

Tabla 29: Prueba de Chi-cuadrado para tablas de contingencia y razón de verosimilitud Chi-cuadrado para las variables tipo histológico y expresión de rad-9.

		<u>EXPRESIÓN DE RAD-9</u>				Total
		< 25%	25-50%	50-75%	> 75%	
Cistoadenoma	Recuento	1	3	4		8
	% de TIPO	12,5%	37,5%	50,0%		100,0%
	% de RAD9	33,3%	16,7%	6,3%		7,0%
T.Borderline Seroso	Recuento		3	8	2	13
	% de TIPO		23,1%	61,5%	15,4%	100,0%
	% de RAD9		16,7%	12,5%	6,9%	11,4%
T.Borderline. Mucinoso	Recuento	1	4	5	4	14
	% de TIPO	7,1%	28,6%	35,7%	28,6%	100,0%
	% de RAD9	33,3%	22,2%	7,8%	13,8%	12,3%
Ca. Seroso-Papilar	Recuento		3	18	7	28
	% de TIPO		10,7%	64,3%	25,0%	100,0%
	% de RAD9		16,7%	28,1%	24,1%	24,6%
Ca.Mucinoso	Recuento	1	3	6	6	16
	% de TIPO	6,3%	18,8%	37,5%	37,5%	100,0%
	% de RAD9	33,3%	16,7%	9,4%	20,7%	14,0%
Ca. endometrioide	Recuento			14	5	19
	% de TIPO			73,7%	26,3%	100,0%
	% de RAD9			21,9%	17,2%	16,7%
Ca. de célula clara.	Recuento		2	9	5	16
	% de TIPO		12,5%	56,3%	31,3%	100,0%
	% de RAD9		11,1%	14,1%	17,2%	14,0%
Total	Recuento	3	18	64	29	114
	% de TIPO	2,6%	15,8%	56,1%	25,4%	100,0%
	% de RAD9	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

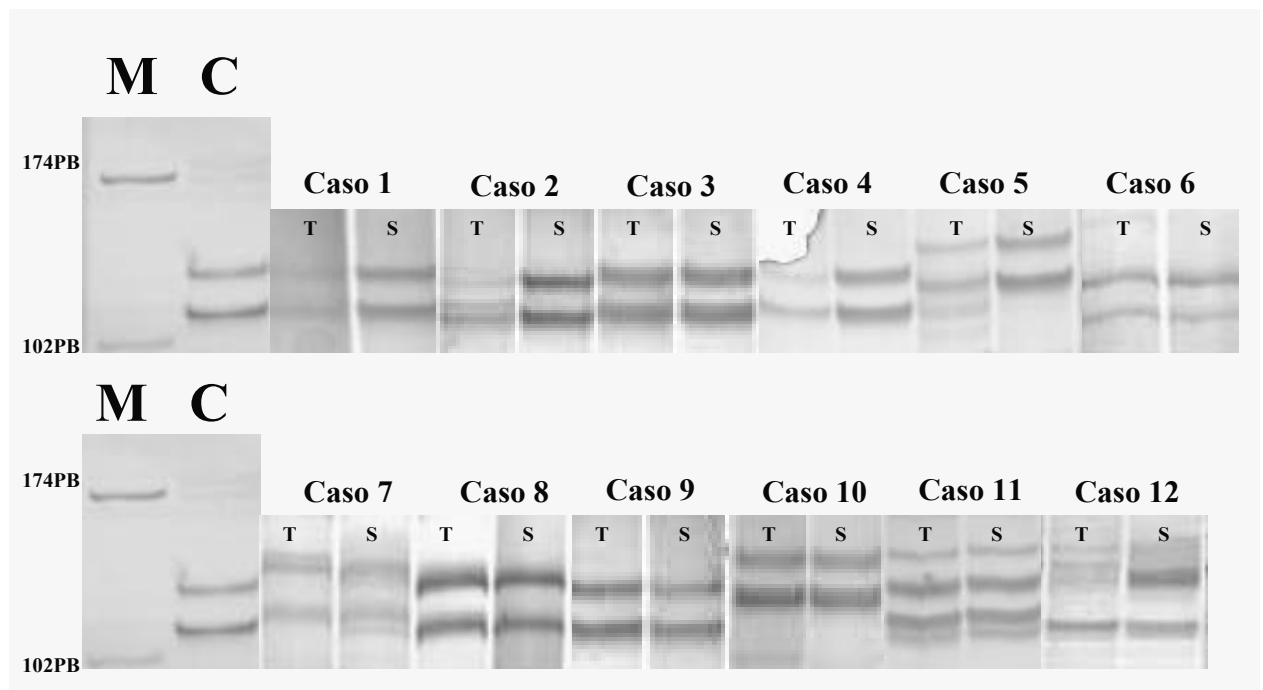
	Valor	df	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	22,034 ^a	18	,230
Razón de verosimilitud	26,256	18	,094
Asociación lineal por lineal	7,415	1	,006
N de casos válidos	114		

5.4 PÉRDIDA DE HETEROCIGOCIDAD DE TP53

Se realizó el estudio del gen Tp53 para analizar la pérdida de heterocigocidad o la inestabilidad de microsatélites en 12 casos de carcinomas de ovario que mostraron una alta expresión de proteína p53 (Figura 25).

Ninguno de los casos presentó bandas extras en la muestra tumoral en comparación con el tejido normal del mismo paciente. Sin embargo, el caso número 12, que corresponde a un carcinoma seroso papilar escasamente diferenciado, mostró la pérdida de un alelo en la muestra tumoral.

Figura 26: Estudio del gen TP53 en 12 casos con alta expresión inmunohistoquímica de la proteína p53.



M: Marcador; C: Control; T: Tumor; S: Tejido Sano:

5.5 ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE MITÓTICO, APOPTÓTICO (H-E Y TUNEL), DE LA EXPRESIÓN DE GENES REGULADORES DE APOPTOSIS Y DE VIGILANCIA, CON OTROS FACTORES PRONÓSTICOS YA ESTABLECIDOS.

El índice mitótico y apoptótico (por H-E y T.U.N.E.L.), así como la expresión de proteína p53 presenta una correlación lineal positiva estadísticamente positiva ($p < 0,05$) con todos los factores pronósticos patológicos ya establecidos, como el grado de diferenciación, el estadio de la F.I.G.O. el grado de necrosis y el grado nuclear. La expresión de proteína bax y hus-1 presentan una correlación lineal positiva estadísticamente significativa con el estadio de la F.I.G.O., y el grado nuclear. La expresión de Rad 9 presenta una correlación lineal positiva estadísticamente significativa con el grado nuclear.

Por el contrario la expresión de la proteína bcl-2 presenta una correlación lineal negativa estadísticamente significativa, con el grado de diferenciación, con el estadio de la F.I.G.O., y el grado nuclear (Tabla 30).

Tabla 30: Coeficientes de correlación de Spearman entre factores pronósticos ya establecidos y variables biológicas.

