



Principales avances en la investigación clínica del cáncer de ovario: una revisión actualizada

Major developments in ovarian cancer clinical research: an updated review

Principais desenvolvimentos na investigação clínica sobre o cancro nos ovários: uma revisão actualizada

Mirian Consuelo Damián-Aucancela ^I
miriandamian2003@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8673-0773>

Katherine Elizabeth Cubillo-Chungata ^{II}
drakatherinecubillo@ymail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2550-3398>

Pablo Daniel Basantes-Fuenmayor ^{III}
pablo_danielbf@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6171-5638>

Mayra Gabriela Ruiz-Ruiz ^{IV}
gabytaruiz88@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8660-0768>

Correspondencia: miriandamian2003@hotmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

***Recibido:** 6 de noviembre de 2021 ***Aceptado:** 18 de diciembre de 2021 * **Publicado:** 14 de enero de 2022

- I. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Médico Tratante del Servicio de Ginecología, Hospital IESS Riobamba, Docente Carrera de Medicina, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.
- II. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Médico Tratante de Ginecología, Hospital General Docente Riobamba, Riobamba, Ecuador.
- III. Médico General, Médico Residente de Ginecología, Hospital General Docente Riobamba, Riobamba, Ecuador.
- IV. Médico General, Médico Residente de Ginecología, Hospital IESS Riobamba, Riobamba, Ecuador.

Resumen

El cáncer de ovario es uno de los más comunes en mujeres a nivel mundial y cuenta con una tasa de mortalidad por encima del 50%, es así como solo en el año 2020 se diagnosticaron 313 mil nuevos casos y 207 paciente fallecieron, estas cifras alarmantes responden principalmente a la detección tardía por lo general es estadios avanzados, así como la sintomatología leve que provoca. Esta investigación analiza los principales avances en la investigación clínica del cáncer de ovario en varios campos como la prevención, detección, quimioterapia, entre otros. Se recopiló y analizó la información de bases de datos científicas, así como de organismos especializados en el tema, los cuales permiten conocer los aportes de los ensayos clínicos en la última década, así como los resultados que tuvieron los mismos ya sean estos para casos clínicos generales o específicos, estos últimos se dan en mutaciones de los genes de BRCA principalmente. Todas estas investigaciones permiten cada vez un mayor entendimiento del cáncer de ovario generando así más conocimiento el cual hace posible abrir nuevas líneas de investigación en varios campos, al mismo tiempo permite la búsqueda y desarrollo de nuevas terapias con mayor efectividad con el objetivo de mejorar la prevención, detección, supervivencia y calidad de vida de las mujeres que poseen esta patología.

Palabras clave: Cáncer de ovario; Biomarcadores; Quimioterapia; Mutaciones BRCA.

Abstract

Ovarian cancer is one of the most common cancers in women worldwide and has a mortality rate of over 50%. In 2020 alone, 313 thousand new cases were diagnosed and 207 patients died; these alarming figures are mainly due to late detection, usually in advanced stages, as well as the mild symptomatology it causes. This research analyzes the main advances in clinical research on ovarian cancer in various fields such as prevention, detection, chemotherapy, among others. Information was compiled and analyzed from scientific databases, as well as from organizations specialized in the subject, which allow us to know the contributions of clinical trials in the last decade, as well as their results, whether they are for general or specific clinical cases, the latter being mainly in BRCA gene mutations. All these investigations allow a better understanding of ovarian cancer, thus generating more knowledge which makes it possible to open new lines of research in various fields, at the same time allowing the search and development of new therapies with greater effectiveness in order to improve prevention, detection, survival and quality of life of women who have this pathology.

Keywords: Ovarian cancer; Biomarkers; Chemotherapy; BRCA mutations.

