



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento 1

ESPECIAL

Biología molecular del cáncer epitelial de ovario

Molecular biology of epithelial ovarian cancer

»David Viveros-Carreño^{1,2}



»Claudia Cruz-Castro¹



»Andreina Fernandes³



»Adriana Bryon-Gallego^{1,4,5}



»Lucía Martínez-Cruz⁶



»Nathalia Mora-Soto^{7,8}



»René Pareja^{7,9}



»Nuria Agustí¹⁰



»Marc Pierre¹



¹Unidad Funcional de Ginecología Oncológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

²Clinica Universitaria Colombia, Grupo de Investigación Salud de la Mujer Sanitas, Bogotá, Colombia.

³Laboratorio de Genética Molecular, Instituto de Oncología y Hematología, Caracas, Venezuela.

⁴Departamento de Patología. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

⁵Departamento de Patología, Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia.

⁶Departamento de Oncología, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, USA.

⁷Departamento de Ginecología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología – INC, Bogotá, Colombia.

⁸Departamento de Ginecología Oncológica. Clínica la Colina - Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

⁹Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia.

¹⁰Departamento de Ginecología Oncológica y Medicina Reproductiva, The University of Texas MD Anderson Cancer Center – MDACC, Houston, TX, USA.

Recibido el 5 de julio de 2025. Aceptado el 22 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.839>

Resumen

Introducción: el cáncer epitelial de ovario es una neoplasia heterogénea y de alta mortalidad, caracterizada por diversos subtipos histológicos y moleculares que condicionan su comportamiento clínico, pronóstico y respuesta terapéutica. El carcinoma seroso de alto grado es el subtipo más frecuente y se asocia a diagnóstico en estadios avanzados y elevada tasa de recurrencia.

Métodos: se realizó una revisión narrativa de la literatura científica sobre los aspectos histopatológicos, moleculares y terapéuticos del cáncer epitelial de ovario, con énfasis en la caracterización molecular, los avances en terapias dirigidas y el papel emergente de la biopsia líquida.

Resultados: el carcinoma seroso de alto grado presenta una marcada inestabilidad genómica, muta-

* **Autor para correspondencia:** David Viveros-Carreño, MD. Unidad Funcional de Ginecología Oncológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

Dirección: Cra. 14 #169-49, Bogotá.

Correo electrónico: dviverosc@gmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.839>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

ciones en TP53 y alteraciones en la vía de recombinación homóloga, especialmente mutaciones germinales o somáticas en BRCA1/2, lo que ha permitido la incorporación de inhibidores de PARP como estrategia terapéutica. Otros subtipos menos frecuentes (endometrioide, de células claras, mucinoso y seroso de bajo grado) exhiben perfiles moleculares distintos, con mutaciones recurrentes en ARID1A, PIK3CA, KRAS o CTNNB1, que tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas específicas. La clasificación transcriptómica propuesta por The Cancer Genome Atlas (TCGA) identifica subtipos inmunorreactivo, mesenquimal, proliferativo y diferenciado, reflejando la complejidad biológica del tumor. Asimismo, las estrategias de mantenimiento con terapias dirigidas, como bevacizumab y los inhibidores de PARP (olaparib, niraparib y rucaparib), han demostrado mejorar los desenlaces en pacientes seleccionadas. La biopsia líquida emerge como una herramienta prometedora para el monitoreo dinámico de la enfermedad y la detección temprana de recurrencias.

Conclusiones: la integración de la información clínica, molecular y del microambiente tumoral es fundamental para avanzar hacia un manejo verdaderamente personalizado del cáncer epitelial de ovario, optimizando la selección terapéutica y mejorando los resultados clínicos.

Palabras clave: neoplasias ováricas; biología molecular; terapia molecular dirigida; biomarcadores de tumor; análisis de secuencia de ADN.

Abstract

Introduction: epithelial ovarian cancer is a heterogeneous neoplasm with high mortality, characterized by diverse histological and molecular subtypes that determine its clinical behavior, prognosis, and therapeutic response. High-grade serous carcinoma is the most frequent subtype and is associated with diagnosis at advanced stages and a high recurrence rate.

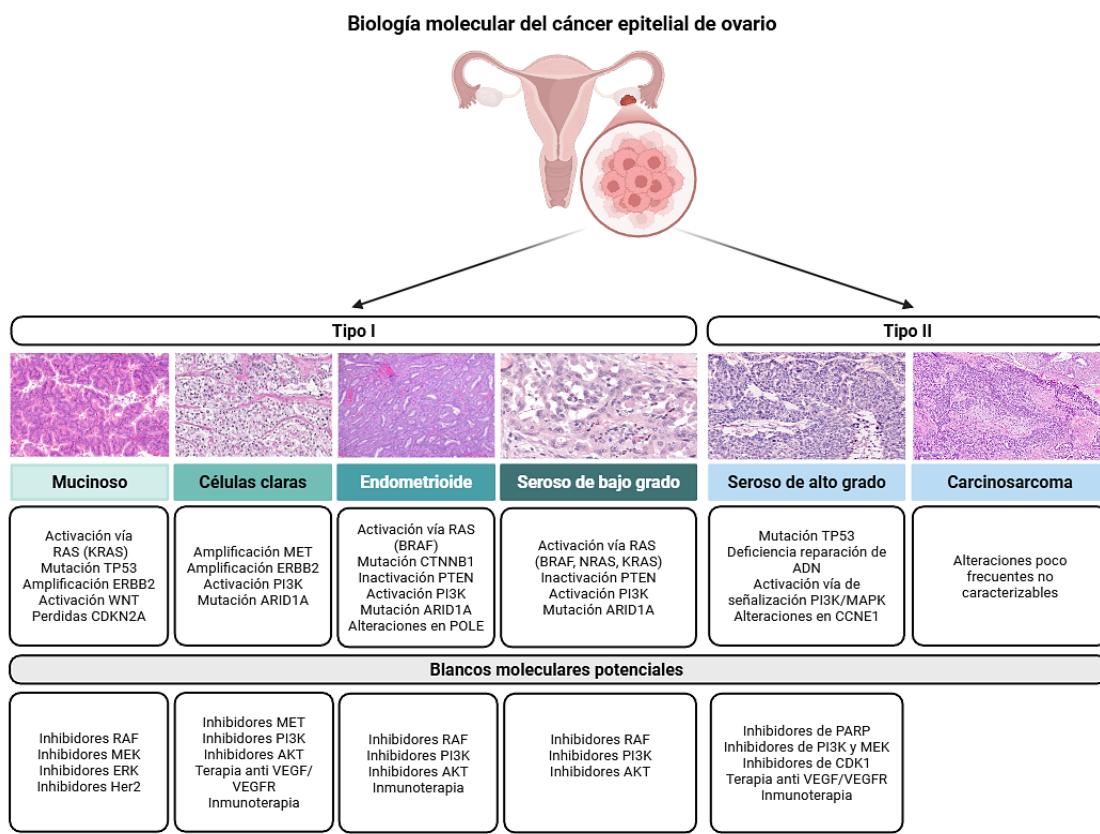
Methods: a narrative review of the scientific literature was conducted focusing on the histopathological, molecular, and therapeutic aspects of epithelial ovarian cancer, with particular emphasis on molecular characterization, advances in targeted therapies, and the emerging role of liquid biopsy.