		DIFERENC	ESTFIGO	NECROSIS	NUCLEO
NTILES of I.MITÓTI	Correlation Coefficient	.398**	.556**	.331**	.589**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000
	N	109	130	109	130
NTILES of I.APOPTC	Correlation Coefficient	.325**	.513**	.266**	.588**
	Sig. (2-tailed)	.001	.000	.005	.000
	N	109	130	109	130
NTILES of I.TUNEL	Correlation Coefficient	.355**	.518**	.299**	.635**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.002	.000
	N	109	130	109	130
P53	Correlation Coefficient	.519**	.614**	.353**	.522**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000
	N	109	130	109	130
BCL	Correlation Coefficient	-.268**	-.327**	-.148	-.238**
	Sig. (2-tailed)	.005	.000	.125	.006
	N	109	130	109	130
BAX	Correlation Coefficient	.108	.245**	.002	.228**
	Sig. (2-tailed)	.263	.005	.986	.009
	N	109	130	109	130
HUS1	Correlation Coefficient	-.006	.282**	.088	.243**
	Sig. (2-tailed)	.952	.002	.375	.009
	N	104	115	104	115
RAD9	Correlation Coefficient	.069	.112	.099	.152
	Sig. (2-tailed)	.485	.236	.314	.107
	N	106	114	106	114

** : Correlation is significant at the .01 level (2-tailed)

5.6 ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE MITÓTICO, APOPTÓTICO (H-E Y TUNEL) Y LA EXPRESIÓN DE GENES REGULADORES DE APOPTOSIS Y DE VIGILANCIA EN LOS TUMORES OVÁRICOS.

El índice mitótico y apoptótico (por H-E y T.U.N.E.L.), presenta entre si una correlación positiva estadísticamente positiva ($p < 0,05$), llamando la atención la alta correlación (C.Spearman= 0,756) existente entre los dos métodos utilizados para contabilizar el índice apoptótico .

Por otro lado, el índice apoptótico (H-E y T.U.N.E.L.) presentó un coeficiente de Spearman positivo estadísticamente significativo ($p < 0,01$) con la expresión de proteína p53, y bax, mientras que presentó una correlación discretamente negativo con la expresión de bcl-2 ($p = 0,035$), existiendo, asimismo una correlación inversa entre p53 y bcl-2 ($p < 0,001$).

La expresión de proteína hus-1 presentó una correlación positiva estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con el índice mitótico, índice apoptótico (por H-E y T.U.N.E.L.), así como con la proteína p53 y bax, mientras que se correlacionó negativamente con la expresión de bcl-2 ($p = 0,239$). La expresión de Rad 9 sin embargo, sólo presentó una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la expresión de hus-1 (Tabla 31).

Tabla 31: Coeficientes de correlación de Spearman entre las variables biológicas

			NTILES of I.MITÓTI	NTILES of I.APOPTO	NTILES of I.TUNEL	P53	BCL	BAX	HUS1	RAD9
Spearman's rho	NTILES of I.MITÓTI	Correlation Coefficient	1.000	.605**	.616**	.538**	-.297**	.196*	.325**	.180
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.000	.000	.001	.025	.000	.056
		N	130	130	130	130	130	130	115	114
	NTILES of I.APOPTO	Correlation Coefficient	.605**	1.000	.756**	.528**	-.185*	.297**	.276**	.180
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.000	.000	.035	.001	.003	.056
		N	130	130	130	130	130	130	115	114
	NTILES of I.TUNEL	Correlation Coefficient	.616**	.756**	1.000	.446**	-.192*	.203*	.294**	.057
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.000	.029	.020	.001	.549
		N	130	130	130	130	130	130	115	114
P53		Correlation Coefficient	.538**	.528**	.446**	1.000	-.364**	.299**	.294**	.143
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.	.000	.001	.001	.128
		N	130	130	130	130	130	130	115	114
BCL		Correlation Coefficient	-.297**	-.185*	-.192*	-.364**	1.000	-.185*	-.111	.067
		Sig. (2-tailed)	.001	.035	.029	.000	.	.035	.239	.476
		N	130	130	130	130	130	130	115	114
BAX		Correlation Coefficient	.196*	.297**	.203*	.299**	-.185*	1.000	.245**	.062
		Sig. (2-tailed)	.025	.001	.020	.001	.035	.	.008	.510
		N	130	130	130	130	130	130	115	114
HUS1		Correlation Coefficient	.325**	.276**	.294**	.294**	-.111	.245**	1.000	.339**
		Sig. (2-tailed)	.000	.003	.001	.001	.239	.008	.	.000
		N	115	115	115	115	115	115	115	111
RAD9		Correlation Coefficient	.180	.180	.057	.143	.067	.062	.339**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.056	.056	.549	.128	.476	.510	.000	.
		N	114	114	114	114	114	114	111	114

** Correlation is significant at the .01 level (2-tailed).

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SUPERVIVENCIA Y DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD

5.7 a) Índice apoptótico (Hematoxilina-Eosina). Categorizando esta variable en 3 puntos de corte se obtuvieron 3 grupos:

- 1-I. Apoptótico bajo (H-E): < 11,4
- 2-I. Apoptótico moderado (H-E): 11,5-22,8
- 3-I. Apoptótico alto (H-E): > 22,8

El grupo de tumores con un índice apoptótico bajo (grupo 1), está constituido por 42 casos, dos de los cuales fallecieron y uno presentó recidiva de la enfermedad. El tiempo medio de supervivencia es de 67,33 meses, con un error estándar de 1,84 y un intervalo de confianza al 95 % entre 63,72 y 70,94. El periodo libre de enfermedad medio es de 65,87 meses con un error estándar de 2,3 y un intervalo de confianza al 95 % entre 61,37 y 70,37.

El grupo de tumores con un índice apoptótico entre 11,5 y 22,8 (grupo 2) está constituido por 44 casos, 7 de los cuales fallecieron, y otros 7 casos presentaron recidiva o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 65,63 meses con un error estándar de 3,19 y un intervalo de confianza al 95% entre 59,37 y 71,89. El periodo libre de enfermedad medio es de 55,70 meses con un error estándar de 4,29 y un intervalo de confianza al 95 % entre 47,29 y 64,11.

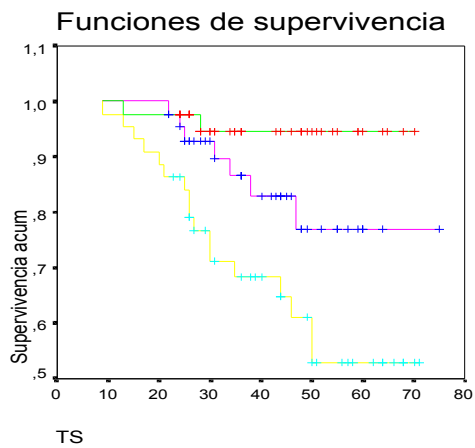
El grupo de tumores con un índice apoptótico alto (grupo 3) está constituido por 44 casos; 17 pacientes fallecieron y otros 9 presentaron recidiva o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 52,24 meses con un error estándar de 3,53 y un intervalo de confianza al 95% entre 45,32 y 59,16. El periodo libre de enfermedad medio es de 37,34 meses con un error estándar de 4,26 y un intervalo de confianza al 95 % entre 28,98 y 45,70.

