

# ASCITIS EN CÁNCER DE OVARIO Y LA LEY DE STARLING\*

**Fabián Arechavaleta-Velasco, Aleida Olivares, Laura Díaz-Cueto\*\***

Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva,  
UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social,  
Ciudad de México, México.. \*\*Autor de correspondencia correo E: Idiazcueto@gmail.com

## RESUMEN

La ascitis en cáncer de ovario es la acumulación de líquido en la cavidad abdominal o peritoneal, que se presenta por una alteración en la hemodinámica de los capilares. La formación de ascitis está determinada por la ley de Starling, la cual establece que el intercambio de fluidos entre el plasma y el espacio intersticial depende de la presión hidrostática y oncótica que se establecen en la pared de los capilares. Asimismo, las proteínas y otros factores presentes en el líquido de ascitis contribuyen en su formación, produciendo un aumento en la permeabilidad capilar, un incremento en área de superficie de filtración disponible, un aumento en la diferencia de presiones hidrostáticas o una disminución en la diferencia de las presiones oncóticas. El líquido de ascitis es considerado un promotor de la diseminación del cáncer, ya que estadios avanzados del carcinoma ovárico (III y IV) se asocian a la presencia de grandes volúmenes de ascitis maligna e implantes cancerígenos peritoneales. En la actualidad la cirugía radical y la quimioterapia son la base en el tratamiento del cáncer de ovario, sin embargo, en ocasiones la paracentesis (drenaje de líquido de ascitis) es necesaria. Actualmente, se buscan nuevas alternativas de tratamiento y dadas las características de la ascitis en esta enfermedad, el prevenir su formación pudiera ser de utilidad en su tratamiento. Por consiguiente, en el presente artículo se revisa la formación y composición de la ascitis en cáncer de ovario, así como su importancia en nuevas estrategias para el desarrollo de tratamientos novedosos para el cáncer de ovario.

## ABSTRACT

Ascites in ovarian cancer is the accumulation of fluid in the abdominal or peritoneal cavity due to an alteration in the capillaries' hemodynamics. Ascites formation is determined by Starling's law, which establishes that the exchange of fluids between the plasma and the interstitial space depends on the hydrostatic and oncotic pressure established in the capillary wall. Also, proteins and other factors in the ascites fluid contribute to its formation by altering capillaries' permeability, filtration surface area, hydrostatic and oncotic pressure difference. Ascites fluid promotes tumor dissemination since advanced stages of ovarian carcinoma (III and IV) are associated with large volumes of malignant ascites and peritoneal cancerous implants. Primary surgery and chemotherapy are the major options for ovarian cancer treatment; however, paracentesis (drainage of ascites fluid) is necessary for some patients. Nowadays, new alternatives for ovarian cancer treatment are being pursued, and given the characteristics of ascites in this disease, preventing its formation could be beneficial for the patients. Therefore, this article reviews the formation and composition of ascites in ovarian cancer and its importance in new strategies for developing novel treatments for this disease.

## PALABRAS CLAVE:

Ascitis maligna,  
ley de Starling,  
cáncer de  
ovario.

## KEY WORDS:

Malignant  
Ascites,  
Starling's law  
of capillaries,  
ovarian cancer.

## Introducción

El cáncer de ovario ocupa el octavo lugar tanto en incidencia como en mortalidad de todas las neoplasias en la mujer, y es la segunda causa de muerte por cánceres ginecológicos. En el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 313,959 casos y cerca de 207,252 mujeres perdieron la vida por esta causa en todo el mundo (1). La sobrevida de las pacientes con cáncer de ovario depende del grado de avance de la enfermedad al momento del diagnóstico y del tipo histológico del carcinoma que presenten, los cuales se dividen en cinco grupos mayores como son: seroso de alto grado (70%), endometrioide (10%), de células claras (10%), mucinoso (3%) y seroso de bajo grado (<5%) (2). En general la tasa de sobrevida relativa a cinco años varía de acuerdo con el tipo histológico y se encuentra entre 43% para el carcinoma seroso de alto grado, 66% para el de células claras, 71% para el mucinoso y 82% para el endometrioide. La alta mortalidad en este tipo de cáncer está asociada al diagnóstico tardío debido a la falta de biomarcadores específicos y a la sintomatología inespecífica que presentan las pacientes (3).

Los estadios avanzados de cáncer de ovario III y IV que de acuerdo con la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) se caracterizan por un patrón de propagación en el cual las células neoplásicas se difunden a través de la cavidad abdominal y se implantan en múltiples sitios sobre la superficie peritoneal (4) dando como resultado una gran expansión del cáncer; por lo tanto, los estadios avanzados de los carcinomas ováricos se asocian a la presencia de los implantes cancerígenos peritoneales y a grandes cantidades de ascitis maligna (5, 6).

## Presencia de Ascitis en Cáncer de Ovario

Se entiende por ascitis a la acumulación de líquido en la cavidad abdominal o peritoneal, la cual puede ser clasificada como benigna o maligna, definiéndose como maligna aquella producida por un cáncer, principalmente de colon, útero, páncreas, hígado y ovario. La ascitis maligna es un fluido constituido por células neoplásicas y no neoplásicas tales como células mesoteliales, fibroblastos, macrófagos, leucocitos y detritus celulares, además de unas pequeñas vesículas unidas a la membrana de las células conocidas como exosomas o micropartículas. La ascitis también contiene altas concentraciones de lactato deshidrogenasa y albúmina, así como otras proteínas que se describen más adelante (6-8).

