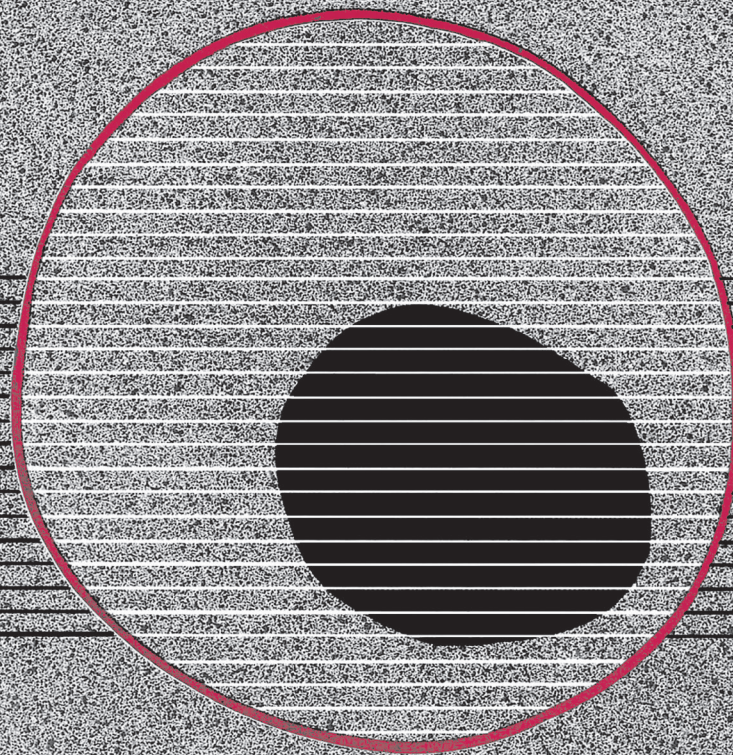


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE OVARIO (I)

VOL. 30, NÚM. 5, 2016



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 30

NÚM. 5

Epidemiología e historia natural del cáncer de ovario A. Gallego, A. Redondo	217
Consejo genético en cáncer de ovario N. Vidal Cassinello, P. Pérez Segura	223
Anatomía patológica de los tumores ováricos del epitelio de superficie-estroma A. Pelayo Alarcón, A. Pascual Martín	232
CA125 en la evolución del cáncer de ovario L. Fariñas-Madrid, V. Rodríguez-Freixinos, A. Oaknin	248
Diagnóstico por imagen del cáncer epitelial de ovario M. M. Jiménez de la Peña, E. Álvarez Moreno, A. Maldonado Suárez, S. Fuentes Cabero, V. Martínez de la Vega	256

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 30

No. 5

Epidemiology and natural history of ovarian cancer A. Gallego, A. Redondo	217
Genetic counselling in hereditary ovarian cancer N. Vidal Cassinello, P. Pérez Segura	223
Surgical pathology of epithelial tumours of the ovary A. Pelayo Alarcón, A. Pascual Martín	232
CA125 on development of ovarian cancer L. Fariñas-Madrid, V. Rodríguez-Freixinos, A. Oaknin	248
Imaging evaluation of epithelial ovarian carcinoma M. M. Jiménez de la Peña, E. Álvarez Moreno, A. Maldonado Suárez, S. Fuentes Cabero, V. Martínez de la Vega	256

Epidemiología e historia natural del cáncer de ovario

A. GALLEGO, A. REDONDO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

El cáncer de ovario es la primera causa de muerte vinculada con el cáncer ginecológico en los países desarrollados. A día de hoy sabemos que no se trata de una enfermedad única, sino de diferentes entidades, clasificadas desde el punto de vista histopatológico en tres grandes subtipos: carcinomas epiteliales, tumores del estroma gonadal y tumores germinales. El cáncer epitelial representa el 90% del total, se presenta habitualmente en mujeres posmenopáusicas y, en muchos de los casos, se diagnostica en fases avanzadas. Esta circunstancia motiva que la mortalidad continúe siendo muy elevada, de manera que más de la mitad de las pacientes fallecerá a consecuencia de la enfermedad. No obstante, aunque la supervivencia global ha permanecido prácticamente sin cambios en las últimas décadas, los avances terapéuticos actuales podrían suponer una mejora significativa en el pronóstico de estas pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario. Incidencia. Supervivencia. Factores de riesgo. Diseminación.

ABSTRACT

Ovarian cancer is the most common cause of gynecologic cancer death in developed countries. According to the histopathological classification ovarian cancer can no longer be considered a single disease, nowadays is well differentiated into three groups: epithelial carcinomas, germ cell tumors and sex cord-stromal tumors. Epithelial ovarian cancer comprises 90% of malignant ovarian tumors, is usually diagnosed in postmenopausal women, and the majority of them appear at an advanced stage. For this reason mortality rates remain high and more than half of the patients will die of ovarian cancer. In the past few decades, survival rates have been the same, however latest therapeutics developments could improve the prognosis of patients.

KEY WORDS: Ovarian cancer. Incidence. Survival. Risk factors. Spread.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE OVARIO

El cáncer ovario es el segundo tumor ginecológico más frecuente en las mujeres de los países occidentales, en los que la incidencia es claramente superior a la de países en vías de desarrollo (Fig. 1) (1). Esto puede deberse, entre otras causas, al aumento de la edad media de la población y a la modificación de los hábitos reproductivos en las últimas décadas. En concreto, en España es el quinto tumor más frecuente en mujeres, por detrás del cáncer de mama, colorrectal, pulmón y endometrio, habiendo superado, en los últimos años, en número de casos al cáncer de cuello uterino (2). Aun así, su frecuencia es inferior a la tasa promedio de Europa,

correspondiendo las cuotas más altas a Letonia, Polonia y Bulgaria (3). La incidencia es mayor en la raza caucásica que en la raza negra, aunque en este último caso su pronóstico es más desfavorable (4,5).

La mayoría de las neoplasias de ovario se diagnostican en mujeres posmenopáusicas, con una media de edad en torno a los 65 años. En el año 2012 el número de nuevos casos registrados en España fue de 3.236, cantidad que representa el 3,7% del total de los tumores diagnosticados; y el número de defunciones fue de 1876, el 4,8% de los fallecimientos por cáncer (6). Esto supone unas cifras muy similares a las de Estados Unidos, donde la mortalidad prevista para este año es de aproximadamente un 5% (3). A nivel nacional las

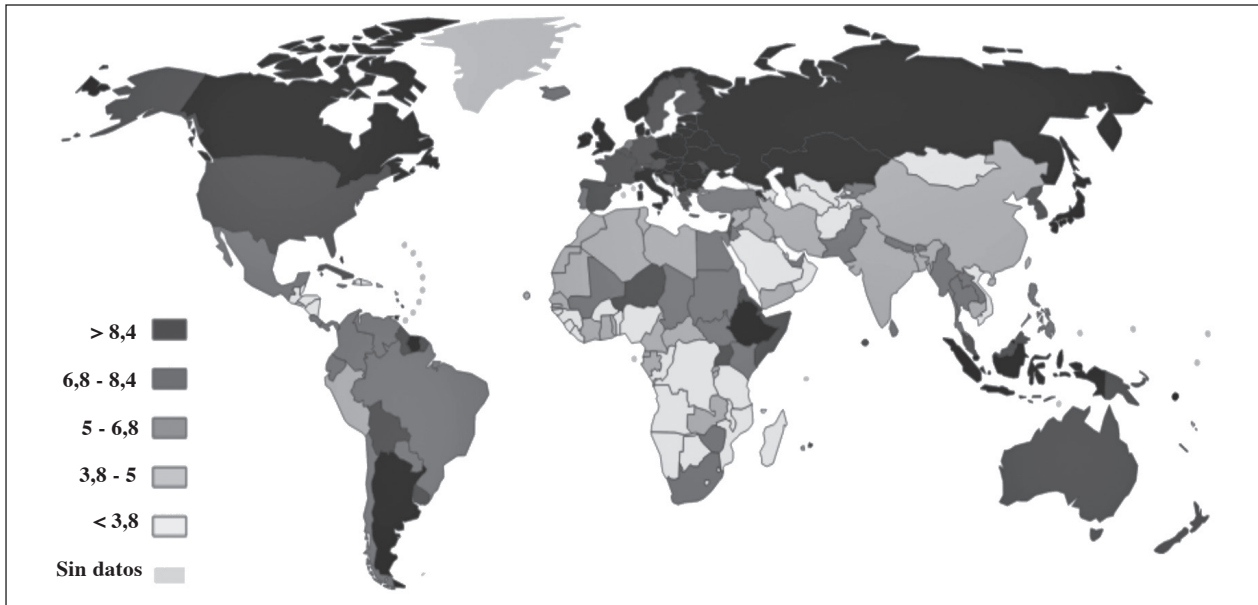


Fig. 1. Incidencia del cáncer de ovario, normalizada por edad, cada 100.000 habitantes en el mundo (1).

tasas de mortalidad por cáncer de ovario más elevadas se sitúan en Zamora y en Palencia (Fig. 2) (7).