El Test de Log Rank para comparar factor estadístico de contraste entre grupos fue estadísticamente significativo tanto para el tiempo de supervivencia ($p=0,0012$) como para el periodo libre de enfermedad ($p<0,000$) (Figura 27)

Figura 27: Comparación de supervivencias y de periodo libre de enfermedad entre grupos según la variable índice apoptótico (H-E). Curvas de Kaplan-Meier y prueba de Log-Rank.

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA:

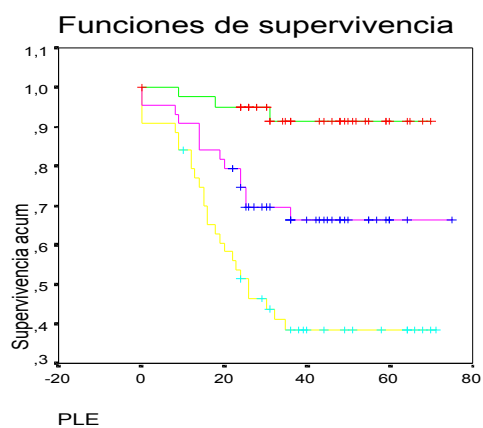
	Statistic	df	Significance
Log Rank	13,40	2	,0012



- 1- I.Apoptótico bajo (H-E): < 11,4
- 2- I.Apoptótico moderado (H-E): 11,5-22,8
- 3- I.Apoptótico alto (H-E): > 22,8

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD

	Statistic	df	Significance
Log Rank	26,47	2	,0000



- 1- I.Apoptótico bajo (H-E): < 11,4
- 2- I.Apoptótico moderado (H-E): 11,5-22,8
- 3- I.Apoptótico alto (H-E): > 22,8

5.7 b) Índice apoptótico (T.U.N.E.L). Categorizando esta variable en 3 puntos de corte se obtuvieron 3 grupos:

- 1-I. Apoptótico bajo (T.U.N.E.L.): $< 17,7$
- 2-I. Apoptótico moderado (T.U.N.E.L.): $17,8 - 31,9$
- 3-I. Apoptótico alto (T.U.N.E.L.): $> 31,9$

El grupo de tumores con un índice apoptótico (T.U.N.E.L.) bajo (grupo 1) está constituido por 43 casos, 1 de los cuales fallecidos y 3 recidivas o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 62,94 meses, con un error estandar de 1,04 y un intervalo de confianza al 95 % entre 60,9 y 64,99. El periodo libre de enfermedad medio es de 60,45 meses con un error estandar de 1,98 y un intervalo de confianza al 95 % entre 56,57 y 64,33.

El grupo de tumores con un índice apoptótico (T.U.N.E.L.) entre 17,8 y 31,9 (grupo 2)) está constituido por 44 casos; presenta 6 casos fallecidas y 14 casos con recidivas o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 66,8 meses con un error estandar de 3,10 y un intervalo de confianza al 95% entre 60,74 y 72,87. El periodo libre de enfermedad medio es de 55,44 meses con un error estandar de 4,31 y un intervalo de confianza al 95 % entre 46,99 y 63,89.

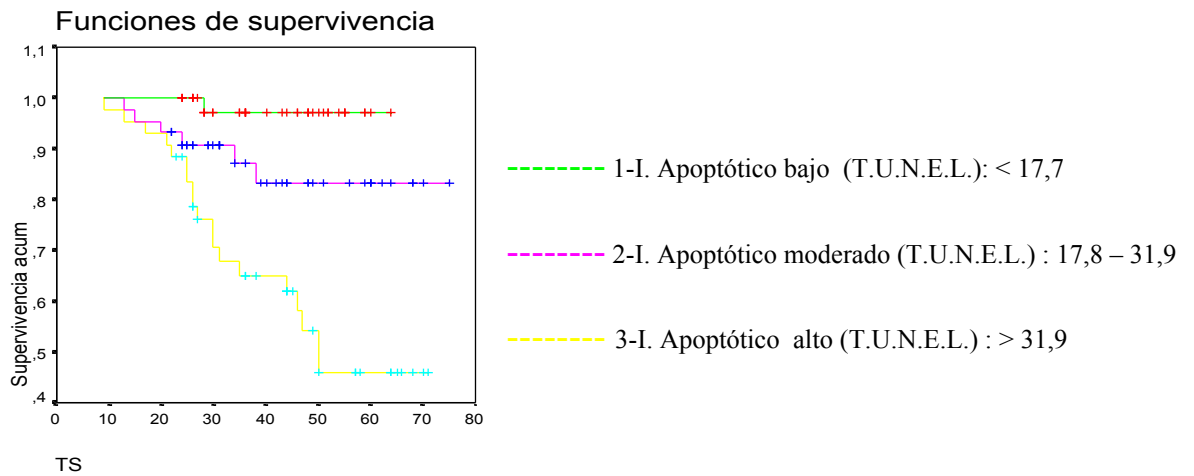
El grupo de tumores con un índice apoptótico (T.U.N.E.L.) alto (grupo 3)) está constituido por 43 casos, 19 de los cuales fallecieron y otros 26 presentaban recidivas o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 50,26 meses con un error estandar de 3,49 y un intervalo de confianza al 95% entre 43,42 y 57,10. El periodo libre de enfermedad medio es de 36,15 meses con un error estandar de 4,37 y un intervalo de confianza al 95 % entre 27,58 y 44,72.

El Test de Log Rank para comparar factor estadístico de contraste entre grupos, fue estadísticamente significativo para el tiempo de supervivencia , como para el periodo libre de enfermedad ($p < 0,001$) (Figura 28).

Figura 28: Comparación de supervivencias y de periodo libre de enfermedad entre grupos según la variable índice apoptótico (T.U.N.E.L.). Curvas de Kaplan-Meier y prueba de Log-Rank.

