, 466–471 (2001).
259. Kirwan, J. M. J. Effect of delays in primary care referral on survival of women with epithelial ovarian cancer: retrospective audit. *Bmj* **324**, 148–151 (2002).
260. Usha Menon, Chloe Karpinskyj, A. G.-M. Ovarian Cancer Prevention and Screening. *Obs. Gynecol* **0**, 1–19 (2018).
261. Nguyen L, Cardenas-Goicoechea SJ, Gordon P, Curtin C, Momeni M, C. L. F. Biomarkers for early detection of ovarian cancer. *Womens Heal* **9**, 171–85 (2013).
262. Itakura, T. *et al.* Doppler flow and arterial location in ovarian tumors. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **83**, 277–283 (2003).
263. HJ, van N. J. J. Transvaginal ultrasonography in ovarian cancer screening: current perspectives. *Int J Womens Heal* **20**, 625–33 (2013).
264. Ueland, F. R., DePriest, P. D., Pavlik, E. J., Kryscio, R. J. & Van Nagell, J. R. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: The efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol. Oncol.* **91**, 46–50 (2003).
265. Deu, C. B. S. J. de. *TUMORACIONES ANEXIALES Y GESTACIÓN.* (2014).
266. Timmerman, D. *et al.* Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **31**, 681–690 (2008).
267. Timmerman, D. *et al.* Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **214**, 424–437 (2016).
268. Sohaib, S. A. *et al.* The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin. Radiol.* **60**, 340–348 (2005).
269. Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, M. B. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities-report from the

- Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* **215**, 761–7 (2000).
270. K, T. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radiol* **13**, Suppl 4L87-104. (2003).
271. Bast, R. C. *et al.* Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J. Clin. Invest.* **68**, 1331–1337 (1981).
272. Duffy, M. J. Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann. Clin. Biochem.* **41**, 370–377 (2004).
273. Van Altena, A. M. *et al.* CA125 nadir concentration is an independent predictor of tumor recurrence in patients with ovarian cancer: A population-based study. *Gynecol. Oncol.* **119**, 265–269 (2010).
274. Spacek, J., Jilek, P., Petera, J. & Tesarik, Z. [Histopathologic prognostic factors, serum markers and selected molecular biologic factors in ovarian carcinoma]. *Ces. Gynekol.* **67**, 343–349 (2002).
275. Gemer, O. *et al.* A multicenter study of CA 125 level as a predictor of non-optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* **31**, 1006–1010 (2005).
276. Vitale, S. G., Marilli, I., Lodato, M., Tropea, A. & Cianci, A. The role of cytoreductive surgery in advanced-stage ovarian cancer: A systematic review. *Updates Surg.* **65**, 265–270 (2013).
277. Ghasemi, N. *et al.* HE4 combined with CA125: Favorable screening tool for ovarian cancer. *Med. Oncol.* **31**, (2014).
278. Molina, R. *et al.* HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol.* **32**, 1087–1095 (2011).
279. El Bairi, K. *et al.* Emerging diagnostic, prognostic and therapeutic biomarkers for ovarian cancer. *Cell. Oncol.* **40**, 105–118 (2017).
280. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 3.2014). *NCCN Clin. Pract. Guidel. Oncol.* (2018).
281. Brown, P. O. & Palmer, C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer: Defining the target for early detection. *PLoS Med.* **6**, e1000114 (2009).
282. Cramer, D. W. *et al.* Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev. Res.* **4**, 365–374 (2011).

283. Yang, W. L. *et al.* Elevation of TP53 autoantibody before CA125 in preclinical invasive epithelial ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* **23**, 5912–5922 (2017).
284. Russell, M. R. *et al.* Protein Z: A putative novel biomarker for early detection of ovarian cancer. *Int. J. Cancer* **138**, 2984–2992 (2016).
285. Blyuss, O. *et al.* Serial Patterns of Ovarian Cancer Biomarkers in a Prediagnosis Longitudinal Dataset. *Biomed Res. Int.* **2015**, (2015).
286. Drescher, C. W. *et al.* Longitudinal screening algorithm that incorporates change over time in CA125 levels identifies ovarian cancer earlier than a single-threshold rule. *J. Clin. Oncol.* **31**, 387–392 (2013).
287. Erickson, B. K. *et al.* Detection of somatic TP53 mutations in tampons of patients with high-grade serous ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* **124**, 881–885 (2014).
288. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, *et al.* Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science (80-.)*. **359**, 926–30 (2018).
289. Kinde, I. *et al.* Evaluation of DNA from the papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci. Transl. Med.* **5**, (2013).
290. Clinicaltrials.gov. Advanced methods for cancer detection by vaginal screening (ADVISE). (2017).
291. Maritschnegg, E. *et al.* Lavage of the uterine cavity for molecular detection of Müllerian duct carcinomas: A proof-of-concept study. *J. Clin. Oncol.* **33**, 4293–4300 (2015).
292. Clinicaltrials.gov. Biomarkers for early detection of ovarian cancer using uterine lavage (BEDOCA). (2017). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03150121?term=Biomarkers+for+Early+Detection+of+Ovarian+Cancer+Using+Uterine+Lavage+%28BEDOCA%29&rank=166>.
293. Koturbash I, Beland FA, P. I. Role of epigenetic events in chemical carcinogenesis - a justification for incorporating epigenetic evaluations in cancer risk assessment. *Toxicol Mech Methods.* **21**, 289–97 (2011).
294. Mathieu, K. B., Bedi, D. G., Thrower, S. L., Qayyum, A. & Bast, R. C. J. Screening for ovarian cancer: imaging challenges and opportunities for improvement. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* (2017). doi:10.1002/uog.17557
295. A Trial Using Novel Markers to Predict Malignancy in Elevated-Risk Women. *Clinicaltrials.Gov* (2017). Available at:

- <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01121640>.
296. G.D., A. *et al.* Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* **107**, 77–85 (2006).
 297. M.A., B. *et al.* Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: A phase III trial of the gynecologic cancer intergroup. *J. Clin. Oncol.* **27**, 1419–1425 (2009).
 298. Chang, S. J., Bristow, R. E. & Ryu, H. S. Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **19**, 4059–4067 (2012).
 299. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, P. J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarz. *Cancer* **115**, 1234–44 (2009).
 300. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, *et al.* Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med.* **17**, 1498–503 (2011).
 301. Ozols, R. F. Management of advanced ovarian cancer consensus summary. Advanced Ovarian Cancer Consensus Faculty. *Semin Oncol* **27**, 47–49 (2000).
 302. Hoskins, W. J., Bundy, B. N., Thigpen, J. T. & Omura, G. A. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume Stage III epithelial ovarian cancer: A gynecologic oncology group study. *Gynecol. Oncol.* **47**, 159–166 (1992).
 303. Hoskins, W. J. *et al.* The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **170**, 974–980 (1994).
 304. Vergote, I. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: A retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol. Oncol.* **71**, 431–436 (1998).
 305. Fagotti, A. *et al.* A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: A pilot study. *Ann. Surg. Oncol.* **13**, 1156–1161 (2006).
 306. Zeff, N. Role of laparoscopy in initial tumour staging in advanced epithelial

- ovarian cancer: a systematic review. (2018). doi:10.1515/pap-2018-0106
307. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N. Engl. J. Med.* **351**, 2519 (2004).
308. du Bois, A. *et al.* 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: Final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann. Oncol.* **16**, (2005).
309. Peter, A. & Heintz, M. Surgery in ovarian cancer: the concept of cytoreductive surgery. *Curr Opin Obs. Gynecol* **8**, 8–11 (1996).
310. Allen, D. G., Heintz, A. P. M. & Touw, F. W. M. M. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* **16**, 349–356 (1995).
311. Redman CW, W. D. Cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. *Brit.JObstet Gy-Necol* **101**, 142–146 (1994).
312. Stuart, G. C. E. *et al.* 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: Report from the fourth ovarian cancer consensus conference. *Int. J. Gynecol. Cancer* **21**, 750–755 (2011).
313. Vergote, I. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 943–953 (2010). doi:10.1186/1471-2407-9-171
314. Eisenkop, S. M. & Spirtos, N. M. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol. Oncol.* **82**, 489–497 (2001).
315. Kehoe, S., Powell, J., Wilson, S. & Woodman, C. The influence of the operating surgeon's specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. *Br. J. Cancer* **70**, 1014–1017 (1994).
316. Heintz, A. P. M. *et al.* Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: Feasibility and morbidity. *Obstet. Gynecol.* **67**, 783–788 (1986).
317. Spirtos, N. M. *et al.* Laparoscopic bilateral pelvic and paraaortic lymph node sampling: An evolving technique. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **173**, 105–111 (1995).
318. Schlaerth, Nadeen, F. The pathology, diagnosis and management of malignant tumours of the ovary. *Radiat. Oncol.* **11**, 895–901 (2006).
319. Querleu, D. & Leblanc, E. Laparoscopic infrarenal paraaortic lymph node dissection for restaging of carcinoma of the ovary or fallopian tube. *Cancer* **73**,

- 1467–1471 (1994).
320. Takizawa E, Shin L, M. F. The role of laparoscopy in the diagnosis and treatment of conditions associated.pdf. *J. Clin. Oncol.* **14**, 671–679 (2008).
321. Armstrong DK, Bundy B, W. L. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *New Engl. J. Med.* **354**, 34–43 (2006).
322. Jung, U. S., Lee, J. H., Kyung, M. S. & Choi, J. S. Feasibility and efficacy of laparoscopic management of ovarian cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **35**, 113–118 (2009).
323. Husain, A. *et al.* The role of laparoscopy in second-look evaluations for ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **80**, 44–47 (2001).
324. Panici, P. B. & Angioli, R. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **16**, 529–551 (2002).
325. Morice, P. *et al.* Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: Analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J. Am. Coll. Surg.* **197**, 198–205 (2003).
326. Ayhan, A. *et al.* Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables. *Gynecol. Oncol.* **97**, 400–404 (2005).
327. Elsevier. *Netter Images.* (2016).
328. Pereira, A. *et al.* The role of lymphadenectomy in node-positive epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **22**, 987–992 (2012).
329. Harter, P. *et al.* LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J. Clin. Oncol.* **35**, 5500–5500 (2017).
330. Silva A, León E, S. A. Quimioterapia neoadyuvante en cancer de ovario epitelial. *Cancerol.* **2**; Supl. 1 (2007); s49-s50.
331. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *New Engl. J. Med.* **363**, 943–53 (2010).
332. Rose, P. G. *et al.* A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease : a Gynecologic Oncology Group study . *Gynecol. Oncol.* **802**, 2–3 (2008).
333. Kehoe, S. *et al.* Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* **386**, 249–257 (2015).