En España la incidencia del cáncer de ovario ha disminuido progresivamente en los últimos años, aunque la supervivencia global ha permanecido prácticamente sin cambios. De este modo la supervivencia a los 5 años, estandarizada por edad, en las pacientes diagnosticadas durante el periodo 2000-2007 fue del 36,8%, que se iguala con el 36,9% entre los años 1995-1999 (8,9). Sin embargo, en Estados Unidos, en un análisis de supervivencia más reciente, entre

los años 2005 y 2011, la supervivencia relativa ya se estimaba en el 46% de los casos (3). Uno de los factores esenciales que justifica la elevada mortalidad, en comparación con otros tumores ginecológicos como el cáncer de cuello uterino o el cáncer de endometrio, es que únicamente el 15% de las pacientes se diagnostican en fases iniciales de la enfermedad (3). Igualmente, la carencia de métodos de cribado eficientes y la imposibilidad de realizar de una profilaxis primaria sobre los principales factores de riesgo contribuyen al mal pronóstico.

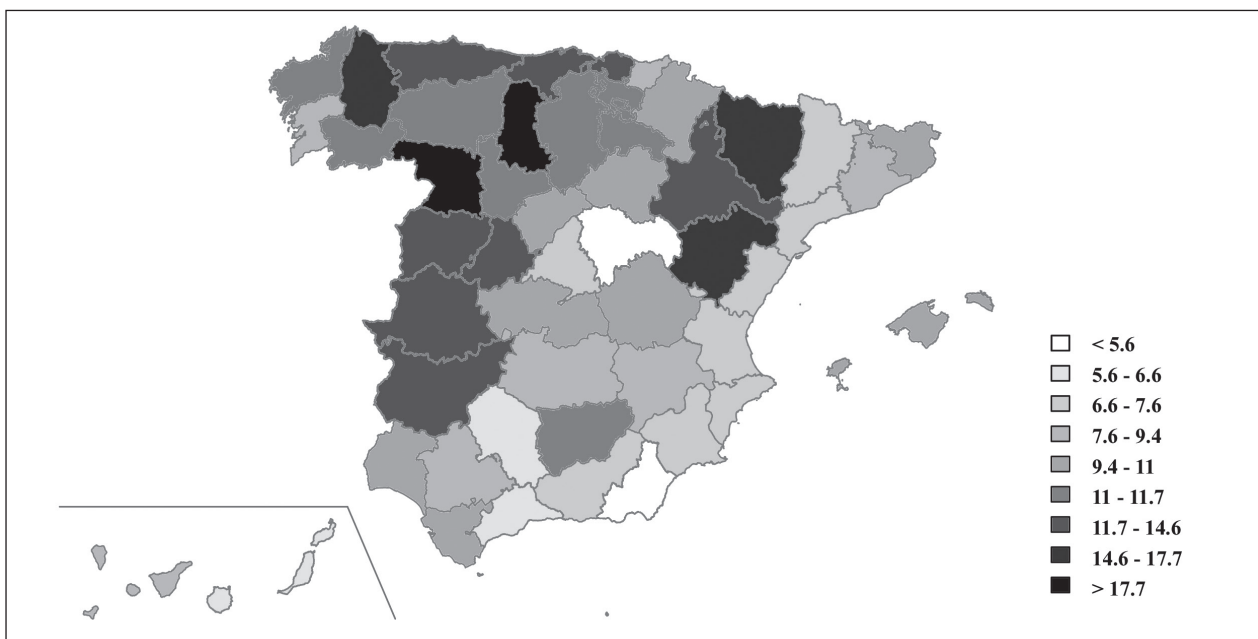


Fig. 2. Tasa cruda de mortalidad por cáncer de ovario cada 100.000 habitantes en España (7).

FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES DEL CÁNCER DE OVARIO

A continuación se describen diversos factores que han sido asociados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario, así como algunos otros en los que se ha observado un efecto protector. Los factores reproductivos/hormonales y genéticos son los más importantes. En la tabla I se resumen todos ellos.

EDAD

El mayor número de tumores de ovario ocurre entre los 60 y los 70 años, pero la probabilidad de padecerlo aumenta discretamente a partir de los 50 años, sobre todo en el subtipo seroso de alto grado (13,14).

OBESIDAD

Un elevado índice de masa corporal ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) produce un pequeño aumento del riesgo de padecer cáncer de ovario, sin claras diferencias en función del subtipo histológico (15). Entre los mecanismos implicados se encuentran la resistencia a la insulina, el aumento de niveles del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1) y de hormonas circulantes (16). Al respecto, hay que destacar que el aumento de estrógenos guarda una relación entre la obesidad y la carcinogénesis de los cánceres de endometrio y de mama (en mujeres posmenopáusicas) (17); y que el incremento de los niveles de andrógenos, asociado asimismo al hiperinsulinismo, se relaciona con el síndrome del ovario poliquístico (SOP), enfermedad que podría conferir un mayor riesgo de padecer cáncer de ovario y de endometrio (18).

DIETA

A diferencia de otros tumores, como el cáncer colorrectal, con una clara relación con la alimentación, en el cáncer de ovario epitelial son pocos los estudios con datos concluyentes al respecto. De los consultados, mencionar que el consumo diario de leche se ha relacionado en algunos casos con un discreto incremento del riesgo, al igual que el consumo de grasas de origen animal (19-21). También se han realizado estudios con el objetivo de analizar alimentos con efecto protector, como que el elevado consumo de soja podría reducir el riesgo de cáncer de ovario epitelial (22).

ALCOHOL Y TABACO

Únicamente para el subtipo mucinoso se ha descrito una elevación significativa del riesgo de padecer cáncer de ovario en mujeres fumadoras, relacionado directamente con la cantidad de tabaco (23). No se ha encontrado asociación del consumo de alcohol, ni de otros hábitos tóxicos con el cáncer de ovario (24).

FACTORES REPRODUCTIVOS Y HORMONALES

Menarquia/menopausia

La menarquia temprana, por debajo de los 12 años, se ha relacionado en algunos estudios a un incremento del riesgo, así como la menopausia tardía, por encima de los 52 años (10).

Gestación/fertilidad

Uno de los factores de riesgo objeto de mayor estudio es la relación entre el cáncer de ovario y el número embara-

TABLA I

FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PROTECTORES EN EL CÁNCER DE OVARIO

<i>Factores de riesgo</i>	<i>Factores protectores</i>	<i>Factores dudosos</i>	<i>Factores no asociados</i>
Edad	Multiparidad	Dieta	Alcohol
Obesidad	Anticonceptivos orales	Ejercicio (protector)	Técnicas de reproducción asistida
Tabaco (mucinosos)	Histerectomía	Talco	
Menarquia temprana	Ooforectomía unilateral	AINE (protector)	
Menopausia tardía	Ligadura de trompas	Cafeína (protector)	
Endometriosis (célula clara, endometriode, seroso bajo grado)	Lactancia materna	Historia familiar (sin mutaciones conocidas)	
Terapia hormonal sustitutiva			
Síndromes hereditarios			

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

zos. Los estudios realizados han puesto de manifiesto que las mujeres nulíparas tienen mayor riesgo en comparación con las mujeres con un embarazo, siendo probablemente el riesgo menor en los casos que hayan llegado a término y en aquellas mujeres con mayor número de embarazos (10,25).

En relación con lo previo, la infertilidad se ha definido como otro factor de riesgo independiente para el cáncer de ovario, pero no se ha descrito una relación específica con aquellas pacientes que hayan precisado utilizar técnicas de reproducción asistida (26,27).

Endometriosis

Una de las posibles causas de la infertilidad es la endometriosis, de difícil diagnóstico en ocasiones debido a la ausencia de sintomatología y con una prevalencia estimada actualmente en torno al 1,5% de las mujeres (28).

La endometriosis se ha probado como un factor de riesgo para desarrollar cáncer de ovario en los subtipos célula clara, endometrioides y seroso de bajo grado. No se ha encontrado esta asociación con el cáncer de ovario seroso de alto grado ni con el mucinoso (29).

Terapia hormonal sustitutiva

Hay estudios que constatan un discreto aumento del riesgo, principalmente en aquellas pacientes que únicamente ingieren estrógenos, frente a las mujeres con terapia combinada de estrógenos y progestágenos. Este incremento también se relaciona con el número de años, siendo mayor en aquellos casos con consumos prolongados durante más de 10 años (30,31).

