



Revista de
*Medicina e
Investigación*

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

NF- κ B e IKK asociadas con baja respuesta al tratamiento con compuestos de platino en cáncer epitelial de ovario

F. L. Sarmiento-Salinas^a, J. G. Santillán Benítez^{*,a,b}, H. Mendieta Zerón^b y M. D. Hernández Navarro^a

^a Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México, México

^b Centro de Investigación en Ciencias Médicas CICMED-UAEM, Estado de México, México

PALABRAS CLAVE

Cáncer de Ovario;
NF-B/IKK; Compuestos
de platino

Resumen El cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica que presenta mayor letalidad, debido a que tiene pocos síntomas en etapas iniciales y a la presencia de mecanismos que obstaculizan el tratamiento con cisplatino y carboplatino. Estos mecanismos involucran genes que participan en los procesos de apoptosis, proliferación y protección celular, ejemplo de ello son los miembros de la familia de NF- κ B/IKK, genes que a últimas fechas se han asociado a la baja respuesta a la quimioterapia y a cánceres ováricos agresivos (Tipo II).

KEYWORDS

Ovarian cancer; NF- κ B
IKK; Platinum
compounds

NF- κ B e IKK associated with poor response to treatment with platinum compounds in epithelial ovarian cancer.

Abstract Ovarian cancer is the gynecologic malignancy with higher lethality due to its prolonged asymptomatic preclinical stage and the presence of mechanisms that hinder treatment with cisplatin and carboplatin. These mechanisms involve genes related to the processes of apoptosis, cell proliferation and protection, such as the NF- κ B/IKK family members, that have been associated with poor chemotherapy response and with a most aggressive ovarian cancer (Type II).

Introducción

El cáncer de ovario representa la octava neoplasia más recurrente en las mujeres y es el segundo cáncer ginecológico más común, siendo éste el responsable de aproximadamente

140.000 muertes al año en todo el mundo. En México, en el 2003 se registraron más de 4,000 casos nuevos y representó la cuarta causa de muerte por cáncer en la población femenina. La edad promedio en la que ésta enfermedad se presenta mayoritariamente oscila entre los 50 y los 70 años de edad^{1,2}.

* Autor para correspondencia: Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México, México. Av. Jesús Carranza No. 205. Col. Universidad, C.P. 50130. Tel. (52) 7222128027. Correo electrónico: jonnathangsb@yahoo.com.mx.

Actualmente los carcinomas de ovario se clasifican como: tumores *Tipo I*, que son neoplasias de crecimiento lento, estables genéticamente y que tienen como precursores a los tumores de *Borderline* y tumores ováricos *Tipo II*, que se caracterizan por ser carcinomas genéticamente inestables y con alto grado de metástasis³.

Recientemente se han realizado estudios a nivel molecular, en los cuales ha sido posible detectar a distintos factores de transcripción que participan en el origen, el desarrollo y la resistencia al tratamiento con quimioterapia en cáncer de ovario. Dentro de estos factores es posible mencionar a los miembros de la familia de NF-κB, que está constituida por cinco proteínas RelA, RelB, RelC, p52 y p50 y que tienen un papel fundamental en el crecimiento, proliferación, diferenciación y muerte celular. Sin embargo, aun cuando se conoce la función protectora y antiapoptótica de NF-κB, su sobreexpresión está íntimamente relacionada con el desarrollo, metástasis y la baja respuesta al tratamiento con quimioterapéuticos y radiación ionizante⁴⁻⁷.

Clasificación histológica del cáncer de ovario

Entre los cánceres ginecológicos, el cáncer de ovario es una de principales causas de muerte en los países desarrollados. Esta neoplasia se caracteriza por su alta tasa de mortalidad que es causada por su detección en etapas avanzadas con un mal pronóstico. El pronóstico depende fundamentalmente del tipo histológico, originándose el 85% de estas neoplasias en el epitelio que cubre la superficie del ovario y el 15% restante, a partir del estroma y de las células germinales^{8,9} (tabla 1).

Clasificación molecular del cáncer de ovario

La carcinogénesis ovárica como muchos tipos de cáncer implica múltiples alteraciones genéticas, aunque la mayoría de los casos de cáncer de ovario son consecuencias de mutaciones esporádicas, aproximadamente el 10% se atribuye a una predisposición familiar. Recientemente se ha demostrado que la mutación o la pérdida de la función de los genes

supresores de tumor *BRCA1* y *BRCA2* están asociados cánceres ginecológicos como el de mama y ovario^{11,12}.

