

Epidemiología e historia natural del cáncer de ovario

Ovarian cancer: epidemiology and natural history

Ana Pertejo Fernández, Jorge Pedregosa Barbas, Beatriz Castelo Fernández, Andrés Redondo Sánchez

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

El cáncer de ovario (CO) es una entidad compleja, diagnosticada fundamentalmente en mujeres posmenopáusicas, pero que puede desarrollarse a cualquier edad. La mayoría se origina en la superficie epitelial del ovario (90 %), donde la histología más frecuente es el seroso de alto grado (70 %). Es la neoplasia ginecológica más letal, con una incidencia global estimada para 2022 de 6,7 por cada 100 000 mujeres/año y una mortalidad de 4 casos cada 100 000 mujeres/año. La mayoría se diagnostica en estadios avanzados, lo que contribuye a su pronóstico sombrío. Sin embargo, avances recientes han conseguido mejorar las cifras de supervivencia.

Aunque la etiología del CO no está completamente esclarecida, investigaciones recientes apuntan a la presencia de un nicho de células madre tumorales indiferenciadas responsables de la iniciación, del crecimiento y de la progresión del tumor. Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo del CO se han dividido entre establecidos (edad, genética, ovulación mantenida y endometriosis) y controvertidos. La principal vía de diseminación del CO se produce mediante la siembra peritoneal y la invasión de órganos adyacentes; la hematológica es muy infrecuente.

Palabras clave:

Cáncer de ovario.
Epidemiología.
Factores de riesgo.
Etiología. Historia natural.

Abstract

Ovarian cancer (OC) is a complex disease, mostly diagnosed in postmenopausal women, but it can be developed at any age. The majority of OC arise from the epithelium of the ovary (90 %), where the high-grade serous histology is the predominant (70 %). OC is the deadliest gynecological cancer. Globally, the incidence in 2022 was 6.7 per 100,000 and mortality rate was 4 per 100,000 women per year. Unfortunately, the majority of patients are diagnosed at late stages, contributing to its poor prognosis. Nevertheless, recent advances have led to an improvement in these survival rates.

Although etiology and precursor lesions are multifactorial and still unclear, recent studies point toward a cancer stem cell model, where tumor initiation, growth and progression are driven by those undifferentiated stem cells. Risk factors for OC can be divided into probable (older age, genetics, incessant ovulation, endometriosis) and controversial. The biology of OC differs from other solid tumors as it metastasizes by direct extension to neighboring organs or by peritoneal seeding, whereas hematological spread is really uncommon.

Keywords:

Ovarian cancer.
Epidemiology. Risk factors. Etiology.
Natural history.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Pertejo Fernández A, Pedregosa Barbas J, Castelo Fernández B, Redondo Sánchez A. Epidemiología e historia natural del cáncer de ovario. Rev Cáncer 2024;38(4):149-155

DOI: 10.20960/revcancer.00087

Correspondencia:

Ana Pertejo Fernández. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid
e-mail: pertejo.ana@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) es la neoplasia ginecológica más letal, con unas tasas de supervivencia íntimamente relacionadas con el estadio al diagnóstico, con > 90 % de supervivencia a los 5 años para los estadios IA, pero que desciende a < 30 % para los estadios avanzados. Sabiendo que > 70 % debutan como enfermedad avanzada, es una entidad con una elevada tasa de mortalidad (1).

El cáncer de ovario se considera un grupo complejo y heterogéneo de neoplasias, puesto que pueden desarrollarse a cualquier edad y originarse de cualquiera de las diferentes líneas celulares del ovario. Se constituye desde el punto de vista histológico por tres grupos principales: los tumores epiteliales o carcinomas, que representan el 90 % de las neoplasias de ovario, los tumores germinales de ovario y los tumores malignos del estroma de los cordones sexuales (SCST). Dentro de los tumores epiteliales se distinguen a su vez tumores benignos, *borderline* y malignos.

El grupo principal del carcinoma epitelial de ovario (CEO) engloba los subtipos seroso de alto grado (70 %), seroso de bajo grado (< 5 %), de células claras (10 %), endometriode (10 %), mucinoso (3 %) y, los más infrecuentes, Brenner y seromucosos, de acuerdo a la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los carcinomas de ovario, de trompa de Falopio y de peritoneo deben considerarse como una misma entidad debido a que comparten características histológicas, comportamiento biológico y mismo abordaje terapéutico (2-4).

Por lo general, en este artículo se hará mención al CEO por ser el grupo mayoritario, con especial atención al carcinoma seroso de alto grado, por ser el subtipo más frecuente. Cuando sea necesario, se hará mención a las características distintivas entre los diferentes subtipos histológicos.