Anticonceptivos orales

En los múltiples estudios realizados se ha demostrado claramente que el consumo prolongado de anticonceptivos orales reduce el riesgo de cáncer de ovario epitelial. Se conoce que el efecto protector persiste, reduciéndose progresivamente a lo largo de los años. No se ha encontrado una relación con el aumento de la dosis de estrógenos, pero sí una considerable reducción en el discurrir de los años (32,33).

Cirugía ginecológica

La salpingo-ooforectomía bilateral reduce casi completamente el riesgo de padecer cáncer de ovario. Otras intervenciones como la ooforectomía unilateral, la histerectomía y la ligadura de trompas también se han asociado a disminución de la incidencia, en mayor relación con los subtipos no serosos (34).

FACTORES GENÉTICOS

Los síndromes hereditarios de cáncer de ovario son el principal factor de riesgo reconocido de padecer esta enfermedad. El más relevante es el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, teniendo las pacientes portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* un riesgo acumulado de padecer un cáncer de ovario a lo largo de la vida de un 40% y 20%, respectivamente (35).

El segundo síndrome hereditario más frecuente, relacionado con el cáncer de ovario, es el síndrome de Lynch, causado por mutaciones en línea germinal en cualquiera de los genes que conforman el sistema del *mismatch-repair* (MMR): *MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *PMS1* y *PMS2*. El riesgo acumulado de las mujeres con síndrome de Lynch de padecer cáncer de ovario se ha estimado en un 8%, riesgo al menos cinco veces superior al de la población general, que se estima en torno al 1,4% (36).

OTROS

Talco

La relación existente entre el uso perineal de talco y la incidencia de cáncer de ovario es dudosa. Una explicación posible sería la estructura similar que comparte con el asbesto, mineral al que también se ha asociado un incremento del riesgo de padecer cáncer de ovario (37).

HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario epitelial se origina en las células del epitelio que recubren al ovario y se encuentran adyacentes al mesotelio peritoneal. No obstante, se cree que un número significativo de los carcinomas serosos de alto grado se pudieran originar en las fimbrias de las trompas de Falopio. Algunos autores exponen incluso que junto al carcinoma seroso de alto grado peritoneal primario y de las trompas de Falopio deberían ser considerados como una única entidad (38-40).

Actualmente, el cáncer de ovario epitelial, en función de las alteraciones moleculares identificadas en la carcinogénesis y las diferencias en el desarrollo y evolución tumoral, se puede dividir en cinco tumores diferentes (41). De acuerdo con el modelo de carcinogénesis dual se clasificarían en dos grandes grupos: carcinomas de tipo I y tipo II (42). Los tumores de tipo II engloban principalmente a los serosos de alto grado, así como a los endometrioides de alto grado, los carcinosarcomas y los carcinomas indiferenciados. Este tipo de tumores son de rápido crecimiento, se diagnostican en estadios avanzados y presentan en muchos casos mutaciones en el gen p53 (43). Por otro lado, los carcinomas de ova-

rio endometrioides, de células claras, mucinosos, serosos de bajo grado y tumores de Brenner conforman, de acuerdo al modelo de carcinogénesis dual, los tumores de tipo I. A diferencia de los anteriores, estos últimos se caracterizan por ser tumores indolentes, diagnosticados en estadios tempranos y que raramente presentan mutaciones en p53. Los tumores endometrioides y de células claras son los segundos más frecuentes en nuestro medio, aproximadamente en torno al 15-20% del total. Una de las teorías que se postulan para explicar el origen de estos dos tumores es que podrían provenir de una endometriosis “malignizada”. En ambos histotipos se han descrito alteraciones en genes como *ARID1A*, *PI3K* o *PTEN*, pero su proceso de carcinogénesis todavía no se conoce en profundidad (41,44).

La vía de diseminación más característica, independientemente del subtipo de cáncer de ovario, es la peritoneal. La exfoliación del tumor primario produce el desprendimiento de las células tumorales a la cavidad peritoneal y su posterior implantación. Consecutivamente, y debido a la respiración que produce variaciones de la presión intraabdominal, se establece la circulación tanto del líquido peritoneal como de los implantes, los cuales obstruyen los vasos linfáticos a ese nivel, impidiendo la reabsorción del líquido peritoneal y produciendo ascitis (45). La segunda vía más frecuente para la diseminación del cáncer de ovario es la linfática, siendo el trayecto más común el que sigue el ligamento infundibulopélvico hasta los ganglios paraaórticos (Fig. 3). Se estima que entre el 10-15% de las pacientes con un cáncer de ovario, aparentemente localizado, presenta afectación de estos ganglios. Infrecuentemente podrían seguir el curso del ligamento redondo o ligamento ancho y drenar a las cade-

nas ganglionares inguinales y pélvicas, respectivamente. En fases más avanzadas, el drenaje linfático, a través de los ganglios transdiafragmáticos, podría ocasionar afectación pleural, sitio más común de enfermedad extraabdominal. La diseminación hematológica es poco habitual, normalmente ocurre en pacientes con neoplasias de muy larga evolución, pudiendo producirse metástasis hepáticas, pulmonares, óseas y cerebrales (46).

CORRESPONDENCIA:

Alejandro Gallego
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28029 Madrid
e-mail: alex_gallego@hotmail.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012. Cancer Incidence and Mortality Worldwide.
2. Galceran J, Ameijide A, Carulla, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) 2014.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2016. *Ca Cancer J Clin* 2016;66(1):7-30.
5. Howell EA, Egorova N, Hayes MP, et al. Racial disparities in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1025-32.
6. Las Cifras del Cáncer en España 2016, Sociedad Española de Oncología Médica (www.seom.org).
7. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: www.isciii.es (2014).
8. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009;45(6):931-91.
9. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):23-34.
10. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011;105(9):1436-42.
11. Kammerman S, Demopoulos RI, Ross J. Gonadotropin receptors in experimentally induced ovarian tumors in mice. *Cancer Res* 1977;37: 2578-82.
12. Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):641-51.
13. Ovarian Cancer Incidence Statistics, Cancer Research UK (www.ons.gov.uk. Julio 2015).
14. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010;171(1):45-53.
15. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2007;43(4):690-709.

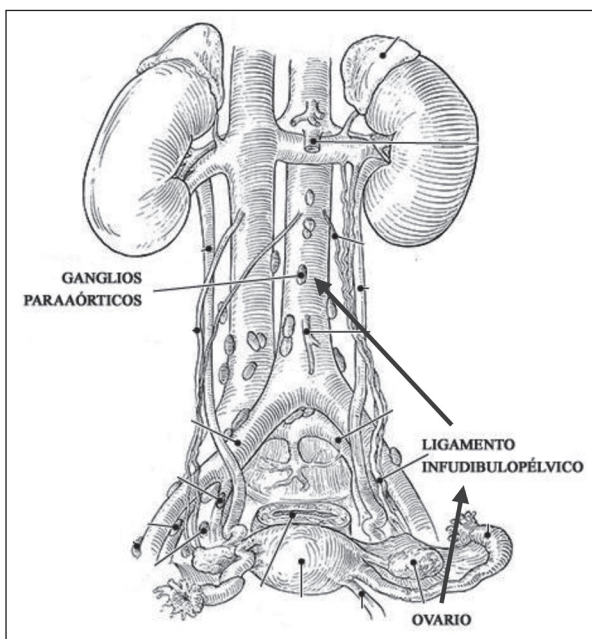


Fig. 3. Principal vía de drenaje linfático del cáncer de ovario.