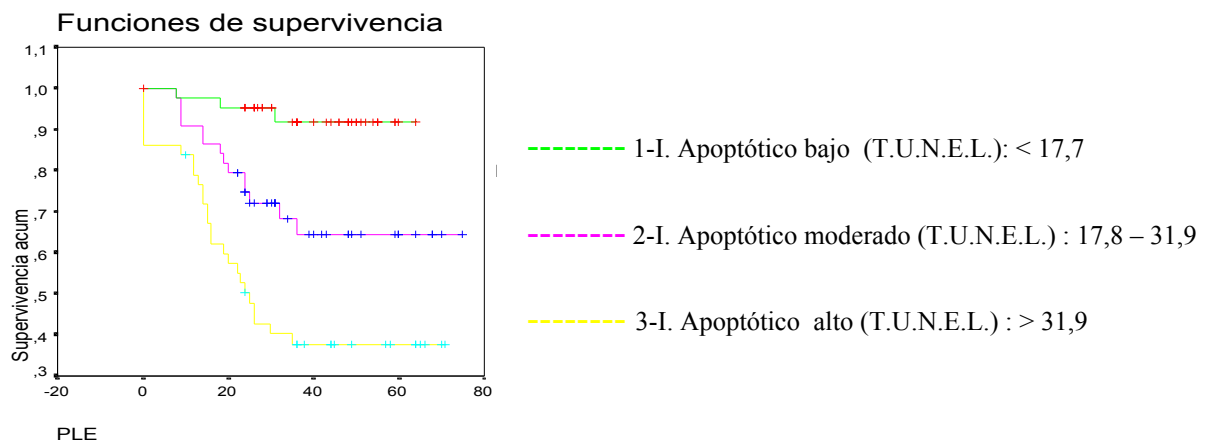
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA:

	Statistic	df	Significance
Log Rank	21,03	2	,0000



PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD:

	Statistic	df	Significance
Log Rank	28,92	2	,0000



5.7 c) Expresión de proteína p53

Los casos con una expresión de p53 baja-nula fueron 35, siendo 2 fallecimientos y 2 casos con metástasis o recidivas. El tiempo medio de supervivencia es de 67,21 meses, con un error estandar de 1,91 y un intervalo de confianza al 95 % entre 63,47 y 70,96. El periodo libre de enfermedad medio es de 66,47 meses con un error estandar de 2,45 y un intervalo de confianza al 95 % entre 61,67 y 71,26.

De los 41 tumores con una expresión de p53 moderada-baja 5 fallecieron, y otros 7 presentaron recidivas o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 67,65 meses, con un error estandar de 3,04 y un intervalo de confianza al 95 % entre 61,70 y 73,60. El periodo libre de enfermedad medio es de 64,63 meses con un error estandar de 3,58 y un intervalo de confianza al 95 % entre 57,62 y 71,64.

De los 26 tumores con una expresión de p53 moderada-alta, 5 casos fallecieron, y otros 5 recidiva o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 55,89 meses, con un error estandar de 3,26 y un intervalo de confianza al 95 % entre 49,50 y 62,29. El periodo libre de enfermedad medio es de 44,72 meses con un error estandar de 4,07 y un intervalo de confianza al 95 % entre 35,10 y 54,26.

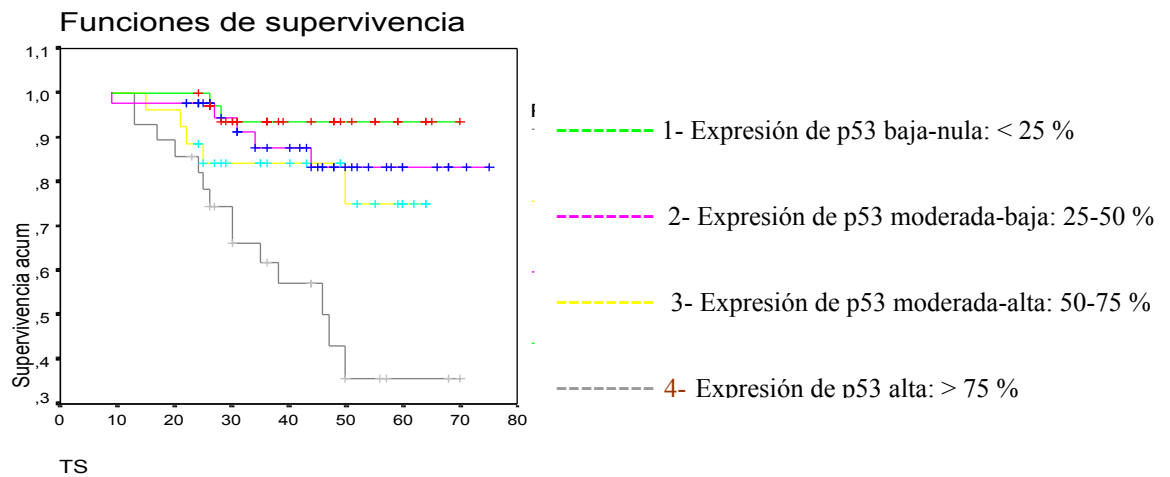
Los casos con una expresión de p53 superior al 75% de las células tumorales fueron 28, 14 de los cuales fallecieron, y otros 10 presentaron recidivas o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 46 meses, con un error estandar de 4,28 y un intervalo de confianza al 95 % entre 37,68 y 54,44. El periodo libre de enfermedad medio es de 21,80 meses con un error estandar de 3,5 y un intervalo de confianza al 95 % entre 14,94 y 28,67.

El Test de Log Rank fue estadísticamente significativo tanto para el tiempo de supervivencia ($p=,0001$) como para el periodo libre de enfermedad ($p<0,001$) (Figura 29).

Figura 29: Comparación de supervivencias y de periodo libre de enfermedad entre grupos según la variable expresión de proteína p53. Curvas de Kaplan-Meier y prueba de Log-Rank.

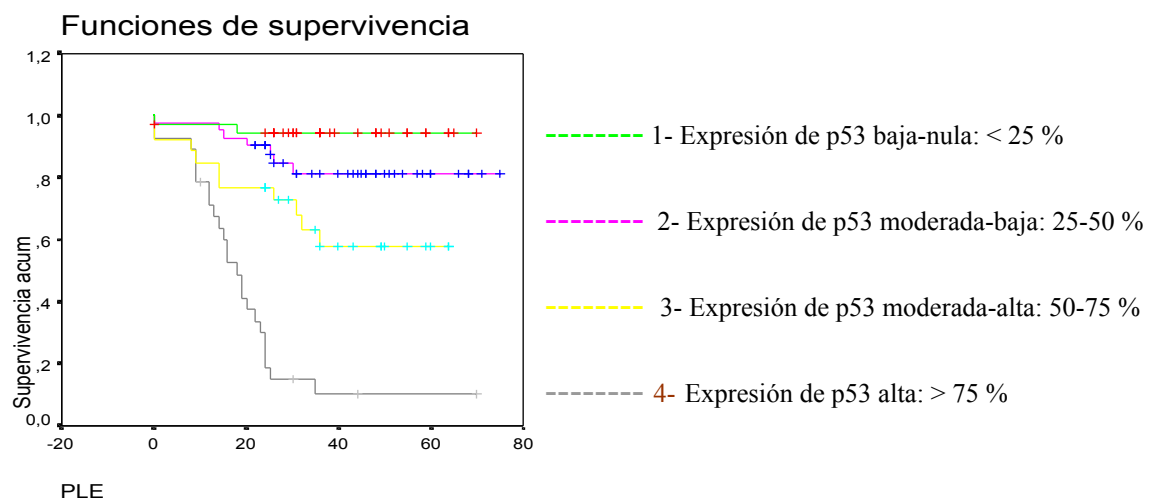
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA:

	Statistic	df	Significance
Log Rank	21,10	3	,0001



PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD:

	Statistic	df	Significance
Log Rank	72,50	3	,0000



5.7 d) Expresión de proteína anti-apoptótica bcl-2

El grupo de tumores con una expresión de bcl-2 nula-baja está constituido por 24 casos, 9 de los cuales fallecieron , y 5 presentaron recidivas o metástasis . El tiempo medio de supervivencia es de 45,44 meses, con un error estandar de 3,53 y un intervalo de confianza al 95 % entre 38,52 y 52,35. El periodo libre de enfermedad medio es de 33 meses con un error estandar de 4,76 y un intervalo de confianza al 95 % entre 23,67 y 42,33.