Resumo

O cancro do ovário é um dos cancros mais comuns nas mulheres a nível mundial e tem uma taxa de mortalidade superior a 50%. Só em 2020, foram diagnosticados 313.000 novos casos e 207 pacientes morreram; estes números alarmantes devem-se principalmente à detecção tardia, geralmente em fases avançadas, bem como à sintomatologia ligeira que provoca. Esta investigação analisa os principais avanços na investigação clínica sobre o cancro dos ovários em vários campos como a prevenção, detecção, quimioterapia, entre outros. Foram compiladas e analisadas informações a partir de bases de dados científicos, bem como de organizações especializadas no assunto, que nos permitem conhecer as contribuições dos ensaios clínicos da última década, bem como os resultados que obtiveram, quer se trate de casos clínicos gerais ou específicos, estes últimos envolvendo principalmente mutações nos genes BRCA. Todas estas investigações permitem uma melhor compreensão do cancro dos ovários, gerando assim mais conhecimentos que permitem abrir novas linhas de investigação em vários campos, ao mesmo tempo que permitem a procura e desenvolvimento de novas terapias com maior eficácia com o objectivo de melhorar a prevenção, detecção, sobrevivência e qualidade de vida das mulheres que têm esta patologia.

Palavras-chave: Cancro do ovário; Biomarcadores; Quimioterapia; Mutações BRCA.

Introducción

El cáncer se origina a causa del crecimiento de células en el cuerpo de manera descontrolada, las células de cualquier parte del cuerpo pueden llegar a convertirse en cáncer y propagarse llegando a que las células cancerosas superen en número a las células sanas causando que el cuerpo deje de funcionar de la manera que debería hacerlo. Existen varios tipos de cáncer y su denominación tiene base de acuerdo con la parte corporal en donde este se originó, principalmente se lo puede dividir en dos categorías: el cáncer hematológico y el cáncer de tumor sólido. El primero hace referencia a los cánceres de la sangre ya que las afecciones se dan en los glóbulos sanguíneos siendo la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple los más comunes, la segunda trata de aquellos que se desarrollan en los órganos, tejidos o partes del cuerpo y los más comunes son el de seno, próstata, pulmón y colorrectal.

Si bien los tipos de cáncer pueden ser similares en ciertos aspectos, las diferencias entre los mismos son mayores principalmente en su forma de desarrollo, propagación y respuesta a los diversos tratamientos ya que por un lado estos pueden crecer y propagarse de manera rápida mientras que otros lo hacen de manera lenta, así también unos solo se limitan al sitio donde se originan mientras que otros pueden llegar a propagarse a otras partes del cuerpo, también se tiene la parte del tratamiento ya que las respuestas son varias siendo la cirugía y la quimioterapia los principales, con frecuencia para un mejor resultado se realizan dos o más tratamientos.

Los tumores en el ovario forman parte de un grupo de neoplasias diversas que pueden tener su origen en el epitelio, el estroma o las células germinales del ovario, de esto depende su epidemiología, histogénesis e historia natural. De acuerdo con estudios el 90% de estos tumores tienen origen en el epitelio que sirve como recubrimiento de la superficie del ovario, incluidos los originados tanto en el epitelio de las trompas de Falopio como los originados en el mesotelio peritoneal, cada uno con diferente grado de malignidad siendo el seroso el que presenta una mayor frecuencia y tasa de mortalidad. Al igual que varios tipos de cáncer el de ovario puede surgir de manera aislada, familiar o hereditaria, la primera es más frecuente con un 90% y su principal factor es la edad, siendo 63 años la edad promedio de diagnóstico. Otros factores que influyen en este tipo de cáncer son la edad del primer embarazo posterior a los 35 años, la estimulación ovárica con finalidad de fertilización, tratamientos hormonales sustitutivos, y algunos de la vida diaria como el tabaquismo, este se asocia más con el de tipo mucinoso (Vallespín et al., 2014).