16. Lukanova A, Lundin E, Toniolo P, et al. Circulating levels of insulin-like growth factor-I and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2002;101:549-54.
17. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579-91.
18. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009;19(3):398-405.
19. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Milk, milk products and lactose intake and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;118(2):431-41.
20. Blank MM, Wentzensen N, Murphy MA, et al. Dietary fat intake and risk of ovarian cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer* 2012;106(3):596-602.
21. Huncharek M, Kupelnick B. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 6,689 subjects from 8 observational studies. *Nutr Cancer* 2001;40(2):87-91.
22. Myung SK, Ju W, Choi HJ, Kim SC; Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG* 2009;116(13):1697-705.
23. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1122-9.
24. Rota M, Pasquali E, Scotti L, et al. Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 125(3):758-63.
25. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women. A population-based study in Finland. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1):207-11.
26. Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):785-94.
27. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril*. 2004;82(2):405-14.
28. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study-Part I. *BJOG* 2008;115(11):1382.
29. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13(4):385-94.
30. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;1;290(13):1739-48.
31. Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):641-51.
32. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;26;371(9609):303-14.
33. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, et al. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol* 2007;109(3):597-607.
34. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril* 2014;102(1):192-8.
35. *Nature*. Available in: www.nature.com/icogs
36. Lynch HT, et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer* 2015;15:181-94.
37. Huncharek M, Geschwind JF, Kupelnick B. Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancer Res* 2003;23(2C):1955-60.
38. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):161-9.
39. Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol* 2008;10;26(32):5284-93.
40. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131 (Suppl 2):S111-22.
41. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012; 460(3):237-49.
42. Kurman RJ, Shih Ie-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42:918-31.
43. Bernardini MQ, Baba T, Lee PS, et al. Expression signatures of TP53 mutations in serous ovarian cancers. *BMC Cancer* 2010;26;10:237.
44. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010;14;363(16):1532-43.
45. Redondo A, Castelo B, Hernández. Cáncer de ovario. En: González M, Espinosa E, Feliu JM, et al. *Oncología Clínica* 3th ed. 2010:389-414.
46. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.) *Cancer Principles & Practices of Oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1368-91.

Consejo genético en cáncer de ovario

N. VIDAL CASSINELLO, P. PÉREZ SEGURA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Entre un 11% y un 15% de los cánceres de ovario son de origen hereditario, la mayoría (el 40%) por mutaciones germinales en *BRCA1* y *BRCA2*, aunque existen otros genes implicados. Muchos autores recomiendan realizar análisis de mutación de *BRCA* en línea germinal a toda paciente con cáncer de ovario de estirpe epitelial. En las pacientes portadoras de mutación la única maniobra que ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer de ovario (en torno a un 80%) es la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica. Las pacientes con cáncer de ovario secundario a alteraciones en el mecanismo de reparación por recombinación homóloga presentan un mejor pronóstico, en gran parte debido a la mayor sensibilidad a los agentes que dañan el ADN (sobre todo a los platinos) y a la letalidad selectiva de los inhibidores de la PARP. En esta revisión se aborda el cáncer de ovario hereditario, su incidencia y diagnóstico, y sus implicaciones en la prevención, el tratamiento y el pronóstico del cáncer de ovario.

PALABRAS CLAVE: Consejo genético. Cáncer de ovario. *BRCA*.

INTRODUCCIÓN

En 2012 se diagnosticaron en Europa 65.538 cánceres de ovario, 3.236 en España. Es la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres en España, habiendo causado 1.878 muertes en 2012 (1,2).

El cáncer de ovario tiene un importante componente genético, estimándose que entre el 11% y el 15% están relacionados con una predisposición genética (3). Las mujeres con antecedente de cáncer de ovario en un familiar de primer grado tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar dicha enfermedad que la población general (4).

ABSTRACT

Between 11% and 15% of ovarian cancers are associated with inherited predisposition, mainly related to germline mutations in BRCA 1 and 2, although there are other genes involved. Many authors recommend BRCA genetic testing in every patient with epithelial ovarian cancer. Bilateral salpingo-oophorectomy is the only procedure that has proven to reduce the risk of ovarian cancer (by approximately 80%). Patients with ovarian cancer who have alterations in the homologous recombination repair mechanism have a better prognosis, partly due to increased chemosensitivity to DNA damaging agents (specially platinum) and to the synthetic lethality produced by PARP inhibitors. This review summarizes the incidence and diagnostic strategies of hereditary ovarian cancer, as well as its implications in prevention, treatment and prognosis of ovarian cancer.

KEY WORDS: Genetic counseling. Ovarian cancer. *BRCA*.

A continuación se revisará la epidemiología, el diagnóstico y las implicaciones a nivel de prevención, tratamiento y pronóstico del cáncer de ovario hereditario.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los casos de cáncer de ovario hereditario se engloban dentro de los síndromes de cáncer de mama y ovario hereditarios, el 90% de los cuales se deben a mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2*. Estas mutaciones causan el 40% de los casos de cáncer de ovario hereditario. El resto de agregación familiar se explica por

escasos genes de alto-moderado riesgo y por el efecto multiplicativo de genes con baja penetrancia. El modelo BOADICEA permite estimar el riesgo individual de ser portador de una mutación en *BRCA* y el riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario (4-6).

ALTERACIONES MOLECULARES

BRCA1 Y *BRCA2*

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* están localizados en el cromosoma 17q21 y 13q12.3, respectivamente (7). Son genes de la vía *FA-BRCA*, que está implicada en la reparación mediante recombinación homóloga del ADN. La herencia de una mutación en estos genes es autosómica dominante y es necesaria la silenciación o mutación somática del alelo no mutado para la carcinogénesis. Se estima que la frecuencia acumulada de cáncer de ovario en pacientes con mutación en *BRCA1* es del 35-60% (con una edad media de diagnóstico de 50 años) y en *BRCA2*, del 12-25% (con edad media de 60 años). Sin embargo, dicho riesgo puede estar sobreestimado, ya que la mayoría de estudios se han realizado en poblaciones de alto riesgo que acuden a consultas de consejo genético (5,8,9).

Existen regiones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* llamadas “*ovarian cluster regions*” (OCCR) que, cuando están mutadas, presentan aumento de riesgo de cáncer de ovario y disminución del de mama respecto a mutaciones en otras regiones del gen. En *BRCA1* dicha región se encuentra en el exón 11 (c.670-c.4096), además, las mutaciones en dicho exón aceleran la aparición de ambos tumores. *BRCA2* presenta dos OCCS: OCCR1 se encuentra entre c.3249 y c.5581, cerca de las repeticiones de BRC (que interacciona con RAD-51) en exón 11, y OCCR2 entre c.6645 y c.7471 (10).

El riesgo de padecer un tipo de cáncer viene determinado, a parte de por el tipo y la localización de la

mutación, por la edad y localización del tumor primario en el paciente índice, historia familiar y hábitos de vida. Existen además múltiples polimorfismos de un nucleótido (SNP) dentro de los genes *BRCA1* y *BRCA2* relacionados con el riesgo de cáncer de mama y ovario, cuyo efecto en solitario es pequeño, pero en combinación podrían ayudar a estratificar el riesgo individual de cada miembro de la familia. Así, el riesgo aumentado en pacientes con historia familiar importante se justifica por los modificadores genéticos previamente descritos u otros factores familiares (5).

Un estudio retrospectivo analizó la frecuencia de las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* en 1.342 mujeres con cáncer de ovario en Ontario, Canadá. Se detectó mutación en el 13,1% (8,7% en *BRCA1* y 5% en *BRCA2*). El 62,5% de las mutaciones detectadas en mujeres mayores de 60 años fueron en *BRCA2*, y el 76,9% de las encontradas en menores de 50 años en *BRCA1*. Respecto a la carga familiar, en pacientes con familiares de primer grado con cáncer de mama u ovario, se detectó mutación en un 33,9% y en pacientes sin antecedentes familiares en un 7,9%. La frecuencia aumentaba en mujeres con cáncer en familiares de primer grado menores de 50 años de ovario a un 45,6% y de mama a un 46,5% (11).

El test genético de *BRCA1* y *BRCA2* se recomienda realizar, de acuerdo a las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), a las pacientes con cáncer de mama y uno de los criterios de la tabla I (12).

Según las guías de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), sin embargo, se recomienda si se cumple alguna de las situaciones descritas en la tabla II (3).