Sin embargo a pesar de ser una enfermedad variable e inestable genéticamente existe una clasificación molecular que permite diferenciar y proporcionar un mejor diagnóstico:

Tumores Tipo I: Tumores clínicamente indolentes y estables genéticamente. Tienen una baja tasa de incidencia. Los tumores de tipo I, incluyen tumores serosos de bajo grado, endometrioides de bajo grado, tumores de células claras y carcinomas mucinosos¹³.

Las mutaciones que pueden llegar a presentar están en la tabla 2.

Métodos de diagnóstico

La detección oportuna del cáncer de ovario no ha tenido éxito, debido a que el origen y patogénesis es poco conocida, además de que los signos y síntomas clínicos son inespecíficos y se presenta asintomático de manera inicial, lo cual dificulta su detección en etapas tempranas. El 75% de las pacientes con éste tipo de cáncer se presenta con una enfermedad avanzada en estadio III o IV asociado a un mal pronóstico y una supervivencia global media de 24 a 60 meses^{11,13,16-18}.

Sin embargo es importante mencionar los métodos de diagnóstico que actualmente se emplean para detectar el cáncer ovario.

Diagnóstico por síntomas clínicos

El diagnóstico clínico se inicia regularmente considerando los síntomas ginecológicos: sangrado y/o flujo vaginal, prolapso, masa abdominal, hinchazón generalizada y dolor abdominal o pélvica; los síntomas gastrointestinales: dificultad para deglutir, plenitud abdominal, náuseas, diarrea y estreñimiento y los síntomas urinarios: poliuria^{15,19-21}.

Antígeno CA-125

El antígeno CA-125 es una glicoproteína que se encuentra en mayor concentración en células neoplásicas incluyendo el

Tabla 1 Clasificación histológica del cáncer de ovario

Clasificación	Benigno	Maligno
Tumores epiteliales	I. Cistoadenoma ceroso	I. Cistoadenocarcinoma seroso
	II. Cistoadenoma mucinoso	II. Cistoadenocarcinoma mucinoso
	III. Cistoadenofibroma seroso	III. Cistoadenocarcinoma de células claras
	IV. Cistoadenofibroma mucinoso	IV. Cistoadenocarcinoma endometroide
	V. Tumores de Brenner	V. Tumor Mülleriano mixto
Tumores germinales	I. Fibroma	I. Tumor del seno endodérmico
	II. Fibrotecoma	II. Disgerminoma
	III. Tecoma	
Tumores del estroma gonadal	I. Teratoma	I. Tumor de células de la granulosa
	II. Quiste dermoide	
Tumores de bajo potencial maligno (Borderline)	I. Cistoadenocarcinoma <i>Borderline</i> seroso	
	II. Cistoadenocarcinoma <i>Borderline</i> mucinoso	
	III. Cistoadenofibroma <i>Borderline</i>	

Adaptada de Cuello et al.¹⁰

Tabla 2 Estadificación del cáncer de ovario según la clasificación de la FIGO

Tipo de tumor	Mutación
Carcinomas cerosos de bajo grado	Mutaciones específicas en KRAS, BRAF, y ErbB2.
Carcinomas endometrioides de bajo grado	Aberraciones en la vía de señalización Wnt
Carcinomas mucinosos de bajo grado	Mutaciones en KRAS en el 50% de los casos
Carcinomas de células claras	Mutaciones PIK3CA
<i>Tumores Tipo II:</i> Tumores altamente agresivos, con tasas de incidencia elevada, regularmente se detectan en etapas avanzadas y poseen un alto grado de inestabilidad genética, es decir la mutaciones que pueden llegar a presentar son poco conocidas. Dentro de las mutaciones que se pueden encontrar en estos tumores están:	
Tipo de tumor	Mutación
Carcinoma seroso de alto grado Carcinoma endometriode de alto grado Tumores mesodérmicos mixtos malignos Carcinomas indiferenciados	Mutación en Tp53 en el 80% de los casos y la amplificación de la CCNE.
Estadios del cáncer de ovario	
Estadio	Características
I	Tumor limitado a los ovarios <ul style="list-style-type: none"> IA: Crecimiento limitado a un ovario, ningún crecimiento superficial, cápsula intacta. IB: Crecimiento limitado a ambos ovarios IC: Afectación superficial, rotura capsular, ascitis maligna, lavados positivos.
II	Tumor que involucra a un ovario o ambos con extensión pélvica, implantes o ambos. <ul style="list-style-type: none"> IIA: Extensión al útero o a las trompas de Falopio. IIB: Extensión a otros tejidos pélvicos (incluido al rectosigma) IIC: Afectación superficial, rotura capsular, ascitis maligna, lavados positivos.
III	Involucra a uno o ambos ovarios con implantes peritoneales, microscópicamente confirmados afuera de la pelvis. Y se realiza la siguiente clasificación: <ul style="list-style-type: none"> IIIA: Metástasis peritoneal microscópica más allá de la pelvis. IIIB: Metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis de 2 cm o menos. IIIC: metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis de más de 2 cm o metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
IV	Tumor con metástasis a distancia.