Results: high-grade serous carcinoma exhibits marked genomic instability, ubiquitous TP53 mutations, and alterations in the homologous recombination repair pathway, particularly germline or somatic mutations in BRCA1/2. These findings have enabled the incorporation of PARP inhibitors as a therapeutic strategy. Other less frequent subtypes—endometrioid, clear cell, mucinous, and low-grade serous carcinomas—display distinct molecular profiles, with recurrent mutations in ARID1A, PIK3CA, KRAS, or CTNNB1, which carry specific prognostic and therapeutic implications. Transcriptomic classification proposed by The Cancer Genome Atlas (TCGA) identifies immunoreactive, mesenchymal, proliferative, and differentiated subtypes, reflecting the biological complexity of the tumor. In addition, maintenance strategies with targeted therapies, such as bevacizumab and PARP inhibitors (olaparib, niraparib, and rucaparib), have demonstrated improved outcomes in selected patients. Liquid biopsy is emerging as a promising tool for dynamic disease monitoring and early detection of recurrence.

Conclusions: integration of clinical, molecular, and tumor microenvironment information is essential to advance toward truly personalized management of epithelial ovarian cancer, optimizing therapeutic selection and improving clinical outcomes.

Keywords: ovarian neoplasms; molecular biology; molecular targeted therapy; biomarkers; tumor; sequence analysis; DNA.

Resumen gráfico



Puntos clave

- La clasificación histológica y molecular del cáncer epitelial de ovario determina el pronóstico, la evolución clínica y las opciones terapéuticas.
- La deficiencia en la recombinación homóloga identifica tumores vulnerables a los inhibidores de PARP y se asocia con una alta inestabilidad genómica.
- La biopsia líquida, especialmente el ADN tumoral circulante, podría permitir la detección precoz de recurrencias y seguimiento personalizado no invasivo.
- El microambiente tumoral y, en particular, los biomarcadores emergentes como FRa y HER2 podrían ofrecer nuevas oportunidades terapéuticas individualizadas.

Introducción

Las neoplasias de ovario son responsables de más de 200.000 muertes anuales a nivel mundial¹. La mayoría de los casos corresponde a carcinomas tubo-ováricos, que suelen diagnosticarse en estadios avanzados y presentan altas tasas de recurrencia. Sin embargo, esta visión general está principalmente influida por el subtipo más frecuente, el carcinoma seroso de alto grado, que representa aproximadamente el 75% de los casos². La caracterización específica por tipo histológico es fundamental para comprender los principales impulsores biológicos y el comportamiento clínico, y optimizar las estrategias terapéuticas. En la última década, se han logrado avances significativos, lo que ha permitido identificar subgrupos de pacientes con perfiles de riesgo distintos, así como alteraciones moleculares que abren la puerta a tratamientos dirigidos³.

Cáncer endometrioides

Los carcinomas endometrioides representan aproximadamente el 10 % de los carcinomas de ovario. La mayoría de las pacientes son diagnosticadas en estadios tempranos (50 % en estadio I), que además, corresponden mayormente a tumores de bajo grado (60 %)⁴. Desde el punto de vista morfológico, el carcinoma endometrioides de ovario es indistinguible del carcinoma endometrioides de endometrio. Previamente, los de alto grado no se diferenciaban adecuadamente de los carcinomas serosos de alto grado, lo que llevó a una subvaloración de esta población. Un marcador útil para esta diferenciación es WT1: mientras que los carcinomas endometrioides suelen ser negativos para WT1, los carcinomas serosos de alto grado son en su mayoría positivos⁵. Además, los carcinomas endometrioides presentan una alta positividad para los receptores hormonales⁶.

Hasta el 40% de los carcinomas endometrioides de ovario se asocian con endometriosis, lo que respalda el papel de esta condición como lesión precursora de este subtipo tumoral⁷. El carcinoma endometrioides de ovario comparte un espectro de genes mutados similar al del carcinoma de endometrio; sin embargo, la frecuencia de mutaciones en cada gen varía entre ambos. Por ejemplo, las mutaciones en el gen PTEN son más frecuentes en los tumores de endometrio, mientras que las alteraciones en el gen CTNNB1 (β -catenina) son más comunes en los tumores de ovario. En el carcinoma endometrioides de ovario, las mutaciones más frecuentes incluyen: CTNNB1 (30–50%), ARID1A (30%), PIK3CA (30–50%), KRAS (12–33 %), PTEN (30–45%) y TP53 (6–24%)⁸.

El carcinoma endometrioides de ovario puede clasificarse según la clasificación molecular propuesta para el carcinoma de endometrio. Aproximadamente 58–61% pertenecen al grupo sin subtipo molecular específico, 11–24% con p53 anormal, 8–19% con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (MMR) y 3–10% con POLE mutado⁹.

Cáncer de células claras

El cáncer de células claras representa aproximadamente el 10% de los carcinomas de ovario. La mayoría de los casos se diagnostican en estadios tempranos (55–70 % en el estadio I) y las tasas de supervivencia a 10 años oscilan entre 80 y 90%. El cáncer de células claras presenta una marcada resistencia intrínseca a la quimioterapia, con tasas de respuesta a esquemas con platino cercanas al 30 %. En estadios avanzados, su pronóstico es muy desfavorable, con una supervivencia a 10 años cercana al 10%¹⁰.

Morfológicamente, el cáncer de células claras puede presentar diversos patrones de crecimiento, incluidos papilar, sólido, glandular y túbulo-quístico, y se caracteriza por la

presencia de células con citoplasma claro o eosinófilo y núcleos con atipia variable. En el perfil inmunohistoquímico, se caracteriza por la positividad para napsina A y PAX8, y suele ser negativo para receptores hormonales y WT1. La expresión de p53 suele presentar un patrón silvestre^{11,12}. En el carcinoma de células claras de ovario, el gen más frecuentemente mutado es ARID1A (57-75%). Le siguen PIK3CA, mutado en aproximadamente el 50% de los casos, y otros genes como TERT (20%), KRAS (10-17%), PPP2R1A (10-19%) y PTEN (1-5%). La mutación en el gen ARID1A es más frecuente en pacientes con antecedente de endometriosis. Entre 5-25% de los tumores presentan deficiencia del sistema MMR, lo que convierte a este subtipo en el segundo más frecuentemente asociado al síndrome de Lynch, después del carcinoma endometrioides de ovario¹³. Al igual que en el carcinoma endometrioides de ovario, la lesión precursora reconocida del carcinoma de células claras es la endometriosis, que se observa en aproximadamente el 50% de los casos¹⁴.

Cáncer seroso de bajo grado

El carcinoma seroso de bajo grado representa aproximadamente el 5% de los diagnósticos de cáncer de ovario epitelial. Se caracteriza por diagnosticarse en estadios avanzados (80% en estadio III y 10-20% en estadio IV) y por una supervivencia prolongada tras la recurrencia¹⁵. El carcinoma seroso de bajo grado presenta resistencia intrínseca a la quimioterapia, con una tasa de respuesta objetiva a la quimioterapia de primera línea basada en platino inferior al 25%. Histológicamente, está compuesto por una población monomorfa de células cuboides o columnares, con citoplasma eosinófilo escaso. La atipia nuclear es leve a moderada y la tasa mitótica suele ser inferior a 12 mitosis por cada 10 campos de gran aumento. En la inmunohistoquímica, este subtipo muestra positividad para WT1, un patrón de expresión de p53 tipo silvestre y receptores hormonales¹⁶.

Los carcinomas serosos de bajo grado presentan un perfil genómico estable, con una baja carga mutacional tumoral y complejidad genómica¹⁷. La vía de señalización MAPK es el principal blanco de los eventos mutacionales: aproximadamente el 33% presenta mutaciones en KRAS, el 10% en BRAF y otro 10% en NRAS¹⁸. También se han reportado mutaciones en otros genes asociados a la vía MAPK, como NF1, aunque son eventos poco frecuentes y su relevancia funcional aún no está plenamente establecida. Entre el 13% y el 27% de los casos presentan mutaciones inactivantes en el gen USP9X, que codifica una desubiquitinasa, y entre el 6% y el 15% presentan mutaciones en EIF1AX, que coexisten con mutaciones en NRAS. Además, es común la delección del gen CDKN2A (Tabla 1)¹⁸.