En general, las guías recomiendan realizar un test genético cuando la probabilidad de encontrar una mutación patogénica es al menos del 10%. En una revisión sistemática de 11 estudios se objetivó que la probabilidad de encontrar una mutación patogénica en *BRCA1* y *BRCA2* en una paciente con carcinoma de ovario epitelial es mayor del 10%, independientemente de otros facto-

TABLA I

CRITERIOS PARA APLICAR EL TEST GENÉTICO DE *BRCA1* Y *BRCA2* SEGÚN LA NCCN

Diagnóstico \leq 45 años

Dos o más tumores de mama, el primero de ellos \leq 50 años

Diagnóstico \leq 50 años y un familiar cercano (de primer a tercer grado) con uno de:

- Cáncer de mama
 - Cáncer de páncreas
 - Cáncer de próstata (Gleason $>$ 7)
-

Triple negativo diagnosticado \leq 60 años

A cualquier edad con dos o más familiares con uno de los siguientes:

- Cáncer de ovario (incluyendo peritoneal primario y de trompas de falopio)
 - Cáncer de páncreas
 - Cáncer de próstata (Gleason \geq 7)
-

A cualquier edad con familiar cercano varón con cáncer de mama

TABLA II
CRITERIOS PARA APLICAR EL TEST GENÉTICO DE *BRCA1* Y *BRCA2* SEGÚN LA SEOM

<p><i>Independientemente de la historia familiar:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Mujer con cáncer de mama y ovarios sincrónicos o metacrónicos Cáncer de mama en ≤ 35 años o ≤ 40 años con familia no informativa (menos de 2 mujeres ≥ 45 años en cada lado de la familia) Cáncer de mama triple negativo en mujer ≤ 50 años Cáncer de ovario (de trompa de Falopio o primario peritoneal) de alto grado no mucinoso
<p><i>Dos o más familiares de primer grado con:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Cáncer de ovario + cáncer de mama Cáncer de mama en varón Cáncer de mama bilateral + cáncer de mama en ≤ 50 años Dos casos de cáncer de mama en ≤ 50 años
<p>Tres cánceres de mama u ovario en familiares cercanos (1.º, 2.º o 3.º grado)</p>

res de riesgo. Dicha probabilidad aumenta si la edad de diagnóstico es entre los 50 y 60 años, si existe historia familiar y si la histología del tumor es seroso. Algunos autores sugieren excluir a las pacientes con tumores mucinosos por la baja probabilidad de mutación; sin embargo, no existe un consenso actualmente. Por tanto, de acuerdo a estos datos y teniendo en cuenta las implicaciones pronósticas, terapéuticas y familiares, los autores recomiendan realizar test genético de *BRCA1* y *BRCA2* en toda paciente con carcinoma de ovario epitelial (13).

SÍNDROME DE LYNCH

Es un síndrome de herencia autosómica dominante que se produce por mutación de un gen de proteínas reparadoras del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2*). Produce una predisposición a tumores, sobre todo colorrectal y de endometrio, pero también de ovario entre otros. Se estima que en estos individuos, el riesgo de padecer cáncer de ovario es del 8-10%, con una edad media de presentación de 42 años. Presentan mayor proporción de histología endometroide (18,3%) y un tercio se asocian a un tumor endometrial metacrónico, lo que sugiere que en algunos de los casos se trataría de metástasis de carcinoma de endometrio (9). En un estudio que analizó la frecuencia de dichas alteraciones en paciente con cáncer de ovario se objetivaron mutaciones en *MSH6* en el 0,2%, en *MLH1* en el 0,1% y en *PMS2* en el 0,05% (4).

RAD51

RAD51C es un gen esencial en la recombinación homóloga, su alteración predispone a cáncer de mama y ovario, siendo la edad media de presentación del cáncer de ovario los 60 años. Las mutaciones en *RAD51D* pre-

disponen al cáncer de ovario (RR de 6,3), sin aumentar el riesgo relativo de cáncer de mama. Las células con déficit de *RAD51D* muestran sensibilidad a los inhibidores de PARP (4,9,12,14).

BRIP1

El déficit de *BRIP1* produce un aumento de riesgo del cáncer de ovario. Según el tipo de mutación aumenta o no el riesgo de cáncer de mama. Una mutación rara objetivada en población española produce aumento del riesgo de cáncer de ovario y mama (9,14).

OTRAS ALTERACIONES

Existen múltiples alteraciones con baja penetrancia e influencia moderada en el riesgo de cáncer de ovario. Las más importantes son los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) en los cromosomas 19p12, 2q21, 9p22, 8q24. Estas alteraciones solo explican una pequeña fracción de la predisposición genética no explicada por las mutaciones previamente descritas, por lo que se cree que deben existir numerosas mutaciones poco frecuentes con penetrancia moderada o alta no conocidas (9).

DIAGNÓSTICO

MLPA

Se estima que entre el 4% y el 28% de las mutaciones en *BRCA* son debidas a largas inserciones o deleciones genómicas. La amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples (MLPA) permite identificar estas mutaciones, no detectadas por el resto de técnicas, por lo

que ya se han incorporado a la práctica diaria en muchos centros (11).

PANEL MULTIGÉN

El panel de secuenciación multigénica permite un análisis de mutaciones en múltiples genes relacionados con un fenotipo determinado a menor coste y más rápido que mediante la secuenciación tradicional (15,16). En un futuro, podrá ser útil para predecir el riesgo individual de padecer un tipo determinado de cáncer (17). Hoy en día está indicado sobre todo en individuos sin mutación patogénica en *BRCA 1* o *2* y con alta carga familiar (12,15,17).

La limitación actual es la ausencia de recomendaciones sobre el riesgo asociado a determinados genes incluidos en el panel. El análisis de múltiples genes aumenta además la probabilidad de encontrar una variante génica de significado incierto (VUS) (12). Sin embargo, en algunos casos el hallazgo de una mutación de genes distintos a *BRCA*, con moderada o alta penetrancia, puede cambiar el asesoramiento clínico según las guías actuales. Conforme más generalizado sea el uso de este test, tendremos mayor información sobre el riesgo asociado a otros genes y a determinadas mutaciones, pudiendo realizar nuevas guías de asesoramiento (17,18).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En cuanto a la histología, la más asociada a la presencia de mutación en *BRCA1* o *BRCA2* es la serosa, sobre todo de alto grado, y la que menos, la mucinosa. Así, de las pacientes mutadas, en torno al 76,7% presenta tumores serosos de alto grado (que representa el 56% del total de los tumores en la población general). También presentan otras histologías de alto grado: entrometroide, células claras, sarcomatosa e indiferenciado. Sin embargo, las histologías mucinosa y *borderline* son menos frecuentes; por ello, algunos autores excluyen a las pacientes con tumores de histología mucinosa de la realización de test de mutación en *BRCA1* y *BRCA2* (11) (9,13).

PREVENCIÓN

CIRUGÍA PROFILÁCTICA

Aunque el riesgo de cáncer de ovario en pacientes portadoras de mutación en *BRCA1* o *BRCA2* es menor que el cáncer de mama, la ausencia de métodos eficaces para su detección precoz y la alta mortalidad ha hecho que las guías recomienden con evidencia IIA la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) en todas las mujeres portadoras de mutación una vez hayan

cumplido sus deseos genésicos, entre los 35 y 40 años (en portadoras de mutación en *BRCA2* las NCCN creen razonable retrasarla a los 40-45 años). En la cirugía se debe realizar lavado peritoneal y análisis patológico de la pieza quirúrgica en busca de tumores ocultos (3,12). Las mujeres portadoras de mutación son más proclives a someterse a la cirugía si tienen historia familiar de cáncer de ovario o mama y si han cumplido sus deseos genésicos (19).

Un estudio retrospectivo con una cohorte de 5.783 mujeres sanas con mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2*, seguidas durante 5,6 años, demostró que la ooforectomía bilateral reduce el riesgo el cáncer de ovario un 80% (HR 0,20, IC 95% 0,13-0,30) y la mortalidad global un 69% (HR 0,31, IC 95% 0,26-0,38). Según los datos de este estudio, se recomienda realizar ooforectomía bilateral profiláctica a los 35 años, ya que en pacientes con mutación en *BRCA1* que retrasan la cirugía hasta los 40 años el riesgo de cáncer de ovario es del 4%, y si lo hace a los 50, del 14,2%. El riesgo de carcinoma peritoneal primario a los 20 años tras la cirugía es del 3,9% en portadoras de mutación en *BRCA1* y del 1,9% en *BRCA2* (20).

En un metaanálisis de estudios retrospectivos de portadoras de mutación en *BRCA1* o *BRCA2*, sanas, sometidas a SOBP, se estimó una reducción del riesgo de cáncer de mama del 51% (HR de 0,49, IC 95% 0,37-0,65) y de cáncer de ovario del 79% (HR 0,21, IC 95% 0,12-0,39) (21). En un estudio prospectivo de 3.722 mujeres portadoras de mutación en *BRCA1* y *BRCA2* sometidas a ooforectomía bilateral, se objetivó una disminución del riesgo de cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años del 82% (HR 0,18, IC 95% 0,05-0,63) en mujeres portadoras de mutación en *BRCA2*. Sin embargo, no se objetivó efecto protector en el cáncer de mama diagnosticado después de los 50 años, ni en portadoras de mutación en *BRCA1*. Parece que el efecto beneficioso sobre el cáncer de mama es mayor en las pacientes con mutación en *BRCA2*, ya que tienen mayor proporción de tumores dependientes de estrógenos (22).

Aun así existe un riesgo de cáncer peritoneal primario en estas mujeres, por lo que se requiere mayor investigación para establecer un protocolo de seguimiento posterior. Además, en la cirugía se hallan tumores ocultos en la población de alto riesgo en 1,9 a un 9,1%, sobre todo en portadoras de mutación en *BRCA1*, en torno al 86% de origen tubárico (23).