Adaptada de Chobanian et al.¹¹, De la Torre Galvez¹⁴, Rossing et al.¹⁵

cáncer de ovario. Se ha documentado que la utilidad clínica de los niveles en suero del antígeno CA-125 en el manejo de pacientes con cáncer de ovario avanzado está “bien establecida”, ya que un incremento sostenido en el valor de este antígeno se considera como un indicador fiable de la progresión de esta enfermedad. Sin embargo, no existen evidencias claras de que los niveles séricos de antígeno CA-125 proporcionen datos sobre la evolución clínica a corto plazo, además el empleo del antígeno CA-125 es poco útil para el diagnóstico de cáncer de ovario. Adicionalmente es importante mencionar que no solo los procesos neoplásicos producen altas concentraciones de antígeno CA-125, también existen otras condiciones que pueden mostrar un comportamiento similar tales como: las infecciones en el abdomen y en el pecho, la menstruación, el embarazo, los tumores benignos del ovario y las enfermedades hepáticas, proporcionándole al antígeno CA-125 un alto grado de especificidad²¹⁻²³.

Proteína humana del epidídimo 4 (HE4)

La proteína del epidídimo humano 4 (HE4) es una proteína de 11 kDa, precursora de la proteína secretora del epidídimo E4, que se expresa en concentraciones bajas en una amplia diversidad de tejidos normales incluyendo el epitelio de tejidos respiratorios y reproductivos. Se encuentra sobrepresada en carcinomas ováricos y puede ser detectada en el suero mediante ELISA con una sensibilidad similar a la de CA-125 y con una mayor especificidad para las enfermedades malignas. También se puede detectar en orina con un nivel de especificidad del 94.4%²⁴⁻²⁶.

Ecografía

El estudio ecográfico es indispensable en ginecología y está considerado como un valioso instrumento de diagnóstico en el cáncer de ovario. Puede hacerse de dos formas transabdominal y transvaginal. La primera permite detectar la extensión

y tamaño de masas ováricas, la presencia ascitis y la metástasis a otros órganos abdominales. La ecografía transvaginal es una técnica imagenológica que se realiza con escaneos lineales o sectoriales y que permite, por la proximidad de la cabeza vaginal al ovario, obtener imágenes ováricas mucho más precisas, lo cual a su vez facilita el descubrimiento de tumoraciones ováricas muy pequeñas. El uso de la ecografía transvaginal posee múltiples ventajas porque permite detectar el cáncer de ovario en un estadio temprano y nos proporciona un diagnóstico más específico que la determinación sérica de CA-125, razón por la cual la ecografía transvaginal es un componente importante en la detección de cáncer de ovario²⁷⁻²⁹.

Test de la mutación BCRA1 y BCRA2

BCRA1 y BCRA2 fueron identificados en 1994 y 1996 respectivamente, como genes implicados en el desarrollo de cáncer de mama y de ovario, ya que se han observado mutaciones de estos genes en pacientes con cáncer de mama y ovario con historia familiar múltiple, sin embargo, la identificación de mutaciones se ha visto obstaculizada por el gran tamaño de los genes BCRA1 y BCRA2 y la frecuente aparición de mutaciones únicas. Actualmente no existe una explicación bien establecida de la relación existente de las formas mutadas de BCRA1 y BCRA2 y el desarrollo de cáncer de mama y ovario específicamente, aunque se piensa que los niveles de estrógeno están involucrados en la expresión de estos genes. Por tales razones los genes BCRA1 y BCRA2 representan un nuevo enfoque genético para identificación de mujeres de alto riesgo a desarrollar cáncer de mama y ovario³⁰⁻³⁴.

Tratamiento empleado en cáncer de ovario

El tratamiento inicial estándar consiste en una cirugía radical o de citoreducción seguido de la quimioterapia. Los quimioterapéuticos de primera línea en el cáncer de ovario son usualmente los compuestos platinados (cisplatino, carboplatino, oxiplatino) y el empleo de taxanos (paclitaxel). En pacientes que presentan resistencia al cisplatino, los fármacos de elección son: topotecan y doxorubicina liposomal. Otros agentes citotóxicos son docetaxel, gemcitabina, etopósido y vinorelbina. Como agentes antiangiogénicos se utiliza principalmente bevacizumab^{35,36}.