Cáncer mucinoso

El carcinoma mucinoso de ovario es un subtipo poco frecuente, que representa ≤5% de los casos. Ante cualquier neoplasia mucinosa maligna en el ovario, es fundamental descartar primero una metástasis de origen gástrico-intestinal. Suele presentarse en estadios tempranos (≈80% en el estadio I) y es predominantemente de bajo grado. Este subtipo muestra una alta resistencia al tratamiento médico, con tasas de respuesta a la quimioterapia basada en platino entre el 25% y 40%¹⁹.

El carcinoma mucinoso de ovario presenta dos patrones de crecimiento distintos. El patrón expansivo, el más frecuente, se caracteriza por glándulas neoplásicas dispuestas en grupos compactos, con escaso o nulo estroma entre ellas. Por otro lado, el patrón infiltrativo es más agresivo y se caracteriza por la presencia de glándulas o células neoplásicas aisladas que invaden el estroma, generalmente acompañadas de una marcada reacción desmoplásica. Este último patrón se asocia con un pronóstico más desfavorable²⁰.

Tabla 1.

Comparación de alteraciones genéticas y de biomarcadores pronósticos y predictivos en los carcinomas serosos de ovario.

Cáncer Seroso de Alto Grado	%	Cáncer Seroso de Bajo Grado	%
Genes mutados recurrentemente			
TP53	>95%	KRAS	25%
Vía HRR	50%	BRAF	8%
BRCA1/2	30%	NRAS	8%
Genes FANC	5%	EIFAX	15%
ATM	2%	USP9X	11%
ATR	2%		
RAD51C	3%		
NF1	4-6%		
RB1	5%		
Firma mutacional			
HRD (Deficiencia de recombinación homóloga)	50%		
Alteraciones del número de copias			
Cambios genómicos de alto nivel		Cambios de bajo nivel	
Biomarcadores pronósticos y predictivos			
HRD: sensible a platino y PARPi		Etapa temprana: BRAF > KRAS	
HR intacto: quimiorresistente		Clínicamente agresivo: KRAS > BRAF	

Nota: PARPi= inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa.

Los carcinomas mucinosos de ovario son negativos para WT1 y Napsina A, y presentan un patrón de expresión mutado de p53 en aproximadamente el 60% de los casos. Desde el punto de vista genómico, este subtipo muestra mutaciones frecuentes en TP53, KRAS, BRAF y PIK3CA (60-70%, 60-70%, 10% y 10%, respectivamente)²¹. Además, la delección o mutación de CDKN2A se observa en cerca del 50% de los casos, y la amplificación de ERBB2 ocurre en aproximadamente el 25%²².

Cáncer seroso de alto grado

El cáncer seroso de alto grado de ovario se diagnostica, en la mayoría de los casos, en estadios avanzados: entre el 70% y el 75% de los casos se encuentra en estadio III, y un 15-20% en estadio IV. Inicialmente, estos tumores son quimiosensibles, con tasas de respuesta a la quimioterapia basada en platino cercanas al 80%. Desde el punto de vista morfológico, presentan una arquitectura variable que puede incluir patrones sólidos, papilares, glandu-

lares o cribiformes. Los núcleos son grandes y muestran marcada atipia, con una variación de tamaño nuclear superior a tres veces. La actividad mitótica es elevada, con más de 12 mitosis por cada 10 campos de gran aumento²³.

En el perfil inmunohistoquímico, los carcinomas serosos de alto grado son típicamente positivos para WT1 y presentan un patrón de expresión de p53 mutado. Además, expresan receptores de estrógeno en al menos el 75% de los casos, y son positivos para CK7, CA125 y PAX8²⁴. A nivel genómico, presentan un panorama altamente complejo, dominado por aberraciones en el número de copias y por variantes estructurales genómicas, más que por mutaciones activadoras clásicas en oncogenes²⁵.

Fisiopatología/desarrollo del cáncer epitelial de ovario seroso de alto grado

Previamente, se proponía que esta neoplasia se originaba a partir del epitelio superficial del ovario (mesotelio), el cual invaginaba hacia el estroma formando quistes de inclusión cortical y adquiría un fenotipo mülleriano posiblemente inducido por factores hormonales. No obstante, hasta la fecha, no se ha identificado una etapa preinvasora clara en este modelo de origen^{26,27}. Posteriormente, la observación de tejido displásico en trompas de Falopio de mujeres portadoras de variantes patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2²⁸, condujo a una nueva hipótesis: la existencia de una lesión precursora inmediata en el epitelio tubárico, lo que sugiere que el cáncer epitelial de ovario seroso de alto grado podría originarse en las fimbrias de la trompa de Falopio.

El paradigma tubárico propone que el cáncer epitelial de ovario seroso de alto grado se precede por dos eventos tempranos. El primero es la denominada “firma de p53”, un segmento de células epiteliales tubáricas de apariencia histológica normal, pero con tinción anómala de

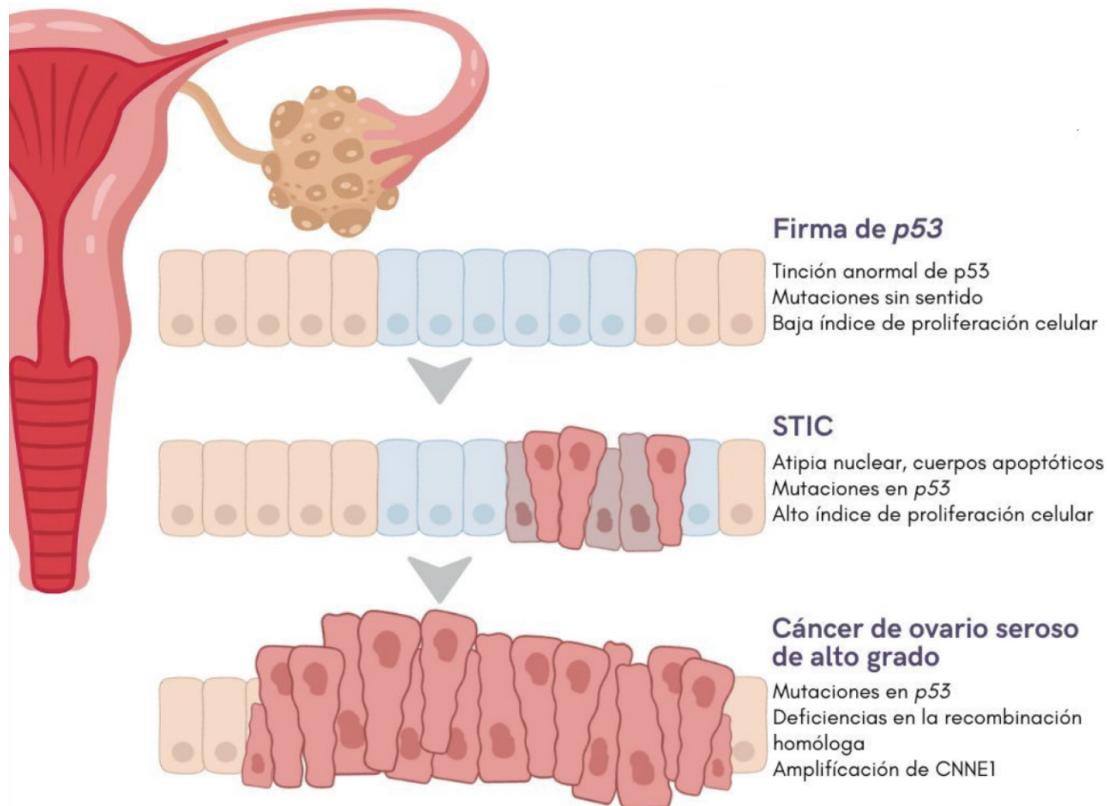
p53 (compatible con una mutación con cambio de sentido) y baja actividad proliferativa. Esta alteración se considera el primer evento mutagénico en la secuencia de carcinogénesis^{26,29}. El segundo evento es el carcinoma seroso intraepitelial tubárico (STIC), caracterizado por una proliferación continua de células epiteliales tubáricas no ciliadas con marcada atipia nuclear, figuras mitóticas, cuerpos apoptóticos, pérdida de polaridad celular, mutaciones en TP53 y un elevado índice de proliferación (Ki-67)²⁹. El STIC podría desprenderse de la superficie tubárica y, debido a la proximidad anatómica de las fimbrias al ovario y a un microambiente propicio, implantarse en el ovario (Figura 1)³⁰.

