

PRONOSTIC VALUE OF HORMONAL RECEPTORS, P53, KI67, AND HER2/NEU EXPRESSION IN EPITHELIAL OVARIAN CARCINOMA

Adelaida García Velasco, César Mendiola, Alfonso Sánchez Muñoz, Claudio Ballestín, Ramón Colomer y Hernán Cortés Funes. Clin Trans Oncol (2008) 10:367-371.

En este ensayo, se investigan los niveles de estrógenos (RE) y progesterona (RP), HER2/neu, p53 y ki67 en pacientes con carcinoma epitelial de ovario avanzado y su correlación con la evolución clínica. Pretende definir su papel como factores predictivos o pronósticos.

Hasta ahora, no se han identificado marcadores biológicos que se comporten como factores pronósticos en el carcinoma epitelial de ovario (CEO).

Los objetivos de este estudio fueron analizar la prevalencia y la expresión de los parámetros inmunohistoquímicos mencionados y determinar su relación con la respuesta a la quimioterapia, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron 72 pacientes tratados en el Hospital 12 de Octubre de Madrid y se analizó su estado general, estadio tumoral al diagnóstico, edad, tumor residual tras la laparotomía y el trata-

miento de quimioterapia. La respuesta se midió según criterios RECIST y la evaluación radiológicamente o con second-look.

Se analizaron muestras de tejido tumoral de los 72 pacientes y se midió por inmunohistoquímica: a) la sobreexpresión de C-erb2 definido como herceptest ++/+++ con FISH positivo o herceptest +++/++++; b) los receptores de estrógenos y progesterona (si presentes por inmunohistoquímica en más del 10% de las membranas celulares); c) el análisis de p53 considerando como positivo si está presente en más del 10% de los núcleos celulares; y d) el análisis de ki67, medido con el porcentaje de áreas nucleares positivas.

La correlación entre la respuesta y las características clínicas/inmunohistoquímicas de los pacientes se analizó utilizando el test de chi-cuadrado.

RESULTADOS

Con una mediana de seguimiento de 33 meses la mediana de SLP fue de 23 meses y la SG de 37 meses.

Se observó positividad para RE en el 68% de las muestras y 50% para RP, expresión de p53 en más del 10% de los núcleos celulares en 62,5% de las muestras tumorales y expresión de Ki67 en el 30%. Con respecto a la sobreexpresión de HER2/neu, sólo se observó en 4 muestras tumorales.

De las variables clínicas, sólo la extensión de la cirugía de debulki tuvo relevancia estadísticamente significativa en la respuesta a la quimioterapia.

De los marcadores estudiados por inmunohistoquímica, la expresión de Ki67 en más del 30% de los núcleos resultó ser factor predictivo de respuesta completa ($p=0.005$).

No se observó ninguna relación significativa entre ningún marcador biológico y la SLP. Con respecto a la SG, se observó una relación estadísticamente significativa entre la extensión de la cirugía de debulki y la SG ($p=0.04$). De los marcadores biológicos, la positividad para RE, se relacionó de forma estadísticamente significativa con una mayor SG.

DISCUSIÓN

p53: es una proteína nuclear que detecta daño genético y desencadena mecanismos de reparación. Cuando está mutada, puede perder su capacidad para inducir apoptosis y eso puede causar una resistencia a la quimioterapia. En el estudio, aunque se observó una tendencia a un menor tiempo a progresión en pacientes p53 positivos, la diferencia no fue estadísticamente significativa entre positividad de p53 y SLP.

Ki67: es un antígeno que se expresa durante el ciclo celular. Así, su tasa de expresión nuclear refleja la proliferación. La tasa media de 30% de positividad encontrada en el estudio es similar a previas descritas.

En el estudio se observó que una expresión nuclear de aproximadamente el 30%, fue predictivo de respuesta completa. No se encontró sin embargo que tuviera valor pronóstico en términos de SLP ni SG.

HER2/neu: es un receptor tirosinasa transmembrana de la familia de los receptores de crecimiento epidérmico. Pueden detectarse bajos niveles en tejido normal ovárico y se ha observado sobreexpresión en un porcentaje variable de CEO.

El valor pronóstico de la sobreexpresión de HER2/neu en el

CEO no está claro. En este estudio no se observó que su sobreexpresión tuviese valor pronóstico, probablemente por la baja tasa de sobreexpresión que se encontró.

Receptores de estrógenos y progesterona: se ha observado la presencia de RE y de RP en estudios recientes en la mayoría de CEO (63-67% para RE y 40-47% para RP). En el estudio se encontraron 68% RE positivo y 50% PR positivo.

Una revisión sistemática de la literatura, muestra que el uso del tratamiento hormonal en este tumor es habitual y que el estatus de los receptores, no se ha mostrado factor pronóstico de respuesta al tratamiento hormo-

nal. El tamoxifeno ha mostrado tasas de respuesta objetiva del 8% en pacientes con CEO en pacientes resistentes a platino. El letrozol ha obtenido aproximadamente un 20% de estabilizaciones y un 10% de respuestas de Ca 125 en un subgrupo de pacientes con CEO.

En resumen, en este estudio se muestra que la extensión de la cirugía de debulki es un factor pronóstico independiente de SLP en el CEO. La expresión nuclear de Ki67 de más del 30%, es un factor predictivo de respuesta completa a quimioterapia. La expresión de p53, el antígeno Ki67 y los RE y RP es frecuente en este estudio, no así la sobreexpresión de HER2/neu.