Existen estudios que sugieren que las pacientes portadoras de mutación *BRCA1* y *BRCA2* tienen un aumento de riesgo de cáncer de endometrio. En un estudio prospectivo de 1.083 mujeres portadoras de mutación en *BRCA1* y *BRCA2*, sometidas a SOBP, seguidas durante 5,1 años, se objetivó una ratio de cáncer de endometrio esperado frente al observado en portadoras de mutación en *BRCA1* de 22,2 (IC 95% 6,1-56,9) y en *BRCA2* de 26,4 (IC 95% 0,2-35,5). Estos datos sugieren que existe un riesgo aumentado en portadoras de mutación en *BRCA1*,

cuya magnitud está por determinar de cara a plantear en un futuro la posibilidad de realizar histerectomía como parte de la cirugía profiláctica (24).

El principal efecto secundario de la SOBP es la menopausia quirúrgica que puede dar lugar a sofocos, sequedad vaginal, disfunción sexual, insomnio, alteraciones cognitivas, osteoporosis y aumento del riesgo cardiovascular. Estos síntomas pueden ser mitigados mediante el uso de hormonoterapia (25), que a dosis bajas y no prolongado en el tiempo ha demostrado no aumentar el riesgo de cáncer de mama en estas mujeres (26,27).

SEGUIMIENTO

En mujeres que no desean someterse a cirugía profiláctica, se recomienda seguimiento anual o bianual desde los 30-35 años mediante ecografía ginecológica y determinación del Ca 125 con nivel de evidencia IIC (3,12). Este seguimiento no ha demostrado beneficio en mujeres de alto riesgo (28,29) ni en la población general (30,31). Además existe en torno a un 5% de falsos positivos, el 60% por ecografía, que llevan a cirugías invasivas con complicaciones (30).

Un estudio en Reino Unido con más de 202.000 participantes sugiere que el uso del algoritmo ROCA, basado en el ascenso del Ca 125 para calcular el riesgo de cáncer de ovario, puede tener un impacto en supervivencia a largo plazo en la población general. Sin embargo, en este estudio se excluyeron las mujeres de alto riesgo (32). En familias de alto riesgo sin mutación en *BRCA1* ni *BRCA2* no existe recomendación de cara a la prevención del cáncer de ovario, ya que parecen no tener un aumento de riesgo de dicha enfermedad. Estos resultados se deben tomar con cautela, ya que, aunque algunos genes con alta penetrancia que aumentan el cáncer de mama han demostrado no incrementar el cáncer de ovario, existen genes poco conocidos en la vía FA-BRCA que incrementarían el riesgo de cáncer de ovario y mama (9).

ANTICONCEPTIVOS ORALES

El uso de anticonceptivos orales ha demostrado en pacientes portadoras de mutación en *BRCA1* y *BRCA2* una disminución del riesgo de cáncer de ovario que aumenta con el tiempo de uso, por lo que podría ser una opción para la prevención de cáncer de ovario en mujeres que no desean someterse a SOBP. En dos metaanálisis se ha demostrado una disminución significativa del riesgo de cáncer de ovario con un OR de 0,58 (IC 95% 0,46-0,53) y OR 0,57 (IC 95% 0,47-0,70), y un aumento no significativo del riesgo de cáncer de mama con un OR 1,21 (IC 95% 0,93-1,58) y OR 0,8 (IC 95% 0,59-1,08), respectivamente. Dichos resultados son similares a los obtenidos en la población general (33,34).

En un estudio de casos y controles en 2.622 mujeres, se objetivó en el análisis por subgrupos un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de *BRCA 1* que usaron anticonceptivos antes de 1975 (OR 1,42, IC 95% 1,17-1,75), 5 años o más (OR 1,33, IC 95% 1,11-1,60), o antes de los 30 años (OR 1,29, IC 95% 1,09-1,52), y en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años (OR 1,38, IC 95% 1,11-1,72) (35).

Dada la controversia de los datos, y teniendo en cuenta que en estas mujeres el riesgo de cáncer de mama es mucho mayor que el de ovario, actualmente no se recomienda el uso de anticonceptivos orales como medida preventiva en paciente de alto riesgo de cáncer de mama y ovario. Sin embargo, tampoco existen datos suficientes para recomendar el cese de su uso en pacientes que lo deseen (3,12).

TRATAMIENTO

Para entender la sensibilidad característica de los tumores de ovario con déficit de BRCA a los agentes que dañan el ADN y a los inhibidores de la PARP, es importante comprender su carcinogénesis. Las pacientes portadoras de mutaciones patogénicas en *BRCA1* o *BRCA2* en línea germinal desarrollan a lo largo de su vida una mutación somática o un cambio epigenético que anula el alelo sano, produciendo así un déficit de la proteína *BRCA1* o *BRCA2* implicada en el sistema de reparación homólogo del ADN. Esto hace que las roturas de doble cadena se reparen por el mecanismo de recombinación no homóloga, que da lugar a numerosos errores y con ello a la inestabilidad genómica que origina el tumor (36-38).

Existen pacientes con carcinoma de ovario sin mutación en *BRCA*, que presentan características clínicas comunes a los *BRCA* mutados, englobándose así en el llamado síndrome. A estos pacientes se les denomina "BRCAness" y podrían ser explicados por alteraciones genéticas o epigenéticas en otros genes del sistema de reparación homóloga (*RAD51D*, *NBN*, *ATM*, *CHEK2*, etc.) (9).

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia basada en *platino* es la piedra angular del tratamiento del cáncer de ovario. Las pacientes con mutación patogénica en *BRCA* o con síndrome "BRCAness" presentan una mayor sensibilidad al platino debido al déficit en el sistema de reparación por recombinación homóloga, que impide reparar los defectos en la doble cadena de DNA originados por el platino (38).

En un estudio de Tan y cols. retrospectivo con 60 pacientes se compararon pacientes *BRCA* mutadas frente a no mutadas, objetivándose mayores tasas de respuesta

a la primera línea con platino (95,5% frente a 59,1%, OR 14,8, $p = 0,002$), mayor número de respuestas completas en primera línea (81,8% frente a 43,2%, $p = 0,004$) y mayores tasas de respuesta en segunda (70,6% frente a 38,7%, OR 20, $p < 0,001$) y tercera línea (64,3% frente a 8,7%, OR 20, $p < 0,001$), sin diferencias en el número de respuestas completas. El aumento en la tasa de respuesta en líneas sucesivas sugiere que la sensibilidad al platino en estas pacientes se mantiene a la recaída. No se objetivaron diferencias en la supervivencia libre de progresión (SLP), pero sí en el intervalo libre de tratamiento, que se mantuvo similar en primera y segunda línea en el subgrupo tratado con quimioterapia basada en platino con mutación *BRCA* (en torno a 15 meses), manteniéndose por encima de los 6 meses en tercera línea. Además se objetivó un aumento en la supervivencia global (SG), que fue de 8,4 años en pacientes con mutación en *BRCA* frente a 2,9 años en no mutadas ($p = 0,002$) (39). La alta tasa de respuesta en líneas sucesivas sugiere que puede ser beneficioso el continuar el uso de regímenes basados en platino en estas pacientes a la recurrencia hasta que presenten progresión durante el tratamiento (40).

Las *antraciclina*s producen roturas en la doble cadena del ADN mediante inhibición de la topoisomerasa II, por lo que las paciente con déficit en el sistema de recombinación homóloga también son más sensibles a este tratamiento (41,42). En un estudio de Safra y cols. se objetivó un aumento en el tiempo a fallo del tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) en monoterapia o asociada a platino de 15,8 frente a 8,1 meses ($p = 0,009$) y una SG de 56,8 frente a 22,6 meses ($p = 0,002$) (43). En un estudio retrospectivo de 23 pacientes con cáncer de ovario en monoterapia con DLP se objetivó una tasa de respuesta de 56,5% en paciente *BRCA* mutado frente a 19,5% en no mutado ($p = 0,004$), una SLP de 27,1 frente a 17 semanas ($p = 0,109$) y una SG de 89,1 frente a 48,3 semanas ($p = 0,002$) (42). Además, en un estudio retrospectivo de 99 pacientes con cáncer de ovario con mutación en *BRCA1* o *BRCA2* que comparaba olaparib a dosis de 200 y 400 mg frente a DLP no se encontraron diferencias significativas en la SLP, ya que en el grupo de DLP fue mayor de la esperada (7,1 meses frente a los 4 meses esperados por la literatura en pacientes con estatus del *BRCA* desconocido), lo que va a favor de un aumento de la sensibilidad en estos pacientes. Estos datos no tenían relación con la sensibilidad al platino, lo que sugiere que existe otro mecanismo de sensibilidad a la DLP, además de la secundaria al déficit de reparación (44). En las células tumorales con déficit de *BRCA1* se ha demostrado un inmunofenotipo distinto, con aumento en la expresión de Fas y CMH I, que se exagera tras exponerse a DLP, lo que da lugar a lisis tumoral mediada por células T. Este efecto podría exagerarse con fármacos que eliminen los linfocitos T supresores (45).