TP53 e inestabilidad genómica en el carcinoma seroso de alto grado

La mayoría de los casos de carcinomas serosos de alto grado presentan mutaciones en TP53, siendo las mutaciones tipo *cambio de sentido* las más frecuentes. Estas mutaciones se correlacionan con un patrón de tinción inmunohistoquímica difuso e intenso, mientras que las mutaciones *sin sentido* suelen presentar un patrón nulo^{31,32}. Sin embargo, algunas mutaciones, como aquellas en el dominio de oligomerización, pueden alterar la localización de p53 y dar lugar a tinción citoplasmática dificultando la interpretación³³. Además, alteraciones complejas, como las mutaciones por cambio de marco de lectura, pueden generar patrones inmunohistoquímicos ambiguos, lo que resalta la importancia de combinarlo con técnicas genómicas avanzadas, como la secuenciación de nueva generación, para una caracterización precisa en casos seleccionados³³. Desde el punto de vista clínico, las mutaciones de tipo *cambio de sentido* podrían conferir propiedades de ganancia de función, asociadas con peor pronóstico, y podrían ser relevantes para mejorar la selección de pacientes candidatos a terapias dirigidas³¹.

Figura 1.

Modelo de iniciación del seroso de alto grado en la trompa uterina: el paradigma tubárico.



Nota: STIC= Serous tubal intraepithelial carcinoma (Carcinoma seroso intraepitelial tubárico).

Mutaciones en BRCA1 y BRCA2

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 desempeñan un papel clave en el desarrollo del carcinoma seroso de alto grado tanto en formas germinales como somáticas³⁴. Un resultado negativo en el estudio germinal no excluye mutaciones somáticas limitadas al tumor, que representan aproximadamente la mitad de los casos con mutaciones en BRCA en carcinoma seroso de alto grado. A su vez, un resultado positivo en el análisis somático no implica necesariamente una mutación germinal³⁵. Las mutaciones germinales en BRCA son características del síndrome hereditario mama-ovario, el más frecuente entre los síndromes genéticos asociados al cáncer de ovario familiar, lo que

justifica estrategias de evaluación sistemática de lesiones tempranas en pacientes portadoras³⁶. En cuanto al fenotipo tumoral, las mutaciones en BRCA1 se asocian en el cáncer de ovario con patrones morfológicos distintivos, como el SET (sólido, pseudoendometrioide y transicional), con márgenes de crecimiento expansivo, en contraste con el patrón infiltrativo de los tumores BRCA no mutados³⁷. A nivel molecular, la pérdida de función de BRCA altera la arquitectura celular y la adhesión, reduciendo el potencial invasivo y promoviendo un fenotipo menos agresivo en algunas mutaciones específicas³⁸. Los tumores que presentan mutaciones en los genes BRCA1 y/o BRCA2, ambos con función de supresores tumorales, se caracterizan por una alta sensibilidad a los platinos y por deficiencia

en la recombinación homóloga, un mecanismo clave de reparación del ADN.

Deficiencia en recombinación homóloga (HRD)

Alrededor del 50% de los casos de carcinoma seroso de alto grado presentan alteraciones en la vía de reparación por recombinación homóloga esencial para mantener la estabilidad genómica³⁹. Esta deficiencia promueve la acumulación de aberraciones genéticas, lo que impulsa la carcinogénesis. A diferencia de la reparación de cadena sencilla, la reparación por recombinación homóloga es crucial para reparar roturas de doble cadena de ADN, cuya falla acelera la progresión tumoral⁴⁰.

Los inhibidores de PARP (poli-ADPribosa- polimerasa) aprovechan esta vulnerabilidad al bloquear la reparación de cadenas sencillas. En células con reparación por recombinación homóloga funcional, el daño se subsana; en células con deficiencia de reparación por recombinación homóloga, como aquellas con mutaciones en BRCA1 o BRCA2, se genera inestabilidad genómica y muerte celular, un mecanismo conocido como letalidad sintética⁴¹. Investigaciones recientes han ampliado la comprensión de los factores genéticos que contribuyen a la deficiencia de recombinación homóloga, más allá de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2. Las mutaciones en RAD51C y RAD51D, genes clave de la familia RAD51 involucrados en el mecanismo de reparación por recombinación homóloga, se asocian con un riesgo significativamente elevado de cáncer de ovario y mama. Estas alteraciones comprometen la reparación de roturas de doble cadena, lo que favorece la acumulación de daño genético no reparado y genera un déficit en la reparación por recombinación homóloga⁴². Asimismo, los tumores con mutaciones en estos genes exhiben cicatrices genómicas características, indicadores de inestabilidad genómica que permiten identificar tumores con déficit en la reparación por recom-

binación homóloga⁴³.

Receptor alfa de folato

El receptor alfa de folato (FR α) se ha consolidado como un biomarcador relevante en el cáncer de ovario, debido a su sobreexpresión en tejidos neoplásicos, en contraste con los no neoplásicos⁴⁴. Esta sobreexpresión se observa en el 76–89% de los carcinomas de ovario, lo que lo convierte en una diana atractiva para terapias como los conjugados anticuerpo-fármaco (ADCs)⁴⁵. A diferencia de los tumores, la expresión de FR α en el tejido ovárico sano es baja (0–25%), lo que minimiza la toxicidad sistémica⁴⁴. Los pacientes con alta expresión de FR α (tinción intensa en >25 % de las células tumorales) son los que más probablemente se beneficien de estas terapias dirigidas⁴⁵.

Además de los ADC, el FR α también ha sido evaluado como diana para técnicas de imagen intraoperatoria. En un estudio fase III multicéntrico, se evaluó la paflolacianina, un agente fluorescente dirigido al FR α , administrada una hora antes de la cirugía citoreductora. En el 33% de las pacientes, la imagen en el infrarrojo cercano detectó lesiones adicionales no identificadas por luz blanca o palpación (IC95%: 24,3-42,7; $p<0,001$), superando el umbral predefinido del 10%. La sensibilidad de la técnica fue del 83% y permitió alcanzar una resección completa en el 62,4% de los casos⁴⁶.

Microambiente tumoral

En el carcinoma seroso de alto grado, el microambiente tumoral (TME) influye en el pronóstico y la respuesta terapéutica. Un TME inmunoactivo, rico en células T CD4+ y CD8+, células NK y células dendríticas, se asocia con una supervivencia prolongada⁴⁷. En contraste, un TME inmunosupresor, dominado por fibroblastos asociados al cáncer y células mesen-

quimales, promueve la evasión inmune y la metástasis. Las mutaciones en NF1 contribuyen indirectamente al TME al favorecer la comunicación entre las células tumorales y su entorno a través de la señalización de RAS, lo que potencia la progresión del tumor⁴⁸.

