Artículo de revisión
Ginecol Obstet Mex. 2017 ene;85(1):47-54.

Nuevas perspectivas de la citología en diagnóstico molecular del cáncer epitelial de ovario y endometrio

Barquet-Muñoz SA,[1] Cantú de León D,[2] Porquillo-Cortés FJ [3]

Resumen

OBJETIVO: describir la bibliografía donde se identificaron biomarcadores moleculares en muestras de citología cervical en base líquida para detectar cáncer epitelial de endometrio y ovario.

METODOLOGÍA: búsqueda electrónica en las principales bases de datos de artículos relacionados con la detección de cáncer de ovario y de endometrio con los siguientes términos: citología en base líquida, cáncer epitelial de ovario, cáncer epitelial de endometrio, biomarcadores moleculares.

RESULTADOS: los cánceres epitelial de ovario y de endometrio son enfermedades que carecen de un método de tamizaje eficaz. La citología en base líquida ofrece una manera eficaz de detectar alteraciones celulares y moleculares. Mediante la asociación entre la citología en base líquida y los métodos moleculares en el aparato genital inferior es posible identificar biomarcadores específicos; esto abre la posibilidad de desarrollar métodos de tamizaje para cáncer epitelial de endometrio y ovario.

CONCLUSIONES: mediante el uso de la citología en base líquida es posible detectar cáncer epitelial de endometrio y ovario.

PALABRAS CLAVE: citología en base líquida, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, biomarcadores moleculares.

Ginecol Obstet Mex. 2017 January;85(1):47-54.

New perspectives of cytology in molecular diagnosis of ovarian and endometrial epithelial cancer.

Barquet-Muñoz SA,[1] Cantú de León D,[2] Porquillo-Cortés FJ [3]

Abstract

OBJECTIVE: To describe the literature that has identified molecular biomarkers in liquid-based cervical cytology samples to detect endometrial and ovary epithelial cancer.

[1] Ginecólogo-oncólogo, adscrito al Departamento de Ginecología oncológica.
[2] Ginecólogo-oncólogo, subdirector de Investigación.
[3] Medico pasante del Servicio Social en Investigación.
Instituto Nacional de Cancerología.

Recibido: octubre 2016

Aceptado: diciembre 2016

Correspondencia
Dr. Salim Abraham Barquet-Muñoz
sbarquet@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Barquet-Muñoz SA, Cantú de León D, Porquillo-Cortés FJ. Nuevas perspectivas de la citología en diagnóstico molecular del cáncer epitelial de ovario y endometrio. Ginecol Obstet Mex. 2017 ene;85(1):47-54.

METHODOLOGY: An electronic search was conducted in the main databases in articles related to the detection of ovarian and endometrial cancer with the following search terms: liquid-based cytology, ovarian epithelial cancer, endometrial epithelial cáncer, molecular biomarkers.

RESULTS: Epithelial ovarian and endometrial cancer are diseases that lack an effective screening method. Liquid-based cytology provides an effective way to detect cellular and molecular alterations in the detection of these neoplasms. Through the association between liquid-based cytology and molecular methods it is possible to identify specific biomarkers in the lower genital tract, opening up the possibility of developing screening methods for endometrial and ovary epithelial cancer.

CONCLUSIONS: It is possible the detection of endometrial cancer and, to a lesser extent of epithelial ovarian cancer by using liquid-based Pap test.

KEY WORDS: Liquid-based cervical cytology; Ovarian cancer; Molecular biomarkers

[1]Ginecólogo-oncólogo, adscrito al Departamento de Ginecología oncológica.
[2] Ginecólogo-oncólogo, subdirector de Investigación.
[3] Medico pasante del Servicio Social en Investigación.
Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondence
Dr. Salim Abraham Barquet-Muñoz
sbarquet@gmail.com

ANTECEDENTES

Las neoplasias ginecológicas malignas comprenden una amplia variedad de tumores con diversas causas, factores de riesgo y principios de tratamiento. Las neoplasias más frecuentes son los cánceres cervicouterino, epitelial de endometrio y ovario. La citología cervical ha permitido detectar de manera temprana casos de cáncer cervicouterino y tratarlos oportunamente, con lo que se ha reducido de manera significativa la mortalidad.[1] Sin embargo, a la fecha no existen métodos de detección oportuna para los cánceres epitelial de endometrio y ovario;[2] de ahí la prioridad de desarrollarlos.