334. Vergote, I. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol.* (2018). doi:10.1016/S1470-2045(18)30566-7
335. Hegazy, M. A. F. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. *World J. Surg. Oncol.* **3**, 57 (2005).
336. Loizzi, V. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: A case-control study. *Int. J. Gynecol. Cancer* **15**, 217–223 (2005).
337. T., O. *et al.* Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Gr. *Eur. J. Cancer* **64**, 22–31 (2016).
338. Fagotti, A. *et al.* Phase III SCORPION trial (ID number: NCT01461850) in epithelial ovarian cancer patients with high tumor load receiving PDS versus NACT: An interim analysis on peri-operative outcome. *Gynecol. Oncol.* **138**, 1–2 (2015).
339. Lee, Y. J. *et al.* Impact of increased utilization of neoadjuvant chemotherapy on survival in patients with advanced ovarian cancer: experience from a comprehensive cancer center. *J. Gynecol. Oncol.* **29**, e63 (2018).
340. Martínez-Saíd, H. *et al.* Predictive factors for irresectability in advanced ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **14**, 423–430 (2004).
341. Ansquer, Y. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma: A French multicenter study. *Cancer* **91**, 2329–2334 (2001).
342. Shibata, K. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for FIGO stage III or IV ovarian cancer: Survival benefit and prognostic factors. *Int. J. Gynecol. Cancer* **13**, 587–592 (2003).
343. Tangjitgamol, S., Manusirivithaya, S., Laopaiboon, M., Lumbiganon, P. & Bryant, A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD006014 (2016). doi:10.1002/14651858.CD006014.pub7
344. Eisenkop, S. M., Friedman, R. L. & Spiratos, N. M. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* **88**, 144–153 (2000).
345. Salom, E., Almeida, Z. & Mirhashemi, R. Management of recurrent ovarian

- cancer: Evidence-based decisions. *Curr. Opin. Oncol.* **14**, 519–527 (2002).
346. Caprotti, R. *et al.* Palliative surgery for recurrent bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. *Minerva Ginecol.* **58**, 239–44 (2006).
347. Pothuri, B. *et al.* Palliative surgery for bowel obstruction in recurrent ovarian cancer: An updated series. *Gynecol. Oncol.* **89**, 306–313 (2003).
348. Caceres, A. *et al.* Colorectal stents for palliation of large-bowel obstructions in recurrent gynecologic cancer: An updated series. *Gynecol. Oncol.* **108**, 482–485 (2008).
349. Kaye, S. B. *et al.* Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* **14**, 2113–2119 (1996).
350. Jodrell, D. I. *et al.* Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* **10**, 520–528 (1992).
351. Burges, A.; Schmalfeldt, B. Ovarian Cancer: Diagnosis and Treatment - Review article. *Dtsch Arztebl Int* **108**, 635–41 (2011).
352. Piccart, M. J. Randomized Intergroup Trial of Cisplatin-Paclitaxel Versus Cisplatin-Cyclophosphamide in Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Three-Year Results. *J. Natl. Cancer Inst.* **92**, 699–708 (2000).
353. Aletti, G. D., Gallenberg, M. M., Cliby, W. A., Jatoi, A. & Hartmann, L. C. Current management strategies for ovarian cancer. *Mayo Clin. Proc.* **82**, 751–770 (2007).
354. Ozols RF, S. P. E. Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma, and Peritoneal Carcinoma. in *Cancer: Principles and practice of oncology*, 1597–1632 (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001).
355. Agarwal, R. & Kaye, S. B. Ovarian cancer: Strategies for overcoming resistance to chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer* **3**, 502–516 (2003).
356. Lorusso D, Pietragalla A, Mainenti S, Di Legge A, Amadio G, S. G. Emerging drugs for ovarian cancer. *Expert Opin. Emerg. Drugs* **15**, 635–52 (2010).
357. Sessa, C. & Marsoni, S. Randomized single-agents trials in recurrent epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **15**, 247–251 (2005).
358. Network, T. C. G. A. R. *et al.* Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* **474**, 609–615 (2011).
359. Ahmed, N. & Stenvers, K. L. Getting to Know Ovarian Cancer Ascites: Opportunities for Targeted Therapy-Based Translational Research. *Front.*

- Oncol.* **3**, (2013).
360. Worzfeld, T. *et al.* The Unique Molecular and Cellular Microenvironment of Ovarian Cancer. *Front. Oncol.* **7**, (2017).
361. Lokadasan, R., James, F. V., Narayanan, G. & Prabhakaran, P. K. Targeted agents in epithelial ovarian cancer: Review on emerging therapies and future developments. *Ecancermedicalscience* **10**, (2016).
362. Ghoneum, A., Afify, H., Salih, Z., Kelly, M. & Said, N. Role of tumor microenvironment in ovarian cancer pathobiology. *Oncotarget* **9**, (2018).
363. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* **144**, 646–674 (2011).
364. Hefler, L. a *et al.* Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with prognosis in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* **13**, 898–901 (2007).
365. Bamberger, E. S. & Perrett, C. W. Angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Pathol. - Mol. Pathol.* **55**, 348–359 (2002).
366. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, *et al.* Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* **25**, 33 (2007).
367. Burger, R. A. *et al.* Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* **365**, 2473–83 (2011).
368. Perren, T. J. *et al.* A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2484–2496 (2011).
369. A.D., B. *et al.* Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **17**, 78–89 (2016).
370. Pujade-Lauraine, E., Hilpert, F., Weber, B., Reuss, A. & Poveda, A. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol (Meeting Abstr.* **30**, 30 suppl LBA 5002 (2012).
371. Aghajanian, C. *et al.* OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J. Clin. Oncol.* **30**, 2039–2045 (2012).
372. Coleman, R. L. *et al.* Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy

- and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 779–791 (2017).
373. Hanrahan, A. J. *et al.* Genomic complexity and AKT dependence in serous ovarian cancer. *Cancer Discov.* **2**, 57–67 (2012).
374. Hu, L., Hofmann, J., Lu, Y., Mills, G. B. & Jaffe, R. B. Inhibition of phosphatidylinositol 3'-kinase increases efficacy of paclitaxel in in vitro and in vivo ovarian cancer models. *Cancer Res.* **62**, 1087–1092 (2002).
375. Chen, W. *et al.* Combined inhibition of PI3K and PARP is effective in the treatment of ovarian cancer cells with wild-type PIK3CA genes. *Gynecol. Oncol.* **142**, 548–556 (2016).
376. Bookman, M. A., Darcy, K. M., Clarke-Pearson, D., Boothby, R. A. & Horowitz, I. R. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 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.* **21**, 283–290 (2003).
377. Gordon, M. S. *et al.* Clinical activity of pertuzumab (rhuMAb 2C4), a HER dimerization inhibitor, in advanced ovarian cancer: Potential predictive relationship with tumor HER2 activation status. *J. Clin. Oncol.* **24**, 4324–4332 (2006).
378. Konner, J. *et al.* A phase II study of cetuximab/paclitaxel/carboplatin for the initial treatment of advanced-stage ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecol. Oncol.* **110**, 140–145 (2008).
379. Vasey, P. A. *et al.* A phase Ib trial of docetaxel, carboplatin and erlotinib in ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers. *Br. J. Cancer* **98**, 1774–1780 (2008).
380. Virag, L. The Therapeutic Potential of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors. *Pharmacol. Rev.* **54**, 375–429 (2002).
381. Armstrong, D. K., White, A. J., Weil, S. C., Phillips, M. & Coleman, R. L. Farletuzumab (a monoclonal antibody against folate receptor alpha) in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **129**, 452–458 (2013).
382. Laurie Elit, H. H. Novel Targeted Therapies in Ovarian Cancer. *J. Cancer Sci. Ther.* **06**, 350–362 (2014).
383. F., J. *et al.* PI3K/AKT/mTOR inhibitors in patients with breast and gynecologic

- malignancias harboring PIK3CA mutations. *J. Clin. Oncol.* **30**, 777–782 (2012).
384. Cheaib, B., Auguste, A. & Leary, A. The PI3K/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer: Therapeutic opportunities and challenges. *Chin. J. Cancer* **34**, 4–16 (2015).
385. Hodi, F. S. *et al.* Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **105**, 3005–3010 (2008).
386. Hamanishi, J. *et al.* Efficacy and safety of anti-PD-1 antibody (Nivolumab: BMS-936558, ONO-4538) in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* **32**, 5511 (2014).
387. J., P. *et al.* The anti-idiotypic antibody abagovomab in patients with recurrent ovarian cancer. A phase I trial of the AGO-OVAR. *Ann. Oncol.* **17**, 1568–1577 (2006).
388. Omura, G. A. *et al.* Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: The Gynecologic Oncology Group experience. *J. Clin. Oncol.* **9**, 1138–1150 (1991).
389. Gajewski, W. H., Fuller, A. F., Pastel-Ley, C., Flotte, T. J. & Bell, D. A. Prognostic significance of DNA content in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **53**, 5–12 (1994).
390. Trope, C. & Kaern, J. DNA ploidy in epithelial ovarian cancer: A new independent prognostic factor? *Gynecol. Oncol.* **53**, 1–4 (1994).
391. Pejovic, T. Genetic changes in ovarian cancer. *Ann. Med.* **27**, 73–78 (1995).
392. Leary, J. A. *et al.* Investigation of loss of heterozygosity at specific loci on chromosomes 3p, 6q, 11p, 17p and 17q in ovarian cancer 11p, 17p and 17q in ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **4**, 194–199 (1994).
393. Scambia, G. *et al.* Epidermal growth factor, oestrogen and progesterone receptor expression in primary ovarian cancer: Correlation with clinical outcome and response to chemotherapy. *Br. J. Cancer* **72**, 361–366 (1995).
394. Chan, J. K. *et al.* Differences in prognostic molecular markers between women over and under 45 years of age with advanced ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* **10**, 8538–8543 (2004).
395. RC, C. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. in *Molecular Biology* 1163–1198 (Springer-Verlag, 2011). doi:10.1007/978-1-4419-0489-8
396. Bast, R. C., Jacobs, I. & Berchuck, A. Malignant transformation of ovarian