El Atlas del Genoma del Cáncer (The Cancer Genome Atlas-TCGA) en cáncer de ovario

El estudio del Atlas del Genoma del Cáncer en cáncer de ovario epitelial se enfocó en caracterizar el perfil molecular de 489 adenocarcinomas serosos de alto grado, mediante el análisis de expresión de ARNm y microARN, metilación del ADN en regiones promotoras, número de copias genómicas y secuenciación del exoma⁴⁹. Se identificaron mutaciones en TP53 en el 96% de los casos, y mutaciones germinales o somáticas en BRCA1 y BRCA2 en el 22% de los tumores. Adicionalmente, se detectaron mutaciones en otros siete genes con baja frecuencia (2–5%). Los análisis también revelaron un alto grado de alteración en el número de copias, probablemente relacionado con la hipermetilación y carga mutacional identificadas en las regiones promotoras de genes involucrados en la recombinación homóloga, como BRCA1 y BRCA2⁴⁹.

El análisis de expresión génica identificó cuatro nuevos subtipos de adenocarcinoma: inmunorreactivo, diferenciado, proliferativo y mesenquimal. El subtipo inmunorreactivo se caracterizó por la expresión de ligandos de quimiocinas para células T, como CXCL11 y CXCL10, y del receptor CXCR3, así como por una mayor amplificación del gen MECOM. El subtipo proliferativo mostró una alta expresión de factores de transcripción como HMGA2 y SOX11, así como de marcadores de proliferación como MCM2 y PCNA, y una baja expresión de los marcadores ováricos MUC1 y MUC16. También presentó una menor amplificación de MYC y una delección de RB1. El subtipo diferen-

ciado se caracterizó por la alta expresión de MUC1 y MUC16, así como por niveles elevados del marcador de las trompas de Falopio, SLPI. Finalmente, el subtipo mesenquimal mostró expresión de genes HOX y de marcadores de componentes estromales, como FAP, ANGPTL2 y ANGPTL1, relacionados con miofibroblastos y pericitos. Estos resultados evidencian la heterogeneidad molecular del cáncer de ovario⁵⁰.

Implicaciones de la caracterización molecular del cáncer epitelial de ovario para la selección de la terapia dirigida

A pesar de una citorreducción completa seguida de quimioterapia basada en platino, entre el 70 y el 80% de las pacientes con carcinoma de ovario avanzado presentan recurrencias en los primeros tres años posteriores al tratamiento. Ante esta alta tasa de recurrencia, el concepto de terapia de mantenimiento surgió hace aproximadamente dos décadas, con el objetivo de prolongar el intervalo libre de enfermedad. Esto representa un avance significativo en los desenlaces de supervivencia y marca, además, del inicio de una era de tratamiento personalizado, basado en las características clínicas y moleculares de cada paciente y tumor⁵⁰.

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

El bevacizumab fue la primera terapia antangiogénica aprobada como tratamiento de mantenimiento en el cáncer de ovario avanzado en primera línea, con base en los resultados de los estudios GOG-0218 y ICON7^{50,51}. En el estudio GOG-0218, pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio III con enfermedad residual y estadio IV fueron aleatorizadas en tres grupos: uno recibió placebo y seis ciclos de quimioterapia estándar con carboplatino y paclitaxel; otro recibió bevacizumab (15 mg/kg) únicamente durante los ciclos de quimioterapia; y el tercer grupo recibió bevacizumab tanto durante la

quimioterapia, como en fase de mantenimiento hasta completar 15 meses. El grupo con bevacizumab en quimioterapia y mantenimiento mostró una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión con 14,1 meses frente a 11,2 y 10,3 meses en los otros grupos, respectivamente (HR 0,717; $p=0,001$). No se observó beneficio en la supervivencia global en la población general, aunque un análisis post hoc reveló un beneficio en pacientes de alto riesgo (estadios III con enfermedad residual >1 cm o estadio IV)^{50,51}.

El estudio ICON7 incluyó mujeres con enfermedad temprana de alto riesgo (FIGO I o IIA, tumores de células claras o grado tres) o enfermedad avanzada (FIGO IIB a IV) de cáncer epitelial de ovario, peritoneal primario o de trompas de Falopio, luego de cirugía, y evaluó una dosis menor de bevacizumab (7,5 mg/kg) durante 12 meses de mantenimiento. También mostró una mejoría en la supervivencia libre de progresión (HR 0,71; IC95%: 0,62–0,82), sin impacto significativo en la supervivencia global en la población general. Sin embargo, en un análisis post hoc, se observó un beneficio en el subgrupo de alto riesgo (28,8 vs. 36,6 meses; HR 0,64; IC95%: 0,48–0,85; $p = 0,002$) a favor del uso de bevacizumab⁵². Posteriormente, el estudio AGO-OVAR17BOOST/GINECOOV118/ENGTOv-15⁵³ evaluó una prolongación del mantenimiento con bevacizumab de 15 a 30 meses, sin demostrar superioridad. El uso de bevacizumab también ha sido evaluado en el escenario de la enfermedad recurrente, tanto platino sensible, como platino resistente, con beneficio en la supervivencia libre de recurrencia. Otros agentes antiangiogénicos, como pazopanib, sorafenib, nintedanib y trebananib, han sido investigados en este contexto, pero no han mostrado un impacto significativo en la supervivencia global⁵⁴.

Inhibidores PARP (poli-ADP-ribosa polimerasa)

La introducción de los inhibidores de PARP representa el avance más reciente en las estrategias de mantenimiento tras la quimioterapia en el cáncer de ovario avanzado. Los estudios iniciales han demostrado un beneficio clínico significativo, cuyo alcance varía según el estado mutacional del gen BRCA y la presencia de deficiencia de recombinación homóloga en los tumores. El estudio SOLO1⁵⁵ evaluó la eficacia de olaparib frente a placebo como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario avanzado con mutación en BRCA, tras obtener respuesta a la quimioterapia de primera línea. A los cinco años de seguimiento, se observó una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión, con una mediana de 56,0 meses frente a 13,8 meses en el grupo placebo (HR 0,30; IC95%: 0,23–0,41), sin alcanzarse la mediana de supervivencia global en el grupo tratado con olaparib. En el análisis actualizado a los siete años, el 67% de las pacientes tratadas con olaparib seguían con vida, frente al 46,5% en el grupo placebo⁵⁶.

El ensayo PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012¹⁵ evaluó el uso de niraparib como terapia de mantenimiento frente a placebo durante tres años, tras la finalización de la quimioterapia basada en platino, en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado y alto riesgo de recaída, independientemente del estatus de BRCA o del perfil de recombinación homóloga⁵⁷. En la población general, niraparib mostró una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión en comparación con placebo (HR 0,62; IC95%: 0,50–0,76). El análisis molecular demostró que los mayores beneficios se observaron en pacientes con tumores BRCA mutados (HR 0,40; IC95%: 0,27–0,62) y en aquellos con tumores BRCA silvestres, pero con déficit de recombinación homóloga (HR 0,50; IC95%: 0,31–0,83). Incluso en el subgrupo sin déficit de recombinación homóloga, niraparib mostró un

beneficio en supervivencia libre de recurrencia frente a placebo (HR 0,68; IC95%: 0,49–0,94). Sin embargo, los resultados finales del análisis de supervivencia global no mostraron diferencias significativas entre los brazos de tratamiento⁵⁸.