En cáncer de ovario, la ascitis maligna afecta aproximadamente al 10% de las pacientes que presentan una recurrencia y está asociada a síntomas tales como distensión y presión abdominal, disnea, náusea, anorexia, saciedad temprana, edema, dolor pélvico, disfunción intestinal y de vejiga. Asimismo, puede haber un incremento del perímetro abdominal y aumento de peso cuando existen grandes cantidades de líquido. Si la cantidad de líquido en la cavidad abdominal es pequeña en general no se presenta ninguno de estos síntomas (6, 8).

En el carcinoma ovárico, la presencia y la cantidad de fluido peritoneal tiene importancia para establecer el estadio de la enfermedad y el pronóstico, ya que grandes cantidades de este son signos de una carcinomatosis que pudiera reflejar el estadio final de la enfermedad, lo cual permite solo opciones terapéuticas paliativas. Sin embargo, actualmente se investigan las proteínas y factores presentes en el líquido de ascitis para identificar blancos terapéuticos potenciales para diseñar terapias curativas encaminadas a disminuir la ascitis, así como obtener la regresión del tumor y la prolongación de la sobrevida de las pacientes (6, 9).

## Fisiopatología de la Ascitis (Ley de Starling)

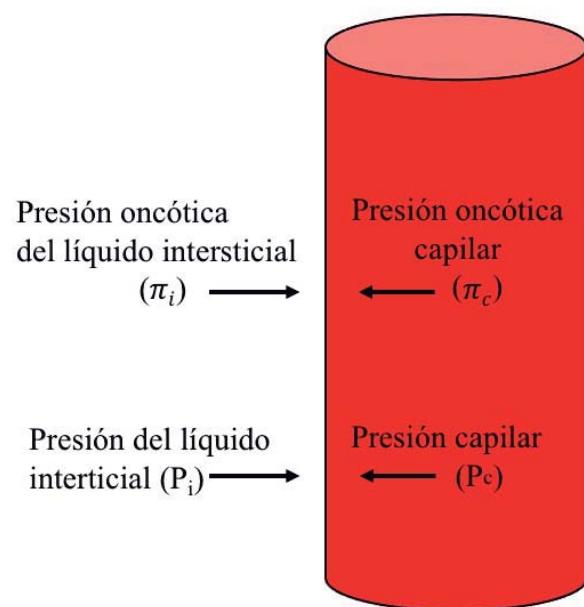
En condiciones fisiológicas, el intercambio de líquido entre el espacio intravascular e intersticial se encuentra en equilibrio, lo que mantiene los volúmenes distribuidos correctamente en ambos compartimientos. Este equilibrio se explica por al menos dos gradientes contrarios, la presión coloidosmótica u oncótica y la presión hidrostática, las cuales dependen de la impermeabilidad de la membrana capilar a las proteínas y la relativa facilidad con la que los fluidos y solutos de bajo peso molecular pueden filtrarse a través de la membrana capilar. Como consecuencia de esto, existe una diferencia en la concentración de proteínas a través de la membrana de los capilares, encontrándose una mayor cantidad de proteínas dentro del capilar en comparación con el líquido intersticial, creando así una diferencia en la presión oncótica. Asimismo, esta diferencia en las concentraciones limita la filtración de líquido al espacio intersticial, evitando la formación de edema. Este fenómeno fisiológico se explica mediante el equilibrio o Ley de Starling (Fig. 1) (10-14).

Para mantener la homeostasis en la cavidad peritoneal, el endotelio y la membrana basal de los capilares son muy importantes, sin embargo, también participan otras tres barreras que previe-

## Ley de Starling

$$F = K_f (P_c - P_i) - R (\pi_c - \pi_i)$$

| Símbolo | Nombre                                    |
|---------|---|
| F       | Filtración de solvente transendotelial    |
| $K_f$   | Coeficiente de filtración                 |
| $P_c$   | Presión hidrostática capilar              |
| $P_i$   | Presión hidrostática intersticial         |
| R       | Coeficiente de permeabilidad proteica     |
| $\pi_c$ | Presión oncótica capilar                  |
| $\pi_i$ | Presión oncótica del líquido intersticial |



**Figura 1.** La Ley de Starling establece que son cuatro los factores básicos que constituyen el movimiento del líquido a través de la membrana capilar. 1) La presión hidrostática capilar ( $P_c$ ), 2) la presión hidrostática del líquido intersticial ( $P_i$ ), 3) la presión coloidosmótica plasmática ( $\pi_c$ ) y la presión coloidosmótica del líquido intersticial ( $\pi_i$ ). Cualquier alteración de alguno de estos 4 factores puede alterar la homeostasis o la capacidad de un sistema para conservar su medio interno en equilibrio.

nen la pérdida de proteínas como son: el estroma intersticial, la membrana basal mesotelial y las células mesoteliales que recubren el peritoneo. Al mismo tiempo, las uniones estrechas y adherentes entre las células endoteliales en los capilares peritoneales, así como, la presencia de macromoléculas cargadas negativamente en varios sitios extracelulares, producen una barrera efectiva contra la pérdida de moléculas desde el plasma a la cavidad peritoneal y sobre todo de moléculas cargadas negativamente como la albúmina. El sistema linfático peritoneal, también participa en la homeostasia de la cavidad abdominal, siendo su función la de colectar líquido, proteínas, macromoléculas y células para retornarlos a la circulación sistémica. Es así, como en conjunto, todas estas estructuras anatómicas previenen la filtración excesiva de fluidos desde los capilares a la cavidad peritoneal (Fig. 2). De esta forma, la obstrucción del drenaje linfático por células tumorales puede provocar de manera mecánica una disminución de la evacuación del fluido desde la cavidad peritoneal con la consecuente acumulación y formación de ascitis (Fig. 3) (10, 11, 15).