En la actualidad, la citología en base líquida está indicada para tamizaje de enfermedades premalignas y malignas cervicouterinas. Se han efectuado múltiples estudios que evalúan la posibilidad de detectar cánceres de endometrio y ovario en citologías cervicales mediante la asociación de complejos métodos moleculares, lo que da pie a la posibilidad de desarrollar métodos de tamizaje adecuados para estas neoplasias, permitir un tratamiento oportuno y reducir su morbilidad y mortalidad.[3] Esto es importante porque el cáncer epitelial de ovario se detecta en etapas tardías cuando ya es sumamente letal, y el cáncer de endometrio es uno de los cánceres ginecológicos de mayor incidencia.[2,4] El objetivo de esta revisión es describir la bibliografía en donde se identificaron biomarcadores moleculares en muestras de citología cervical en base líquida para detectar cáncer epitelial de endometrio y ovario.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo mediante búsqueda en diversas bases de datos (OVID, PUBMED, MEDLINE) con las palabras clave: citología en base líquida, biomarcadores moleculares, cáncer de ovario, cáncer de endometrio. Se identificó la bibliografía relacionada con el descubrimiento de biomarcadores específicos para cáncer epi-

telial de ovario y endometrio y la detección a través de citologías cervicales en base líquida u otros métodos. Se revisaron diversos estudios que identificaron nuevos biomarcadores y la filiación de estos en la citología en base líquida y otros métodos de recolección.

Se encontraron 21 artículos, de los que 13 identifican mutaciones somáticas y aberraciones de metilación en el ADN de cáncer de endometrio y 5 de cáncer de ovario. Al final, se encontraron tres artículos que identificaron estas alteraciones genéticas mediante métodos de recolección mínimamente invasivos, como la citología en base líquida.

Identificación de mutaciones genéticas en cáncer

Un descubrimiento importante en los últimos años es el reconocimiento de que todos los cánceres humanos son resultado de mutaciones en un conjunto de genes, lo que abrió la posibilidad de identificar biomarcadores potenciales para la detección y seguimiento de estas enfermedades.[3]

Los cánceres de endometrio y epitelial de ovario han sido objeto de diversos estudios moleculares para detectar alteraciones en el ADN. La tecnología de secuenciación de nueva generación ha facilitado la caracterización de todo el espectro de aberraciones del genoma en los diversos tipos de cáncer a través de la secuenciación completa del exoma y el análisis del número de copias de cada gen, lo que ha permitido la identificación de posibles biomarcadores sensibles y específicos.[5]

Cáncer de ovario

El cáncer epitelial de ovario puede atribuirse a un número creciente de alteraciones somáticas. Se han identificado mutaciones en genes implicados en cánceres de ovario, como *KRAS, BRAF y PIK3CA, TP53, BRCA1 y BRCA2*.[5] El Cancer Genome Atlas Project ha analizado la expresión del ARN mensajero, microARN, metilación del promotor y el número de copias de ADN en 489 adenocarcinomas de ovario y la secuencia de ADN de los exones de codificación de los genes en 316 de estos tumores. Los resultados muestran que los adenocarcinomas de ovario serosos de alto grado tienen mutaciones en *TP53* en 95% de los casos y mutaciones somáticas significativas en otros 8 genes: *BRCA1, CSMD3, NF1, CDK12, FAT3, GABRA6, BRCA2, RB1*.[6] El Cancer Genome Atlas Project propone una clasificación dividida en el cáncer epitelial en dos tipos. El tipo 1 incluye a los tumores serosos de bajo grado, endometroides de bajo grado, de células claras, carcinomas mucinosos y los tumores de Brenner que, por lo general, son indolentes, genéticamente estables, en estadio I y se caracterizan por mutaciones específicas que incluyen: *KRAS, BRAF, ERBB2, CTNNB1, PTEN, PIK3CA, ARID1A, y PPP2R1A*.[7] En cambio, los tumores tipo 2 incluyen a los serosos de alto grado, endometroides de alto grado, carcinosarcomas y carcinomas indiferenciados; éstos son agresivos, genéticamente inestables, se presentan en estadios avanzados y tienen una alta frecuencia de mutaciones en *TP53*, sin mutaciones detectadas en los tumores tipo 1.[8] El reconocimiento de los tumores tipo 2 representa 75% del total de los carcinomas de ovario, y son responsables del 90% de las muertes por cáncer de ovario, lo que hace prioritario el diagnóstico temprano.[9]