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo a las estimaciones de Globocan (5), realizadas por la International Agency for Research on Cancer (IARC), en el año 2022, a escala mundial, el cáncer de ovario ocupaba la séptima posición en cuanto a la forma más común de cáncer entre las mujeres, con una incidencia de 6,7 por cada 100 000 habitantes y una mortalidad de 4 por cada 100 000 habitantes. Existen diferencias geográficas en cuanto a su incidencia, de tal manera que esta es claramente menor en los países en vías de desarrollo (4,9-6,4 por cada 100 000 habitantes) frente a los países occidentales (7,5-9,3, por cada 100 000 habitantes), donde representa el segundo tumor ginecológico más frecuentemente diagnosticado. Las tasas más elevadas de incidencia

se dan en Norteamérica, Europa central y el este de Asia. Dentro de Europa, existen también variaciones geográficas, con tasas más altas en Letonia, Lituania y Polonia. España tiene una incidencia inferior a la tasa promedio de Europa: representa el octavo tumor sólido más frecuentemente diagnosticado en mujeres, con una incidencia estimada para 2024 de 3716 nuevos casos, según los últimos datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (6).

Además de las geográficas, existen también diferencias raciales, de manera que en los países desarrollados la incidencia es mayor en la raza blanca que en la raza negra. Las mujeres afroamericanas son un 40 % menos propensas a desarrollar cáncer de ovario que las mujeres americanas de raza blanca. Estas diferencias étnicas y raciales tienen que ver no solo con factores genéticos y la diferente prevalencia de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2, sino también con factores socioculturales, de natalidad, hábitos de vida y alimentación. Las mutaciones en BRCA1 son más frecuentes en las mujeres de raza blanca (2,9 %) y askenazí (10,2 %) que en la raza negra (1,4 %). Las mutaciones en BRCA2, por el contrario, son ligeramente más prevalentes en la raza negra (2,6 %) que en la blanca (2,1 %) (7).

Respecto a la mortalidad global por cáncer en mujeres, ocupa la quinta posición, por detrás del cáncer de pulmón, mama, colon y páncreas, y es el tumor ginecológico más letal en los países desarrollados (5). En España representa la sexta causa de muerte por cáncer entre mujeres, con 2106 pacientes fallecidas por esta causa en 2022 (6). Las tasas de mortalidad se ven influenciadas también por la raza, ya que el pronóstico de las pacientes afroamericanas es peor aun ajustando por edad, estadio e histología, frente al resto de grupos étnicos (8). En comparación con la raza blanca, las mujeres afroamericanas tienen una tasa de mortalidad un 56 % superior (HR 1,56; IC 95 %, 1,01-2,39) y la hispana, un 41 % también superior (HR 1,41; IC 95 %, 0,98-2,04), mientras que las mujeres asiáticas tienen una supervivencia un 11 % más alta que las mujeres de raza blanca (HR 0,89; IC 95 %, 0,61-1,31) (7,9,10).

La supervivencia global (SG) por cáncer de ovario ha aumentado en los países desarrollados a lo largo de las últimas tres décadas gracias a los avances en el conocimiento de la biología molecular, las técnicas quirúrgicas, la quimioterapia y al impacto positivo que ha tenido la llegada de los antiangiogénicos y los inhibidores de inhibidores de la poli(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP), tanto en el tratamiento de primera (11) como de segunda línea (12) en el cáncer de ovario avanzado (13-19). Esta mejora se refleja también en las cifras de nuestro país, donde la SG a 5 años estandarizada por edad, en las pacientes diagnosticadas durante el periodo 2002-2007, fue del 37,5 %, algo inferior que la observada para el periodo 2008-2013, con un 40,9 % de SG a 5 años (20).

Datos de registros más recientes sitúan la SG a 5 años en un 45 % aproximadamente, algo superior para algunos subtipos más infrecuentes, con medianas de SG a nivel nacional de 40,6 meses (1). Análisis más recientes de vida real nos muestran también que en los últimos 15 años ha habido una disminución en la incidencia del cáncer de ovario en general (más acusada en el periodo 2015-2019) y también en la mortalidad, fundamentalmente a expensas de la histología epitelial (21).

Aunque por lo general el cáncer de ovario es inicialmente asintomático, y la mayoría de los diagnósticos se realizan en etapas avanzadas, los diagnósticos en etapas más precoces han aumentado en los últimos 15 años (porcentaje de cambio anual [PCA]: + 0,83 %) y los diagnósticos en etapas más avanzadas han disminuido (PCA: - 2,11 %). Pero no solo eso, sino que la mortalidad ajustada por incidencia también se ha visto reducida, tanto para estadios precoces (PCA: - 7,19 %) como para los avanzados (PCA: - 2,28 %). Estos diagnósticos más iniciales se deben en parte al incremento de ciertos tipos de cirugía (histerectomías, ligadura de trompas, salpingectomías oportunistas y ooforectomías).