Como se mencionó con anterioridad este tipo de cáncer en su mayoría es de origen epitelial, el resto se origina de otros tipos de células como las ováricas, germinales, del estroma gonadal entre otras de mayor rareza. Estos tumores epiteliales se clasifican en dos tipos, el tipo I incluye el mucinoso, células claras, seroso de bajo grado y tipo Brenner (poco frecuente), mientras que el tipo II incluye el seroso de alto grado (70-80%), indiferenciado y carcinosarcoma, los de este tipo son más agresivos e inestables genéticamente. Por otra parte, los endometrioides pueden ser de tipo I si son de bajo grado o tipo II si su grado es alto. El cáncer de tipo seroso de alto grado de manera general presenta mutaciones y suele ser diagnosticado en etapas avanzadas (III o IV) y pese a ser sensible a quimioterapia confieren un mal pronóstico; los de bajo grado pese a tener crecimiento lento e indolente también son diagnosticados en estados avanzados, pero a diferencia de los anteriores, estos son relativamente resistentes a la quimioterapia. Los endometrioides al ser de bajo grado en general, pueden ser diagnosticados en etapas tempranas ya que con frecuencia se

presentan receptores estrogénicos y progesterona los cuales contribuyen a un mejor pronóstico a diferencia de los serosos, sin embargo, al ser asociados con carcinomas de endometrio resulta complejo determinar el lugar primario o si se tiene neoplasias sincrónicas (Martelo et al., 2021).

En cuanto a su sintomatología en general es inespecífica y en algunos casos inexistente, algunos de los síntomas más comunes son el dolor y la distensión abdominal, sangrado vaginal, alteraciones en el ciclo menstrual, náuseas, dolor de espalda, anorexia, astenia, etc. Al tener síntomas poco definidos, en su mayoría los casos son diagnosticados en etapas avanzadas (III o IV), esto es cuando la diseminación peritoneal ya se ha producido, en esta etapa la ascitis es frecuente, así como el derrame pleural el cual puede llegar a provocar disnea. Respecto a síndromes paraneoplásicos relacionados con este tipo de cáncer se tiene la degeneración cerebelosa subaguda como el más común, el mismo puede iniciar con mareos y náuseas para posteriormente presentar ataxia, disartria y/o disfagia, otros síndromes comunes son la hipercalcemia tumoral, el signo de Leser-Trelat, el síndrome de Trousseau, aunque en su mayoría tienen una incidencia menor (Redondo Sánchez et al., 2017).

El tratamiento del cáncer de ovario depende del estadio en el que se encuentre, el 20% de las pacientes pueden presentar lesiones tumorales que se limitan a los ovarios (estadio I), mientras que un 5% de casos incluye a casos en estadio II, estas lesiones son más extensas, pero se encuentran limitadas a la pelvis. Por otra parte, se tiene los estadios III y IV en los que el tratamiento necesita de la participación de un oncólogo clínico y un cirujano especializados en esta patología, además es recomendable un radiólogo, para la interpretación de los estudios de imagen, y una valoración nutricional junto a una nutrición adaptada. Se realiza una laparoscopia para determinar el diagnóstico histológico y evaluar las lesiones, para esta parte se debe usar escalas de gravedad como la de Fagotti o Sugarbaker, este procedimiento tiene una confiabilidad superior al 80% al momento de seleccionar los casos operables, los mismos que no son simples ya que son realizados en pacientes con íleo y ascitis por lo cual el informe debe ser preciso para tener parámetros objetivos y tomar decisiones de resección. En general, los resultados junto al estado de la paciente determinarán si se debe realizar una cirugía inicial o una quimioterapia neoadyuvante (Le Roch et al., 2015).

En algunos casos el cáncer de ovario puede presentarse en el estado de gestación, en este el tratamiento por lo general es el quirúrgico, sin embargo, en la actualidad se cree que masas asintomáticas descubiertas en una ecografía de rutina pueden resolverse de forma espontánea y

monitoreadas mediante observación, por lo que la intervención quirúrgica sería recomendable en casos de masas que provoquen síntomas o se sospeche del nivel de malignidad a causa de un rápido crecimiento, ascitis, o presencia de enfermedades extra ováricas. La anexectomía es un tratamiento conservador y muy común seguido de la histerectomía con anexectomía, siendo las intervenciones que preservan la fertilidad prioridad en mujeres jóvenes y casos de malignidad baja. En casos avanzados que requieran quimioterapia se debe tener en cuenta su contraindicación en el primer trimestre del embarazo a causa del alta tasa abortiva y de desarrollo fetal anómalo, por lo que para estos casos especiales se debería optar por tratamientos individualizados que cuenten con el consentimiento de la paciente (Álvarez et al., 2010).