Cáncer de endometrio

Por lo que se refiere al cáncer de endometrio y la identificación de posibles biomarcadores, diversos estudios revelan la existencia de múltiples mutaciones somáticas en carcinomas endometroides. Los genes identificados son: TP53, PTEN, CTNNB1, PIK3CA, PIK3R1, y PIK3R2.[10-14] Además, Liang y su grupo repor-

taron el descubrimiento de 12 mutaciones somáticas en cáncer de endometrio que incluyen 10 genes supresores tumorales (ARI D1A,INHBA, KMO, TTLL5, GRM8, IGFBP3, AKTIP, PHKA2, TRPS1, y WNT11) y dos oncogenes (ERBB3 y RPS6KC1).[14] En cuanto al carcinoma seroso uterino, los resultados revelan alteraciones genéticas en cuatro genes: *PIK3CA, PPP2R1A, TP53 y FBXW7*.[15,16] Esto resulta de gran importancia porque el carcinoma seroso uterino es el subtipo histológico más agresivo en el cáncer epitelial de endometrio y, con frecuencia, se diagnostica en un estadio avanzado.

Diagnóstico de alteraciones genéticas por citología en base líquida

Perspectivas de la citología en diagnóstico molecular. En el futuro pudieran tener un papel decisivo en el abordaje diagnóstico y terapéutico de estas enfermedades. Los resultados sugieren que las mutaciones genéticas suceden en etapas preinvasoras y su detección mediante un panel de biomarcadores sensibles y específicos de expresión temprana puede ser útil para identificar distintos tumores ginecológicos.[17-25]

Alrededor de 20% de las mujeres con cáncer de endometrio tienen citologías cervicales con células provenientes del tumor primario,[26] lo que demuestra que el desprendimiento espontáneo de las células tumorales es frecuente. Se cree que el material genético del ovario navega a través del aparato reproductor haciendo posible la recolección de células tumorales provenientes de cánceres de endometrio y ovario y su posterior análisis. Los complejos métodos moleculares, aunados a los de la recolección eficaz que permitan preservar en buenas condiciones el material genético obtenido para su posterior análisis pueden ser viables para detectar células cancerígenas en el endocérvix provenientes del endometrio y del ovario, con mayor sensibilidad y especificidad que los métodos convencionales.[27] La citología en base líquida es una opción interesante porque al conservar intacto el ADN de las células recolectadas en el vial ofrece la posibilidad de extraerlo y efectuar estudios moleculares de coprueba y analizar el ADN mutado proveniente de células cancerígenas.[28] La identificación de mutaciones somáticas en células tumorales recolectadas en la citología de base líquida es prometedora como método de tamizaje porque la información muestra que, incluso los estadios más tempranos de cáncer de endometrio y un pequeño porcentaje de cáncer epitelial de ovario, pueden detectarse mediante el análisis de ADN en muestras de citología en base líquida.[3,29]

Los esfuerzos por desarrollar métodos más específicos y sensibles que permitan mejorar el pronóstico clínico del cáncer se dirigen a la comprensión de los mecanismos biológicos que regulan la carcinogénesis, ejemplo de ello es el estudio de las mutaciones somáticas y su posible uso como biomarcadores. Sin embargo, las mutaciones somáticas no constituyen la única alteración biológica existente, la metilación del ADN, presente en los fluidos corporales, se ha investigado como un marcador de teratogénesis y quizá de neoplasias. Existen marcadores de metilación del ADN muy específicos y capaces de detectar muchos tipos de tumores frecuentes. Estos marcadores podrían ser muy útiles en el diagnóstico temprano del cáncer.