Respecto a histologías menos frecuentes, como tumores germinales o del estroma ovárico, la incidencia se ha mantenido estable en los últimos 15 años (7,21). Esta tendencia a una menor incidencia y a un descenso de mortalidad para el cáncer de ovario es compartida en el resto de Europa occidental y Norteamérica. Sin embargo, la incidencia y la mortalidad del cáncer de ovario están en aumento en algunos de los países en vías de desarrollo, sobre todo en aquellos que están experimentando una transición económica, probablemente relacionadas con una evolución a estilos de vida más occidentales, un descenso en las cifras de natalidad y un aumento de la esperanza de vida (7)

ETIOLOGÍA

El cáncer de ovario es un grupo complejo y heterogéneo de neoplasias que pueden desarrollarse a partir de las diferentes líneas celulares del ovario, incluyendo los ovocitos, las células de la granulosa, las células de la teca intersticial o estromales y las células epiteliales superficiales.

Su etiología y sus lesiones precursoras son multifactoriales, en parte por esa histología compleja que hace que no sea posible tener una única explicación biológica (7). Los carcinomas serosos de alto grado, más agresivos y con mayor inestabilidad genómica, en su mayoría con mutaciones en TP53, parecen provenir de la superficie epitelial del ovario o de la trompa de Falopio, donde se originan de *novo*, sin claras lesiones precursoras. El resto de CEO, de más lento crecimiento, parecen provenir de lesiones benignas o *borderline* precursoras; todos ellos son genéticamente más estables y *TP53 wild-type*.

Los carcinomas serosos de bajo grado, los de células claras, endometrioides y seromucinosos suelen originarse sobre tejidos que habitualmente no están presentes en el ovario, como la trompa de Falopio, quistes de inclusión müllerianos, endometriosis, endosalpingiosis o los adenofibromas/cistoadenomas.

El origen del carcinoma mucinoso no está bien establecido, aunque se postula que puede tener su origen en las células germinales. Los tumores malignos de Brenner parecen provenir del epitelio transicional. Los tumores SCST provienen de las células precursoras del estroma gonadal, rodeando los ovocitos y que incluyen células de la granulosa, teca, Sertoli, Leydig y fibroblastos. Los tumores de células germinales son un grupo histológico muy heterogéneo y tienen su origen en las células germinales primitivas (3,22,23).

La etiología del CEO no está claramente esclarecida. Durante muchos años se apoyaba la teoría de que el origen del cáncer de ovario tenía su origen en la metaplasia y posterior malignización del epitelio que recubre la superficie del ovario. Sin embargo, investigaciones recientes apuntan a la presencia de un nicho de células madre tumorales (*cancer stem cells* [CSC]) en la zona de transición entre la trompa y el ovario, de las que se originaría el tumor. El modelo de las CSC propone que la iniciación, crecimiento, progresión y quimiorresistencia del cáncer de ovario están promovidos y mantenidos por estas células tumorales indiferenciadas, dotadas con capacidad para la autorrenovación y la diferenciación. Teniendo en cuenta su biología, comportamiento y curso clínico, el cáncer de ovario representa un ejemplo de enfermedad promovida por las CSC. Se han identificado pequeñas células madre en el tejido ovárico de mujeres sanas y se ha propuesto que estas provienen del epiblasto embrionario y permanecen latentes en la vida adulta. En su mayoría se localizan en el epitelio que recubre la superficie del ovario para regenerar el tejido dañado, pero bajo determinadas circunstancias pueden transformarse en CSC, involucradas en la carcinogénesis. Numerosos estudios apuntan a que la carcinogénesis está asociada con la transición epitelio mesénquima (TEM), y cada vez más trabajos señalan que quizá las pequeñas células madre presentes en la superficie epitelial del ovario induzcan la TEM al crecer y transformarse en células madre mesenquimales, involucrando diferentes señales del microambiente tumoral en una red de interacciones que activan la TEM (4,24).

FACTORES DE RIESGO

Diferentes factores de riesgo se han asociado con el desarrollo del cáncer de ovario. Uno de los principales factores relacionados con la etiopatogenia es la ovulación mantenida, porque parece que el estímulo constante

de la superficie ovárica puede predisponer a la transformación maligna de las células (25). Por este motivo, son factores protectores frente al cáncer de ovario el embarazo, la multiparidad, la lactancia, el uso de anticonceptivos orales o dispositivos intrauterinos y algunas intervenciones quirúrgicas ginecológicas, como la ligadura de trompas, la histerectomía simple o la salpingooforectomía bilateral (5,8,26). Los diferentes factores de riesgo pueden clasificarse según la evidencia disponible en factores de riesgo establecidos y factores de riesgo controvertidos o menos claramente establecidos (7).