Vías de acción de fármacos utilizados en el tratamiento de cáncer de ovario

Mecanismo de acción de compuestos platinados

Hasta ahora existen tres compuestos platinados de amplio uso en la terapia contra el cáncer: el cisplatino, carboplatino y oxiplatino. De los cuales el cisplatino y el carboplatino han dominado en la terapia contra el cáncer de ovario. El cis-diaminodicloroplatino(II) o cisplatino es un fármaco capaz de dañar al ADN, formando aductos que incluyen entrecruzamientos entre proteínas del ADN, monoaductos y entrecruzamientos inter e intracatenarios. Estos aductos inhiben las ADN y ARN polimerasas, interfieren con la

división celular y la muerte celular programada. El carboplatino tiene dos grupos amino en configuración cis y forma aductos similares a los del cisplatino, sin embargo, carboplatino es más estable y menos reactivo que el cisplatino debido a que el 1,1-ciclobutanodicarboxilato grupo de carboplatino es mucho menos lábil que el cloruro de cisplatino, dando como resultado una menor respuesta³⁷⁻⁴¹.

La reactividad del cisplatino está influenciada por la concentración de cloruros al interior y exterior de la célula, al exterior de la célula hay una concentración 100 mM y el cisplatino es relativamente menos reactivo, en contraste en el interior de la célula hay una concentración de 2 a 30 mM, elevando la actividad del cisplatino. El cisplatino se administra por vía intravenosa, una vez en la circulación sanguínea, una fracción se une a proteínas plasmáticas, principalmente por aquellas que poseen grupos tioles; el cisplatino que queda de manera libre se internaliza a la célula por medio de difusión pasiva, ya dentro de la célula al haber una baja concentración de cloruros, uno de sus átomos de cloro es sustituido por una molécula de agua formando el catión $[Pt(H_2O)_2(NH_3)_2]_2^+$, esta especie diaquo, es muy reactiva hacia los centros nucleofílicos de biomoléculas por ejemplo las purinas del ADN, debido a que el H_2O es mejor grupo saliente que el Cl^- ³⁹ (fig. 1).

Mecanismo de acción de los inhibidores de la aromatasas

Muchos cánceres ginecológicos como el cáncer epitelial de ovario expresan receptores de hormonas, lo cual ha llevado a establecer un tratamiento con diversas manipulaciones hormonales incluyendo la inhibición de la aromatasas⁴².

La aromatasas es una enzima de la súper familia del citocromo p450, codificada por el gen CYP19A1, capaz de convertir a los andrógenos en estrógenos, por lo cual la expresión de ésta en el epitelio del ovario, da lugar a un aumento local de los estrógenos a partir de andrógeno como sustrato. Se ha observado que uno de los precursores de estrógenos, androstenediona tiene un papel importante en el desarrollo de cáncer de ovario, principalmente en mujeres postmenopáusicas⁴³⁻⁴⁶.

En base a estas evidencias es importante mencionar que hoy en día se cuenta con distintos fármacos encaminados a inhibir la función de esta enzima, tales como exemestano (aromasin) y los triazoles, anastrozol (Arimidex) y letrozol (Femara)⁴⁵.

Mecanismo de acción de los taxanos

La combinación de un taxano como (paclitaxel y el docetaxel) y un compuesto platinado se ha convertido en el tratamiento de elección para el cáncer de ovario primario, demostrando una alta tasa de efectividad. Los taxanos tienen la capacidad de estimular la fosforilación de Bcl-2, una proteína que es parte del mecanismo de apoptosis en muchas células cancerosas, la fosforilación de Bcl-2 inhibe sus efectos anti-apoptóticos y conduce a la muerte celular programada⁴⁷.

Mecanismo de acción antiangiogénicos

La angiogénesis es el proceso mediante el cual se forman nuevos vasos capilares a partir de los ya existentes, se produce

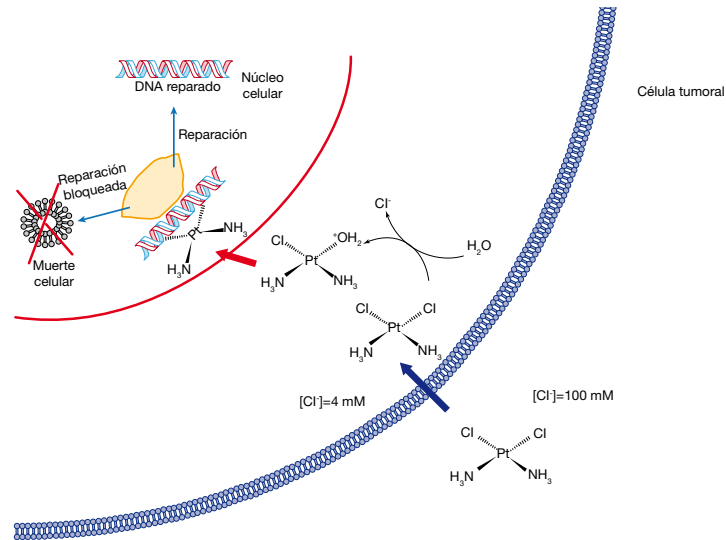


Figura 1 Mecanismo de acción del cisplatino

principalmente en condiciones específicas como la cicatrización de heridas, la inflamación y el desarrollo del cuerpo lúteo en el ciclo menstrual, pero también en condiciones patológicas como el cáncer de ovario, promoviendo el crecimiento, la progresión del tumor y la diseminación metastásica⁴⁸⁻⁵⁰.