La identificación de marcadores de metilación y mutaciones somáticas en el ADN se perfila como excelente biomarcador para la detección de cáncer epitelial de ovario y de endometrio. Los análisis de metilación del ADN y las mutaciones somáticas podrían complementarse para lograr la detección temprana del cáncer de endometrio y epitelial de ovario.

En virtud de la prevalencia de este tipo de cánceres, las estrategias de detección temprana deben

tener una alta sensibilidad para la enfermedad en estadio temprano (más de 75%), pero una especificidad extremadamente alta (99.6%) para alcanzar un valor predictivo positivo de al menos 10% para cada caso de cáncer de endometrio y epitelial de ovario.[2]

Biomarcadores moleculares para cáncer de endometrio y ovario en muestras cérvicovaginales

La identificación de biomarcadores en muestras biológicas recolectadas de la vagina y cuello uterino es decisiva para desarrollar un método de tamizaje eficaz. Esto, como lo demostraron Kinde y su grupo, ya es posible pues se identificaron 12 mutaciones somáticas en 46 muestras de tumores primarios de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario y endometrio (24 cánceres endometriales y 22 ováricos) (Cuadros 1 y 2).[3] Las mutaciones somáticas en los 46 tumores se identificaron mediante la secuenciación completa del exoma o a través de secuenciación selectiva de genes frecuentemente mutados en los subtipos más comunes de cáncer de ovario y endometrio. Posteriormente, las mutaciones se identificaron en la citología en base líquida en 100% de los casos de cáncer de endometrio y en 9 (41%) de las pacientes con cáncer epitelial de ovario. Esto demuestra que es posible detectar cáncer epitelial de ovario y endometrio a través del análisis del ADN mutacional de muestras recolectadas mediante frotis cervical en base líquida.[17]

Las mutaciones somáticas no constituyen la única alteración biológica. En tejido de cáncer de endometrio y ovario se ha identificado la metilación aberrante de varios genes. Por ejemplo, *RASSF1* está metilado en cáncer de endometrio primario y recurrente,[18] la metilación de *MLH1* ocurre en hiperplasia atípica y en cáncer de endometrio, lo que resulta importante porque esta alteración se encuentra en la carcinogénesis del cáncer de endometrio.[19,20] *CDH13, PR-B, ERalpha-C, CIDEA, HAAO, RXFP3, CDKN2A, PTEN, p16, APC, HSPA2, SOCS2, y MGMT* también están hipermetilados en el cáncer de endometrio.[19-22] En el cáncer epitelial de ovario los genes CYP39A1, GTF2A1, FOXD4L4, EBP, HAAO *y IFFO1-M* están metilados y se perfilan como excelentes biomarcadores (Cuadro 3).[23,24] El gen HOXA 9 está altamente metilado en pacientes con cáncer epitelial de endometrio y ovario, lo que asocia a la hipermetilación de este gen con cánceres ginecológicos.[25]

Cuadro 1. Mutaciones somáticas identificadas en la citología de base líquida en pacientes con cáncer epitelial de ovario.[16]

Estirpe histológica	Mutaciones somáticas según la estirpe histológica	Método de recolección	Método de análisis
Seroso de alto grado	TP53 [6] CSMD3 [6] FAT3 [6] BRCA1 [6] BRCA2 [6]	Citología en base líquida	• Secuenciación masiva en paralelo • Identificación de mutaciones somáticas en el tumor primario • Identificación de mutaciones en la citología de base líquida
Endometroide	TP53 [30] ARID1A [30] CTNNB1 [30] PTEN[30] PIK3CA [30] KRAS [30] PPP2R1A [30] CDKN2A [30] BRAF [30]		
Células claras	ARID1A [31] PIK3CA [31] PPP2R1A [31] KRAS [31]		
Seroso de bajo grado	BRAF[32] KRAS [32]		
Mucinoso	TP53 [30] KRAS [30] PPP2R1A [30] CDKN2A [30] PTEN [30]		

Cuadro 2. Mutaciones somáticas identificadas en la citología de base líquida en pacientes con cáncer de endometrio[16]