Factores de riesgo establecidos

Edad

La incidencia del CEO aumenta con la edad. Es más frecuente a partir de la quinta década de la vida, con una mediana de edad al diagnóstico de 63 años (7). El riesgo aumenta un 2 % por año en mujeres < 50 años y un 11 % en mujeres ≥ 50 años (27). En las pacientes menores de 20 años predominan los tumores de células germinales, mientras que los tumores *borderline* suelen ocurrir en torno a los 30-40 años y el CEO es el predominante a partir de los 50 años (28,29). La edad media al diagnóstico de aquellas pacientes con un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer suele ser más precoz, con edades comprendidas según las series entre los 43 y los 49 años para el síndrome de Lynch y entre los 54 y los 59 años para las portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*, respectivamente (30-32).

Menarquia precoz, menopausia tardía y nuliparidad

Todos ellos son factores relacionados con un mayor número de ciclos ovulatorios. La menarquia precoz (antes de los 12 años) se ha asociado con un ligero incremento de riesgo de CEO en algunos estudios. La menopausia después de los 52 años también parece incrementar el riesgo de CEO (RR 1,46; IC 95 %: 1-06-1,99) en comparación con aquellas mujeres que tienen la menopausia antes de los 45 años. El riesgo de CEO parece incrementarse un 2-7 % por cada año adicional de ovulación (RR 1,07; IC 95 %: 0,05-1,08). Parece que las ovulaciones repetidas pueden provocar daños menores en el epitelio del ovario, que potencialmente podrían transformarse en lesiones malignas. Las hipótesis que respaldan estas teorías son que, aquellos factores que provocan la supresión de la ovulación, como el embarazo, la lactancia materna o el tratamiento oral anticonceptivo, se asocian con una menor incidencia de CEO (27,33,34).

Factores genéticos

El riesgo de cáncer de ovario también está determinado por factores genéticos y familiares. Se estima que entre un 10 y un 20 % de los CEO, según las series, se deben

a variantes patogénicas en línea germinal, especialmente en el subtipo seroso de alto grado (7). Se conocen varios síndromes hereditarios asociados a alto riesgo de desarrollo de CEO, que suelen asociarse a distintas variedades histológicas específicas y que, por lo general, presentan un patrón de herencia autosómico dominante. El más frecuente y conocido es el síndrome de cáncer de mama y de ovario hereditario (SCMOH), que afecta a genes que participan en el sistema de reparación del ADN por recombinación homóloga, en el que los genes *BRCA1* y *BRCA2* son los de más alto riesgo y los más frecuentes, pero también se incluyen otros genes, como *BRIP1*, *RAD51C*, *ATM*, *RAD51D* y *PALB2*. El riesgo de desarrollo de CEO a lo largo de la vida, especialmente seroso de alto grado, depende de la mutación, de manera que para las portadoras de *BRCA1* oscila entre un 39 y un 58 %, mientras que para las portadoras de *BRCA2*, entre el 13 y el 29 %. Estos genes han cobrado especial importancia por su relación con el pronóstico y la predicción de respuesta a platino e inhibidores de PARP (35).

El síndrome de Lynch se caracteriza por variantes patogénicas en los genes de reparación de los errores de apareamiento del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EPCAM*). Al igual que el SCMOH, el CEO asociado al síndrome de Lynch aparece a edades más tempranas, se asocia con una mayor frecuencia con casos sincrónicos de cáncer de endometrio, suele diagnosticarse en estadios más localizados y tener mejor supervivencia. Fundamentalmente se asocia a CEO endometriode, pero también a CEO de células claras, mucinoso y seroso de bajo grado. El riesgo es mayor para las mutaciones en *MSH2* (36,37).

Otros síndromes menos conocidos, pero también relacionados con un mayor riesgo de CEO, son el síndrome de déficit de la polimerasa *POLE*, con mutaciones en el dominio exonucleasa del gen *POLE*, de manejo similar al síndrome de Lynch (38) y que se asocia a CEO endometriode; el síndrome de Peutz-Jeghers, causado por mutaciones en el gen *STK11/LKB1* (39), que se asocia a CEO mucinoso y *borderline*, y el síndrome de tumores rabdoi-des 2 asociado a *SMARCA4* (40), que incrementa el riesgo de CO de células pequeñas con hipercalcemia, muy agresivo y de aparición a temprana edad.