El grupo de tumores con una expresión de bcl-2 baja-moderada está constituido por 44 casos; 9 casos fallecieron y otros 9 debutaron con metástasis o recidivas. El tiempo medio de supervivencia es de 58,79 meses, con un error estandar de 3,24 y un intervalo de confianza al 95 % entre 52,43 y 65,14. El periodo libre de enfermedad medio es de 46,85 meses con un error estandar de 4,15 y un intervalo de confianza al 95 % entre 38,71 y 54,98.

El grupo de tumores con una expresión de bcl-2 moderada- alta está constituido por 39 casos, 8 casos fallecieron y 2 presentaron recidiva o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 59,79 meses, con un error estandar de 3,23 y un intervalo de confianza al 95 % entre 53,46 y 66,13. El periodo libre de enfermedad medio es de 55,55 meses con un error estandar de 3,99 y un intervalo de confianza al 95 % entre 47,72 y 63,37.

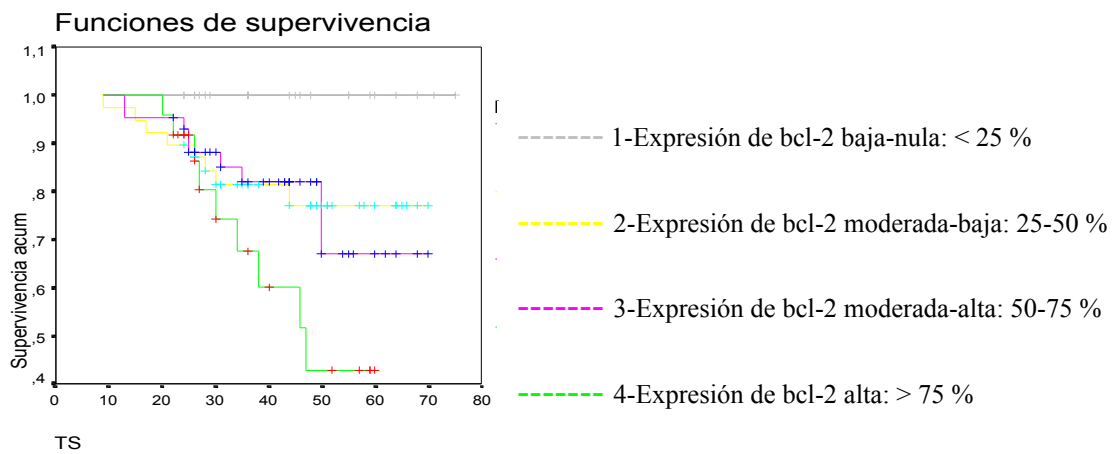
Por último, el grupo de tumores con una expresión de bcl-2 alta está constituido por 23 casos, no presenta ningún caso de fallecimiento, y tan sólo 1 caso de recidiva de la enfermedad. No puede realizarse el valor estimado de la función de supervivencia . El periodo libre de enfermedad medio es de 72,09 meses con un error estandar de 2,85 y un intervalo de confianza al 95 % entre 66,5 y 77,67.

El Test de Log Rank para comparar factor estadístico de contraste entre grupos, fue estadísticamente significativo tanto para el tiempo de supervivencia ($p= 0,0123$) así como para el periodo libre de enfermedad ($p=0,0002$) (Figura 30).

Figura 30: Comparación de supervivencias y de periodo libre de enfermedad entre grupos según la variable expresión de proteína bcl-2. Curvas de Kaplan-Meier y prueba de Log-Rank.

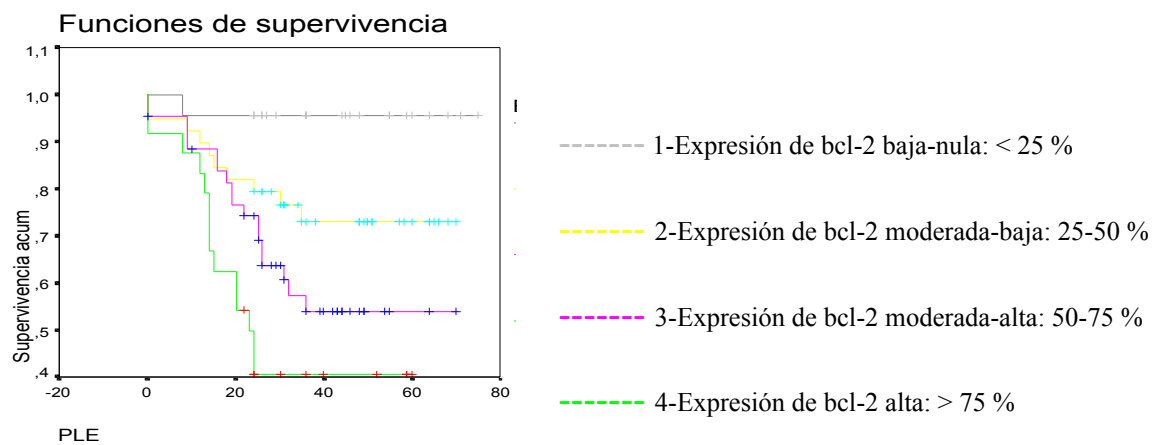
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA:

	Statistic	df	Significance
Log Rank	10,90	3	,0123



PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD:

	Statistic	df	Significance
Log Rank	19,46	3	,0002



5.7 g) Expresión de proteína pro-apoptótica bax

El grupo de tumores con una expresión de bax nula -baja está constituido por 29 casos; 3 casos fallecieron y otros 4 presentaron recidivas o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 65,31 meses, con un error estandar de 2,55 y un intervalo de confianza al 95 % entre 60,31 y 70,31. El periodo libre de enfermedad medio es de 57,38 meses con un error estandar de 4,22 y un intervalo de confianza al 95 % entre 49,12 y 65,64.

El grupo de tumores con una expresión de bax moderada-baja está constituido por 49 casos, 10 de los cuales fallecieron , y otros 6 recidivaron. El tiempo medio de supervivencia es de 57,41 meses, con un error estandar de 2,96 y un intervalo de confianza al 95 % entre 51,62 y 63,21. El periodo libre de enfermedad medio es de 50,51 meses con un error estandar de 3,61 y un intervalo de confianza al 95 % entre 43,43 y 57,59.