Estirpe histológica	Mutaciones somáticas según la estirpe histológica	Método de recolección	Método de análisis
Endometroide	PTEN [17] PIK3CA [17] ARID1A [17] CTNNB1 [17] MLL2 [17] FBXW7 [17] RNF43 [17] APC [17] FGFR2 [17] KRAS [17] PIK3R1 [17] EGFR [17] AKT1 [17] NRAS [17] TP53 [17]	Citología en base líquida	• Secuenciación masiva en paralelo. • Identificación de mutaciones somáticas en el tumor primario. • Identificación de mutaciones en la citología de base líquida.
Papilar seroso	TP53 [16] PIK3CA [16] FBXW7 [16] PPP2R1A [16]		
Células claras	TP53 [30] PPP2R1A [30] PIK3CA [30] PTEN [30] PIK3R1 [30] KRAS [30]		

Cuadro 3. Genes hipermermetilados en cáncer epitelial de ovario identificados en tumor primario como potenciales biomarcadores[22]

Tumor	Marcadores de metilación identificados	Método de análisis
Cáncer epitelial de ovario	*IFFO1-M* [24] *HOXA 9* [25] *CYP39A1* [23] *GTF2A1* [23] *FOXD4L4* [23] *EBP* [23] *HAAO* [23]	Secuenciación masiva en paralelo

La hipermetilación del ADN en el tejido de cáncer de endometrio también puede identificarse en secreciones cervicovaginales.[18] Fiegl y sus coautores demostraron que el ADN de vagina, recolectado mediante tapones vaginales de 15 mujeres con diagnóstico de cáncer de endometrio, tenía hipermetilación en cinco genes (CDH13, HSPA2, MLH1, RASSF1A, y SOCS2) (Cuadro 4), comparado con 109 mujeres del grupo control sin cáncer de endometrio, quienes no tuvieron genes hipermetilados en las muestras vaginales recolectadas, lo que hizo posible el diagnóstico de cáncer de endometrio a través de la identificación de aberraciones en la metilación del ADN con una sensibilidad del 100% y especificidad de 97.2%.[17] Además, en ese mismo estudio fue posible detectar cáncer cervicouterino en cuatro pacientes del grupo control, que tuvieron tres o más genes metilados. Estos casos indican que, también, es posible la detección de cáncer cervicouterino a través de este método.[18] Jaime N y sus colegas utilizaron el mismo método de recolección, verificaron la existencia de nueve genes hipermetilados (*ADCYAP1, ASCL2, CDH13, HS3ST2, HTR1B, MME, HAAO, HOXA9 Y RASSF1*) (Cuadro 4) en muestras de fluidos cervicovaginales de 39 mujeres con diagnóstico de cáncer de endometrio, además de un gen hipermetilado como marcador genético en cáncer de ovario.[4]

Cuadro 4. Genes hipermermetilados en cáncer de endometrio identificados en tampón vaginal como potenciales biomarcadores[17]

Tumor	Marcadores de metilación identificados	Método de recolección
Cáncer de endometrio	*CDH13* [18] *HSPA2* [18] *MLH1* [18] *RASSF1A* [18] *SOCS2* [18] ADCYAP1 [4] ASCL2 [4] CDH13 [4] HS3ST2 [4] HTR1B [4] MME [4] HAAO [4] HOXA9 [4] RASSF1 [4]	Tampón vaginal

CONCLUSIONES

En el aparato genital inferior es posible identificar biomarcadores específicos para cánceres ginecológicos, como los marcadores de metilación de ADN o las mutaciones somáticas, que al asociarse con métodos de recolección mínimamente invasivos con pruebas moleculares sensibles, abren la posibilidad de desarrollar métodos de tamizaje. La posibilidad de disponer de tales herramientas para la detección temprana es prometedora; para que tengan una utilidad clínica es necesaria la optimización de los biomarcadores, la estandarización y mejora de los métodos de recolección, y estudios prospectivos para el desarrollo de un método de tamizaje adecuado.