Topotecan es un inhibidor de la topoisomerasa I que, al contrario que las antraciclina, no ha demostrado ma-

yor eficacia en pacientes *BRCA* mutadas. Los mayores estudios fueron realizados en pacientes con cáncer de ovario platino-resistente o en segunda línea y posteriores, por lo que la ausencia de beneficio se puede justificar por haber adquirido resistencia a dicho fármaco por el mismo mecanismo. Se deberían realizar estudios en población menos pretratada para confirmar estos datos (43,46).

Los *taxanos* no dañan el ADN de forma directa, sino que interfieren en la mitosis. Existen estudios preclínicos que sugieren una disminución de la sensibilidad a estos agentes en pacientes *BRCA* mutadas (47). En el estudio de Safra y cols. no se objetivaron diferencias significativas en la SLP en las pacientes tratadas con taxanos en combinación con platino o en monoterapia en pacientes *BRCA* mutadas respecto a no mutadas (43). Actualmente, los datos clínicos sugieren que los taxanos son igual de eficaces independientemente del estatus del *BRCA*; por ello continúan siendo el tratamiento estándar en combinación con platino en primera línea (38).

La *gemcitabina* es un análogo de nucleósido que produce daño en el ADN. En el estudio de Safra y cols. se demostró, en combinación con platino, un aumento en la SLP (HR 1,9 con IC 95% 1,1-3,1, $p = 0,02$) en pacientes *BRCA* mutadas respecto a no mutadas (43).

La *trabectedina* se une al ADN interfiriendo en su mecanismo de división celular, transcripción y reparación. En el estudio de Monk y cols., que comparaba la eficacia de trabectedina + DLP frente a DLP, se hizo un análisis retrospectivo en pacientes *BRCA1*, que demostró un aumento en la tasa de respuestas (49% frente al 28% en no mutados) y un aumento de la SLP (13,5 frente a 5,5 meses, $p = 0,0002$) y SG (23,8 frente a 12,5 meses, $p = 0,0086$) en el subgrupo de paciente *BRCA1* tratadas con trabectedina + DLP (48). En el estudio MITO 15 se seleccionaron 100 pacientes con cáncer de ovario recurrente con *BRCA* mutado o fenotipo *BRCAness* (considerado como más de dos respuestas previas a platino) y se inició tratamiento con trabectedina, objetivándose una tasa de respuesta en pacientes platino-resistente (PR) de 54,2% y en platino sensible (PS) de 73,9%, con una SLP de 18 semanas y un SG de 72 semanas. Sin embargo, no existían diferencias significativas en pacientes *BRCA* mutadas con respecto al resto, probablemente debido a que entre las pacientes *BRCAness* existía mayor proporción de pacientes con mutaciones somáticas o genéticas en el sistema de reparación por recombinación homóloga que el esperado en la población general (49).

La *quimioterapia intraperitoneal* se encuentra actualmente en debate. Sin embargo, en un análisis retrospectivo de las pacientes con expresión aberrante de *BRCA 1* en estudio GOG 172 se objetivó una SG de 84 meses en el grupo de quimioterapia intraperitoneal frente a 47 meses en el de intravenosa ($p = 0,0002$), sin aumento significativo de la supervivencia libre de progresión. Estos resultados generan la hipótesis de que la quimioterapia intraperitoneal sea más eficaz en pacientes *BRCA* mu-

tadas con cáncer de ovario, no obstante, son necesarios más estudios para probarla (50).

OLAPARIB

PARP (poli ADN-ribosa polimerasa) es una familia de enzimas involucradas en el sistema de reparación por escisión de bases, fundamental en la reparación de cadena simple del ADN. Los inhibidores de la PARP, como olaparib, inhiben su actividad enzimática y producen su acumulación en el ADN, que tiene un efecto tóxico. Cuando esto ocurre, las roturas de ADN de cadena simple se convierten en roturas de doble cadena por replicación, que serían reparadas idealmente por el sistema de reparación homóloga. Así, los inhibidores de la PARP producen una letalidad selectiva en las células que presentan un déficit en dicho sistema por acúmulo de roturas no reparadas de forma eficiente (36,37). Esta susceptibilidad puede estar presente en pacientes BRCAness (9).

Olaparib ha sido el primer inhibidor de PARP aprobado por la EMA en octubre del 2014, y posteriormente por la FDA y la AEMPS. Su aprobación se basó en un ensayo clínico en pacientes con carcinoma seroso de alto grado que habían recibido al menos dos líneas previas de tratamiento basado en platinos con respuesta parcial o completa, que fueron randomizados a recibir tratamiento de mantenimiento con placebo o con olaparib. En un primer análisis se objetivó un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) de 8,4 meses frente a 4,8 meses con placebo (HR 0,35, IC 95% 0,25-0,49; $p < 0,001$); sin embargo no se objetivó beneficio en la supervivencia global (SG) en un análisis intermedio (HR 0,94, IC 95% 0,63-1,39). Un análisis por subgrupos preplanificado sugería un mayor beneficio en pacientes con mutación en BRCA (a pesar de solo ser conocida en el 37% de las pacientes). El fármaco fue bien tolerado, presentando las pacientes como principales efectos secundarios náuseas, astenia, anemia y diarrea grado 1 y 2 (51).

Se decidió por tanto realizar un análisis retrospectivo según el estatus de BRCA germinal o tumoral, en el cual se objetivó un aumento significativo de la SLP en pacientes con mutación deletérea germinal o somática en BRCA de 11,2 meses frente a 4,6 meses (HR 0,18, IC 95% 0,1-0,31 con $p < 0,001$), sin beneficio en la supervivencia global en probable relación con tratamientos posteriores (52). Estos datos llevaron a la aprobación del fármaco por la EMA y la AEMP como tratamiento de mantenimiento en pacientes con mutación germinal en BRCA en recaída platino-sensible y por la FDA en monoterapia tras al menos 3 líneas de tratamiento, pudiendo ser platino-resistente (53,54).

Posteriormente Ozá y cols. realizaron un estudio de fase II randomizado en pacientes con carcinoma seroso de ovario platino sensible, que fueron aleatorizadas a quimioterapia estándar (carboplatino y paclitaxel) con

o sin olaparib en combinación y de mantenimiento. Se objetivó un beneficio en la SLP, sobre todo en las pacientes con mutación patogénica en BRCA (HR 0,21 con $p = 0,0015$), sin beneficio estadísticamente significativo en la SG. Sin embargo, las curvas de SLP se separaban tardíamente, sugiriendo que el beneficio de olaparib se adquiere durante la fase de mantenimiento. Con estos datos no parece que aumente el beneficio al añadir dicho fármaco en combinación con el tratamiento estándar (55).

Actualmente existen numerosos ensayos clínicos con olaparib y otros inhibidores de las PARP (rucaparib, niraparib, veliparib, etc.) (36).

RESISTENCIA

Existen mutaciones que pueden revertir el efecto deletéreo de la mutación germinal en BRCA1 o BRCA2, permitiendo la expresión de la proteína BRCA funcional, adquiriendo así resistencia al platino y a inhibidores de la PARP (36). Estas mutaciones aparecen tras tratamiento quimioterápico por cáncer de ovario o mama y justifican casi el 50% de las resistencias a platino en estas pacientes (56).

PRONÓSTICO

Las pacientes con cáncer de ovario secundario a deficiencia de BRCA presentan un mejor pronóstico que puede ser debido a diferencias biológicas intrínsecas y a la mayor sensibilidad a agentes citotóxicos (37).

Las pacientes BRCAness no presentan mutación en BRCA pero comparten características clínicas comunes con las pacientes con déficit de BRCA, probablemente por alteración en otro punto del sistema de reparación por recombinación homóloga del ADN. Dichas características son el aumento del intervalo libre de tratamiento, de la SG, de respuestas parciales y completas a regímenes con platino (en primera y consecutivas líneas), y el predominio de la histología serosa de alto grado (39).

CONCLUSIONES

El cáncer de ovario hereditario es una entidad frecuente, con importantes implicaciones a nivel pronóstico y terapéutico. La mayor parte se debe a mutaciones patogénicas en BRCA1 o BRCA2 (4,5). Sin embargo, no hay que olvidar que existen otras alteraciones moleculares implicadas (4,9). El uso generalizado de los paneles multigénicos nos permitirá ampliar conocimientos sobre dichas alteraciones, identificándolas y cuantificando su riesgo de cara a definir estrategias de prevención cada vez más individualizadas (17). Sin embargo, se deberían incluir en la práctica diaria únicamente genes con utilidad clínica (3).