En las últimas décadas se ha implementado el uso de agentes antiangiogénicos, tales como el bevacizumab el cual es un potente inhibidor de la citocina proangiogénica VEGF-A, miembro de la familia VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), citocinas que tienen la capacidad de generar la neovascularización y crecimiento tumoral⁵¹.

Cáncer y su asociación con la familia NF- κ B

Las proteínas de la familia de NF- κ B son conocidas por regular diversos procesos biológicos como el crecimiento y la supervivencia celular, el desarrollo de tejidos y órganos, la inflamación y la respuesta inmune innata por estimular la expresión de citoquinas, receptores de citoquinas y genes de histocompatibilidad. En contraste, la sobreexpresión de NF- κ B se ha asociado a múltiples padecimientos como las enfermedades autoinmunes, la inflamación crónica, procesos neurodegenerativos, desordenes metabólicos y cáncer⁵².

NF- κ B puede actuar como un oncogén a través de su capacidad para estimular la proliferación y supervivencia celular y se ha demostrado que se activa de manera constitutiva en distintos cánceres humanos y ha sido propuesto como un importante vínculo entre la inflamación y el desarrollo de cáncer⁵³.

Cáncer de ovario asociado a proteínas de NF- κ B

El factor nuclear NF- κ B se ha encontrado en diversos tipos de tejidos y se ha estudiado ampliamente en el desarrollo de neoplasias linfoides. Sin embargo, se ha identificado la presencia de actividad constitutiva en tumores de origen epitelial, incluyendo el cáncer de mama, colon, pulmón y ovario. Existe evidencia de que NF- κ B tiene un papel fundamental

en la carcinogénesis ovárica, ya que se ha observado la sobreexpresión de proteínas específicas de esta familia, tales como IKK ϵ en cultivos primarios de cáncer de ovario y se le ha asociado a este oncogén la resistencia al cisplatino^{5,54-56}.

Proteínas NF- κ B

En los mamíferos la familia de NF- κ B está constituida por cinco proteínas, RelA, c-Rel, RelB, que se sintetizan en forma madura y por NF κ B1 y NF κ B2 cuyas proteínas precursoras p105 y p100 son sometidas a un proceso de proteólisis para obtener sus formas maduras p50 y p52 respectivamente. Estas proteínas comparten un dominio de homología Rel (RHD) que media su unión con el ADN y la formación de homodímeros y heterodímeros^{57,58}.

Se conocen también sus inhibidores I κ Bs, que incluyen a las subunidades I κ B α , I κ B β , I κ B ϵ , I κ B γ y Bcl-3, estas proteínas se caracterizan por la presencia repetida de anquirinas mismas que median la interacción de NF- κ B con el ADN vía RHD. Su fosforilación y la ubiquitinación, son dos importantes señales para su degradación en el proteasoma 26 y la posterior liberación de los dímeros de NF- κ B⁵⁷.

Finalmente sus quinasas activadoras IKK, que constan de cuatro subunidades catalíticas IKK α , IKK β , IKK ϵ y una subunidad reguladora IKK γ o NEMO (modulador esencial de NF- κ B) que se requiere para la activación de IKK α /IKK β en respuesta de citoquinas inflamatorias como el TNF- α y IL-1^{59,60}.

Vías de señalización

Existen dos vías de señalización para la activación de NF- κ B:

Vía canónica

La vía clásica o canónica, se define como la vía de activación de NF- κ B mediada por IKK γ o NEMO. Se activa por prácticamente todos los estímulos que afectan a NF- κ B como RANKL, TNF- α y citoquinas inflamatorias. Esta vía regularmente