La maniobra reductora de riesgo más efectiva para las pacientes portadoras de mutaciones que favorecen el riesgo de CEO es la salpingooforectomía bilateral profiláctica. La edad de realización varía según el gen responsable, dado que los métodos de diagnóstico precoz no han demostrado beneficio en SG. Se considera una maniobra coste-efectiva cuando el riesgo vital acumulado a 75 años es ≥ 4 %, aunque siempre hay que tener en cuenta los potenciales efectos secundarios en función de la edad de la paciente y valorar en conjunto el riesgo-beneficio (41-45).

Endometriosis

La endometriosis es un factor de riesgo para algunos subtipos de CEO (fundamentalmente de células claras, pero también endometrioides y, en menor medida, seroso de bajo grado y seromucinoso), aunque el riesgo global estimado es bajo, de en torno a un 1 % para mujeres premenopáusicas y de un 1-2,5 % para mujeres posmenopáusicas, según las series (22,46). El diagnóstico de endometriosis en la superficie ovárica incrementa el riesgo de desarrollo de cáncer de ovario (riesgo de malignización del 2,5 %), con un mayor riesgo para el desarrollo de carcinoma de células claras (OR: 3,05), endometrioides (OR: 2,04) y seroso de bajo grado (OR: 2,11) (22,46).

Aunque la vía exacta de malignización se desconoce, se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la asociación de la endometriosis con el cáncer de ovario: la endometriosis atípica como precursora de malignidad, alteraciones genéticas, el estrés oxidativo persistente y el consiguiente daño en el ADN inducido por el hierro libre, la inflamación crónica con el consecuente desequilibrio de citocinas y un ambiente hormonal hiperestrogénico. Todo ello favorece un desequilibrio de señales de supervivencia y factores de crecimiento que favorecen la malignización (23,24,46). Se han postulado como mecanismos moleculares de transformación de la endometriosis la activación de los oncogenes *KTAS* y *PI3K*, así como la inactivación de los genes supresores tumorales *PTEN* y *ARID1A* (47,48).

Factores de riesgo controvertidos, menos claramente establecidos

El resto de factores de riesgo presenta una evidencia no tan establecida respecto al riesgo de desarrollo de CEO. Entre ellos se encuentra un elevado índice de masa corporal (IMC) (≥ 30 kg/m²), que se ha relacionado con un ligero incremento de riesgo del cáncer de ovario (OR: 1,1-1,3) (49). Sin embargo, no hay evidencia de calidad en cuanto al tipo de alimentación y el riesgo de cáncer de ovario. No se ha encontrado una clara relación de riesgo y existen datos controvertidos entre los diferentes trabajos (50). Tampoco parece haber una clara relación con el consumo de café o alcohol o con la actividad física, aunque respecto a este último factor cada vez hay más trabajos que apuntan al sedentarismo como posible factor de riesgo. El tabaco, sin embargo, sí se ha visto que puede aumentar el riesgo de desarrollo de CEO mucinoso, pero no para el resto de histologías, con un RR de 2,1 (IC 95 %: 1,7-2,7) (51).

Hay datos controvertidos con respecto a la terapia hormonal sustitutiva (THS) utilizada para combatir los síntomas climatéricos, aunque parece que puede incrementar

mínimamente el riesgo de cáncer de CEO (RR: 1,14; IC 95 %: 1,10-1,19) (52). Aunque históricamente la infertilidad y sus tratamientos se han asociado con cierto incremento de riesgo de CEO, la realidad es que no parecen ser factores de riesgo independientes, sino ligados más bien a la nuliparidad o a la endometriosis. No hay evidencia sólida que respalde la hipótesis de que los fármacos utilizados en tratamientos de infertilidad para inducir la ovulación aumenten claramente el riesgo de cáncer de ovario. Algún trabajo reporta un ligero incremento de riesgo (RR: 2,63; IC 95 %: 1,04-6,64) para el desarrollo de tumores serosos *borderline* de ovario, pero ningún trabajo analizado en la revisión más reciente aporta evidencia y certezas suficientes como para considerarlo factor de riesgo. En cuanto al ovario poliquístico, los estudios aportan datos no concluyentes por la presencia de factores de confusión, tales como la obesidad y la nuliparidad en relación a la infertilidad (53,54).

En cuanto al asbesto, un metaanálisis encontró una asociación entre su exposición y un incremento de riesgo de muerte por CEO (RR: 1,77; IC 95 %: 1,37-2,28). Es cierto que el talco puede contener asbesto, pero no hay datos concluyentes que apoyen la asociación entre el uso de talco genital y el desarrollo de CEO (55).