El ensayo fase III PAOLA-1⁵⁹ evaluó la combinación de olaparib y bevacizumab (15 mg/kg) como tratamiento de mantenimiento, en comparación con placebo más bevacizumab, en pacientes con cáncer epitelial de ovario de alto grado avanzado, tras obtener respuesta a la quimioterapia adyuvante. El estudio demostró un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión en la población general a favor del brazo con olaparib (HR 0,59; IC95%: 0,49–0,72). El análisis por subgrupos moleculares reveló que este beneficio se limitó al grupo con deficiencia en la recombinación homóloga, con una mejora notable en la supervivencia libre de recurrencia (HR 0,33; IC95%: 0,25–0,45). En contraste, no se observó beneficio en supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores proficientes o con estatus desconocido (HR 0,92; IC95%: 0,72–1,17).

Actualmente, múltiples factores deben considerarse para una estrategia terapéutica personalizada en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario. Entre ellos se incluyen la histología, el estadio, el momento y los resultados de la cirugía (cirugía primaria versus cirugía de intervalo, y la presencia o ausencia de enfermedad residual), así como las comorbilidades y preferencias de las pacientes. A estos elementos se suman las pruebas genómicas, que se han convertido en una herramienta clave para guiar las decisiones terapéuticas⁶⁰.

Vía RAS/RAF/MEK/ERK

Las pacientes con tumores serosos de bajo grado que presentan mutaciones en genes

de la vía MAPK (como KRAS, BRAF y NRAS) tienen un mejor pronóstico en comparación con aquellas sin dichas alteraciones⁶¹. Diversos ensayos clínicos han evaluado el uso de inhibidores de MEK en el contexto de la enfermedad recurrente. Un estudio fase II con selumetinib reportó una tasa de respuesta objetiva del 15%⁶². Más recientemente, el estudio GOG 281/LOGS demostró una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión con trametinib frente a la elección del investigador (letrozol o tamoxifeno) (HR 0,48; IC95%: 0,36–0,64)⁶³. En pacientes con mutación BRAF V600E, se han documentado respuestas duraderas con inhibidores dirigidos como vemurafenib, o con la combinación de dabrafenib y trametinib. No obstante, la resistencia a los inhibidores de MEK puede deberse a la activación compensatoria de otras vías oncogénicas, como PI3K/AKT/mTOR o FAK.

Inmunoterapia en cáncer de ovario

Las tasas de respuesta a la inmunoterapia en el cáncer de ovario han sido consistentemente bajas en los ensayos clínicos, lo que limita su indicación tanto en la primera línea como en el escenario de enfermedad recurrente⁶⁴. No obstante, existen excepciones en casos seleccionados de pacientes con tumores que presentan alta carga mutacional o inestabilidad microsatelital elevada (MSI-H)/deficiencia en la reparación de errores de apareamiento (MMRd). En estos casos, el uso de inhibidores de puntos de control inmunológico como pembrolizumab o dostarlimab puede considerarse, respaldado por su aprobación agnóstica en tumores con estas alteraciones moleculares específicas.

HER-2

Actualmente, no existe una aprobación formal para el uso de terapias dirigidas contra HER2 en el cáncer epitelial de ovario. El estudio fase III

AGO-OVAR 2.29/ENGOT-ov14/PENELOPE evaluó el uso de pertuzumab en combinación con quimioterapia en pacientes con carcinoma de ovario resistente al platino y baja expresión tumoral de HER3, sin demostrar mejoras significativas en los desenlaces clínicos. Por otro lado, el estudio fase II DESTINY-PanTumor02 investigó el uso de trastuzumab deruxtecan en diversos tumores sólidos, incluyendo cáncer de ovario, y observó tasas de respuesta objetivas según el nivel de expresión de HER2 (63,6% en tumores HER2 3+, 36,8% en HER2 2+ y 40% en tumores HER2 0/1+)⁶⁵. Finalmente, se han reportado casos clínicos con respuestas variables, pero alentadoras, al uso de terapias anti-HER2 en tumores de histología mucinosa de ovario⁶⁶.

Investigación traslacional

El CA-125 sigue siendo el biomarcador más utilizado tanto en el diagnóstico como en el seguimiento del cáncer epitelial de ovario. No obstante, su utilidad clínica presenta limitaciones, especialmente debido a su baja especificidad y a la variabilidad de la sensibilidad⁶⁷. Por estas razones, las investigaciones recientes se han enfocado en la evaluación de nuevos biomarcadores moleculares⁶⁸. La biopsia líquida es una herramienta no invasiva que permite la evaluación molecular del cáncer a partir de muestras biológicas como plasma, saliva u orina, mediante la detección de células tumorales circulantes, fragmentos de ADN tumoral (ctDNA), ARN, proteínas y otras moléculas liberadas por el tumor. En el cáncer epitelial de ovario, el plasma es la fuente más utilizada para el análisis, y el ctDNA ha sido el biomarcador más investigado, mostrando aplicaciones en la detección de la enfermedad, el seguimiento y la predicción de recurrencias^{67,68}.

En el contexto del diagnóstico temprano, se ha evaluado tanto la concentración como la longitud de los fragmentos de ADN libre circulante (cfDNA), observándose niveles más

elevados y fragmentos de mayor tamaño en pacientes con cáncer epitelial de ovario en comparación con controles sanos⁶⁷. La detección de mutaciones en TP53 en el ctDNA tiene una sensibilidad entre el 75% y el 100% y una especificidad superior al 80% en pacientes con carcinoma seroso de alto grado. Sin embargo, en estadios tempranos, la sensibilidad puede disminuir significativamente, hasta el 23%⁶⁸. Además, estudios sobre la metilación del ctDNA han evidenciado la inactivación epigenética de genes supresores de tumores como RUNX3, TFPI2, RASSF1 y RASSF2 en pacientes con cáncer de ovario, lo que amplía el potencial diagnóstico y pronóstico de la prueba⁶⁹. Por otro lado, el uso de células tumorales circulantes ha demostrado una mayor sensibilidad para el diagnóstico de estadios tempranos del cáncer de ovario seroso de alto grado en comparación con el biomarcador CA-125. En particular, los pacientes con estadios I-II y III-IV presentan una probabilidad 8,4 y 16,9 veces mayor, respectivamente, de presentar células tumorales circulantes en comparación con controles con enfermedad benigna⁷⁰.

Existen pruebas comerciales disponibles, como FoundationOne Liquid CDx®, que permiten evaluar mutaciones en BRCA1 y BRCA2 a partir de muestras de plasma, lo que facilita la selección de terapias de mantenimiento. Además, mediante secuenciación de próxima generación del cfDNA, se ha identificado la reversión de mutaciones en pacientes con variantes patogénicas germinales en BRCA1/2 y con enfermedad resistente al platino, lo que impacta negativamente la respuesta a los inhibidores de PARP⁶⁸. La ausencia de reversión de mutaciones BRCA en cfDNA antes del tratamiento con rucaparib se asoció con una supervivencia libre de progresión significativamente más prolongada en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado, en comparación con aquellos con reversión (9,0 vs. 1,8 meses; HR 0,12; p<0,0001)⁷¹. Incluso se ha propuesto

la evaluación de mutaciones somáticas para estimar la respuesta terapéutica: una reducción inferior al 60% en la detección de TP53 en el ctDNA tras el primer ciclo de quimioterapia se ha asociado con respuesta subóptima y menor supervivencia libre de progresión⁷².