- epithelium. *J. Natl. Cancer Inst.* **84**, 556–559 (1992).
397. Isola, J. *et al.* Steroid receptors and Ki-67 reactivity in ovarian cancer and in normal ovary: Correlation with dna flow cytometry, biochemical receptor assay, and patient survival. *J. Pathol.* **162**, 295–301 (1990).
398. Nelson, A. R., Fingleton, B., Rothenberg, M. L. & Matrisian, L. M. Matrix metalloproteinases: Biologic activity and clinical implications. *J. Clin. Oncol.* **18**, 1135–1149 (2000).
399. A., D., T., V., Z., C., A., S. & J., O. Assessment of prognostic factors in common ovarian tumors of varying malignancy. *Magy. Onkol.* **48**, 259–265 (2004).
400. Higuchi. Kinetic PCR analysis: real time monitoring of DNA amplification reactions.pdf. *Bio/Technology* **11**, 1026–1030 (1993).
401. Holland, P. M., Abramson, R. D., Watson, R. & Gelfand, D. H. Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'----3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **88**, 7276–7280 (1991).
402. Gershenson, D. M. *et al.* Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol. Oncol.* **114**, 48–52 (2009).
403. Gershenson D M, Sun C C, I. R. B. *et al.* Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* **125**, 661–666 (2012).
404. Bakkum-Gamez, J.N., Richardson, D.L., Seamon, L.G., Aletti, G.D., Powless, C.A., Keeney, G. L. *et al.* Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obs. Gynecol* **113**, 11–17 (2009).
405. Onda, T. *et al.* Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenctomy have similar survival to stage I/II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer* **83**, 1555–1560 (1998).
406. Kanazawa, K., Suzuki, T. & Tokashiki, M. The validity and significance of substage IIIC by node involvement in epithelial ovarian cancer: Impact of nodal metastasis on patient survival. *Gynecol. Oncol.* **73**, 237–241 (1999).
407. Cliby, W. A., Aletti, G. D., Wilson, T. O. & Podratz, K. C. Is it justified to classify patients to Stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol. Oncol.* **103**, 797–801 (2006).
408. Ferrandina, G., Legge, F., Petrillo, M., Salutari, V. & Scambia, G. Ovarian cancer patients with 'node-positive-only' Stage IIIC disease have a more favorable

- outcome than Stage IIIA/B. *Gynecol. Oncol.* **107**, 154–156 (2007).
409. Mutch, D. G. & Prat, J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol. Oncol.* **133**, 401–404 (2014).
410. Tang SX, Sun YH, Xu Y, Zhou XR, Y. W. Clinicopathologic study of Seromucinous carcinoma of ovary. *Chinese J. Pathol.* **45**, 774–779 (2016).
411. Sáinz de la Cuesta Abbad, R. Oncoguía Cáncer Epitelial de Ovario 2014: Distintos subtipos condicionan distintos tratamientos? in (2015).
412. Bristow, B. R. E., Tomacruz, R. S., Armstrong, D. K., Trimble, E. L. & Montz, F. J. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era : *J Clin Oncol* **20**, 1248–1259 (2002).
413. Fotopoulou, C. Secondary Debulking in ovarian cancer and beyond. *Rev. Ginecol. Oncol.* 1887–4312 (2014).
414. Pereira, A. *et al.* International Federation of gynecology and obstetrics staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: estimation of survival in patients with node-positive epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* **25**, 49–54 (2015).
415. Pinto, R. *et al.* Rethinking ovarian cancer genomics: Where genome-wide association studies stand? *Pharmacogenomics* **18**, 1611–1625 (2017).
416. Hirschhorn JN, D. M. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* **6**, 95–108 (2005).
417. Monaco R, Rosal R, Dolan MA, *et al.* Conformational effects of a common codon 399 polymorphism on the BRCT1 domain of the XRCC1 protein. *Protein J* **26**, 541–6 (2007).
418. Matullo, G. *et al.* XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking and P-32-DNA adducts in a sample of healthy subjects. *Carcinogenesis* **22**, 1437–1445 (2001).
419. Gong Y, Qi M, Chen J, *et al.* XRCC1 Arg194Trp and Arg399Gln polymorphisms and risk of extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study in China. *Int J Clin Exp Med.* **8**, 19339–19345 (2015).
420. Au WW, Salama SA, S.-T. C. Functional characterization of polymorphisms in DNA repair genes using cytogenetic challenge assays. *Env. Heal. Perspect* **111**, 1843–50 (2003).
421. Miriam Salvador, J. A. P. H. *Radicais livres e a resposta celular ao estresse oxidativo.*

422. Kai Li, W. L. Association between polymorphisms of XRCC1 and ADPRT genes and ovarian cancer survival with platinum-based chemotherapy in Chinese population. *Mol Cell Biochem* **372**, 27–33 (2013).
423. Yang, N.-N. *et al.* Meta-analysis of XRCC1 polymorphism and risk of female reproductive system cancer. *Oncotarget* **8**, 28455–28462 (2017).
424. Michalska, M. M. *et al.* Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of hOGG1 and XRCC1 DNA repair genes and the risk of ovarian cancer in Polish women. *Tumor Biol.* **36**, 9457–9463 (2015).
425. Monteiro, M. S., Vilas Boas, D. B., Gigliotti, C. B. & Salvadori, D. M. F. Association among XRCC1, XRCC3, and BLHX gene polymorphisms and chromosome instability in lymphocytes from patients with endometriosis and ovarian cancer. *Genet. Mol. Res.* **13**, 636–648 (2014).
426. Khokhrin, D. V., Khrunin, A. V., Moiseev, A. A., Gorbunova, V. A. & Limborska, S. A. Association of polymorphisms in glutathione-S-Transferase and DNA repair genes with ovarian cancer risk in the Russian population. *Russ. J. Genet.* **48**, 764–766 (2012).
427. Malisic, E. J., Krivokuca, A. M., Boljevic, I. Z. & Jankovic, R. N. Impact of RAD51 G135C and XRCC1 Arg399Gln polymorphisms on ovarian carcinoma risk in Serbian women. *Cancer Biomarkers* **15**, 685–691 (2015).
428. Akey J, Jin L, X. M. Haplotypes vs single marker linkage disequilibrium tests: what do we gain? *Eur J Hum Genet* **9**, 291–300 (2001).
429. Yang Chen, J. L. and Z. M. Association between the APEX1 Asp148Glu polymorphism and prostate cancer, especially among Asians: a new evidence-based analysis. *Oncotarget* **7**, 52530–52540 (2016).
430. AL-Faisal, A. H. M. APEX1 Asp148Glu Polymorphism and Gene Expression of LUNX and APEX1 Genes in Iraqi Patients with Lung Cancer. (2016).
431. Pan H1, Niu W, He L, *et al.* Contributory role of five common polymorphisms of RAGE and APE1 genes in lung cancer among Han Chinese. *PLoS Med.* **8**, e69018 (2013).
432. Wang M, Chu H, Wang S, *et al.* Genetic variant in APE1 gene promoter contributes to cervical cancer risk. *Am J Obs. Gynecol.* **209**, 360.e1-7 (2013).
433. Fatima AIMutairi, Akbar Ali Khan Pathan, *et al.* Association of DNA Repair Gene APE1 Asp148Glu Polymorphism with Breast Cancer Risk. *Dis. Marks* (2015).
434. Al-Attar, A. *et al.* Human apurinic/apyrimidinic endonuclease (APE1) is a

- prognostic factor in ovarian, gastro-oesophageal and pancreatico-biliary cancers. *Br. J. Cancer* **102**, 704–709 (2010).
435. A.B. Alvero, R. Chen, H.H. Fu, M. Montagna, P.E. Schwartz, T. Rutherford, D.A. Silasi, K.D. Steffensen, M. Waldstrom, I. Visintin, and G. M. Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravels the mechanisms for repair and chemoresistance. *Cell Cycle* 158–66 (2009).
436. Wen, X. *et al.* APE1 overexpression promotes the progression of ovarian cancer and serves as a potential therapeutic target. *Cancer Biomarkers* **17**, 313–322 (2016).
437. Genomes&maps XPD/ERRC2. (2015). Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=13181 .
438. Monaco R, Rosal R, Dolan MA, et al. Conformational effects of a common codon 751 polymorphism on the C-terminal domain of the xeroderma pigmentosum D protein. *J Carcinog* **8**, (2009).
439. Au WW, Navasumrit P, R. M. Use of biomarkers to characterize functions of polymorphic DNA repair genotypes. *Int J Hyg Env. Heal.* **207**, (2004).
440. Wu, K. G., He, X. F., Li, Y. H., Xie, W. Bin & Huang, X. Association between the XPD/ERCC2 Lys751Gln polymorphism and risk of cancer: evidence from 224 case–control studies. *Tumor Biol.* **35**, 11243–11259 (2014).
441. Li, J. N. *et al.* Association between ERCC2 rs13181 polymorphism and ovarian cancer risk: an updated meta-analysis with 4024 subjects. *Arch. Gynecol. Obstet.* **296**, 551–558 (2017).
442. Xiaowei Yu, Zhentong Wei, Yiyang Li, et al. Association between ERCC2 rs13181 and XRCC2 rs3218536 polymorphisms and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* **9**, 1558–1566 (2016).
443. Michalska M, Samulak D, Romanowicz H, Sobkowski M, and S. B. An Association between Single Nucleotide Polymorphisms of Lys751Gln ERCC2 Gene and Ovarian Cancer in Polish Women. *Adv. Med.* (2015).
444. Costa, S. *et al.* Importance of xeroderma pigmentosum group D polymorphisms in susceptibility to ovarian cancer. *Cancer Lett.* **246**, 324–330 (2007).
445. Rui Gao, Kelie Reece, Tristan Sissung, et al. The ERCC1 N118N polymorphism does not change cellular ERCC1 protein expression or platinum sensitivity. *Mutat Res.* **708**, 21–27 (2011).
446. Shen MR, Jones IM, M. H. Nonconservative amino acid substitution variants

- exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res.* **58**, 604–8 (1998).
447. Wang AT, Sengerová B, Cattell E, et al. Human SNM1A and XPF-ERCC1 collaborate to initiate DNA interstrand cross-link repair. *Genes Dev.* **25**, 1859–70 (2011).
448. RD, W. Nucleotide excision repair in mammalian cells. *J Biol Chem* **272**, 23465–8 (1997).
449. Javier Fernández-Mateos, Raquel Seijas-Tamayo, J. C. A. K. Identification of polymorphisms associated with head and neck squamous cell carcinoma susceptibility in the Spanish population. *Int. J. Cancer* (2015).
450. Zhang L, Wang J, X. L. Nucleotide excision repair gene ERCC1 polymorphisms contribute to cancer susceptibility: a meta-analysis. *Mutagenesis.* **27**, 67–76 (2012).
451. Zecheng Yang, Xuedong Fang, corresponding, Xinhong Pei, et al. Polymorphisms in the ERCC1 and XPF Genes and Risk of Breast Cancer in a Chinese Population. *Genet Test Mol Biomarkers.* **17**, 700–706 (2013).
452. Zhao, Z. et al. The association of polymorphisms in nucleotide excision repair genes with ovarian cancer susceptibility. *Biosci. Rep.* BSR20180114 (2018). doi:10.1042/BSR20180114
453. Jo, H. et al. The C19007T polymorphism of ERCC1 and its correlation with the risk of epithelial ovarian and endometrial cancer in Korean women: A case control study. *Gynecol. Obstet. Invest.* **64**, 84–88 (2007).
454. He, S.-Y. et al. Predictive Value of Excision Repair Cross-complementing Rodent Repair Deficiency Complementation Group 1 and Ovarian Cancer Risk. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* **13**, 1799–1802 (2012).
455. Ma, Y. J., Feng, S. C., Hu, S. L., Zhuang, S. H. & Fu, G. H. Association of Rs11615 (C>T) in the excision repair cross-complementing group 1 gene with ovarian but not gynecological cancer susceptibility: A meta-analysis. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* **15**, 6071–6074 (2014).
456. Tang, N., Lyu, D., Zhang, Y. & Liu, H. Association between the ERCC1 polymorphism and platinum-based chemotherapy effectiveness in ovarian cancer: A meta-analysis. *BMC Womens. Health* **17**, (2017).
457. Al., K. D. S. et. DNA-repair ERCC1 Gene Polymorphisms in Epithelial Ovarian Cancer and Relation to Platinum Resistance and Survival. *J. Cancer Ther.*

- (2011).
458. Kuschel B. AA, McBride S., N. L. Variants in DNA double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility. *Hum. Mol. Genet.* (2002).
 459. Vodicka P, Kumar R, Stetina R, et al. Genetic polymorphisms in DNA repair genes and possible links with DNA repair rates, chromosomal aberrations and single-strand breaks in DNA. *Carcinogenesis* **25**, 757–63 (2004).
 460. Auranen, A. et al. Polymorphisms in DNA repair genes and epithelial ovarian cancer risk. *Int. J. Cancer* **117**, 611–618 (2005).
 461. Quaye, L. et al. Association between common germline genetic variation in 94 candidate genes or regions and risks of invasive epithelial ovarian cancer. *PLoS One* **4**, (2009).
 462. Beesley, J. et al. Association between single-nucleotide polymorphisms in hormone metabolism and DNA repair genes and epithelial ovarian cancer: Results from two Australian studies and an additional validation set. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **16**, 2557–2565 (2007).
 463. Webb, P. M. et al. Double-strand break repair gene polymorphisms and risk of breast or ovarian cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 319–323 (2005).
 464. Pearce, C. L., Chung, K., Pike, M. C. & Wu, A. H. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer* **115**, 531–539 (2009).
 465. Pearce, C. L. et al. Validating genetic risk associations for ovarian cancer through the international Ovarian Cancer Association Consortium. *Br. J. Cancer* **100**, 412–420 (2009).
 466. Yuan, C., Liu, X., Yan, S., Wang, C. & Kong, B. Analyzing association of the XRCC3 gene polymorphism with ovarian cancer risk. *Biomed Res. Int.* **2014**, (2014).
 467. Pedersen, B. S., Konstantinopoulos, P. A., Spillman, M. A. & De, S. Copy neutral loss of heterozygosity is more frequent in older ovarian cancer patients. *Genes Chromosom. Cancer* **52**, 794–801 (2013).
 468. Matlashewski, G. J. et al. Primary structure polymorphism at amino acid residue 72 of human p53. *Mol. Cell. Biol.* **7**, 961–963 (1987).
 469. Beenken, S. W., Karsenty, G., Raycroft, L. & Lozano, G. An intron binding protein is required for transformation ability of p53. *Nucleic Acids Res.* **19**, 4747–

- 4752 (1991).
470. Walker, K. K. & Levine, A. J. Identification of a novel p53 functional domain that is necessary for efficient growth suppression. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **93**, 15335–15340 (1996).
471. Thomas, M. *et al.* Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. *Mol. Cell. Biol.* **19**, 1092–100 (1999).
472. Koushik A, Tranah GJ, Ma J, Stampfer MJ, *et al.* p53 Arg72Pro polymorphism and risk of colorectal adenoma and cancer. *Int J Cancer.* **119**, 1863–8 (2006).
473. Martin J. Larsen, Torben A. Kruse, Qihua Tan, *et al.* Classifications within Molecular Subtypes Enables Identification of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers by RNA Tumor Profiling. *PLoS One.* **8**, e64268 (2013).
474. Dahlstrom, H. S. E. M. S. K. R. A variant of the DNA repair gene XRCC3 and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: A case-control analysis. *Int. J. Cancer* **99**, (2002).
475. Buller, R. E. *et al.* The influence of the p53 codon 72 polymorphism on ovarian carcinogenesis and prognosis. *Cancer Gene Ther.* **4**, 239–45 (1997).
476. Peller, S., Halperin, R., Schneider, D., Kopilova, Y. & Rotter, V. Polymorphisms of the p53 gene in women with ovarian or endometrial carcinoma. *Oncol. Rep.* **6**, 193–197 (1999).
477. Kang, S. *et al.* [Association of p53 gene polymorphism with susceptibility to ovarian cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* **39**, 754–758 (2004).
478. Xi, Y., Liu, C. & Xin, X. Association Between a Single Nucleotide Polymorphism in the TP53 Region and Risk of Ovarian Cancer. *Cell Biochem. Biophys.* **70**, 1907–1912 (2014).
479. Høgdall, E. V. S. *et al.* Distribution of p53 codon 72 polymorphisms in ovarian tumour patients and their prognostic significance in ovarian cancer patients. *Anticancer Res.* **22**, 1859–1864 (2002).
480. Al., T. *et al.* Analysis of the Allele-Specific Expression of the Mismatch Repair Gene MLH1 Using a Simple DHPLC-Based Method. *Hum. Mutat.* **23**, 379–84 (2004).
481. Trojan J, Zeuzem S, Randolph A, *et al.* Functional analysis of hMLH1 variants and HNPCC-related mutations using a human expression system. *Gastroenterology.* **122**, 211–9. (2002).
482. Bagnoli S, Putignano AL, Melean G, *et al.* Susceptibility to refractory ulcerative

- colitis is associated with polymorphism in the hMLH1 mismatch repair gene. *Inflamm Bowel Dis.* **10**, 705–8. (2004).
483. Mathonnet G, Krajcinovic M, Labuda D, S. D. Role of DNA mismatch repair genetic polymorphisms in the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* **123**, 45–8. (2003).
484. Listgarten J, Damaraju S, Poulin B, et al. Predictive models for breast cancer susceptibility from multiple single nucleotide polymorphisms. *Clin Cancer Res.* **10**, 2725–37. (2004).
485. Mei M, Liu D, Dong S, et al. The MLH1 -93 promoter variant influences gene expression. *Cancer Epidemiol.* **34**, 93–5 (2010).
486. Umar, A. *et al.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J. Natl. Cancer Inst.* **96**, 261–268 (2004).
487. Dowty, J. G. *et al.* Cancer Risks for MLH1 and MSH2 Mutation Carriers. *Hum. Mutat.* **34**, 490–497 (2013).
488. Samimi, G. *et al.* Analysis of MLH1 and MSH2 expression in ovarian cancer before and after platinum drug-based chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* **6**, 1415–1421 (2000).
489. Bonadona, V. *et al.* Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in lynch syndrome. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **305**, 2304–2310 (2011).
490. González, C. A. V. y M. Síndrome de Lynch y cáncer familiar X. in (2012).
491. Helleman, J. *et al.* Mismatch repair and treatment resistance in ovarian cancer. *BMC Cancer* **6**, (2006).

XI. ANEXO

1. Índice de Tablas

Tabla 1: Riesgo Relativo para Factores de Riesgo de Cáncer de Ovario.

Tabla 2: Factores de riesgo y Factores de Protección de Cáncer de Ovario.

Tabla 3: Clasificación FIGO 1988. Cáncer de ovario, Trompas de Falopio y Peritoneo.

Tabla 4: Clasificación FIGO 2014. Cáncer de ovario, Trompas de Falopio y peritoneo.

Tabla 5: Clasificación TNM de Cáncer de Ovario.

Tabla 6: Clasificación OMS 1973 para Cáncer de Ovario.

Tabla 7: Clasificación OMS 2014 para Cáncer de Ovario.

Tabla 8: Características clínicas y moleculares de los distintos tipos de CO epitelial.

Tabla 9: Criterios de Benignidad y Malignidad ecográficos de Tumoraciones Ováricas.

Tabla 10: Criterios IOTA *SIMPLE RULES*.

Tabla 11: Resumen de Biomarcadores estudiados en Screening de Cáncer de Ovario (Estudios Caos-Control).