El cáncer de ovario es el séptimo más común en mujeres a nivel mundial, y el quinto en países desarrollados, con una tasa estimada de 6.3 por cada 100000 mujeres a nivel mundial y de 9.3 en países con mayores recursos económicos, además, la supervivencia a los 5 años únicamente es del 44% (Cabezas López et al., 2016). De acuerdo a cifras de la Asociación Española contra el cáncer, en el año 2020 fueron diagnosticados más de 313 mil casos nuevos en todo el mundo y más de 207 mil mujeres fallecieron, esta tasa de mortalidad elevada responde principalmente a su diagnóstico tardío, es decir en fases avanzadas, su frecuencia en mujeres de edad avanzada que por lo general omiten asistir a controles ginecológicos de rutina así como la sintomatología leve de la que se habló son las principales razones de que los casos vayan en aumento, en muchos de los cuales no se posee un tratamiento específico ni efectivo, de allí la necesidad de una investigación clínica del cáncer de ovario con el fin de encontrar nuevos métodos de detección, diagnóstico, tratamiento y prevención de esta patología.

Desde el inicio de la última década existieron avances que generaron un aumento en la supervivencia por estadio como resultado de un mayor conocimiento de la patología, mejores técnicas quirúrgicas, amplia experiencia con la quimioterapia y el descubrimiento de nuevas moléculas para la terapia como por ejemplo la anti-angiogénica y la de blancos moleculares. En general estos estudios tienen como fundamento el estudio histopatológico y el conocimiento de alteraciones tanto genéticas como moleculares, esto ha llevado a determinar correlaciones como la directa entre la citorreducción óptima o total y la supervivencia, de ahí la importancia de que el abordaje quirúrgico sea realizado por un equipo multidisciplinario que garantice la mayor citorreducción posible (Mora Padilla & Gutiérrez Rodríguez, 2016). El estudio de los biomarcadores propios de cada tipo de cáncer de ovario ha aportado en su

diagnóstico y seguimiento, de igual manera orientan en el cribado y el tratamiento a seguir. El análisis de los genes BRCA1/2 es recomendable en las pacientes diagnosticadas con carcinomas de alto grado no mucinosos, por su implicación pronóstica y terapéutica, el fin es que esta práctica se realice como una rutina ya que la mutación patogénica en estos genes representa un biomarcador de respuesta a los inhibidores PARP (poli-ADP ribosa polimerasa), junto a esto se debe refinar nuevas técnicas de secuenciación masiva para que la identificación de pacientes que, pese a no presentar mutación en los genes BRCA, muestran deficiencias en la vía de la recombinación homóloga y podrían beneficiarse del tratamiento con inhibidores PARP (Oaknin et al., 2018).

Varios estudios han permitido identificar pacientes sensibles a los fármacos inhibidores de PARP, mismos que han sido desarrollados en varios ensayos clínicos para pacientes con y sin mutaciones de BRCA, en estos se ha evidenciado beneficios en todos los grupos de pacientes con cáncer de ovario con diferente escala de beneficio y en diferentes escenarios de la patología avanzada, para el 2020 los fármacos de este tipo aprobados fueron olaparib, niraparib y rucaparib. Cabe destacar que estos son aprobados únicamente para pacientes que presentan recaídas, aunque se tienen estudios vigentes en fases más tempranas con resultados alentadores para su aprobación en estos casos. Por otro lado, varios fármacos se encuentran en etapas prematuras de investigación enfocadas en la inmunoterapia y monoterapia, así como en su combinación (SEOM, 2020).