Antecedentes de irradiación pélvica pueden incrementar el riesgo de CEO, aunque la evidencia también es controvertida. En una cohorte de pacientes estudiadas, tratadas con irradiación pélvica por cáncer de recto, se vio un cierto incremento en el riesgo de desarrollo CEO frente a las pacientes que no recibieron radioterapia (HR: 2,08; IC 95 %: 1,22-3,56), con un período de latencia de 5 años (56).

Historia natural

Tras el crecimiento tumoral local, bien sea en la superficie del ovario, en la trompa de Falopio o en el peritoneo, el carcinoma de ovario puede diseminarse tanto por extensión directa a las estructuras pélvicas adyacentes como por siembra peritoneal y vía linfática y ganglionar y, menos frecuentemente, por vía hematológica. La diseminación por siembra peritoneal es la principal y más característica del cáncer de ovario. La exfoliación tumoral provoca el desprendimiento de células tumorales a la cavidad peritoneal, que quedan flotando en el líquido ascítico para posteriormente adherirse al peritoneo e implantarse, lo que induce cambios en el microambiente tumoral, entre los que se incluye la angiogénesis. La diseminación peritoneal es un proceso dinámico, ya que desde las primeras lesiones metastásicas estas pueden metastatizar nuevamente vía peritoneal. La siembra peritoneal extensa se relaciona con el desarrollo de ascitis debido, principalmente, a la obstrucción de los vasos linfáticos abdominales, lo que impide

la adecuada reabsorción del líquido peritoneal. Además, esta condición se ve agravada por un aumento en la producción de líquido peritoneal, mediado por estímulos inflamatorios provocados por la presencia del tumor (57-59). La gravedad y los movimientos respiratorios y peristálticos generan un flujo repetitivo de movimiento de líquido ascítico desde el hemiabdomen inferior al superior, que es responsable de las principales localizaciones en las que se asientan las metástasis (omento, gotieras paracólicas y el hemidiafragma derecho). Estudios recientes apuntan a que el mesotelio peritoneal pueda actuar como una barrera fisiológica que dificulta la invasión en profundidad de los órganos adyacentes por parte del tumor. La siembra y la carcinomatosis peritoneal ocurren con más frecuencia en el subtipo seroso que en el resto de histologías, en las que se ve con menor frecuencia (mucinosos o endometrioides), o donde la afectación peritoneal ocurre por implantes no invasivos (*borderline*) (59).

La segunda vía más frecuente para la diseminación del cáncer de ovario es la linfática. El trayecto más común es el que sigue el ligamento infudibulopélvico hasta los ganglios paraaórticos. Menos frecuentemente podrían seguir el curso del ligamento redondo o del ligamento ancho y drenar a las cadenas ganglionares inguinales y pélvicas, respectivamente (60).

A diferencia de otros tumores sólidos, la vía hematológica de diseminación es infrecuente, de manera que las metástasis hepáticas, pulmonares, óseas y cerebrales son excepcionales en el cáncer de ovario.