Tabla 12: Fagotti Score.

Tabla 13: Datos de identificación, sociodemográficos y clínicos estudiados.

Tabla 14: Espectros de excitación y emisión de los fluorocromos utilizados.

Tabla 15: SNP's estudiados.

Tabla 16: Clasificaciones de la OMS 1973 y 2014 par CO Epitelial.

Tabla 17: Clasificaciones de la FIGO de 1988 y 2014 para Cáncer de Ovario, Trompas de Falopio y Peritoneo.

Tabla 18: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos.

Tabla 19: Análisis de haplotipos del gen XRCC1

Tabla 20: Distribución de características clínicas y epidemiológicas en nuestra serie de casos.

Tabla 21: Medidas de frecuencia de la edad al diagnóstico de nuestra muestra.

Tabla 22: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos, según edad.

Tabla 23: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos, en pacientes jóvenes vs controles jóvenes.

Tabla 24: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos, en pacientes mayores vs controles mayores.

Tabla 25: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos de acuerdo con tipo de cáncer heredo-familiar (CO hereditario, familiar o esporádico).

Tabla 26: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos, en pacientes con CO hereditario vs controles.

Tabla 27: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos, en pacientes con CO familiar vs controles.

Tabla 28: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos, en pacientes con CO esporádico vs controles.

Tabla 29: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos de acuerdo con tipo histológico de CO.

Tabla 30: Análisis de genes reparadores de DNA en nuestra serie de casos de acuerdo con recidiva de cáncer de Ovario.

2. Índice de Figuras:

Figura 1: Aparato reproductor femenino.

Figura 2: Histología del ovario.

Figura 3: Los 10 tipos de cáncer con mayor mortalidad e incidencia a nivel mundial.

Figura 4: Los 10 tipos de cáncer con mayor incidencia y mortalidad en Europa en el año 2012.

Figura 5: Incidencia estimada por tipo de tumor más frecuentes en mujeres en España en el año 2017.

Figura 6: Mortalidad estimada por tipo de tumor en mujeres en España en el año 2016.

Figura 7: Distribución de los estadios de CO y Tasa de supervivencia a los 5 años de acuerdo con la raza humana en EE.UU. (2005-2011).

Figura 8: Supervivencia de cáncer de ovario por edades en Europa según EUROCORE 5.

Figura 9: Modelo de la carcinogénesis serosa de alto grado.

Figura 10: Incidencia y Mortalidad de cáncer de Ovario según raza/ etnia, EE.UU, 2010-2014.

Figura 11: Frecuencia histológica de cáncer de Ovario según raza/etnia, 2010-2014.

Figura 12: Los orígenes del CO epitelial y la tinción con hematoxilina de los distintos tipos histológicos.

Figura 13: Reparación por escisión de bases (BER).

Figura 14: Reparación por escisión de nucleótidos (NER).

Figura 15: Reparación por Reparación por apareamiento erróneo (MMR).

Figura 16: Reparación por Recombinación Homóloga (HR).

Figura 17: Diseminación linfática en Cáncer de Ovario.

Figura 18: Esquema de materiales y métodos de Estudio Clínico.

Figura 19: Estructura de las sondas TaqMan MGB®.

Figura 20: Mecanismo de reacción PCR con sondas TaqMan®.

Figura 21: Emisión de fluorescencia en una QRT-PCR a lo largo de los ciclos de amplificación (StepOne®).

Figura 22: Fases del programa utilizadas en el termociclador.

Figura 23: Análisis de la detección de fluoresceína en *StepOne*.

Figura 24: Resultados de nuestra serie de casos de acuerdo con Clasificación de 1973 OMS del Cáncer de Ovario.

Figura 25: Resultados de nuestra serie de casos de acuerdo con Clasificación 2014 OMS del Cáncer de Ovario.

Figura 26: Resultados de nuestra serie de casos de acuerdo con Clasificación 1988 FIGO del Cáncer de Ovario.

Figura 27: Resultados de Nuestra serie de casos de acuerdo con la Clasificación de 2014 FIGO del Cáncer de Ovario.

Figura 28: % de pacientes jóvenes y mayores al diagnóstico en nuestra muestra poblacional.

Figura 29: % de pacientes con CO hereditario, familiar o esporádico en nuestra muestra poblacional.

Figura 30: Frecuencia de diferentes tipos histológicos de CO en nuestra muestra poblacional.

Figura 31: % de recidiva de pacientes con CO en nuestra muestra poblacional.

3. Índice de Esquemas:

Esquema 1: Discriminación alélica mediante PCR con sonda Taqman.

4. Artículo:

ORIGINAL STUDY

Changes in the Management and Prognosis of Ovarian Cancer Due to the New FIGO and WHO Classifications

A Case Series Observational Descriptive Study. Seven Years of Follow-up

Monica Gomes Ferreira, MD,*†‡§ Magdalena Sancho de Salas, MD,§
Rogelio González Sarmiento, MD, PhD,†||¶ and Maria José Doyague Sánchez, MD, PhD*†

Objective: Ovarian cancer is the deadliest of gynecologic cancers. In recent years, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) and the World Health Organization (WHO) classifications were revised. We compared the major changes between the classifications and examined the effects on the therapy and prognosis of the ovarian, fallopian tubes, and peritoneum cancer in our series according to both classifications.

Methods/Materials: We performed an observational descriptive study of 210 patients who were diagnosed with a malignant ovarian tumor from 2010 to 2016. The accepted FIGO and WHO classifications at each point in time were registered. We reclassified both data, obtaining both classifications for each patient. The changes in the therapeutic management and prognosis were examined.

Results: In both FIGO classifications of our case series, most patients with ovarian cancer were in FIGO stage III. We found that 4.2% of the previous stage IIIC patients have changed to stage IIIA2 or stage IIIB, with better prognosis and survival rate. In the new WHO classification, the main change, in our case series, was the increase in the high-grade serous carcinoma percentage. According to the current recommendations, we observed 7.56% more patients in early ovarian cancer stages treated with platinum and taxane. In both early and advanced ovarian cancer group, high-grade serous carcinoma tumors were predominant.

Conclusions: The newly created WHO and FIGO classifications have improved the ability to predict the prognosis and consequently to change the therapeutic managements of patients with ovarian cancer.

Key Words: Ovarian cancer, FIGO classification, WHO classification, Changes in the prognosis, Descriptive study

Received August 7, 2017, and in revised form April 13, 2018.

Accepted for publication June 4, 2018.

(*Int J Gynecol Cancer* 2018;28: 1461–1470)

*Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Salamanca; †Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL) – University Hospital, University of Salamanca - CSIC; ‡ESGO Member; §Department of Pathological Anatomy at University Hospital of Salamanca; ||Molecular Medicine Unit, Department Copyright © 2018 by IGCS and ESGO
ISSN: 1048-891X
DOI: 10.1097/IGC.0000000000001331

of Medicine, University of Salamanca; and ¶Institute of Molecular of Cellular Biology of Cancer (IBMCC), University of Salamanca – CSIC, Salamanca, Spain.

Address correspondence and reprint requests to Monica Gomes Ferreira, MD, Hospital Universitario de Salamanca, Paseo San Vicente 139, 37007 Salamanca, Spain. E-mail: gomesferreiramonica@usal.es; monicamorais@saludcastillayleon.es.

The authors declare no conflicts of interest.

Ovarian cancer represents approximately 3% of all cancers in women. One in 79 women will develop ovarian cancer in her lifetime and her chance of dying from ovarian cancer is approximately 1 in 108. It is the fifth leading cause of cancer-related death in women and the deadliest of all gynecologic cancers.¹

In recent years, several molecular, histopathologic, and immunologic studies have produced a new understanding of the tumor biology of ovarian cancer. Firstly, the term “ovarian cancer” is not a homogeneous disease, but rather a group of epithelial malignant tumors: ovary (OV), fallopian tube (FT), and peritoneum (P).² In addition, approximately 90% of ovarian cancers are carcinomas and based on histopathology, immunohistochemistry, and molecular genetic analysis, at least the following 5 main types are distinguished: high-grade serous carcinoma (HGSC, 70%), endometrioid carcinoma (EC, 10%), clear cell carcinoma (CCC, 10%), mucinous carcinoma (3%) and low-grade serous carcinoma (LGSC, <5%).^{3,4}

In general, there are two types of epithelial ovarian cancers. Type I tumors are well differentiated (low grade), developing from benign lesions, normally diagnosed in early disease and include serous, mucinous, endometrioid, and clear cell low-grade

histology. Type II tumors are poorly differentiated (high grade), arise “de novo” or from precursor lesions and comprises serous, endometrioid, and undifferentiated histologies. Although the first group typically displays mutations in *KRAS*, *BRAF*, *ARID1A*, *PTEN*, *PIK3CA*, *CTNNB1*, and *PPP2R1A*; type II tumors typically show *TP53* mutations and *BRCA* abnormalities.⁵⁻⁷

In parallel with the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification for the staging of ovarian cancer,^{8,9} the World Health Organization (WHO) classification was also revised.^{3,10} Both classifications—FIGO and WHO—are essential criteria for treatment decision.

In the last 2 years, most recent studies refer to the changes between the previous and the current classifications of OV, FT, and P cancer^{8,9,11}; however, there has been no demonstration, through a statistical study applied to an affected population of changes in the management of these tumors by gynecologic oncologists. We consider that this insight is useful to all the gynecologic oncologists who need to make decisions every day regarding patients with OV, FT, and P cancer. Therefore, we performed a case series observational descriptive study for the past 7 years (2010–2016) to clarify the clinical implications of the new definitions.