El ctDNA es el biomarcador con mayor respaldo científico en cuanto a su valor pronóstico en pacientes con cáncer de ovario. Las pacientes con niveles indetectables de ADN tumoral circulante tras la cirugía tienen un mejor pronóstico oncológico⁷³. Además, un seguimiento a dos años evidenció que la recurrencia de la enfermedad puede detectarse mediante ctDNA hasta 10 meses antes de que sea detectable por imágenes e incluso, antes de la elevación del marcador CA-125⁷⁴. En contraste, otros componentes de la biopsia líquida, como los microARN y los exosomas, aún no cuentan con evidencia clínica robusta para su implementación⁶⁸.

Conclusión

El cáncer epitelial de ovario es una enfermedad heterogénea que requiere un enfoque personalizado basado en el subtipo histológico y el perfil molecular. La incorporación de terapias dirigidas, como inhibidores de PARP, antiangiogénicos e inhibidores de MEK, ha mejorado los desenlaces en subgrupos específicos. Herramientas como la biopsia líquida, especialmente el ctDNA, permiten un monitoreo más preciso y detección temprana de recurrencias. La integración de factores clínicos, moleculares y del microambiente tumoral es clave para optimizar el tratamiento. Aún persisten desafíos diagnósticos y terapéuticos, especialmente en pacientes sin mutaciones identificables o con tumores resistentes, lo que destaca la necesidad de impulsar la investigación translacional y clínica para mejorar los resultados en todas las pacientes.

Financiamiento

Ninguno.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la elaboración del manuscrito.

Contribución de autoría

Todos los autores colaboraron desde la concepción y el diseño de la revisión hasta la redacción del manuscrito y la revisión del contenido final.

Referencias

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. [Internet] 2024;74(3):229-263. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Wang M, Bi Y, Jin Y, Zheng ZJ. Global Incidence of Ovarian Cancer According to Histologic Subtype: A Population-Based Cancer

Registry Study. JCO Glob Oncol. [Internet] 2024;10:e2300393. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/glo.23.00393>

- Rojas V, Hirshfield KM, Ganesan S, Rodriguez-Rodriguez L. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. Int J Mol Sci. [Internet] 2016;17(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms17122113>
- Soovares P, Pasanen A, Similä-Maarala J, Bützow R, Lassus H. Clinical factors and

- biomarker profiles associated with patient outcome in endometrioid ovarian carcinoma - Emphasis on tumor grade. *Gynecol Oncol.* [Internet] 2022;164(1):187-194. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.10.078>
5. Köbel M, Rahimi K, Rambau PF, et al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. *Int J Gynecol Pathol.* [Internet] 2016;35(5):430-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000274>
6. Sieh W, Köbel M, Longacre TA, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Lancet Oncol.* [Internet] 2013;14(9):853-62. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70253-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70253-5)
7. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology.* [Internet] 2011;43(5):420-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e328348a6e7>
8. Hollis RL, Thomson JP, Stanley B, et al. Molecular stratification of endometrioid ovarian carcinoma predicts clinical outcome. *Nat Commun.* [Internet] 2020;11(1):4995. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18819-5>
9. Parra-Herran C, Lerner-Ellis J, Xu B, et al. Molecular-based classification algorithm for endometrial carcinoma categorizes ovarian endometrioid carcinoma into prognostically significant groups. *Mod Pathol.* [Internet] 2017;30(12):1748-1759. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.81>
10. Shu CA, Zhou Q, Jotwani AR, et al. Ovarian clear cell carcinoma, outcomes by stage: the MSK experience. *Gynecol Oncol.* [Internet] 2015;139(2):236-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.09.016>
11. Nonaka D, Chiriboga L, Soslow RA. Expression of pax8 as a useful marker in distinguishing ovarian carcinomas from mammary carcinomas. *Am J Surg Pathol.* [Internet] 2008;32(10):1566-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31816d71ad>
12. Rekhi B, Deodhar KK, Menon S, et al. Napsin A and WT 1 are useful immunohistochemical markers for differentiating clear cell carcinoma ovary from high-grade serous carcinoma. *Apmis.* [Internet] 2018;126(1):45-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apm.12784>
13. Oda K, Hamanishi J, Matsuo K, Hasegawa K. Genomics to immunotherapy of ovarian clear cell carcinoma: Unique opportunities for management. *Gynecol Oncol.* [Internet] 2018;151(2):381-389. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.001>
14. Iida Y, Okamoto A, Hollis RL, Gourley C, Herrington CS. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective. *Int J Gynecol Cancer.* [Internet] 2021;31(4):605-616. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001656>
15. Slomovitz B, Gourley C, Carey MS, et al. Low-grade serous ovarian cancer: State of the science. *Gynecol Oncol.* [Internet] 2020;156(3):715-725. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.033>
16. Babaier A, Mal H, Alselwi W, Ghatare P. Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary: The Current Status. *Diagnostics (Basel).* [Internet] 2022;12(2). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020458>

17. Hunter SM, Anglesio MS, Ryland GL, et al. Molecular profiling of low grade serous ovarian tumours identifies novel candidate driver genes. *Oncotarget*. [Internet] 2015;6(35):37663-77. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5438>
18. ElNaggar A, Robins D, Baca Y, et al. Genomic profiling in low grade serous ovarian cancer: Identification of novel markers for disease diagnosis and therapy. *Gynecol Oncol*. [Internet] 2022;167(2):306-313. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.09.022>
19. Brown J, Frumovitz M. Mucinous tumors of the ovary: current thoughts on diagnosis and management. *Curr Oncol Rep*. [Internet] 2014;16(6):389. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11912-014-0389-x>
20. Morice P, Gouy S, Leary A. Mucinous Ovarian Carcinoma. *N Engl J Med*. [Internet] 2019;380(13):1256-1266. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1813254>
21. Cheasley D, Wakefield MJ, Ryland GL, et al. The molecular origin and taxonomy of mucinous ovarian carcinoma. *Nat Commun*. [Internet] 2019;10(1):3935. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11862-x>
22. Han R, Madariaga A, Gonzalez-Ochoa E, et al. HER2-low and Overexpression in Mucinous Ovarian Cancer: Analysis of ASCO/CAP and ToGA Immunohistochemical Scoring. *Int J Gynecol Pathol*. [Internet] 2024;43(3):275-283. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000972>
23. Grisham RN, Manning-Geist BL, Chui MH. The highs and lows of serous ovarian cancer. *Cancer*. [Internet] 2023;129(17):2613-2620. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.34903>
24. Kotnik EN, Mullen MM, Spies NC, et al. Genetic characterization of primary and metastatic high-grade serous ovarian cancer tumors reveals distinct features associated with survival. *Commun Biol*. [Internet] 2023;6(1):688. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05026-3>
25. Hollis RL, Meynert AM, Michie CO, et al. Multiomic Characterization of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Enables High-Resolution Patient Stratification. *Clin Cancer Res*. [Internet] 2022;28(16):3546-3556. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-0368>
26. Le Saux O, McNeish I, D'Incalci M, Narducci F, Ray-Coquard I. Controversies in the management of serous tubal intra-epithelial carcinoma lesions of the fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer*. [Internet] 2025;35(3):101667. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101667>
27. Schoutrop E, Moyano-Galceran L, Lheureux S, et al. Molecular, cellular and systemic aspects of epithelial ovarian cancer and its tumor microenvironment. *Semin Cancer Biol*. [Internet] 2022;86(Pt 3):207-223. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semancer.2022.03.027>
28. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*. [Internet] 2001;195(4):451-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/path.1000>
29. Wu RC, Wang P, Lin SF, et al. Genomic landscape and evolutionary trajectories of ovarian cancer precursor lesions. *J Pathol*. [Internet] 2019;248(1):41-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/path.5219>