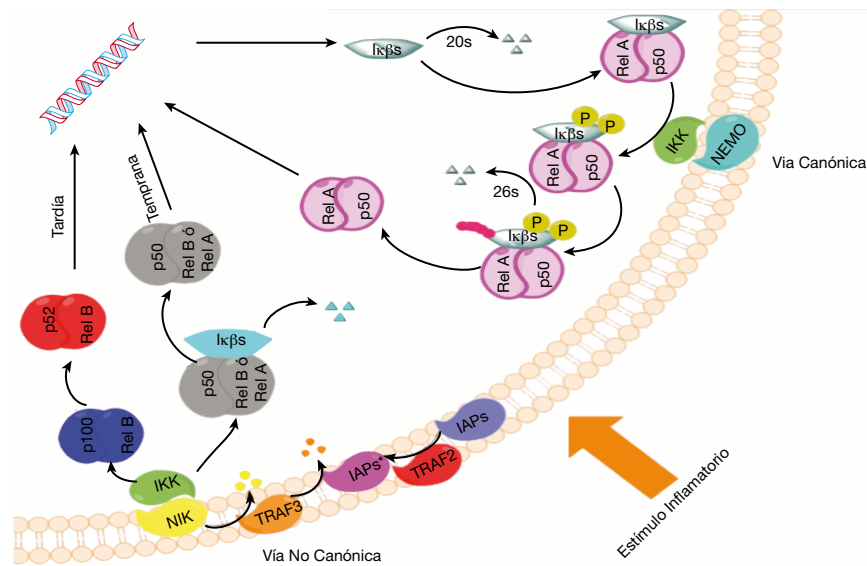


Figura 2 Vías de señalización de NF-κB

conduce a la activación de dímeros que contienen a p65 o cRel. La activación de esta vía, inicia tras un estímulo principalmente inflamatorio, que activa a NEMO lo cual resulta en la activación de IKK α /IKK β , fosforilando a IκB α IκB β e IκB ϵ lo que desencadena la liberación de los dímeros de RelA/p50 y su posterior translocación al núcleo para generar la expresión de genes antiapoptóticos^{6,61-63}.

Vía no canónica

La activación de la vía no canónica de NF-κB es independiente de NEMO, ya que ésta depende principalmente de un conjunto de proteínas que se encuentran aguas arriba de la vía de señalización que implican a los inhibidores celulares de apoptosis cIAP1 y cIAP2, TRAF2 y TRAF3 y NIK. La vía no canónica inicia regularmente con la activación de cIAP1/2 mediada por TRAF2, lo que tiene como consecuencia la degradación de TRAF3, lo cual estabiliza los niveles y la función de NIK que a su vez activa a IKK α , quinasa que induce a la degradación de IκB β , liberando a los dímeros de p50/RelA generando la expresión temprana de genes o bien catalizando la proteólisis de p100 a la forma madura p52, para formar dímeros de p52/Relb^{6,7,64,65} (fig. 2).

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización de éste trabajo.

Conflicto de intereses

No se declara conflicto de interés.

Bibliografía

1. Lee AH, Su D, Pasalich M, Binns CW. Tea consumption reduces ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiology*. 2012. 713-718.

- Gallardo Rincón D, Cantú de León D, Alanís López P, Álvarez Avitia MÁ, Bañuelos Flores J, Núñez H, et al. Tercer Consenso Nacional de Cáncer de Ovario 2011. Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México "GICOM". *Revista de investigación clínica*. 2011;63(6):665-701.
- Mertens-Walker I, Baxter RC, Marsh DJ. Gonadotropin signalling in epithelial ovarian cancer. *Cancer letters*. 2012. 152-159.
- Li F, Sethi G. Targeting transcription factor NF-κB to overcome chemoresistance and radioresistance in cancer therapy. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 2010;1805(2):167-180.
- Guo J-P, Shu S-K, He L, Lee Y-C, Kruk PA, Grenman S, et al. Deregulation of IKBKE is associated with tumor progression, poor prognosis, and cisplatin resistance in ovarian cancer. *The American journal of pathology* 2009;175(1):324-333.
- Shih VF-S, Tsui R, Caldwell A, Hoffmann A. A single NFκB system for both canonical and non-canonical signaling. *Cell research* 2010;21(1):86-102.
- Morgan MJ, Liu Z-g. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. *Cell research*. 2010;21(1):103-115.
- Fasching PA, Gayther S, Pearce L, Schildkraut JM, Goode E, Thiel F, et al. Role of genetic polymorphisms and ovarian cancer susceptibility. *Molecular Oncology* 2009;3(2):171-181.
- Ortega JAM, Antonio J. Cáncer de ovario. *Radiobiología: Revista electrónica*. 2001;1(1):4-6.
- Cuello F M, Galleguillos L G, Zárate R C, Córdova A M, Brañes Y J, Chuaqui F R, et al. Biopsia rápida por congelación en el diagnóstico de tumores de ovario: correlación diagnóstica según diámetro y peso en tumores de origen epitelial. *Revista médica de Chile*. 1999;127(10):1199-1205.
- Chobanian N, Dietrich CS. Cáncer de ovario. *Surg Clin N Am*. 2008;88:285-299.
- Gotlieb WH, Chetrit A, Menczer J, Hirsh-Yechezkel G, Lubin F, Friedman E, et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;97(3):780-783.
- Kurman RJ, Shih I-M. The Origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer-a proposed unifying theory. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(3):433.