El grupo de tumores con una expresión de bax moderada-alta está constituido por 35 casos, 10 de los cuales fallecieron y otros 4 presentaron metástasis o recidivas. El tiempo medio de supervivencia es de 56,68 meses, con un error estandar de 3,7 y un intervalo de confianza al 95 % entre 47,50 y 65,87. El periodo libre de enfermedad medio es de 47,86 meses con un error estandar de 5,56 y un intervalo de confianza al 95 % entre 36,95 y 58,76.

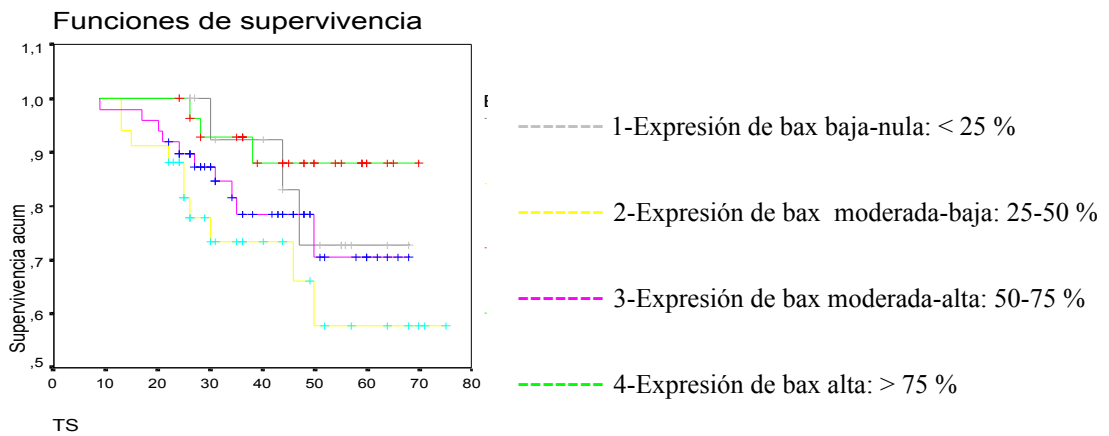
El grupo de tumores con una expresión de bax superior al 75% de las células tumorales está constituido por 17 casos; 3 fallecieron y otros 3 presentaron recidiva o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 60,68 meses, con un error estandar de 3,7 y un intervalo de confianza al 95 % entre 53,43 y 67,94. El periodo libre de enfermedad medio es de 49,66 meses con un error estandar de 6,02 y un intervalo de confianza al 95 % entre 37,87 y 61,45.

El Test de Log Rank para comparar factor estadístico de contraste entre grupos no fue estadísticamente significativo ni para la supervivencia ($p=0,1294$) ,ni para el periodo libre de enfermedad ($p=0,3412$) (Figura 31)

Figura 31: Comparación de supervivencias y de periodo libre de enfermedad entre grupos según la variable expresión de proteína bax. Curvas de Kaplan-Meier y prueba de Log-Rank.

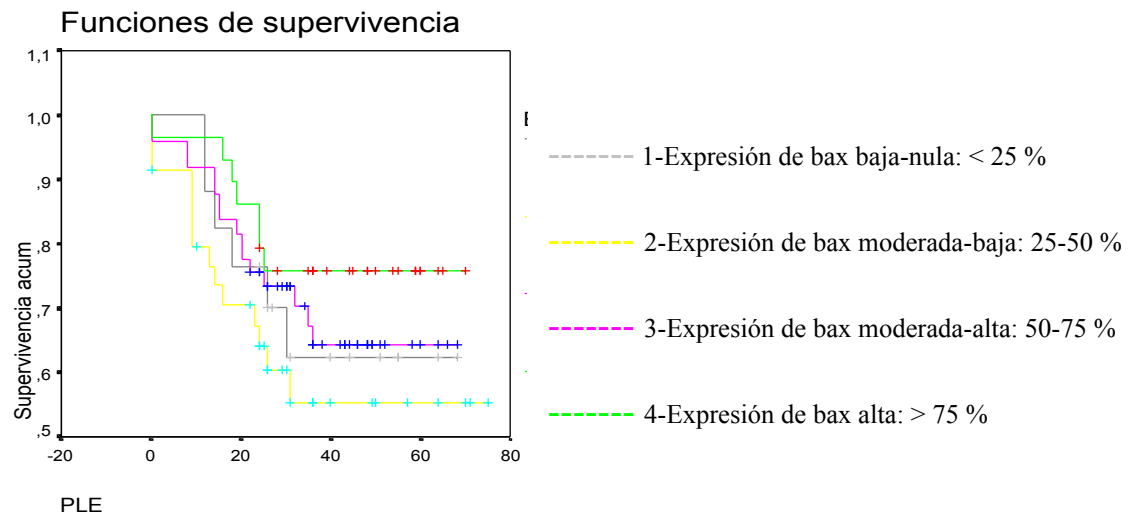
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA:

	Statistic	df	Significance
Log Rank	5,66	3	,1294



PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD:

	Statistic	df	Significance
Log Rank	3,35	3	,3412



5.7 h) Expresión de proteína de vigilancia hus-1

El grupo de tumores con una expresión de hus-1 nula-baja está constituido por 4 casos, no presenta ningún caso de fallecimiento, y tan sólo 1 caso de recidiva. No puede realizarse el valor estimado de la función de supervivencia. El periodo libre de enfermedad medio es de 33,5 meses con un error estandar de 1,77 y un intervalo de confianza al 95 % entre 30,04 y 36,96.

El grupo de tumores con una expresión de hus-1 moderada-baja está constituido por 23 casos; presenta 2 fallecimientos y 5 casos de recidivas o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 56,43 meses, con un error estandar de 2,4 y un intervalo de confianza al 95 % entre 51,73 y 61,12. El periodo libre de enfermedad medio es de 46,4 meses con un error estandar de 4,32 y un intervalo de confianza al 95 % entre 37,93 y 54,88.

El grupo de tumores con una expresión de hus-1 moderada-alta está constituido por 64 casos, 16 de los cuales fallecieron y 7 presentaron recidivas o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 60,25 meses, con un error estandar de 3,13 y un intervalo de confianza al 95 % entre 54,11 y 66,39. El periodo libre de enfermedad medio es de 52,54 meses con un error estandar de 3,79 y un intervalo de confianza al 95 % entre 45,11 y 59,97.