El aumento de la tasa de supervivencia de pacientes con cáncer de ovario han llevado a que los tratamientos sean menos radicales y se tenga una mayor preocupación por las secuelas posteriores, ejemplo de ello es buscar que se preserve la fertilidad en las pacientes, varios procedimientos quirúrgicos conservadores han ayudado a buscar este cometido, los mismos que son seguros y no suponen una disminución de las tasas de curación de acuerdo a la evidencia mientras se cumplan los requisitos necesarios impartidos por la literatura científica. Estas cirugías en el cáncer de ovario buscan preservar tejido ovárico suficiente que permita la ovulación cíclica, o por lo menos, preservar el útero para técnicas de reproducción asistida, en principio los tumores ováricos que pueden aplicar a estas cirugías son los de bajo potencial de malignidad, tumores epiteliales malignos de estadios IA y IB diferenciados y otros tumores de estadio IA no epiteliales, además de estos se deben tener en cuenta otros parámetros para ser elegibles para estos procedimientos (Redondo Villatoro et al., 2021).

Un reciente estudio acerca de la proteína 8 (LRP8) relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el microARN (miR)-362-3p, misma que está involucrada en la patogénesis

de diferentes tipos de cáncer, obtuvo como resultado que miR-362-3p mitigó el crecimiento celular mediante la represión de la expresión de LRP8 en las células de cáncer de ovario, por lo que pueden ser usados como potenciales biomarcadores para desarrollar objetivos terapéuticos eficaces para su tratamiento. Esto se logró utilizando la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR) con el fin de examinar la expresión de miR-362-3p y LRP 8 en tejidos y células de cáncer de ovario, además, se empleó el ensayo de luciferasa para determinar la relación entre miR-362-3p y LRP8 (Li et al., 2022).

Respecto a la quimioterapia, si bien el tratamiento actual hace uso de medicamentos cisplatino y carboplatino, los mismos pueden no cumplir su cometido por lo que el tipo de cáncer es resistente al platino. Varias investigaciones se centran en este tema con el objetivo de buscar nuevos medicamentos para este tipo de cánceres y entre las estrategias que adoptan se tiene el estudio de manera minuciosa de los mecanismos específicos y proteínas que están comprometidas en generar la resistencia del cáncer. De igual manera, se busca que estos medicamentos evitan que las células cancerosas se conviertan en resistentes a la quimioterapia al bloquear los canales que la bombean fuera de la célula cancerosa. Finalmente, se busca determinar casos únicos de ciertas células cancerosas en las cuales el ADN no se ve afectado por la quimioterapia, por ende, estas seguirán creciendo. La vía de administración de los medicamentos es otra área que se encuentra en estudio, de manera general el tratamiento involucra administración vía intravenosa, pero recientes estudios buscan la administración de carboplatino para la quimioterapia intraperitoneal por encima del cisplatino. También está la opción de administrar este tipo de quimioterapia durante la cirugía mediante el uso de medicamentos a temperaturas altas, este tratamiento se denomina quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, y sus resultados son prometedores ya que los estudios recientes demuestran una mayor tasa de supervivencia y mayores ventajas (American Cancer Society, 2018). Como se mencionó previamente el cáncer de ovario tiene como una de sus problemáticas principales la falta de mecanismos para su detección temprana, de ahí que un estudio permite a las mujeres tener la capacidad de predicción de cuándo el cáncer de ovario puede aparecer, así como la gravedad de este y el tratamiento que debe seguir. La investigación fue desarrollada por personal del Centro Médico Cedars-Sinai en Estados Unidos, se basó en la generación de células madre pluripotentes, que son capaces de producir cualquier tipo de célula, para la producción de organoides que modelen el revestimiento de las trompas de Falopio. En este estudio se han descubierto los orígenes del cáncer de ovario gracias a la creación de modelos de tejidos de las

trompas de Falopio con el objetivo de la caracterización de la probabilidad de desarrollar cáncer de ovario de alto riesgo al tener mutación genética del gen BRCA1. Los resultados han entregado ideas más claras acerca del tiempo cuando el cáncer puede aparecer con lo que los tratamientos pueden ser discutidos y decididos con un mayor tiempo de anticipación. Además, gracias a que este modelo permite la reproducción de la progresión del cáncer desde que inicia en el tejido normal hasta su formación, es posible la creación de nuevos fármacos con fines preventivos, incluso se estima que estos medicamentos podrían ser administrados toda la vida con el fin de evitarlo (Yucer et al., 2021).