En resumen, en la hemodinámica de los capilares la ley de Starling establece que el intercambio de fluidos entre el plasma y el intersticio está de-

terminado por la presión hidrostática y oncótica en cada compartimiento (Fig. 1). Por lo tanto, un incremento de la filtración y acumulación de fluido ascítico es el resultado de a) un aumento en la permeabilidad capilar, b) un incremento en el área de superficie disponible para filtración, c) un aumento en la diferencia de presiones hidrostáticas y d) una disminución en la diferencia de las presiones oncóticas, o bien una combinación de estos factores (10, 11, 16).

## Líquido de Ascitis y Factores de Crecimiento

En la ascitis maligna se ha observado un incremento de la permeabilidad a las proteínas, así como la formación de nuevos capilares; por lo tanto, se ha considerado que factores de crecimiento u otras proteínas (Tabla 1), entre ellas las citocinas producidas por las células tumorales, pueden incrementar la permeabilidad vascular e inducir la angiogénesis (17) (Fig. 3). Una de las proteínas identificadas en la ascitis maligna es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que además de ser un potente factor angiogénico, induce la fosforilación de tirosinas en el complejo cadherina-catenina de la membrana endotelial, ocasionando la disminución de las uniones intercelulares, lo que facilita e

TABLA 1

Principales moléculas identificadas en el líquido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario y sus funciones principales a nivel celular.

| Molécula  | Función/Acción  |
|---|---|
| <b>Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Induce angiogénesis</li> <li>• Incrementa la permeabilidad por fosforilación de tirosinas en el complejo cadherina-catenina de la membrana endotelial y disminución de la expresión de Claudin 5</li> <li>• Aumenta la diseminación de las metástasis por activación de metaloproteasas</li> <li>• Marcador de un peor pronóstico de la enfermedad</li> </ul>  |
| <b>Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula la migración de las células malignas de cáncer de ovario</li> </ul>   |
| <b>Ácido lipofosfatídico (LPA)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incrementa la transcripción de VEGF, uPA, IL-6 e IL-8</li> <li>• Estimula la síntesis <i>de novo</i> de ácidos grasos</li> <li>• Incrementa la permeabilidad de la membrana</li> <li>• Aumenta la metástasis de células de cáncer de ovario por disminuir la integridad de las uniones adherentes</li> </ul>   |
| <b>Factor de crecimiento epidermal (EGF)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Promueve el crecimiento celular</li> <li>• Aumenta la invasión de las células tumorales</li> <li>• Induce angiogénesis</li> <li>• Disminuye la diferenciación celular</li> </ul>   |
| <b>Factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF)</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimula la proliferación celular</li> <li>• Induce angiogénesis</li> <li>• Disminuye la expresión de E-cadherina</li> </ul>   |
| <b>Factor de crecimiento transformante alfa y beta (TGF-<math>\alpha</math> y <math>\beta</math>)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducen la transformación epitelio-mesénquima mediante cambios en la metilación del ADN</li> <li>• Regulan la invasión de células de cáncer de ovario</li> <li>• Favorecen la migración celular</li> <li>• Inducen angiogénesis</li> <li>• Favorecen la adhesión de células de cáncer de ovario con células peritoneales y mesoteliales</li> <li>• Disminuyen la expresión de CD16 en células NK por lo tanto la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos</li> </ul>         |
| <b>Angiogenina</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Induce angiogénesis</li> <li>• Estimula la proliferación celular</li> </ul>  |
| <b>Angiopoyetina</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Promueve el crecimiento intraperitoneal del cáncer de ovario</li> <li>• Induce angiogénesis</li> <li>• Estimula la proliferación celular</li> <li>• Favorece la invasión celular</li> </ul>  |
| <b>Quimiocina GRO</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Induce angiogénesis</li> <li>• Favorece la transformación maligna del epitelio ovárico</li> <li>• Promueve la supervivencia celular</li> <li>• Se asocia a metástasis de células de cáncer de ovario</li> </ul>  |
| <b>Molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM1)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Favorece la adhesión de células tumorales al mesotelio incrementado con esto las metástasis peritoneales</li> <li>• Su expresión reduce el crecimiento celular</li> </ul>  |
| <b>IL-6</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Induce angiogénesis</li> <li>• Promueve la metástasis</li> <li>• Se asocia con una menor sobrevida libre de progresión</li> <li>• Induce resistencia en células de cáncer de ovario al tratamiento con cisplatino</li> <li>• Regula el crecimiento celular independiente de adhesión</li> <li>• Induce proliferación celular</li> <li>• Estimula la expresión del receptor 2 para TNF-<math>\alpha</math></li> <li>• Favorece la inmunosupresión de células T reguladoras</li> </ul> |

| Molécula  | Función/Acción   |
|---|--|
| <b>IL-8</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Promueve la proliferación celular</li> <li>Aumenta la adhesión celular</li> <li>Favorece la invasión celular</li> <li>Induce angiogénesis</li> <li>Incrementa la formación de ascitis</li> </ul>  |
| <b>IL-10</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se asocia con una menor sobrevida libre de progresión</li> <li>Confiere resistencia a apoptosis inducida por TRAIL</li> <li>Favorece la evasión inmunológica</li> </ul>   |
| <b>Leptina</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Estimula la migración e invasión celular</li> <li>Induce el crecimiento de células de cáncer de ovario</li> <li>Favorece la proliferación celular</li> <li>Inhibe la apoptosis</li> <li>Contribuye con la quimiorresistencia a paclitaxel</li> <li>Induce la expresión de metaloproteinasas</li> </ul>                                    |
| <b>Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1)</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Promueve la invasión celular</li> <li>Favorece la adhesión celular</li> <li>Estimula la metástasis peritoneal de células de cáncer de ovario</li> <li>Favorece la angiogénesis</li> </ul>   |
| <b>Factor inhibitorio de la migración de macrófagos (MIF)</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Induce angiogénesis</li> <li>Estimula el crecimiento tumoral</li> <li>Favorece la evasión inmunológica</li> </ul>   |
| <b>Proteína activadora de neutrófilos 2 (NAP-2)</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Induce angiogénesis</li> </ul>  |
| <b>Osteoprotegerina (OPG)</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Confiere resistencia a apoptosis inducida por TRAIL</li> <li>Favorece la quimiorresistencia</li> </ul>  |
| <b>Inhibidor tisular de metaloproteasas 2 (TIMP-2)</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Estimula la proliferación celular</li> <li>Induce la invasión celular</li> <li>Favorece la quimiorresistencia por activación de STAT3</li> </ul>  |
| <b>Receptor del activador de plasminógeno tipo urocinasa (uPAR)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Estimula la proliferación celular</li> <li>Favorece la migración e invasión de células de cáncer de ovario</li> <li>Se asocia con estadios avanzados de la enfermedad</li> <li>Altera la organización de la matriz extracelular</li> <li>Disminuye la adhesión celular con la matriz extracelular</li> <li>Induce angiogénesis</li> </ul> |