14. De la Torre Gálvez I. Cuidados enfermeros al paciente oncológico: Publicaciones Vértice, S.L.; 2008. 105-106.
15. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(4):222-229.
16. Chan S, Griffin M, Stewart J, Gregory K, Hughes A, Awwad S, et al. Modern chemotherapy management of recurrent ovarian cancer: a multicentre study. *Clinical Oncology* 2007;19(2):129-134.
17. Dinh P, Harnett P, Piccart-Gebhart MJ, Awada A. New therapies for ovarian cancer: Cytotoxics and molecularly targeted agents. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008;67(2):103-112.
18. Pignata S, Cannella L, Leopardo D, Pisano C, Bruni GS, Facchini G. Chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Cancer letters*. 2011;303(2):73-83.
19. Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick M-L, Green AC. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2004;92(1):232-239.
20. Chan Y, Ng T, Lee PW, Ngan H, Wong L. Symptoms, coping strategies, and timing of presentations in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 2003;90(3):651-656.
21. Chan K, Selman T. Testing for ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2006;20(6):977-983.
22. Markman M, Webster K, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Examples of the marked variability in the relationship between the serum CA-125 antigen level and cancer-related symptoms in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2004;93(3):715-717.
23. Xu J-L, Commins J, Partridge E, Riley TL, Prorok PC, Johnson CC, et al. Longitudinal evaluation of CA-125 velocity and prediction of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2012;125(1):70-74.
24. Karlsen MA, Sandhu N, Høgdall C, Christensen IJ, Nedergaard L, Lundvall L, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*. 2012;127(2):379-383.
25. Paek J, Lee S-H, Yim G-W, Lee M, Kim Y-J, Nam E-J, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;158(2):338-342.
26. Hellstrom I, Heagerty PJ, Swisher EM, Liu P, Jaffar J, Agnew K, et al. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. *Cancer letters*. 2010;296(1):43-48.
27. Degenhardt F. Atlas de Ecografía Vaginal: Editorial Díaz de Santos, S.A.; 1992. 132-134.
28. Imágenes en Ginecología: Editorial Medica Panamericana Sa de; 1999. 2-5.
29. Llusia JB, Núñez JAC. Tratado de ginecología: fisiología, obstetricia, perinatología, ginecología, reproducción: Ediciones Díaz de Santos S.A.; 1993. 941-960.
30. Godlewski D, Kapuścińska M. BRCA1 and BRCA2 genes - new risk factors in hereditary forms of breast cancer and ovarian carcinoma. *Reports of Practical Oncology*. 1996;1(1):53-55.
31. Tonin PN, Mes-Masson A-M, Futreal PA, Morgan K, Mahon M, Foulkes WD, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 Mutations in French Canadian Breast and Ovarian Cancer Families. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;63(5):1341-1351.
32. Antoniou A, Pharoah P, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper J, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *American journal of human genetics*. 2003;72(5):1117.
33. Holschneider CH, Berek JS, editors. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Seminars in surgical oncology*; 2000: Wiley Online Library.
34. Welch PL, King M-C. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Human Molecular Genetics*. 2001;10(7):705-713.
35. Smit WM, Šufliarsky J, Werner TL, Dizon DS, Wagnerová M, Hirte HW, et al. A Phase II Study of Patupilone (EPO906) in Patients With Platinum-Resistant or Platinum-Refractory Ovarian Cancer. *Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer*. 2012. 53-59.
36. Guarneri V, Piacentini F, Barbieri E, Conte PF. Achievements and unmet needs in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2010;117(2):152-158.
37. Muggia F. Platinum compounds 30 years after the introduction of cisplatin: implications for the treatment of ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2009;112(1):275-281.
38. Jordan P, Carmo-Fonseca M. Molecular mechanisms involved in cisplatin cytotoxicity. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2000;57(8-9):1229-1235.
39. Fuertes MA, Alonso C, Pérez JM. Biochemical modulation of cisplatin mechanisms of action: enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. *Chemical Reviews-Columbus*. 2003;103(3):645-662.
40. Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*. 2003;22(47):7265-7279.
41. Koch M, Krieger ML, Stölting D, Brenner N, Beier M, Jaehde U, et al. Overcoming chemotherapy resistance of ovarian cancer cells by liposomal cisplatin: Molecular mechanisms unveiled by gene expression profiling. *Biochemical pharmacology*. 2013. 1077-1090.
42. Krasner C. Aromatase inhibitors in gynecologic cancers. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;106(1):76-80.
43. Cunaat S, Hoffmann P, Pujol P. Estrogens and epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2004;94(1):25-32.
44. Martínez-Flórez S, González-Gallego J, Culebras J, Tuñón MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp*. 2002;17(6):271-278.
45. Wood AJ, Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(24):2431-2442.
46. To SQ, Knowler KC, Clyne CD. NFκB and MAPK signalling pathways mediate TNFα-induced Early Growth Response gene transcription leading to aromatase expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;433(1):96-101.
47. de Bree E, Theodoropoulos PA, Rosing H, Michalakis J, Romanos J, Beijnen JH, et al. Treatment of ovarian cancer using intraperitoneal chemotherapy with taxanes: from laboratory bench to bedside. *Cancer treatment reviews*. 2006;32(6):471-482.
48. van der Bilt AR, de Vries EG, de Jong S, Timmer-Bosscha H, van der Zee AG, Reyners AK. Turning promise into progress for antiangiogenic agents in epithelial ovarian cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012. 224-242.
49. Monk BJ, Dalton H, Farley JH, Chase DM, Benjamin I. Antiangiogenic agents as a maintenance strategy for advanced epithelial ovarian cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012. 161-175.
50. Burke PA, DeNardo SJ. Antiangiogenic agents and their promising potential in combined therapy. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2001;39(1):155-171.
51. Boruta D, Farley J, Birrer MJ. Debate: Treatment of Patients with Recurrent Ovarian Cancer with Antiangiogenic Agents in Combination with Chemotherapy. *Clinical Ovarian Cancer*. 2009;2(1):12-23.
52. Sun S-C, Liu Z-G. A special issue on NF-κB signaling and function. *Cell Research*. 2011;21(1):1.
53. Vandermark ER, Deluca KA, Gardner CR, Marker DF, Schreiner CN, Strickland DA, et al. Human papillomavirus type 16 E6 and E7 proteins alter NF-κB in cultured cervical epithelial cells and inhibition of NF-κB promotes cell growth and immortalization. *Virology*. 2012;425(1):53-60.