REFERENCIAS

1. Aguilar-Pérez JA, Leyva-López AG, Angulo-Nájera D, Salinas A, Lazcano-Ponce EC. Tamizaje en cáncer cervical: Conocimiento de la utilidad y uso de citología cervical en México. Rev. Saude Publica 2003;37:100-106.
2. Badgwell D, Bast RC. Early detection of ovarian cancer. Dis. Markers 2007;23: 397-410.
3. Kinde I, et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. Sci. Transl. Med. 2013;5:167ra4.
4. Bakkum-Gamez JN, et al. Detection of endometrial cancer via molecular analysis of DNA collected with vaginal tampons. Gynecol. Oncol. 2014;137:14-22.
5. Bast RC, Hennessy B, Mills GB. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. Nat. Rev. Cancer 2009;9:415-28.
6. Cancer T, Atlas G. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011;474: 609-15.
7. Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. Hum Pathol 2011;42:918-931.
8. Guth U et al. Metastatic patterns at autopsy in patients with ovarian carcinoma. Cancer 2007;110:1272-1280.
9. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJC, Ellenson LH. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: Evidence of distinct molecular genetic pathways. Cancer 2000;88: 814-824.
10. Sun H, et al. Mutational Analysis of the PTEN Gene in Endometrial Carcinoma and Hyperplasia. Am. J. Clin. Pathol. 2001;115:32-38.
11. Moreno-Bueno G, et al. Abnormalities of the APC/beta-catenin pathway in endometrial cancer. Oncogene 2002;21:7981-90.
12. Oda K, Stokoe D, Taketani Y, McCormick F. High frequency of coexistent mutations of PIK3CA and PTEN genes in endometrial carcinoma. Cancer Res 2005; 65:10669-10673.
13. Cheung LWT, et al. High frequency of PIK3R1 and PIK3R2 mutations in endometrial cancer elucidates a novel mechanism for regulation of PTEN protein stability. Cancer Discov. 2011;1:170-185.
14. Liang H, et al. Whole-exome sequencing combined with functional genomics reveals novel candidate driver cancer genes in endometrial cancer. Genome Res. 2012;22: 2120-2129.
15. Kuhn E, et al. Identification of molecular pathway aberrations in uterine serous carcinoma by genome-wide analyses. J. Natl. Cancer Inst. 2012;104:1503-1513.
16. Kinde I, et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. Sci Transl Med 2013;5:167ra4.
17. Fiegl H, et al. Methylated DNA collected by tampons--a new tool to detect endometrial cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 2004;13:882-888.
18. Suehiro Y, et al. Aneuploidy predicts outcome in patients with endometrial carcinoma and is related to lack of CDH13 hypermethylation. Clin. Cancer Res. 2008;14:3354-3361.
19. Guida M, et al. Aberrant DNA hypermethylation of hMLH-1 and CDKN2A/p16 genes in benign, premalignant and malignant endometrial lesions. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2009;30:267-270.
20. Huang YW, et al. Promoter hypermethylation of CIDEA, HAAO and RXFP3 associated with microsatellite instability in endometrial carcinomas. Gynecol. Oncol. 2010;117:239-247.
21. Tao MH, Freudenheim JL. DNA methylation in endometrial cancer. Epigenetics 2010;5:491-498.
22. Huang YW, et al. Identification of candidate epigenetic biomarkers for ovarian cancer detection. Oncol. Rep. 2009;22:853-861.
23. Campan M, et al. Genome-scale screen for DNA methylation-based detection markers for ovarian cancer. PLoS One 2011;6.
24. Widschwendter M, et al. HOXA methylation in normal endometrium from premenopausal women is associated with the presence of ovarian cancer: A proof of principle study. Int. J. Cancer 2009;125:2214-2218.
25. Chin AB, Bristow RE, Korst LM, Walts A, Lagasse LD. The significance of atypical glandular cells on routine cervical cytologic testing in a community-based population. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2000;182:1278-1282.
26. Vogelstein B, Kinzler KW, Vogelstein B, Kinzler K. Cancer genes and the pathways they control. Nat Med 2004;10:789-799.

27. Siebers AG, et al. Comparison of Liquid-Based Cytology With Conventional Cytology for Detection: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2009;302:1757-1765.
28. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. J. Clin. Oncol. 2002;20:1248-1259.
29. Forbes SA, et al. COSMIC: Mining complete cancer genomes in the catalogue of somatic mutations in cancer. Nucleic Acids Res. 2011;39.

AVISO PARA LOS AUTORES

Ginecología y Obstetricia de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.