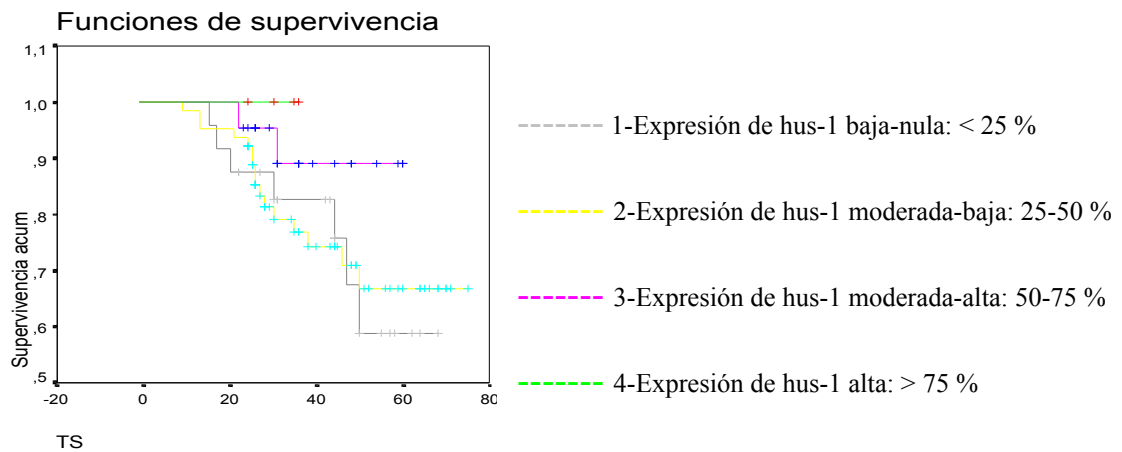
El grupo de tumores con una expresión de hus-1 alta está constituido por 24 casos; presenta 7 casos fallecidos y 4 con recidivas o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 54,88 meses, con un error estandar de 4,08 y un intervalo de confianza al 95 % entre 46,90 y 62,87. El periodo libre de enfermedad medio es de 40,88 meses con un error estandar de 5,04 y un intervalo de confianza al 95 % entre 31,01 y 50,75.

El Test de Log Rank para comparar factor estadístico de contraste entre grupos no fue estadísticamente significativo ni para la supervivencia ($p=0,4031$), ni para el periodo libre de enfermedad ($p=0,6428$) (Figura 32)

Figura 32: Comparación de supervivencias y de periodo libre de enfermedad entre grupos según la variable expresión de proteína hus-1. Curvas de Kaplan-Meier y prueba de Log-Rank.

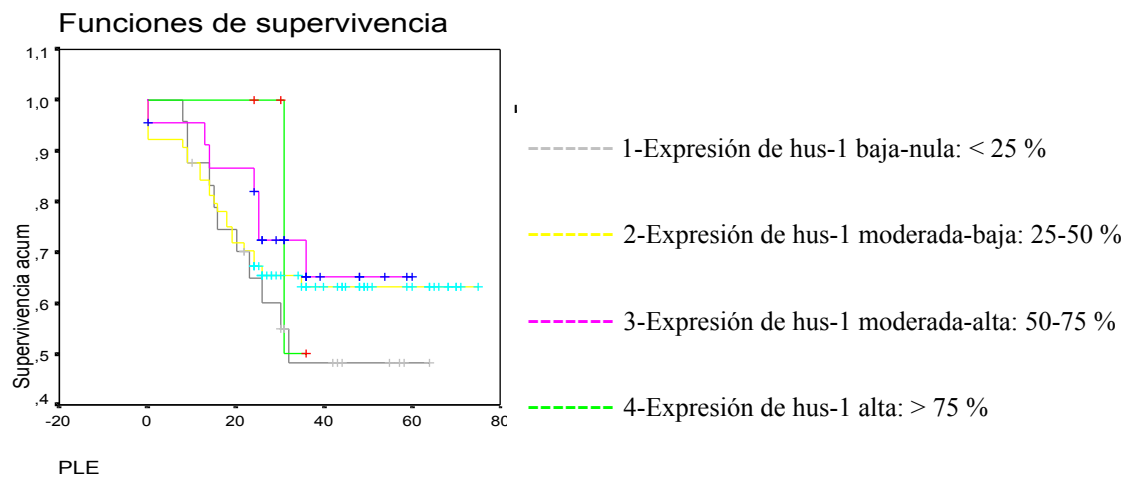
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA:

	Statistic	df	Significance
Log Rank	2,93	3	,4031



PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD:

	Statistic	df	Significance
Log Rank	1,67	3	,6428



5.7 i) Expresión de proteína de vigilancia rad-9

El grupo de tumores con una expresión de rad-9 nula-baja está constituido por 3 casos, y no presentan casos de fallecimiento ni de recidivas, por lo que no puede realizarse el valor estimado de la función de supervivencia, ni del tiempo libre de enfermedad.

El grupo de tumores con una expresión de rad-9 moderada-baja está constituido por 18 casos, y presenta 3 casos de fallecimiento y otros 3 con recidivas o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 62,24 meses, con un error estándar de 4,58 y un intervalo de confianza al 95 % entre 53,27 y 71,22. El periodo libre de enfermedad medio es de 52,06 meses con un error estándar de 6,38 y un intervalo de confianza al 95 % entre 39,56 y 64,56.

El grupo de tumores con una expresión de rad-9 moderada-alta está constituido por 63 casos, y presenta 18 casos fallecidos y otros 8 con recidiva o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 58,46 meses, con un error estándar de 3,23 y un intervalo de confianza al 95 % entre 52,13 y 64,79. El periodo libre de enfermedad medio es de 47,25 meses con un error estándar de 3,86 y un intervalo de confianza al 95 % entre 42,01 y 57,16.

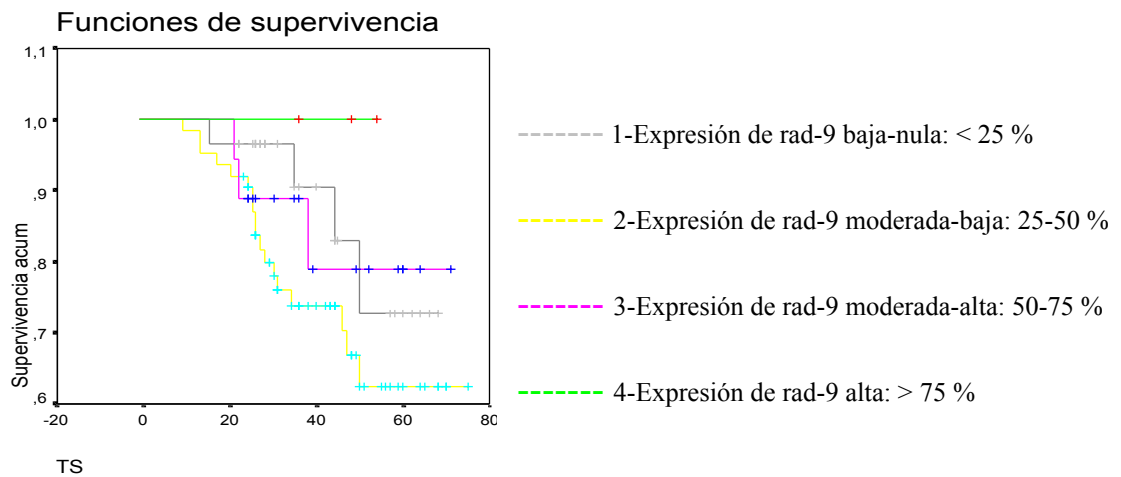
El grupo de tumores con una expresión de rad-9 alta está constituido por 29 casos, 4 de los cuales fallecieron y otros 6 presentaron recidivas o metástasis. El tiempo medio de supervivencia es de 60,5 meses, con un error estándar de 3,31 y un intervalo de confianza al 95 % entre 54,03 y 66,98. El periodo libre de enfermedad medio es de 47,25 meses con un error estándar de 4,72 y un intervalo de confianza al 95 % entre 38 y 56,49.