30. Shih IM, Wang Y, Wang TL. The Origin of Ovarian Cancer Species and Precancerous Landscape. *Am J Pathol.* [Internet] 2021;191(1):26-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.09.006> <https://doi.org/10.2147/ott.s353054>
31. Cole AJ, Dwight T, Gill AJ, et al. Assessing mutant p53 in primary high-grade serous ovarian cancer using immunohistochemistry and massively parallel sequencing. *Sci Rep.* [Internet] 2016;6:26191. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/srep26191>
32. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol.* [Internet] 2010;221(1):49-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/path.2696>
33. Park E, Han H, Choi SE, et al. p53 Immunohistochemistry and Mutation Types Mismatching in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Diagnostics (Basel).* [Internet] 2022;12(3) Disponible en: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030579>
34. Neff RT, Senter L, Salani R. BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *Ther Adv Med Oncol.* [Internet] 2017;9(8):519-531. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1758834017714993>
35. Vlessis K, Purington N, Chun N, Haraldsdottir S, Ford JM. Germline Testing for Patients With BRCA1/2 Mutations on Somatic Tumor Testing. *JNCI Cancer Spectr.* [Internet] 2020;4(1):pkz095. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz095>
36. Kostov S, Watrowski R, Kornovski Y, et al. Hereditary Gynecologic Cancer Syndromes - A Narrative Review. *Onco Targets Ther.* [Internet] 2022;15:381-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ott.s353054>
37. D'Angelo E, Espinosa I, Felicioni L, Buttitta F, Prat J. Ovarian high-grade serous carcinoma with transitional-like (SET) morphology: a homologous recombination-deficient tumor. *Hum Pathol.* [Internet] 2023;141:15-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2023.08.010>
38. Yang D, Khan S, Sun Y, et al. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *Jama.* [Internet] 2011;306(14):1557-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1456>
39. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* [Internet] 2015;5(11):1137-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-0714>
40. Ceccaldi R, Rondinelli B, D'Andrea AD. Repair Pathway Choices and Consequences at the Double-Strand Break. *Trends Cell Biol.* [Internet] 2016;26(1):52-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.07.009>
41. O'Neil NJ, Bailey ML, Hieter P. Synthetic lethality and cancer. *Nat Rev Genet.* [Internet] 2017;18(10):613-623. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.47>
42. Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer.* [Internet] 2012;107(10):1776-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.451>

43. Feng Z, Zhu C, Zhang X, et al. Comprehensive evaluation of genomic and functional assays for homologous recombination deficiency with high-grade epithelial ovarian cancer: Platinum sensitivity and prognosis. *Int J Gynecol Cancer*. [Internet] 2025;35(1):100031. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2024.100031>
44. Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. [Internet] 2008;108(3):619-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.11.020>
45. Gilbert L, Oaknin A, Matulonis UA, et al. Safety and efficacy of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. [Internet] 2023;170:241-247. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.01.020>
46. Tanyi JL, Randall LM, Chambers SK, et al. A Phase III Study of Pafolacianine Injection (OTL38) for Intraoperative Imaging of Folate Receptor-Positive Ovarian Cancer (Study 006). *J Clin Oncol*. [Internet] 2023;41(2):276-284. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.22.00291>
47. Rodriguez GM, Galpin KJC, McCloskey CW, Vanderhyden BC. The Tumor Microenvironment of Epithelial Ovarian Cancer and Its Influence on Response to Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. [Internet] 2018;10(8). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers10080242>
48. Wang Y, Zhu N, Liu J, et al. Role of tumor microenvironment in ovarian cancer metastasis and clinical advancements. *J Transl Med*. [Internet] 2025;23(1):539. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06508-0>
49. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. [Internet] 2011;474(7353):609-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature10166>
50. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. [Internet] 2011;365(26):2473-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104390>
51. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. [Internet] 2011;365(26):2484-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799>
52. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. [Internet] 2015;16(8):928-36. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00086-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00086-8)
53. Pfisterer J, Joly F, Kristensen G, et al. Optimal Treatment Duration of Bevacizumab as Front-Line Therapy for Advanced Ovarian Cancer: AGO-OVAR 17 BOOST/GINECO OV118/ENGOT Ov-15 Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. [Internet] 2023;41(4):893-902. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.22.01010>
54. Jin C, Yuan M, Bu H. Antiangiogenic Strategies in Epithelial Ovarian Cancer: Mechanism, Resistance, and Combination Therapy. *J Oncol*. [Internet]

- 2022;2022:4880355. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2022/4880355>
55. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* [Internet] 2018;379(26):2495-2505. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>
56. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, 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.* [Internet] 2023;41(3):609-617. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.22.01549>
57. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* [Internet] 2019;381(25):2391-2402. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>
58. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol.* [Internet] 2024;35(11):981-992. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2241>
59. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* [Internet] 2019;381(25):2416-2428. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361>
60. González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* [Internet] 2023;34(10):833-848. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011>
61. Gershenson DM, Sun CC, Westin SN, et al. The genomic landscape of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma and its impact on clinical outcomes. *Gynecol Oncol.* [Internet] 2022;165(3):560-567. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.11.019>
62. Farley J, Brady WE, Vathipadiekal V, et al. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* [Internet] 2013;14(2):134-40. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70572-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70572-7)
63. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multi-centre, phase 2/3 trial. *Lancet.* [Internet] 2022;399(10324):541-553. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02175-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02175-9)
64. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol.* [Internet] 2019;30(7):1080-1087. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz135>
65. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTI-

- NY-PanTumoro2 Phase II Trial. *J Clin Oncol.* [Internet] 2024;42(1):47-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.23.02005>
- Physiol Biochem. [Internet] 2018;48(5):1983-1994. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000492521>
66. McAlpine JN, Wiegand KC, Vang R, et al. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy. *BMC Cancer.* [Internet] 2009;9:433. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-433>
67. Laude É, Azaïs H, Ben Sassi M, Bats AS, Taly V, Laurent-Puig P. Clinical value of circulating tumor DNA for patients with epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* [Internet] 2025;35(7):101925. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101925>
68. Zhu JW, Charkhchi P, Akbari MR. Potential clinical utility of liquid biopsies in ovarian cancer. *Mol Cancer.* [Internet] 2022;21(1):114. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01588-8>
69. Wang B, Yu L, Yang GZ, Luo X, Huang L. Application of multiplex nested methylated specific PCR in early diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* [Internet] 2015;16(7):3003-7. Disponible en: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.7.3003>
70. Zhang X, Li H, Yu X, et al. Analysis of Circulating Tumor Cells in Ovarian Cancer and Their Clinical Value as a Biomarker. *Cell Physiol Biochem.* [Internet] 2018;48(5):1983-1994. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000492521>
71. Lin KK, Harrell MI, Oza AM, et al. BRCA Reversion Mutations in Circulating Tumor DNA Predict Primary and Acquired Resistance to the PARP Inhibitor Rucaparib in High-Grade Ovarian Carcinoma. *Cancer Discov.* [Internet] 2019;9(2):210-219. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-0715>
72. Zhu JW, Wong F, Szymiczek A, et al. Evaluating the Utility of ctDNA in Detecting Residual Cancer and Predicting Recurrence in Patients with Serous Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci.* [Internet] 2023;24(18). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms241814388>
73. Chao A, Chen SJ, Chen HC, et al. Mutations in circulating tumor DNA detected in the postoperative period predict poor survival in patients with ovarian cancer. *Biomed J.* [Internet] 2023;46(5):100563. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.09.004>
74. Heo J, Kim YN, Shin S, et al. Serial Circulating Tumor DNA Analysis with a Tumor-Naïve Next-Generation Sequencing Panel Detects Minimal Residual Disease and Predicts Outcome in Ovarian Cancer. *Cancer Res.* [Internet] 2024;84(3):468-478. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-1429>