Metodología

Esta investigación tiene un enfoque del tipo bibliográfico, se basa en la búsqueda, recolección, análisis, crítica e interpretación de la información de fuentes secundarias digitales que se encuentran en bases de datos científicas, así como de boletines de organismos referentes al tema y jornadas científicas. Se realizó una definición detallada del cáncer de ovario y sus tipos, los tratamientos más comunes evidenciando el alta tasa de mortalidad a causa principalmente del diagnóstico tardío, de ahí que la mayoría de avances en el estudio de esta patología se enfoquen en esta etapa, mismos que han sido analizados con el objetivo de orientar la recolección de información para lograr obtener datos significativos y al mismo tiempo reales que permitan desarrollar la investigación y conseguir su objetivo.

Resultados y discusión

Los avances en las investigaciones sobre el cáncer de ovario abarcan varios campos de acuerdo a sus principales causas, como los factores de riesgo en los cuales se estudian los genes responsables del cáncer familiar del ovario, también se tiene la prevención el cual es uno de los más estudiados ya que en este radica una de sus principales complejidades pero al mismo tiempo su mayor beneficio ya que un diagnóstico acertado en fases tempranas logra que se pueda explorar por varios tratamientos y decidir cuál es el mejor mediante la personalización del caso.

Por otra parte, están los estudios de fármacos los cuales pueden tener como finalidad combatir un cáncer ya desarrollado o incluso prevenirlo, como se mencionó previamente, estos requieren mayores estudios clínicos para su validación y posterior aprobación, ya que por lo general solo son

aplicables a casos en donde se tengan recaídas y sea necesaria su administración. Otros estudios están enfocados netamente en la imagenología, se busca el desarrollo de nuevas técnicas como la resonancia magnética funcional con el objetivo de combatir este tipo de cáncer.

Respecto a tratamientos como la quimioterapia, las investigaciones buscan que estos procesos tengan cada vez mejores resultados y sean más eficaces. Todos los estudios analizados previamente son desarrollados con el fin de atacar la enfermedad desde etapas tempranas, incluso antes de que el cáncer aparezca hasta cuando ya se desarrolló, su finalidad es mejorar las tasas de supervivencia cada año y al mismo tiempo tener muy en cuenta los efectos post tratamiento e incluso cirugía para que las afecciones posteriores sean lo mínimo invasivas posibles para las pacientes y pueden volver a retomar su vida con normalidad.

El estudio que más destaca de los analizados es el desarrollado por el Centro Médico Cedars-Sinai por el potencial en cuanto a la detección del cáncer de ovario se refiere, en especial para la población femenina que es portadora de una mutación en el gen BRCA1 siendo esta una de las más susceptibles a desarrollar el cáncer, de ahí que varias mujeres opten por la extirpación quirúrgica de ovarios o trompas de Falopio incluso siendo posible que nunca lleguen a desarrollar tumores en estos tejidos. De ahí la importancia de continuar desarrollando este estudio ya que podría permitir ofrecer a las mujeres la detección temprano del cáncer de ovario, así como la creación de estrategias tanto en la prevención como en el tratamiento, con el objetivo de reducir las tasas de mortalidad.

Conclusiones

Dada la evidencia de resultados y beneficios en la mayoría de los estudios, la investigación y divulgación en este campo es primordial para reducir la tasa de mortalidad de este tipo de cáncer que está entre los de mayor tasa de mortalidad a nivel mundial, siendo la principal causa de muerte en cáncer del tipo ginecológico en general por los diagnósticos en estadios avanzados.

Todas las investigaciones que se encuentran en desarrollo y las planificadas permiten cada vez un mayor avance en la comprensión de la biología del cáncer de ovario por lo que se facilita su entendimiento y al mismo tiempo se genera mayor conocimiento en varios ámbitos que abren nuevas líneas de investigación en campos como la farmacología, oncología, biomedicina, entre otras, al mismo tiempo permite la búsqueda y desarrollo de nuevas terapias con mayor efectividad con el objetivo de mejorar la prevención, supervivencia y calidad de vida de las mujeres.