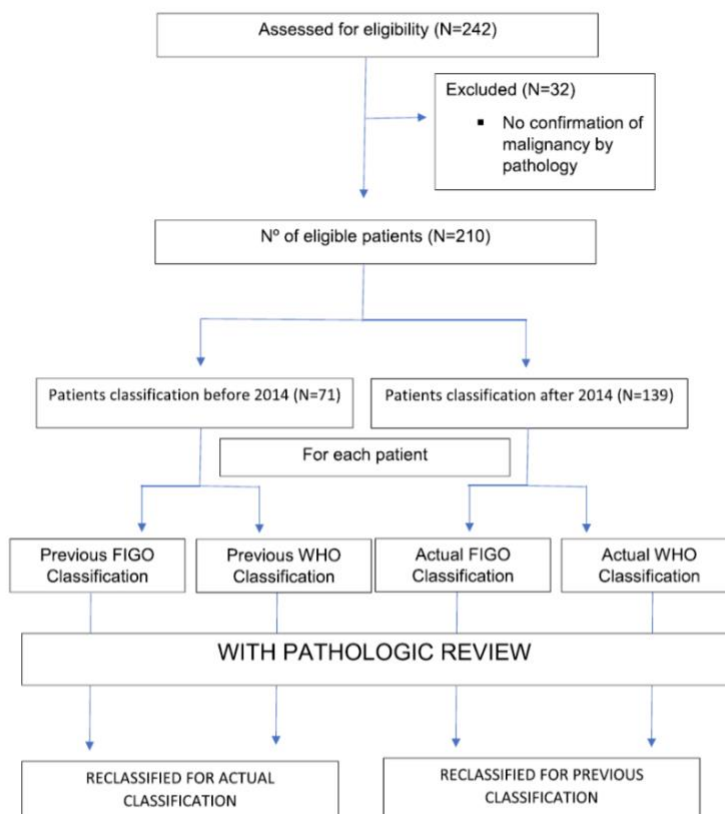


FIGURE 1. Diagram of patients included in the study.

OBJECTIVE

The aims of the study were to compare the changes between the previous and the new FIGO and WHO classifications and to examine its effects in the therapeutic management and prognostic effects of the OV, FT, and P cancer in a series from Salamanca, Spain.

MATERIALS AND METHODS

We performed a case series observational descriptive study of 210 patients who were previously or newly diagnosed and treated for ovarian cancer at University Hospital of Salamanca from 2010 to 2016.

We identified subjects using the inpatient hospital database, capturing all women who were admitted to gynecology, oncology, internal medicine, surgery-general, or palliative care services. Women were included if they had at least 1 hospital admission or major ambulatory surgery between January 2010 and December 2016 at the University Clinic Hospital of Salamanca, a level 3-referral hospital that provides specialized care to an approximate population of 300,000 inhabitants in the metropolitan area of Salamanca. Data were then linked to the Gynecologic Database (using FILEMAKER Pro 11 Advanced software, Version 11) for additional demographic data. Patients were excluded if the pathology did not confirm the malignancy of ovarian, fallopian, or peritoneal origin.

In these 210 patients, the accepted FIGO and WHO classifications at each point in time were registered. Subsequently, through a pathology review, we reclassified both data, obtaining both classifications for each patient (Fig. 1). Using χ^2 test with contingency table, we examined and drew conclusions about the clinical effects, the changes in the therapeutic management, and the prognosis for patients with this gynecologic cancer.

The SPSS statistical software Version 23 for PC was used for the statistical analysis.

RESULTS

We identified 242 women from the inpatient hospital database within the study period. After exclusion, because of lack of confirmed malignancy on pathology, the final study population was 210 patients.

The primary location (OV, FT, P, or X for not assessed) and the histological subtype were documented (HGSC, LGSC, mucinous carcinoma, clear cell carcinoma, and endometrioid carcinoma).

The main changes between previous and new FIGO classifications are presented in Table 1 (in italic letter), and the results of our case series are presented in Figures 2 and 3.

Regarding the new WHO classification, the previous and actual classifications and its changes are presented in Table 2. The results of our case series are presented in Figures 4 and 5.

When we compared both sets of information, we realized that in the stage I of FIGO classification, the histological subtypes were the following: 28% of serous borderline tumors (SBOTs), 17% of malignant mucinous tumors (MMCT), 11% of benign serous tumors, and 5.6% of LGSC. We found that most cancers of stage II were made up of HGSC (40%). In FIGO III classification, 77% were HGSC. On stage intravenous (IV),

the predominant histological subtypes were the following: 64% were HGSC, 12% were LGSC, and 8% were metastatic tumors.

In accordance with the old recommendations of the AGO's Ovarian Tumor Committee (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie), in early ovarian cancer (FIGO stage I to IIA [except stage IA, grade I]) after surgery, patients had 3 to 6 cycles of platinum-based chemotherapy.¹² On the other hand, according to the new recommendations in the early ovarian cancer (FIGO stage I to IIB, [except stage IA to IC1]) after the surgery, patients had 3 to 6 cycles of platinum and taxane chemotherapy.¹³

For advanced ovarian cancer stages (FIGO stages IIB to IV in the previous classification and FIGO stages III to IV, according to the new FIGO classification), as reported by the old recommendations of the AGO's Ovarian Tumor Committee, after surgery, patients had a total of 6 cycles of carboplatin area under the curve 5 and paclitaxel 175 mg/m² IV, each lasting 3 hours at 3-week intervals.¹² Alternatively, according to the current recommendations, the criterion standard in the primary management of the advanced disease is a maximal-effort surgery aiming at maximal tumor reduction, ideally without macroscopic tumor residual disease. After that, patients should have 6 cycles of adjuvant systemic chemotherapy, typically with paclitaxel and carboplatin and/or intra-peritoneal chemotherapy.¹³

DISCUSSION

This descriptive study evaluated the major changes between the previous and the new FIGO and WHO classifications and the effects on the therapeutic management and prognosis of the OV, FT, and P cancer in our sample.

Our primary analysis included the WHO and FIGO classification changes.

The old WHO classification focused on the mesothelial surface of OV as the point of origin of epithelial ovarian tumors.¹¹ The new classification eradicates this focus.

Regarding serous tumors, the defining line between adenomas and borderline tumors (SBOT) has been refined in the current WHO classification. Cystic serous tumors with more than 10% BOT architecture are now classified as SBOT. On the other hand, if the lesion shows a BOT smaller than 10% (as in our sample, 0.93%), the term "serous cystadenoma with focal epithelial proliferation" applies.¹¹ Apart from the different nomenclature, the main change in the serous group was the increase in the HGSC percentage.

Differentiating carcinomas into low and high grade is particularly important for serous carcinomas. This differentiation can have an important impact on future therapy as low-grade carcinomas have a more favorable prognosis, and there are also indications that in contrast to high-grade carcinomas, low-grade tumors have only a poor response to chemotherapy.^{14,15} In our study, with the change in the histological classification, the serous high-grade carcinoma has reached 55.56% in the new WHO classification due to the incorporation of serous malignant adenocarcinoma (1988 WHO classification).

Regarding mucinous tumors, the subcategorization of mucinous borderline tumors (MBOTs) has been dropped. What were previously endocervical MBOT are now included

TABLE 1. 2014 Previous and Actual OV, FT, and P Cancer FIGO Staging System

| STAGE | Old (1988 FIGO) | New (2014 FIGO)* |
|-------|--|---|
| I | Tumor limited to the ovaries. | Tumor confined to ovaries or <i>fallopian tube(s)</i> |
| IA | Tumor limited to 1 ovary (capsule intact), no tumor on surface, negative washings/ascites. | Tumor limited to one ovary (capsule intact) or <i>fallopian tube</i> . No tumor on ovarian or fallopian tube surface. No malignant cells in the ascites washings |
| IB | Tumor limited to both ovaries (capsules intact), no tumor on ovarian surface, no malignant cells in ascites or peritoneal washings. | Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or <i>fallopian tubes</i> . No tumor on ovarian or <i>fallopian tube surface</i> . No malignant cells in the ascites or peritoneal washings. |
| IC | Tumor limited to 1 or both ovaries with any of the following: capsule ruptured, tumor on ovarian surface, malignant cells in ascites or peritoneal washings. | Tumor limited to one or both ovaries or <i>fallopian tubes</i> , with any of the following: <i>IC1 Surgical spill intraoperatively</i> <i>IC2 Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface.</i> <i>IC3 Malignant cells present in the ascites or peritoneal washings.</i> |
| II | Tumor involves 1 or both ovaries with pelvic extensions. | Tumor involves one or both ovaries or <i>fallopian tubes</i> with pelvic extension (below pelvic trim) or <i>peritoneal cancer</i> . |
| IIA | Extension and/or implants on uterus and/or tube(s); no malignant cells in ascites or peritoneal washings. | Extension and/or implants on the uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries |
| IIB | Extension to other pelvic tissues; no malignant cells in ascites or peritoneal washings. | Extension to other pelvic intraperitoneal tissues |
| IIC | Pelvic extension (IIA or IIB) with malignant cells in ascites or peritoneal washings. | |
| III | Tumor involves 1 or both ovaries with microscopically confirmed peritoneal metastases outside the pelvis and/or regional lymph node metastases. | Tumor involves 1 or both ovaries or fallopian tubes or primary peritoneal cancer with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and or metastasis to the <i>retroperitoneal lymph nodes</i> |
| IIIA | Microscopic peritoneal metastasis beyond pelvis. | Metastasis to the retroperitoneal lymph nodes with or without microscopic peritoneal involvement beyond the pelvis. <i>IIIA1- Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven).</i> <i>IIIA(i) - Metastasis ≤ 10 mm in greatest dimension (Note this is tumor dimension and not lymph nodes dimension)</i> <i>IIIA(ii) - Metastasis > 10 mm in greatest dimension</i> <i>IIIA2 - Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes</i> |
| IIIB | Macroscopic peritoneal metastasis beyond pelvis, 2 cm or less in greatest dimension. | Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvic brim ≤2 cm in greatest dimension with or without positive retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ) |
| IIIC | Peritoneal metastasis beyond pelvic more than 2 cm in greatest dimension and/or regional lymph node metastasis. | Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvic brim >2 cm in greatest dimension with or without positive retroperitoneal nodes (Note 1) |
| IV | Distant metastasis (excludes peritoneal metastasis) | Distant metastasis excluding peritoneal metastasis |
| IVA | | Pleural effusion with positive cytology |
| IVB | | Metastasis to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of abdominal cavity) (Note 2) |

Note 1: Includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ.
Note 2: Parenchymal metastasis are stage IV B.
*Major changes in italic letter.