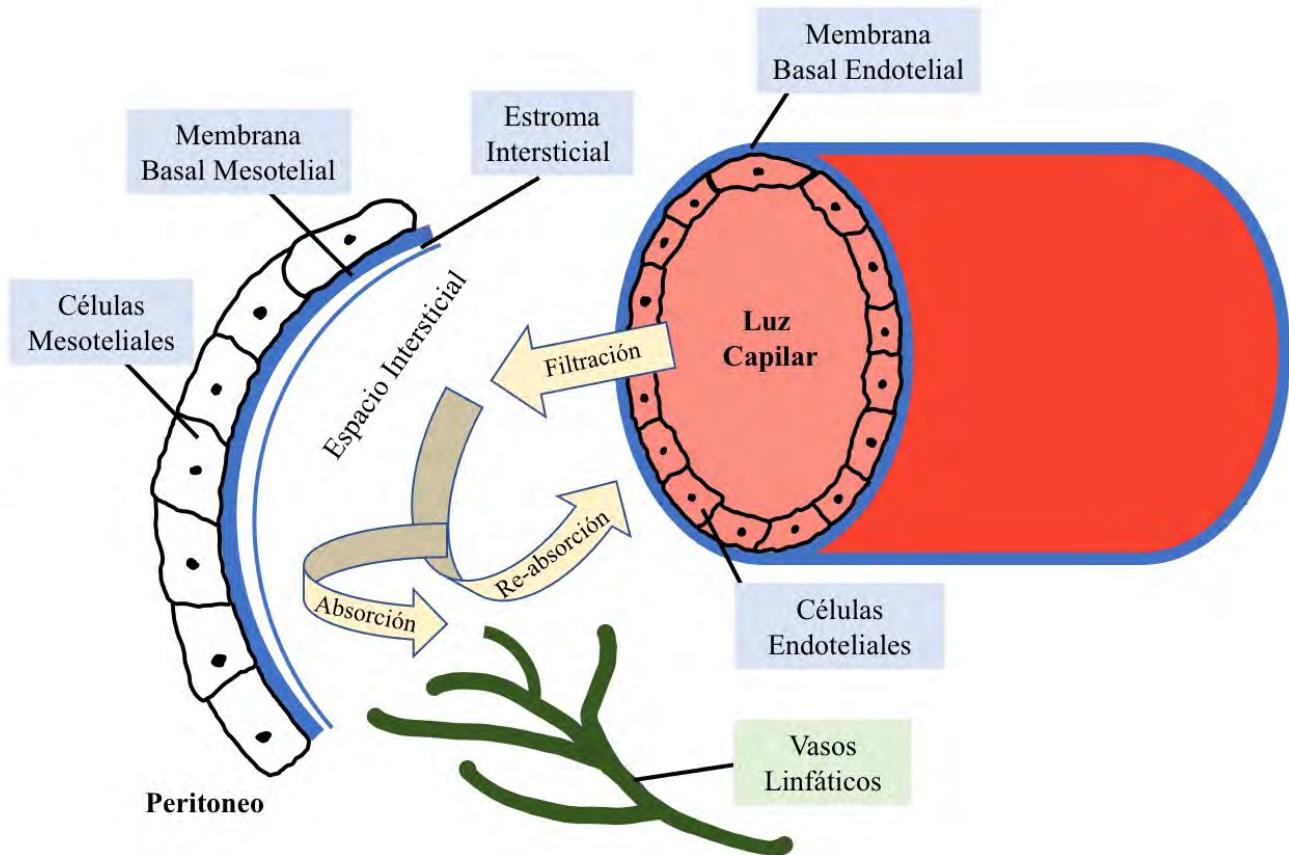
incrementa la permeabilidad (18, 19) (Fig. 3). Por otro lado, el aumento en la permeabilidad de la membrana peritoneal se debe al debilitamiento de las uniones celulares debido a una baja expresión de la proteína claudin-5 (20). El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) (21) y el ácido lipofosfatídico (LPA) (22) son otros factores presentes en el líquido de ascitis. Estas dos moléculas tienen funciones importantes sobre todo en migración celular y activación de señales de transducción, las cuales inducen la producción de VEGF, por lo tanto, el incremento de HGF y LPA en la ascitis maligna modula la permeabilidad de las membranas capilares y peritoneales de manera indirecta a través del aumento de VEGF. Finalmente, se ha observado en diferentes estudios que las concentraciones de VEGF se correlacionan con el aumento en la diseminación de las metástasis y un peor pronóstico de la enfermedad en pacientes con cáncer de ovario (19, 23, 24).