BIBLIOGRAFÍA

- Redondo A, Girones R, Ruiz N, Iglesias M, Mendiola C, Santaballa A, et al. Real-world clinical practice patterns and outcomes for advanced ovarian cancer in Spain (GEICO-42-R study). *Eur J Gynaecol Oncol* 2021;42(6):1116-23. DOI: 10.31083/j/ejgo4206163
- Lacey JV. Ovarian neoplasia. In: Robby SL, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russell P, Anderson MC (eds.). *Robby's Pathology of the Female Reproductive Tract*, 2nd edition. Oxford: Churchill Livingstone; 2009.
- Cree IA, White va, Indave BI, Lokuhetty D. *Female Genital Tumours*. 5th ed. Internal Agency for Research on Cancer (IARC); 2020.
- Suster NK, Virant-Klun I. Presence and role of stem cells in ovarian cancer. *World J Stem Cells* 2019;11(7):383-97. DOI: 10.4252/wjsc.v11i7.383
- International Agency for Research on Cancer. WHO Data Visualization Tools for Exploring the Global Cancer Burden in 2022 [accessed on 24 June 2024]. DOI: <https://gco.iarc.who.int/today>
- Sociedad de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024. SEOM; 2024. p. 1-40. Disponible en: https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf
- Ali AT, Al-Ani O, Al-Ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Prz Menopausalny* 2023;22(2):93-104. DOI: 10.5114/pm.2023.128661
- Levine DA, Gaillard SL, Lin LL, Chi DS, Berchuck A, Dizon DS, et al. *Manual de Oncología Ginecológica. Principios y práctica*. Filadelfia (EE. UU.): Lippincott Williams & Wilkins; 2021. p. 393-8.
- Bandera EV, Lee VS, Rodríguez-Rodríguez L, Powell CB KL. Racial/ethnic disparities in ovarian cancer treatment and survival. *Clin Cancer Res* 2016;22:5909-14.
- Chan JK, Zhang M, Hu JM, Shin JY, Osann K KD. Racial disparities in surgical treatment and survival of epithelial ovarian cancer in United States. *J Surg Oncol* 2008;97:103-7.
- Chan JK, Liu J, Song J, Xiang C, Wu E, Kalilani L, et al. Real-world Outcomes Associated With Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitor Monotherapy Maintenance in Patients With Primary Advanced Ovarian Cancer. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 2023;46(7):314-22. DOI: 10.1097/COC.0000000000001010
- Reid RL, Shi J, Monnette A, Wallace KL, Oncology US, On M. Real-world progression-free and overall survival for patients with advanced ovarian cancer utilizing PARP inhibitor second-line maintenance therapy vs active surveillance. *J Clin Oncol* 2023;40(Suppl.16):10585. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16
- Banerjee S, González-Martín A, Harter P, Lorusso D, Moore KN, Oaknin A, et al. First-line PARP inhibitors in ovarian cancer: Summary of an ESMO Open - Cancer Horizons round-table discussion. *ESMO Open* 2020;5(6):1-10. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-001110
- Disilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, et al. Overall Survival with Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(3):609-17. DOI: 10.1200/JCO.22.01549
- Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402. DOI: 10.1056/nejmoa1910962
- Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023;34(8):681-92. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.05.005
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274-84. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2
- Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA trial. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2968-73. DOI: 10.1200/JCO.18.02238
- Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Carulla M, Chirlaque M-D, et al. Cancer Survival in Adults in Spain: A Population-Based Study of the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). *Cancers (Basel)* 2022;14(10):1-18. DOI: 10.3390/cancers14102441
- Somasegar S, Reddy RA, Karam A. Trends in ovarian cancer incidence and incidence-based mortality: A 15-year population-based analysis. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16):5570-5570. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.5570
- Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, et al. Risk of gynecologic cancer according to the type of endometriosis. *Obs Gynecol* 2018;131(6):1095-102.
- Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: Type I and type II. *Biomed Res Int* 2014;2014. DOI: 10.1155/2014/934261
- Variar L, Sundaram SM, Gamit N, Warriar S. An Overview of Ovarian Cancer: The Role of Cancer Stem Cells in Chemoresistance and a Precision Medicine Approach Targeting the Wnt Pathway with the Antagonist sFRP4. *Cancers (Basel)* 2023;15(4). DOI: 10.3390/cancers15041275
- Kurman RJ, Shih I-M. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory. *Am J Surg Pathol*