El Test de Log Rank para comparar factor estadístico de contraste entre grupos no fue estadísticamente significativo ni para la supervivencia ($p=0,3246$) ,ni para el periodo libre de enfermedad ($p=0,5382$) (Figura 33)

Figura 33: Comparación de supervivencias y de periodo libre de enfermedad entre grupos según la variable expresión de proteína rad-9. Curvas de Kaplan-Meier y prueba de Log-Rank.

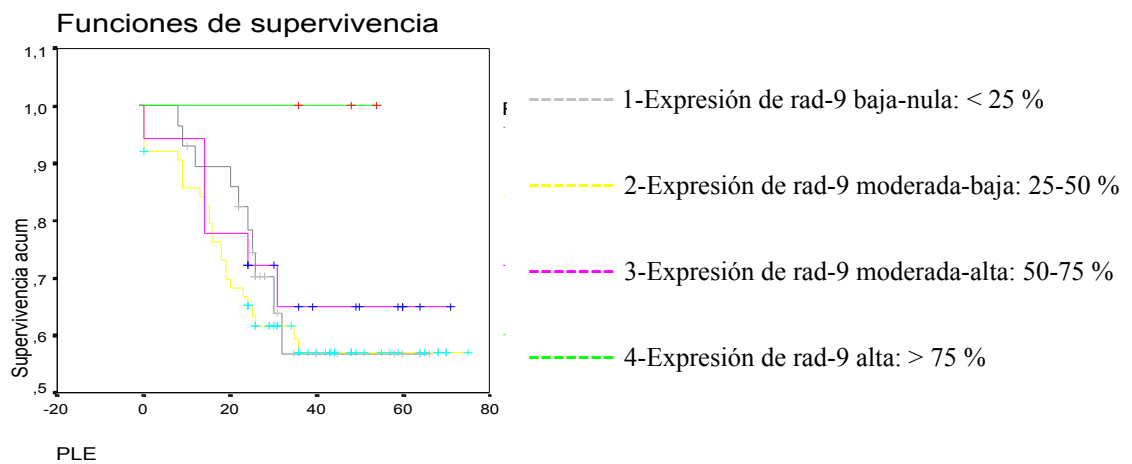
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA:

	Statistic	df	Significance
Log Rank	3,47	3	,3246



PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD:

	Statistic	df	Significance
Log Rank	2,17	3	,5383



5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO MULTIVARIADO DE SUPERVIVENCIA Y DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD. MODELO DE REGRESIÓN DE COX.

Una vez concluido el análisis univariado de supervivencia, se procedió al estudio estadístico multivariado de las variables clínicas, patológicas y biológicas que se han estudiado en los tumores de ovario.

Se introdujo en el modelo de regresión de cox todas las variables estudiadas como independientes, tanto las que demostraron significación estadística previamente en el estudio univariado ($p < 0,05$), como las que no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). El modelo de regresión de cox se analizó para la variable de tiempo de supervivencia y de periodo libre de enfermedad.

5.8 a) Modelo de regresión de cox para el tiempo de supervivencia.

El análisis estadístico de regresión de cox para el tiempo de supervivencia incluyó 102 casos de los 130 totales, 24 de los cuales fallecieron. Veintiocho casos presentaron valores perdidos en algunas de las variables estudiadas en el modelo.

El resultado del análisis seleccionó un total de 3 variables con significación estadística: la edad y el estadio de la F.I.G.O entre las variables clínicas y patológicas, y el índice apoptótico (T.U.N.E.L.) entre las variables biológicas analizadas, siendo estadísticamente significativas con un p valor de 0'026, 0'017 y 0'019 respectivamente (Tabla 33).

Tabla 33: Variables incluidas en el modelo de regresión de cox para el tiempo de supervivencia.

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
EDAD	,040	,018	4,928	1	,026	1,040	1,005	1,077
ESTFIGO			10,169	3	,017			
Nombre de variable ESTFIGO(1)	-2,696	,886	9,262	1	,002	,067	,012	,383
Nombre de variable ESTFIGO(2)	-12,351	481,957	,001	1	,980	,000	,000	,
Nombre de variable ESTFIGO(3)	-,431	,558	,597	1	,440	,650	,217	1,940
I.TUNEL	,044	,019	5,474	1	,019	1,045	1,007	1,085

5.8 b) Modelo de regresión de cox para el periodo libre de enfermedad.

El análisis estadístico de regresión de cox para el tiempo de supervivencia incluyó 96 casos de los 130 totales, 35 de los cuales eran eventos para el tiempo de supervivencia, es decir, recidivas, metástasis o fallecidas. Veintisiete casos presentaron valores perdidos en algunas de las variables estudiadas en el modelo y 7 casos se excluyeron por no tener criterios de curación tras el tratamiento y , por ende, no presentar tiempo positivo libre de enfermedad.

El resultado del análisis seleccionó un total de 4 variables con significación estadística: la edad y el estadio de la F.I.G.O entre las variables clínicas, la necrosis como variable patológica y la expresión de la proteína p53 entre las variables biológicas analizadas, siendo estadísticamente significativas con un p valor de 0'01, 0'038, 0'023 y 0'005 respectivamente (Figura 34).

Tabla 34: Variables incluidas en el modelo de regresión de cox para el tiempo de supervivencia.

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	ET	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
EDAD	,036	,014	6,638	1	,010	1,037	1,009	1,066
ESTFIGO			8,440	3	,038			
Nombre de variable ESTFIGO(1)	-1,163	,798	2,124	1	,145	,313	,065	1,493
Nombre de variable ESTFIGO(2)	1,409	1,380	1,043	1	,307	4,094	,274	61,208
Nombre de variable ESTFIGO(3)	,276	,628	,193	1	,661	1,318	,385	4,514
NECROSIS			7,583	2	,023			
Nombre de variable NECROSIS(1)	-,938	,381	6,045	1	,014	,391	,185	,827
Nombre de variable NECROSIS(2)	-2,018	1,165	2,999	1	,083	,133	,014	1,305
P53			12,932	3	,005			
Nombre de variable P53(1)	-1,790	1,162	2,374	1	,123	,167	,017	1,627
Nombre de variable P53(2)	-1,697	,592	8,232	1	,004	,183	,057	,584
Nombre de variable P53(3)	-1,255	,460	7,446	1	,006	,285	,116	,702