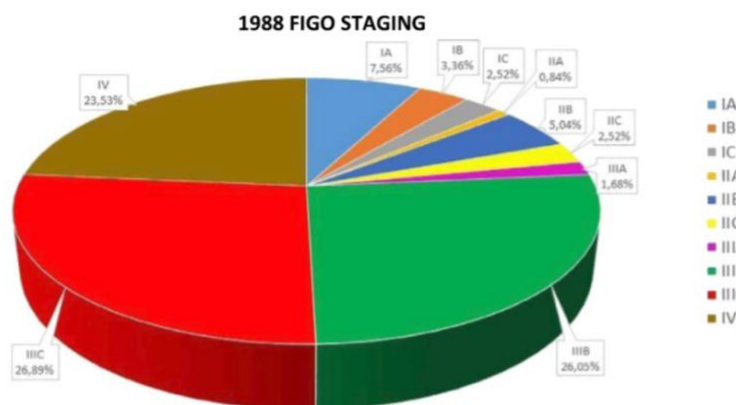


FIGURE 2. 1988 FIGO staging outcome.

in the new seromucinous tumor group.³ In our sample, 0.93% of the MBOT (old WHO classification) were converted into the newly created seromucinous borderline tumor subgroup. The other 0.93% remains in the new WHO classification as MBOT because it belongs to the intestinal variety. The new WHO classification underlines the possibility of metastasis of an extragenital malignancy even in MBOT¹¹ and this possibility should be taken into consideration with regard to the different treatment options.

The seromucinous group comprises the former endocervical-type mucinous BOT, although the new WHO classification requires at least 2 types of Müllerian differentiation for the diagnosis.¹¹ In our sample, we found 1.85% of seromucinous borderline tumors (0.93% from endocervical MBOT and the other 0.93% from mixed epithelial borderline tumors). In this new category (seromucinous borderline ovarian tumour), there are areas with intraepithelial cancer, in contrast to SBOT.¹¹ With this subgroup, we suspect that the presence of intraepithelial carcinoma (in contrast to SBOT) suggests a worse prognosis

and the gynecologic oncologist should have more active management. However, to date, no one has extensive experience with this group of tumors and it remains to be seen what the clinical significance will be.

The new WHO classification places endometrioid cysts in the same neoplastic context as endometrioid cystadenomas. Some studies have identified in the new seromucinous group the overlap with endometrioid carcinoma and low-grade serous carcinoma of the OV.¹⁶ We found that 3.7% of the malignant Müllerian mixed tumors (malignant endometrioid tumors) have been converted to the new seromucinous carcinoma group.

The new WHO classification did not find significant changes in the clear cell tumors¹¹ and in our case series, the percentage of patients in each classification is the same (0.93%).

The new WHO classification renamed the previous “transitional cell tumor” as “Brenner tumors.” Therefore, in our study, the previous malignant Brenner tumor (in malignant transitional cell tumors group) has been renamed as

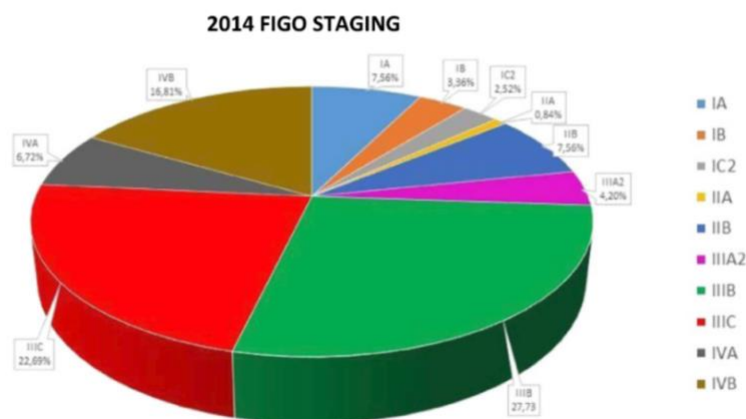


FIGURE 3. 2014 FIGO staging outcome.

TABLE 2. Previous and Actual WHO Classification

| Previous | New (2014)* |
|--|--|
| Serous tumors: | |
| - Benign <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma • Papillary cystadenoma • Surface papilloma • Adenofibroma and cystadenofibroma | <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma • Adenofibroma • Surface papilloma |
| - Borderline (SBOT): <ul style="list-style-type: none"> • Papillary cystic BOT • Papillary surface BOT • Adenofibroma and cystadenofibroma BOT | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Serous BOT/atypically proliferating tumor</i> • <i>SBOT/micropapillary type/noninvasive/serous low grade carcinoma</i> |
| - Malignant: <ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma • Papillary surface carcinoma • Adenocarcinofibroma | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Serous low-grade carcinoma</i> • <i>Serous high-grade carcinoma</i> |
| Mucinous tumors: | |
| - Benign: <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma • Adenofibroma and cystadenofibroma • Mucinous cystic tumor with mural nodules • Mucinous cystic tumor with pseudomyxoma peritoneal | <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma |
| - Borderline (MBOT): <ul style="list-style-type: none"> • Intestinal type • Endocervical type | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mucinous BOT/atypical proliferating mucinous tumor</i> |
| - Malignant: <ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma • Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma) | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mucinous carcinoma</i> |
| Endometrioid tumors: | |
| - Benign: <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma • Adenofibroma and cystadenofibroma | <ul style="list-style-type: none"> • Endometriosis cyst • Endometrioid cystadenoma • Endometrioid cystadenofibroma |
| - Borderline (EBOT): <ul style="list-style-type: none"> • Cystic tumor • Adenofibroma and cystadenofibroma | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Endometrioid BOT/Atypical proliferating endometrioid tumor</i> |
| - Malignant: <ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma NOS • Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma) • Malignant Mullerian mixed tumor (carcinosarcoma) • Adenosarcoma • Endometrioid stromal sarcoma (low grade) • Undifferentiated ovarian cancer | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Endometrioid carcinoma</i> |
| Clear cell tumors: | |
| - Benign: <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma • Adenofibroma and cystadenofibroma | <ul style="list-style-type: none"> • Cystadenoma • Adenofibroma |
| - Borderline (CBOT): <ul style="list-style-type: none"> • Cystic tumor • Adenofibroma and cystadenofibroma | <ul style="list-style-type: none"> • <i>CCBOT/atypical proliferating clear cell tumor</i> • Clear cell carcinoma |
| - Malignant: <ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma • Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma) | |

(Continued on next page)

TABLE 2. (Continued)

| Previous | New (2014)* |
|--|---|
| Transitional cell tumors: | <i>Brenner tumors</i> |
| - Benign: | • Brenner tumor |
| • Brenner tumor | |
| • Metaplastic type | |
| - Borderline: | • <i>Borderline Brenner tumor/atypical proliferating Brenner tumor</i> |
| • Borderline Brenner tumor | |
| • Proliferating type | |
| - Malignant: | Malignant Brenner tumor |
| • Transitional cell carcinoma | |
| • Malignant Brenner tumor | |
| | <i>Seromucinous tumors</i> |
| | - Benign: |
| | • Seromucinous cystadenoma |
| | • Seromucinous adenofibroma |
| | - Borderline: |
| | • Seromucinous borderline tumor/Atypical proliferative seromucinous tumor |
| | - Malignant: |
| | • Seromucinous carcinoma |
| | • Undifferentiated carcinoma |
| • Squamous epithelial tumor | |
| • Mixed epithelial tumor | |
| • Undifferentiated and unclassifiable tumors | |

*Changes are in italics.
CCBOT, clear cell borderline ovarian tumour; EBOT, endometrioid borderline ovarian tumour; NOS, not otherwise specified.

malignant Brenner tumor (in Brenner tumors group). In the Brenner tumor group, the main changes in the new WHO classification are related to Brenner BOT.

In our opinion, the new WHO classification has become more consistent because of the reduction in the number of subgroups. Thus, because of the anatomopathological similarities between many of these patients, the number of diagnoses decreases and the treatments applied by the specialists are more focused. The current WHO classification will contribute to an even better prognosis of SBOTs; the cases with invasive implants are now considered low-grade serous cancers.

With reference to the FIGO classification changes and the effects, we think that the main objective of this new staging system is to assign patients and their tumors to a prognostic group that will specify the correct treatment and facilitate the exchange of information.

In stage I, the main changes are the introduction of the FT in stages IA and IB and the subdividing stage IC into 3 categories, related to the moment and cause of rupture. We believe that the main objective of the distinction in stage IC is to predict the worst disease-free survival (DFS), although according to some studies capsule rupture and positive cytology washings are independent prognosis factors.^{11,17} We found no changes in the percentage of stage I tumors between both FIGO classifications. According to our statistical study, there is no difference in the therapeutic management with the new subdividing stages.

Stage II tumors are a small group of OV or FT tumors with pelvic extension. However, it also includes a group of patients that have metastases to the pelvic P. In our sample, we have obtained the same percentage for both FIGO classifications, although the previous stage IIC was considered redundant and eliminated in the new classification. Therefore, the initial 2.52% of stage IIC has become stage IIB in the new classification. From our point of view, in stage II, there are potentially curable tumors, when we have direct extension to adjacent organs but not yet metastasized (stage IIA, 0.84%); on the other hand, we have tumors seeded to the pelvic P by metastasis (stage IIB, 7.56%), with a poor prognosis. In this second group of patients, the disease is similar to that of stage III patients. As we know, currently all stage II disease is treated with adjuvant chemotherapy and we estimate that approximately 7.5% (based on our sample) should be treated as stage III patients (as an advanced disease). Furthermore, we believe that the current subclassification is not crucial.