- 2010;34(3):433-43. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79
26. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2008. p. 674.
 27. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010;171(1):45-53. DOI: 10.1093/aje/kwp314
 28. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. Cancer.gov. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> [accessed on 30 June, 2024].
 29. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obs* 2021;155(Suppl.1):61-85. DOI: 10.1002/ijgo.13878
 30. Crijnen TE, Janssen-Heijnen ML, Gelderblom H, Morreau J, Nooij MA, Kenter GG, et al. Survival of patients with ovarian cancer due to a mismatch repair defect. *Fam Cancer* 2005;4(4):301-5. DOI: 10.1007/s10689-005-6573-2
 31. Watson P, Bützow R, Lynch HT, Mecklin JP, Järvinen HJ, Vasen HF, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82(2):223-8. DOI: 10.1006/gyno.2001.6279
 32. Khenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402-16. DOI: 10.1001/jama.2017.7112
 33. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011;105(9):1436-42. DOI: 10.1038/bjc.2011.371
 34. Salehi F, Dunfield L, Philips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Env Heal B Crit Rev* 2008;11(3-4):301-21. DOI: 10.1080/10937400701876095
 35. Samuel D, Díaz-Barbe A, Pinto A, Schlumbrecht M GS. Hereditary Ovarian Carcinoma: Cancer Pathogenesis Looking beyond BRCA1 and BRCA2. *Cells* 2022;11(539).
 36. Mitric C, Salman L, Abrahamyan L, Kim SR, Pechlivanoglou P, Chan KKW, et al. Mismatch-repair deficiency, microsatellite instability, and lynch syndrome in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2023;170(133-42).
 37. Leskela S, Romero A, Cristóbal E, Pérez-Mies B, Rosa-Rosa JM, Gutiérrez-Pecharroman A, et al. Mismatch Repair Deficiency in Ovarian Carcinoma: Frequency, Causes, and Consequences. *Am J Surg Pathol* 2020;44(5):649-56.
 38. Palles C, Martín L, Domingo E, Chegwidan L, McGuire J, Cuthill V, et al. The clinical features of polymerase proof-reading associated polyposis (PPAP) and recommendations for patient management. *Fam Cancer* 2022;21(197-209).
 39. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. 2001 Feb 23 [Updated 2021 Sep 2]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. (editors). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (USA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
 40. Bögershausen N, Wollnik B. Mutational Landscapes and Phenotypic Spectrum of SWI/SNF-Related Intellectual Disability Disorders. *Front Mol Neurosci* 2018;11(252). DOI: 10.3389/fnmol.2018.00252
 41. Kershaw V, Hickey I, Wyld L JS. The impact of risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy on sexual function in BRCA1/2 mutation carriers and women with Lynch syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol* 2021;265:7-17. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.08.001
 42. Sroczynski G, Gogollari A, Kuehne F, Hallsson LR, Widschwendter M, Pashayan N, et al. A Systematic Review on Cost-effectiveness Studies Evaluating Ovarian Cancer Early Detection and Prevention Strategies. *Cancer Prev Res* 2020;13(5):429-42.
 43. Lim N, Hickey M, Young GP, Macrae FA, Kelly C. Screening and risk reducing surgery for endometrial or ovarian cancers in Lynch syndrome: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32(5):646-55. DOI: 10.1136/ijgc-2021-003132
 44. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, et al; EGC. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34(1):33-47.
 45. Liu YL, Breen K, Catchings A, Ranganathan M, Latham A, Goldfrank DJ, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for Ovarian Cancer: A Review and Clinical Guide for Hereditary Predisposition Genes. *JCO Oncol Pr* 2022;18(3):201-9.
 46. Bartiromo L, Schimberni M, Villanacci R, Mangili G, Ferrari S, Ottolina J, et al. A Systematic Review of Atypical Endometriosis-Associated Biomarkers. *Int J Mol Sci* 2022;23(8). DOI: 10.3390/ijms23084425
 47. Grandi G, Toss A, Cortesi L, Botticelli L, Volpe A, Cagnacci A. The Association between endometriomas and ovarian cancer: preventive effect of inhibiting ovulation and menstruation during reproductive life. *BioMed Res Int* 2015;751571. DOI: 10.1155/2015/751571
 48. Angelsio MS, Papadopoulou N, Ayhan A, Nazeran TM, Noë M, Horlings HM, et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N Engl J Med* 2017;376(19):1835-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814
 49. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2007;43(4):690-709. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.11.010
 50. Grosso G, Bella F, Godos J, Sciacca S, Del Rio D, Ray S, et al. Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev* 2017;75(6):405-19. DOI: 10.1093/nutrit/nux012
 51. Præstegaard C, Jensen A, Jensen SM, Nielsen TSS, Webb PM, Nagle CM, et al. Cigarette smoking is associated with adverse survival among women with ovarian cancer: Results from a pooled analysis of 19 studies. *Int J Cancer* 2017;140(11):2422-35. DOI: 10.1002/ijc.30600
 52. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer; Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385(9980):1835-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1
 53. Harris HR, Babic A, Webb PM, Nagle CM, Jordan SJ, Risch HA, et al. Polycystic ovary syndrome, oligomenorrhea, and risk of ovarian cancer histotypes: evidence from the ovarian cancer association consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27(2):174-82. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0655
 54. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract* 2016;2:14. DOI: 10.1186/s40738-016-0029-2
 55. Camargo MC, Stayner LT, Straif K, Reina M, Al-Alem U, Demers PA, et al. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2011;119(9):1211-7. DOI: 10.1289/ehp.1003283
 56. Guan X, Wei R, Yang R, Lu Z, Liu E, Zhao Z, et al. Association of radiotherapy for rectal cancer and second gynecological malignant neoplasms. *JAMA Netw Open* 2021;4(1):e2031661. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.31661
 57. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 2010;177(3):1053-64. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100105
 58. Konishi I, Abiko K, Hayashi T, Yamanoi K, Murakami R, Yamaguchi K, et al. Peritoneal dissemination of high-grade serous ovarian cancer: pivotal roles of chromosomal instability and epigenetic dynamics. *J Gynecol Oncol* 2022;33(5):e83. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e83
 59. Van Baal JOAM, Van Noorden CJF, Nieuwland R, Van de Vijver KK, Sturk A, Van Driel WJ, et al. Development of Peritoneal Carcinomatosis in Epithelial Ovarian Cancer: A Review. *J Histochem Cytochem* 2018;66(2):67-83. DOI: 10.1369/0022155417742897
 60. Kleppe M, Kraima AC, Kruitwagen RFFM, Van Gorp T, Smit NN, Van Munsteren JC, et al. Understanding lymphatic drainage pathways of the ovaries to predict sites for sentinel nodes in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(8):1405-14. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000514