Con el objetivo de acelerar el descubrimiento de estos tratamientos y técnicas es importante que exista participación de mujeres en ensayos clínicos ya que permitirán verificar la efectividad de estos. De igual manera en algunos tipos del cáncer de ovario es necesario que la individualización de los casos cada vez sea más frecuente ya que por lo general mutaciones y características genéticas son únicas en algunas pacientes por lo que la respuesta a los tratamientos será específica.

Referencias

1. Álvarez, E., Vilouta, M., Gómez-Sánchez, D., Licerias, J., & Doval, J. L. (2010). Cáncer de ovario y gestación. *Clinica e Investigacion En Ginecología y Obstetricia*, 37(3), 124–128. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2008.12.003>
2. American Cancer Society. (2018). What's New in Ovarian Cancer Research? <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/new-research.html>
3. Cabezas López, E., De La Torre Sánchez-Montañez, I., San Frutos Llorente, L., García-Espantaleón Navas, M., Giménez Alvira, L., Jiménez Garrido, M., Sánchez Turrión, V., & Pérez Medina, T. (2016). Cirugía citorreductora en cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 59(2), 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.pog.2015.07.006>
4. Le Roch, A., Collinet, P., Boulanger, L., Fournier, L., Alexandre, J., Bats, A. S., & Lecuru, F. (2015). Cáncer de ovario: diagnóstico, evaluación y estrategia terapéutica. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, 51(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/s1283-081x\(15\)70033-0](https://doi.org/10.1016/s1283-081x(15)70033-0)
5. Li, C., Yang, Y., Wang, H., Song, Y., & Huang, H. (2022). miR-362-3p suppresses ovarian cancer by inhibiting LRP8. *Translational Oncology*, 15(1), 101284. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101284>
6. Martelo, M. P., López, V. C., González, M. M., & Bañuelos, J. F. C. (2021). Ovarian cáncer. *Medicine (Spain)*, 13(27), 1518–1526. <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.03.003>
7. Mora Padilla, E., & Gutiérrez Rodríguez, E. (2016). Características de las pacientes con cáncer de ovario en el Hospital de San José, Bogotá D.C., 2009-2013. *Repertorio de Medicina y Cirugía*, 25(1), 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.reper.2016.02.006>
8. Oaknin, A., Guarch, R., Barretina, P., Hardisson, D., González-Martín, A., Matías-Guiu, X., Pérez-Fidalgo, A., Vieites, B., Romero, I., & Palacios, J. (2018). Recommendations for biomarker testing in epithelial ovarian cancer. A national consensus statement by the

- Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Revista Espanola de Patologia*, 51(2), 84–96. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2017.11.002>
9. Redondo Sánchez, A., Castelo Fernández, B., Gómez Raposo, C., & Cruz Castellanos, P. (2017). Cáncer de ovario. *Medicine (Spain)*, 12(34), 2024–2035. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.05.002>
 10. Redondo Villatoro, A., Moreno López, M., & Pantoja Garrido, M. (2021). Surgical therapeutic management for the preservation of fertility in patients with cervical, endometrial, and ovarian cancer. *Clinica e Investigacion En Ginecologia y Obstetricia*, 48(3), 100656. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2020.11.007>
 11. SEOM. (2020). LOS iPARP AMPLÍAN SU INDICACIÓN EN LAS PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO. https://seom.org/images/NdP_Avances_cancer_ovario_2020.pdf
 12. Vallespín, C. V., Padreny, J. L. G., & Marzo-Castillejo, M. (2014). El cáncer de ovario. *FMC Formación Médica Continuada En Atención Primaria*, 21(4), 201–210. [https://doi.org/10.1016/S1134-2072\(14\)70742-X](https://doi.org/10.1016/S1134-2072(14)70742-X)
 13. Yucer, N., Ahdoot, R., Workman, M. J., Laperle, A. H., Recouvreux, M. S., Kurowski, K., Naboulsi, D. J., Liang, V., Qu, Y., Plummer, J. T., Gayther, S. A., Orsulic, S., Karlan, B. Y., & Svendsen, C. N. (2021). Human iPSC-derived fallopian tube organoids with BRCA1 mutation recapitulate early-stage carcinogenesis. *Cell Reports*, 37(13). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110146>