54. Annunziata CM, Stavnes HT, Kleinberg L, Berner A, Hernandez LF, Birrer MJ, et al. Nuclear factor κ B transcription factors are coexpressed and convey a poor outcome in ovarian cancer. *Cancer*. 2010;116(13):3276-84.
55. Cheng A, Guo J, Henderson-Jackson E, Kim D, Malafa M, Coppola D. I κ B Kinase ϵ Expression in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *American journal of clinical pathology*. 2011;136(1):60-66.
56. P ant B, Forest V, Trudeau V, Latour M, Mes-Masson AM, Saad F. I κ B-Kinase- ϵ (IKK ϵ /IKKi/I κ BK ϵ) expression and localization in prostate cancer tissues. *The Prostate*. 2011;71(10):1131-1138.
57. Ravi R, Bedi A. NF- κ B in cancer—a friend turned foe. *Drug resistance updates*. 2004;7(1):53-67.
58. Luo J-L, Kamata H, Karin M. IKK/NF- κ B signaling: balancing life and death—a new approach to cancer therapy. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(10):2625-2632.
59. Wang N, Ahmed S, Haqqi TM. Genomic structure and functional characterization of the promoter region of human I κ B kinase-related kinase IKKi/IKK ϵ gene. *Gene*. 2005;353(1):118-133.
60. Schmid JA, Birbach A. I κ B kinase b (IKKb/IKK2/I κ BKb)—a key molecule in signaling to the transcription factor NF- κ B. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008;19(2):157-165.
61. Novack DV. Role of NF- κ B in the skeleton. *Cell research*. 2010;21(1):169-82.
62. Olivera A, Moore TW, Hu F, Brown AP, Sun A, Liotta DC, et al. Inhibition of the NF- κ B signaling pathway by the curcumin analog, 3, 5-Bis (2-pyridinylmethylidene)-4-piperidone (EF31): anti-inflammatory and anti-cancer properties. *International immunopharmacology*. 2012;12(2):368-377.
63. Miyamoto S. Nuclear initiated NF- κ B signaling: NEMO and ATM take center stage. *Cell research*. 2010;21(1):116-130.
64. Staal J, Bekaert T, Beyaert R. Regulation of NF- κ B signaling by caspases and MALT1 paracaspase. *Cell research*. 2010;21(1):40-54.
65. Sun S-C. Non-canonical NF- κ B signaling pathway. *Cell research*. 2010;21(1):71-85.