El factor de crecimiento epidermal (EGF) (25), el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF) (26) y el factor de crecimiento transformante alfa y beta (TGF- $\alpha$  y  $\beta$ ) (27, 28) son otros de los factores de crecimiento identificados en el líquido de ascitis. En general, todos ellos estimulan el crecimiento celular, aumentan la sobrevida de las células tumorales e inducen angiogénesis, comprometiendo de esta manera los efectos terapéuticos de la quimioterapia y asociándose con períodos cortos libres de enfermedad, es por esto que la recurrencia del cáncer de ovario es común (Fig. 3) (6, 29, 30).

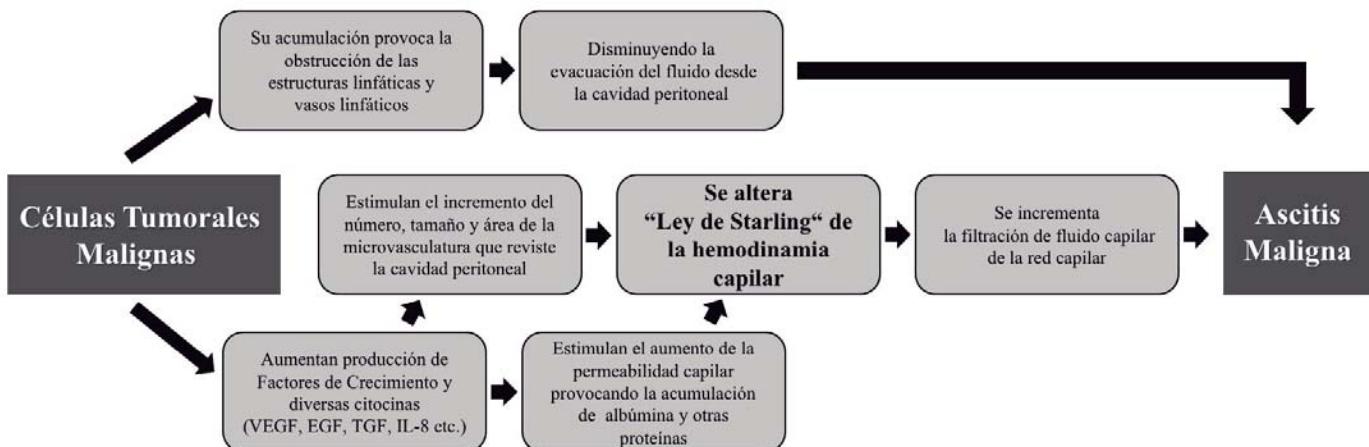
### Líquido de Ascitis, Citocinas y Otras Proteínas

La ascitis maligna constituye un reservorio dinámico de factores que estimulan la sobrevida de las células incluyendo citocinas, quimiocinas, fragmentos de matriz extracelular (ECM) y facto-

## Cavidad peritoneal



**Figura 2.** La homeostasis en la cavidad peritoneal o prevención de salida de líquido y solutos a la cavidad peritoneal está dada por distintas barreras anatómicamente como son el endotelio y la membrana basal endotelial, el estroma intersticial, la membrana basal mesotelial y las células mesoteliales. El sistema linfático peritoneal es otro sistema que participa en la homeostasis de la cavidad abdominal y su función es la de colectar líquido, proteínas, macromoléculas y células para retornarlos a la circulación sistémica.



**Figura 3.** Diagrama de la fisiopatología de la ascitis maligna, en donde los factores de crecimiento y las citocinas producidas por las células tumorales malignas participan alterando la ley de Starling de la hemodinamia capilar y produciendo de esta manera la ascitis. Las mismas células tumorales de manera mecánica por su depósito en los vasos linfáticos provocan una obstrucción con lo cual disminuye la evacuación del fluido desde la cavidad peritoneal provocando la acumulación del líquido en esta cavidad (10, 11, 16).

res de crecimiento (Tabla 1), los cuales en forma individual o combinada afectan el crecimiento del tumor y la progresión de la enfermedad a través de diferentes mecanismos celulares (29, 31). Un estudio realizado para determinar el perfil de expresión de citocinas y otras proteínas presentes en el líquido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario, demostró un aumento en la expresión de angiogenina, angiopoyetina, quimiocina GRO, moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), interleucina (IL)-6, IL-8, IL-10, leptina, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), factor inhibitorio de la migración de macrófagos (MIF), proteína activadora de neutrófilos 2 (NAP-2), osteoprotegerina (OPG), inhibidor tisular de metaloproteasas 2 (TIMP-2) y el receptor del activador de plasminógeno tipo urocinasa (uPAR) (32). De estas, resalta de manera importante la alta expresión de OPG, IL-10 y leptina en líquido de ascitis ya que han sido asociadas a una pobre sobrevida. La IL-10, la cual es una citocina anti-inflamatoria potente, actúa a través de al menos dos mecanismos propuestos, el primero consiste en suprimir la respuesta immune adaptativa mediante la diferenciación de células CD4<sup>+</sup> naïve a células Th2, mientras que el segundo consiste en incrementar la motilidad de las células tumorales promoviendo la pérdida de E-cadherina e incrementando la expresión de N-cadherina durante la transición epitelial-mesenquimal (EMT) (33).

En contraste, las citocinas pro-inflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, las cuales se encuentran elevadas significativamente en el líquido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario en comparación con sus concentraciones en suero, se han correlacionado con un pobre pronóstico y una pobre respuesta al tratamiento (30, 34). Los mecanismos que imperan son diversos, por ejemplo, se ha observado que la IL-8 en modelos animales ha sido asociada a una mayor tumorigenidad y a la formación de ascitis (35), mientras que la IL-6, además de promover el crecimiento del tumor, la migración e invasión celular, promueve la angiogénesis y la quimiorresistencia (36), ya que se ha observado que las concentraciones de IL-6 en el líquido de ascitis disminuyen después de que una paciente responde a la quimioterapia. Es por esto, que se ha sugerido que las concentraciones de IL-6 en ascitis de pacientes con cáncer de ovario pudiera ser un marcador predictivo de la respuesta al tratamiento (37).