In our case series, stage III presents most tumors in both FIGO classifications. In the previous FIGO classification, we saw 2 types of patients: the first group with diffuse omental and peritoneal disease and the second only lymph node involvement without any other evidence of intra-abdominal disease. There is evidence in the literature, which indicates a better prognosis in these cases than that of tumors with abdominal peritoneal involvement.¹⁸⁻²² Thus, the FIGO

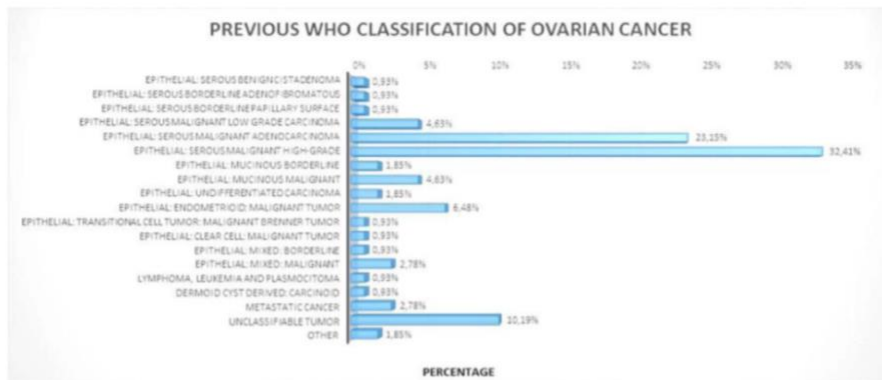


FIGURE 4. Previous WHO classification.

committee decided to change some points in stage III classification. Consequently, some of the former stage IIIC cases become IIIA or IIIB, accordingly. In our sample, we found that 4.2% of the previous stage IIIC patients have changed to stage IIIA2 (1.58%) and stage IIIB (2.62%). Although this is a small rate of the patients, it is important that all the gynecologic oncologists keep in mind that this group of patients has a better prognosis and a superior survival rate. In these patients, the gynecologic management should be more active than patients with intraperitoneal extrapelvic disease.

Finally, stage IV disease includes all tumors with distant metastases except peritoneal metastases (stage II and III). The main change between the previous and new FIGO classifications is the subdivision into IVA and IVB (Figs. 2 and 3).

Focusing on both sets of information, we can appreciate an important modification in the patients' management.

In our sample, under the previous recommendations, we had 14.28% of patients (early ovarian cancer) treated with surgery plus 3 to 6 cycles of monotherapy with platinum (protocols of the most available studies). In terms of overall survival, according to some studies, we can see an increase in

5-year survival rate from 74% to 82% ($P < 0.008$). Regarding DFS, we can see an increase from 65% to 76% ($P < 0.001$).¹² In this group of patients, we had a prevalence of SBOT and MMCT and, therefore, less chemosensitive tumors.¹³ In accordance with the current recommendations, we have 21.84% of patients in the early ovarian cancer stage (7.56% more if we compare with the previous classification). Patients who have stage I disease with low-grade tumors (IA, IB, IC1), 10.92% of our sample, do not require adjuvant treatment. For patients with early ovarian cancer from stage IC2 to stage II B, 10.92%, the standard treatment is surgery followed by 3 to 6 cycles of platinum and taxane chemotherapy. In our study, in the current early ovarian cancer patients group, we have found a prevalence of HGSC, due to the incorporation of stage II B patients in this group. Therefore, this group of patients is more chemosensitive to the current chemotherapy, contrary to what happened with the previous classification.

In the advanced ovarian cancer group, we had 85.71% of our sample in the advanced group treated, in accordance with the previous recommendations, with surgery and a total of 6 cycles, every 3 weeks, of carboplatin area under the

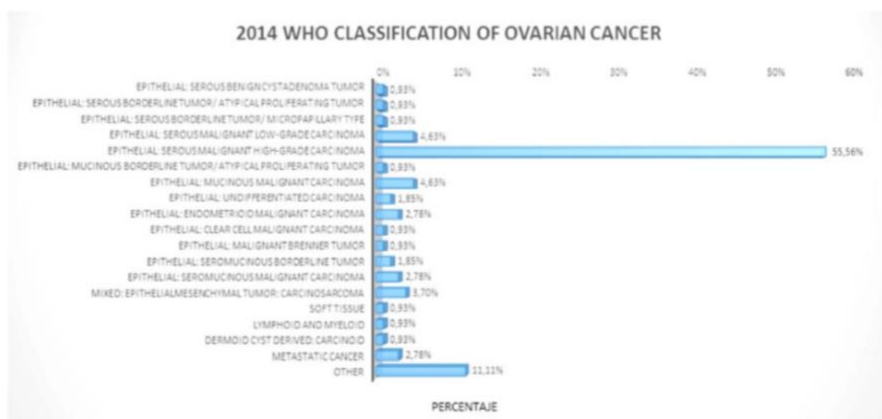


FIGURE 5. Actual WHO classification.

curve 5 and paclitaxel 175 mg/m² IV for 3 hours.¹² In accordance with the current recommendations, we have 78.15% of patients in advanced ovarian cancer group (7.56% less if we compare with the previous classification). The accepted treatment is surgery with a maximal tumor reduction followed by 6 cycles of adjuvant systemic chemotherapy, typically with paclitaxel and carboplatin and/or intraperitoneal chemotherapy. In the current data from the analysis of 3 treatment studies by AGO, involving more than 3000 patients, complete tumor reduction is the strongest factor in prognosis. In this group of patients, in our case series, we had a prevalence of HGSC and, therefore, more chemosensitive tumors.^{13,23} In primary presentation of ovarian cancer, for each 10% increase in cytoreduction, there is a 5.5% increase in the median survival of those patient populations.²⁴ The aim of every operation must therefore be complete tumor resection.²⁵

We consider that the main objective of this new staging system is establish homogenous groups (FIGO stage and histologic groups) to apply a treatment and, therefore, assign patients and their tumors to a prognostic group in terms of DFS. The DFS and overall survival are, nowadays, the most valued factors in the prognostic of ovarian cancer patients. Thereby, in 2014, with the implementation of the new classification systems, we changed our oncologic gynecologic protocols. Since 2014 (n = 139), we found 14.41% of our patients in early-stage disease and 85.59% in advanced-stage disease, applying the current recommendation treatments. Although only 3 years have passed since the new classifications (2014–2016), we believe that in the foreseeable future, it would be interesting to reanalyze these same patients and confirm that the change in protocol has improved the prognosis of our patients.

The present study provides value data from a large case series study for the changes in the management of ovarian cancer due to the new FIGO and WHO classifications. However, it does have a number of limitations. One of the limitations is its retrospective nature, which reduces its direct application to clinical practice. Other limitation of this study include that it is a single-center study and we believe that a multicenter and prospective study could determine whether these results are consistently generalizable to the ovarian cancer patient population.

In conclusion, this study demonstrated that the newly created WHO and FIGO classifications have improved the ability to predict the prognosis and, consequently, to change the therapeutic managements in patients with ovarian cancer.

In our opinion, the new WHO classification has become more consistent because of the reduction in the number of subgroups and renaming of others. Thus, with an adequate histological classification of all the OV, FT, and P tumors, the oncologic multidisciplinary group may act accordingly, pursuing a more aggressive treatment in histological types with poor prognosis and individualizing each case according to the chemosensitivity of each tumor.

Concerning the new FIGO classification, recent findings on origin, pathogenesis, and prognosis of different OV subtypes have been taken into account. These changes imply a reproducible and stage-dependent therapeutical approach.

According to the current recommendations, we have more patients in the early ovarian cancer stage, compared with

the previous recommendations. On the other hand, with the change in the current recommendations, we have a predominance of HGSC tumors instead of SBOT/MMCT. With current protocols, we have less patients in the advanced ovarian cancer group. The recommended treatment is similar (surgery and adjuvant systemic chemotherapy). The only difference is the current recommendation of intraperitoneal chemotherapy at maximal tumor reduction, without macroscopic tumor residual disease. In this group of patients, we have HGSC predominant tumors. In primary presentation of ovarian cancer, for each 10% increase in cytoreduction, there is a 5.5% increase in median survival of those patient populations. The aim of every operation must therefore be complete tumor resection.

Nevertheless, from our point of view, the current FIGO and WHO classifications still have their controversies. Therefore, any classification of ovarian cancer and a precursor lesion should be transformed per the latest scientific knowledge, and studies like this are very important in encouraging this growth, by generating hypotheses that can be tested in further analytic studies.

REFERENCES

1. American Cancer Society. Statistics by cancer type. Available at: <http://www.cancer.org/Cancer/OvarianCancer/DetailedGuide/ovarian-cancer-key-statistics>. Accessed February 2018.
2. Meinhold-Heerlein I, Hauptmann S. The heterogeneity of ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289:237–239.
3. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
4. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012;460:273–249.
5. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004;164:1511–1518.
6. Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. *Oncogene*. 2005;24:1053–1065.
7. Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol*. 2011;42:918–931.
8. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124:1–5.
9. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290:839–842.
10. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: the new FIGO and WHO classifications of ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75:1021–1027.
11. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:695–700.
12. Burges A, Schmalfeldt B. Ovarian cancer: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108:635–641.

13. Sáinz de la Cuesta Abbad R. Oncogüía Cáncer Epitelial de Ovario 2014: distintos subtipos condicionan distintos tratamientos? 33º Congreso Nacional SEGO. 2015.
14. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol.* 2009;114:48–52.
15. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol.* 2012;125:661–666.
16. Tang SX, Sun YH, Xu Y, et al. Clinicopathologic study of seromucinous carcinoma of ovary. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2016;45:774–779.
17. Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, et al. Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2009;113:11–17.
18. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I/II patients and superior survival to other Stage III patients. *Cancer.* 1998;83:1555–1560.
19. Kanazawa K, Suzuki T, Tokashiki M. The validity and significance of substage IIIC by node involvement in epithelial ovarian cancer: impact of nodal metastasis on patient survival. *Gynecol Oncol.* 1999;73:237–241.
20. Cliby WA, Aletti GD, Wilson TO, et al. Is it justified to classify patients to stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol Oncol.* 2006;103:797–801.
21. Ferrandina G, Scambia G, Legge F, et al. Ovarian cancer patients with “node-positive-only” stage IIIC disease have a more favorable outcome than stage IIIA/B. *Gynecol Oncol.* 2007;107:154–156.
22. Baek SJ, Park JY, Kim DY, et al. Stage IIIC epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIC epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2008;19:223–228.
23. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a metaanalysis. *J Clin Oncol.* 2002;20:1248–1259.
24. Fotopoulou C. Secondary debulking in ovarian cancer and beyond. *Revista de Ginecologia Oncologica.* 2014;1887–4312.
25. 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 Cancers de l’Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115:1234–1244.