Otra citocina de importancia es el Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), ya que se ha observado un incremento de su concentración en el líquido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario. Este factor juega un papel importante en la modulación

de otras citocinas pro-inflamatorias, como son la IL-6, IL-8 y CXCL1, las cuales promueven la tumorigénesis ovárica (38-40).

Cabe mencionar que muchas otras citocinas están presentes en el líquido de ascitis, sin embargo, estas ya han sido descritas en revisiones previas (41, 42).

### **Tratamiento de la Ascitis en cáncer de ovario**

El líquido de ascitis es considerado un promotor de la diseminación del cáncer de ovario y, por lo tanto, prevenir su formación pudiera ser de utilidad en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, la ascitis maligna es un evento terminal y como consecuencia la expectativa de vida en la mayoría de las pacientes con esta condición es corta; por lo que, en este tipo de pacientes el tratamiento radical es lo indicado (9, 15, 43).

En la actualidad los tratamientos para pacientes con cáncer de ovario incluyen la cirugía para reducir del tumor, quimioterapia, inhibidores de angiogénesis, inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) e inmunoterapia. La aplicación de cada uno de estos tratamientos depende del tipo histológico del tumor y del estadio en que se encuentra la enfermedad; sin embargo, en la mayoría de las pacientes los tratamientos no son efectivo (44).

En los estadios avanzados del cáncer de ovario existe la tendencia a diferir la cirugía hasta que se hayan administrado tres ciclos de quimioterapia a la paciente con el objetivo de reducir los problemas asociados con la cirugía como una resección de intestino (8).

En pacientes con ascitis, la paracentesis (drenaje del líquido de ascitis) es la terapia temporal más común y efectiva empleada para la paliación de los síntomas condicionados por grandes cantidades de líquido peritoneal. Esta puede ser de 0.5 a 1 L sin problema para la paciente, sin embargo, si la extracción es de hasta 5 L por sesión, la paciente puede presentar efectos secundarios como hipovolemia e hiponatremia (45).

Actualmente, se siguen buscando blancos terapéuticos tanto en el tumor sólido como en el líquido de ascitis con la finalidad de disminuir la carcinogénesis, incrementar el periodo libre de enfermedad y finalmente aumentar la sobrevida de las pacientes (46). El VEGF ha sido considerado un buen blanco de tratamiento y su inhibición ha sido ampliamente estudiada. Su importancia radica en su capacidad angiogénica, que promueve o aumenta la permeabilidad vascular, así como otras funciones en los capilares y que además está presente tanto en el tumor sólido como en

el líquido de ascitis (47). La neutralización de la actividad biológica de VEGF por medio de un anticuerpo monoclonal (bevacizumab) ha sido evaluado en diversos estudios clínicos entre ellos el OCEANS y el AURELIA. En el primer estudio, se valoró la eficacia y seguridad del uso de bevacizumab combinado con gemcitabina + carboplatino en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible a platino. Desafortunadamente, la sobrevida global al final del estudio no mostró diferencia significativa entre el grupo que recibió bevacizumab comparado con el placebo (48). En contraste, el segundo estudio evaluó la eficacia y seguridad del bevacizumab en combinación con diferentes quimioterápicos como doxorrubicina liposomal pegilada, paclitaxel semanal o topotecan en pacientes con cáncer de ovario resistentes a platino. Los resultados de este estudio fueron alentadores debido a que se encontró una diferencia significativa en la tasa de respuesta objetiva y sobrevida libre de la enfermedad entre el grupo con el anticuerpo comparado con el grupo que recibió el placebo. Sin embargo, no se demostró significancia en la sobrevida global (49). Estudios previos con este anticuerpo anti-VEGF habían demostrado resultados similares con respecto a la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global (50, 51). Recientemente, se publicaron los resultados de un estudio multicéntrico donde se evaluó la eficacia y seguridad del bevacizumab combinado con carboplatino o paclitaxel en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de ovario. En este grupo de pacientes no se observó diferencia significativa en la sobrevida global al final del estudio (52). En conjunto, estos estudios demuestran que la eficacia de bevacizumab combinado con quimioterápicos depende del tipo de cáncer de ovario que se esté tratando. Ahora bien, en todos estos estudios no se analizó el tratamiento en pacientes con ascitis maligna, por lo que se requieren protocolos específicos que valoren su eficacia en estas condiciones.

Actualmente se estudian otros blancos terapéuticos en el líquido de ascitis utilizando modelos murinos o con xenotransplantes *in vivo*. Resalta de manera interesante el estudio con la proteína transductora y activadora de la transcripción 3 (STAT3), donde se demostró que su inhibición en células obtenidas de líquido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario reduce el crecimiento tumoral, la angiogénesis y las metástasis (53). Por otro lado, se ha demostrado que la presencia de leptina en líquido de ascitis incrementa migración, invasión, y proliferación, y es capaz de inducir la EMT de células obtenidas de epitelio ovárico normal. Por lo que los autores proponen la neutralización de la leptina por medio de un anticuerpo como una estrategia terapéutica para inhibir su acción biológica en el líquido de ascitis (54).

Debido a que existen una gran cantidad de proteínas o moléculas presentes en el líquido de ascitis, es necesario continuar con su estudio, ya que el identificar nuevos blancos de tratamiento sería de gran beneficio para las pacientes con cáncer de ovario.

## Conclusiones

La ascitis maligna promueve la diseminación del cáncer de ovario a través de sus componentes celulares y no celulares que contribuyen a la proliferación del tumor, invasión y metástasis. Además, su presencia interfiere con la efectividad de las terapias convencionales. El prevenir su formación pudiera ser de utilidad en el tratamiento de esta enfermedad. El análisis o estudio retrospectivo de líquidos de ascitis provenientes de pacientes en diversos estadios de la enfermedad se considera una estrategia esencial ya que pudiera dar información adicional a la ya conocida, la cual pudiera servir en el desarrollo de nuevos tratamientos que ayuden a desafiar los retos clínicos asociados con la ascitis maligna presente en pacientes con cáncer de ovario.



## REFERENCIAS

1. Sung H. Ferlay J. Siegel RL. Laversanne M. Soerjomataram I. Jemal A. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71:209-249.
2. Prat J. D'Angelo E. Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol.* 2018; 80:11-27.
3. Torre LA. Trabert B. DeSantis CE. Miller KD. Samimi G. Runowicz CD. et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:284-296.
4. Kehoe S. FIGO staging in ovarian carcinoma and histological subtypes. *J Gynecol Oncol.* 2020; 31:e70.
5. Adam RA. Adam YG. Malignant ascites: past, present, and future. *J Am Coll Surg.* 2004; 198:999-1011.
6. Rickard BP. Conrad C. Sorrin AJ. Ruhi MK. Reader JC. Huang SA. et al. Malignant Ascites in Ovarian Cancer: Cellular, Acellular, and Biophysical Determinants of Molecular Characteristics and Therapy Response. *Cancers (Basel).* 2021; 13:4318.
7. Press JZ. Reyes M. Pitteri SJ. Pennil C. Garcia R. Goff BA. et al. Microparticles from ovarian carcinomas are shed into ascites and promote cell migration. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22:546-552.
8. Woopen H. Sehouli J. Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2009; 29:3353-3359.
9. Ahmed N. Stenvers KL. Getting to Know Ovarian Cancer Ascites: Opportunities for Targeted Therapy-Based Translational Research. *Front Oncol.* 2013; 3:256.
10. Renkin EM. Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. *Am J Physiol.* 1986; 250:H706-10.
11. Tamsma JT. Keizer HJ. Meinders AE. Pathogenesis of malignant ascites: Starling's law of capillary hemodynamics revisited. *Ann Oncol.* 2001; 12:1353-1357.
12. Braunwald E. Loscalzo J. Edema. En: Jameson J. Fauci A. Kasper D. Hauser S. Longo D. Loscalzo J, editors. *Harrison. Principios de Medicina Interna.* 20a ed. CDMX: McGraw Hill; 2018.
13. Mount D. Trastornos hidroelectrolíticos. En: Jameson J. Fauci A. Kasper D. Hauser S. Longo D. Loscalzo J, editors. *Harrison. Principios de Medicina Interna.* 20a ed. CDMX: McGraw Hill; 2018.
14. Corey K. Friedman L. Distensión abdominal y ascitis. En: Jameson J. Fauci A. Kasper D. Hauser S. Longo D. Loscalzo J, editors. *Harrison. Principios de Medicina Interna.* 20a ed. CDMX: McGraw Hill; 2018.
15. Kipps E. Tan DS. Kaye SB. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13:273-282.
16. Nagy JA. Herzberg KT. Dvorak JM. Dvorak HF. Pathogenesis of malignant ascites formation: initiating events that lead to fluid accumulation. *Cancer Res.* 1993; 53:2631-2643.
17. Senger DR. Galli SJ. Dvorak AM. Perruzzi CA. Harvey VS. Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983; 219:983-985.
18. Esser S. Lampugnani MG. Corada M. Dejana E. Risau W. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. *J Cell Sci.* 1998; 111:1853-1865.
19. Zebrowski BK. Liu W. Ramirez K. Akagi Y. Mills GB. Ellis LM. Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6:373-378.
20. Herr D. Sallmann A. Bekes I. Konrad R. Holzheu I. Kreienberg R. et al. VEGF induces ascites in ovarian cancer patients via increasing peritoneal permeability by downregulation of Claudin 5. *Gynecol Oncol.* 2012; 127:210-216.
21. Sowter HM. Corps AN. Smith SK. Hepatocyte growth factor (HGF) in ovarian epithelial tumour fluids stimulates the migration of ovarian carcinoma cells. *Int J Cancer.* 1999; 83:476-480.
22. Pua TL. Wang FQ. Fishman DA. Roles of LPA in ovarian cancer development and progression. *Future Oncol.* 2009; 5:1659-1673.
23. Hu YL. Tee MK. Goetzl EJ. Auersperg N. Mills GB. Ferrara N. et al. Lysophosphatidic acid induction of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian cancer cells. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:762-768.

24. Santin AD. Hermonat PL. Ravaggi A. Cannon MJ. Pecorelli S. Parham GP. Secretion of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999; 20:177-181.
25. Hikita S. Yotsumoto F. Fukami T. Fumaki T. Horiuchi S. Sanui A. et al. Assessment of HB-EGF levels in peritoneal fluid and serum of ovarian cancer patients using ELISA. *Anticancer Res.* 2011; 31:2553-2559.
26. Sadlecki P. Walentowicz-Sadlecka M. Szymański W. Grabiec M. [Comparison of VEGF, IL-8 and beta-FGF concentrations in the serum and ascites of patients with ovarian cancer]. *Ginekol Pol.* 2011; 82:498-502.
27. Saltzman AK. Hartenbach EM. Carter JR. Contreras DN. Twiggs LB. Carson LF. et al. Transforming growth factor-alpha levels in the serum and ascites of patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 1999; 47:200-204.
28. Santin AD. Bellone S. Ravaggi A. Roman J. Smith CV. Pecorelli S. et al. Increased levels of interleukin-10 and transforming growth factor-beta in the plasma and ascitic fluid of patients with advanced ovarian cancer. *BJOG.* 2001; 108:804-808.
29. Mills GB. May C. McGill M. Roifman CM. Mellors A. A putative new growth factor in ascitic fluid from ovarian cancer patients: identification, characterization, and mechanism of action. *Cancer Res.* 1988; 48:1066-1071.
30. Penson RT. Kronish K. Duan Z. Feller AJ. Stark P. Cook SE. et al. Cytokines IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, MCP-1, GM-CSF and TNFalpha in patients with epithelial ovarian cancer and their relationship to treatment with paclitaxel. *Int J Gynecol Cancer.* 2000; 10:33-41.
31. Mills GB. May C. Hill M. Campbell S. Shaw P. Marks A. Ascitic fluid from human ovarian cancer patients contains growth factors necessary for intraperitoneal growth of human ovarian adenocarcinoma cells. *J Clin Invest.* 1990; 86:851-855.
32. Matte I. Lane D. Laplante C. Rancourt C. Piche A. Profiling of cytokines in human epithelial ovarian cancer ascites. *Am J Cancer Res.* 2012; 2:566-580.
33. Batchu RB. Gruzdyn OV. Kolli BK. Dachepalli R. Umar PS. Rai SK. et al. IL-10 Signaling in the Tumor Microenvironment of Ovarian Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1290:51-65.
34. Kryczek I. Grybos M. Karabon L. Klimczak A. Lange A. IL-6 production in ovarian carcinoma is associated with histotype and biological characteristics of the tumour and influences local immunity. *Br J Cancer.* 2000; 82:621-628.
35. Huang S. Robinson JB. Deguzman A. Bucana CD. Fidler IJ. Blockade of nuclear factor-kappaB signaling inhibits angiogenesis and tumorigenicity of human ovarian cancer cells by suppressing expression of vascular endothelial growth factor and interleukin 8. *Cancer Res.* 2000; 60:5334-5339.
36. Lane D. Matte I. Rancourt C. Piche A. Prognostic significance of IL-6 and IL-8 ascites levels in ovarian cancer patients. *BMC Cancer.* 2011; 11:210.
37. Plante M. Rubin SC. Wong GY. Federici MG. Finstad CL. Gastl GA. Interleukin-6 level in serum and ascites as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 1994; 73:1882-1888.
38. Moradi MM. Carson LF. Weinberg B. Haney AF. Twiggs LB. Ramakrishnan S. Serum and ascitic fluid levels of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in patients with ovarian epithelial cancer. *Cancer.* 1993; 72:2433-2440.
39. Kolomeyevskaya N. Eng KH. Khan AN. Grzankowski KS. Singel KL. Moysich K. et al. Cytokine profiling of ascites at primary surgery identifies an interaction of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in predicting reduced progression-free survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015; 138:352-357.
40. Wang W. Wu J. Mukherjee A. He T. Wang XY. Ma Y. et al. Lysophosphatidic acid induces tumor necrosis factor-alpha to regulate a pro-inflammatory cytokine network in ovarian cancer. *FASEB J.* 2020; 34:13935-13948.
41. Monavarian M. Elshaw AT. Tang PW. Javed Z. Shonibare Z. Scalise CB. et al. Emerging perspectives on growth factor metabolic relationships in the ovarian cancer ascites environment. *Semin Cancer Biol.* 2022; S1044-579X(22)00060.
42. Thibault B. Castells M. Delord JP. Couderc B. Ovarian cancer microenvironment: implications for cancer dissemination and chemoresistance acquisition. *Cancer Metastasis Rev.* 2014; 33:17-39.
43. Szender JB. Emmons T. Belliotti S. Dickson D. Khan A. Morrell K. et al. Impact of ascites volume on clinical outcomes in ovarian cancer: A cohort study. *Gynecol Oncol.* 2017; 146:491-497.
44. Ford CE. Werner B. Hacker NF. Warton K. The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment. *Br J Cancer.* 2020; 123:9-16.

45. Rosenberg SM. Palliation of malignant ascites. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006; 35:189-99, xi.
46. Smolle E. Taucher V. Haybaeck J. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics. *Anticancer Res.* 2014; 34:1553-1561.
47. Monk BJ. Pujade-Lauraine E. Burger RA. Integrating bevacizumab into the management of epithelial ovarian cancer: the controversy of front-line versus recurrent disease. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 10:x53-x58.
48. Aghajanian C. Goff B. Nycum LR. Wang YV. Husain A. Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015; 139:10-16.
49. Pujade-Lauraine E. Hilpert F. Weber B. Reuss A. Poveda A. Kristensen G. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32:1302-1308.
50. Burger RA. Brady MF. Bookman MA. Fleming GF. Monk BJ. Huang H. et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365:2473-2483.
51. Perren TJ. Swart AM. Pfisterer J. Ledermann JA. Pujade-Lauraine E. Kristensen G. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365:2484-2496.
52. Tewari KS. Burger RA. Enserro D. Norquist BM. Swisher EM. Brady MF. et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37:2317-2328.
53. Saini U. Naidu S. ElNaggar AC. Bid HK. Wallbillich JJ. Bixel K. et al. Elevated STAT3 expression in ovarian cancer ascites promotes invasion and metastasis: a potential therapeutic target. *Oncogene.* 2017; 36:168-181.
54. Wei X. Liu Y. Gong C. Ji T. Zhou X. Zhang T. et al. Targeting Leptin as a Therapeutic Strategy against Ovarian Cancer Peritoneal Metastasis. *Anticancer Agents Med Chem.* 2017; 17:1093-1101.