En cuanto a la prevención del cáncer de ovario en mujeres sanas portadoras de mutación patogénica en *BRCA*, la única maniobra que ha demostrado eficacia con evidencia IIA es la salpingo-ooforectomía profiláctica, que se debe realizar a los 35-40 años una vez cumplidos los deseos genésicos (20,21).

Las pacientes con el síndrome BRCAness presentan un mejor pronóstico, en gran parte debido a la mayor sensibilidad a agentes citotóxicos como el platino y las antraciclinas (37). Se ha objetivado un aumento en la tasa de respuestas a platinos en primera y sucesivas líneas, un aumento del intervalo libre de tratamiento y un aumento en la supervivencia global (39). Los estudios son retrospectivos en su mayoría, pero sus datos sugieren que pueden beneficiarse del uso de platinos en líneas sucesivas a pesar de ser platino-refractarias. No obstante se requieren más estudios para confirmar dicha hipótesis (40).

El *BRCA* es el primer marcador genotípico predictivo en el cáncer de ovario, identificando a las pacientes que pueden beneficiarse de tratamiento con inhibidores de PARP, que producen letalidad sintética selectiva en las células tumorales con déficit en el sistema de recombinación homóloga del ADN (53).

Dadas sus implicaciones tanto a nivel de prevención familiar, como de pronóstico y de tratamiento, el test de mutaciones de *BRCA* en línea germinal se debe realizar a toda paciente con cáncer de ovario de histología epitelial en la práctica clínica diaria. Además, en un futuro, se deberían analizar otros genes en línea germinal y mutaciones somáticas implicados en la recombinación homóloga y que por tanto comparten las características del síndrome "BRCAness" (53).

CORRESPONDENCIA:

Pedro Pérez Segura
Servicio de Oncología Médica (Unidad de Cáncer Familiar)
Hospital Universitario Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: pedro.perez@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Las Cifras del Cáncer en España 2016. 2016;14:1-24.
2. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, González-Martín A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;27:24(suppl 6):vi24-vi32.
3. Llort G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sanchez AB, Teulé A, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2016;13:17(12):956-61.
4. Song H, Cicek MS, Dicks E, Harrington P, Ramus SJ, Cunningham JM, et al. The contribution of deleterious germline mutations in *BRCA1*, *BRCA2* and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Human Molecular Genetics* 2014;23(17):4703-9.
5. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer Risks for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2013;105(11):812-22.
6. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer* 2008;98(8):1457-66.
7. Randall LM, Pothuri B. The genetic prediction of risk for gynecologic cancers. *Gynecologic Oncology* 2016;141(1):10-6.
8. Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* Penetrance. *Journal of Clinical Oncology* 2010;25(11):1329-33.
9. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: Beyond the usual suspects. *Gynecologic Oncology* 2012;124(2):347-53.
10. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Healey S, McGuffog L, Chenevix-Trench G, et al. Association of Type and Location of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations With Risk of Breast and Ovarian Cancer. *JAMA* 2015;313(13):1347-15.
11. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, et al. Frequencies of *BRCA1* and *BRCA2* mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2011;121(2):353-7.
12. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian 2016;7:1-97.
13. Schrader KA, Hurlburt J, Kalogor SE, Hansford S, Young S, Huntsman DG, et al. Germline *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology* 2012;120(2,Part 1):235-40.
14. Kraus C, Hoyer J, Vasileiou G, Wunderle M, Lux MP, Fasching PA, et al. Gene panel sequencing in familial Breast/Ovarian Cancer patients identifies multiple novel mutations also in genes others than *BRCA1/2*. *Int J Cancer* 2016;1-23.
15. Stuckey AR, Onstad MA. Hereditary breast cancer: an update on risk assessment and genetic testing in 2015. *The American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2015;213(2):161-5.
16. Lincoln SE, Kobayashi Y, Anderson MJ, Yang S, Desmond AJ, Mills MA, et al. A Systematic Comparison of Traditional and Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Genes in More Than 1000 Patients. *The Journal of Molecular Diagnostics. American Society for Investigative Pathology and the Association for Molecular Pathology* 1999;17(5):533-44.
17. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Special Report Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *The new england journal of medicine* 2016;19:1-15.
18. Desmond A, Kurian AW, Gabree M, Mills MA, Anderson MJ, Kobayashi Y, et al. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. *JAMA Oncol* 2015;1(7):943-9.
19. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in *BRCA* mutation carriers, a systematic review. *The American Journal of Surgery* 2016;15:1-10.
20. Finch APM, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of Oophorectomy on Cancer Incidence and Mortality in Women With a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(15):1547-53.
21. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* Mutation Carriers. *JNCI* 2009;101(2):80-7.
22. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Singer CF, Moller P, Lynch HT, et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JNCI* 2016;109(1):djw177-7.
23. Zakhour M, Danovitch Y, Lester J, Rimel B, Walsh CS, Li AJ, et al. Occult and subsequent cancer incidence following risk-reducing surgery in *BRCA* mutation carriers. *Gynecologic Oncology* 2016;9:1-5.

24. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol* 2016;30:1-8.
25. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, Elit L, McLaughlin J, Springate C, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecologic Oncology* 2011;121(1):163-8.
26. Rebbeck TR. Effect of Short-Term Hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk Reduction After Bilateral Prophylactic Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *Journal of Clinical Oncology*;23(31):7804-10.
27. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, et al. Hormone Therapy and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 Mutation Carriers. *JNCI* 2008;100(19):1361-7.
28. Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, Shenton A, Maehle L, Dorum A, et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *Journal of Medical Genetics* 2009;46(9):593-7.
29. Woodward ER, Sleightholme HV, Considine AM, Williamson S, McHugo JM, Cruger DG. Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007;114(12):1500-9.
30. Buys SS. Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality. *JAMA* 2011;305(22):2295-9.
31. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, Black A, Buys SS, Partridge E, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up. *Gynecologic Oncology* 2016;8:1-6.
32. Jacobs IJ, Menon U. Articles Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*. Jacobs Menon et al. Open Access article published under the terms of CC BY 2016;387(10022):945-56.
33. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral Contraceptives and Risk of Ovarian Cancer and Breast Cancer Among High-Risk Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(33):4188-98.
34. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2014;11(8):1197-207.
35. Narod SA, Dubé MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI* 2002;21:1-7.
36. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecologic Oncology* 2015;137(2):343-50.
37. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP Inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Annals of Oncology* 2013;25(1):32-40.
38. Tan D, Kaye S. Chemotherapy for Patients with BRCA1 and BRCA2-Mutated Ovarian Cancer: Same or Different? 2015;27:1-8.
39. Tan DSP, Rothermundt C, Thomas K, Bancroft E, Eeles R, Shanley S, et al. "BRCAness" Syndrome in Ovarian Cancer: A Case-Control Study Describing the Clinical Features and Outcome of Patients With Epithelial Ovarian Cancer Associated With BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(34):5530-6.
40. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, de Fazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology 2012;30(21):2654-63.
41. Safra T, Borgato L, Nicoletto MO, Rolnitzky L, Pelles-Avraham S, Geva R, et al. BRCA Mutation Status and Determinant of Outcome in Women with Recurrent Epithelial Ovarian Cancer Treated with Pegylated Liposomal Doxorubicin. *Molecular Cancer Therapeutics* 2011;10(10):2000-7.
42. Adams SF, Marsh EB, Elmasri W, Halberstadt S, van Decker S, Sammel MD, et al. A high response rate to liposomal doxorubicin is seen among women with BRCA mutations treated for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2011;123(3):486-91.
43. Safra T, Rogowski O, Muggia FM. The Effect of Germ-Line BRCA Mutations on Response to Chemotherapy and Outcome of Recurrent Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 2014;24(3):488-95.
44. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY, et al. Phase II, Open-Label, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Olaparib, a Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor, and Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With BRCA1 or BRCA2 Mutations and Recurrent Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(4):372-9.
45. Mantia-Smaldone G, Ronner L, Blair A, Gamerman V, Morse C, Orsulic S, et al. The immunomodulatory effects of pegylated liposomal doxorubicin are amplified in BRCA1-deficient ovarian tumors and can be exploited to improve treatment response in a mouse model. *Gynecologic Oncology* 2014;133(3):584-90.
46. Hyman DM, Zhou Q, Arnold AG, Grisham RN, Iasonos A, Kauff ND, et al. Topotecan in patients with BRCA-associated and sporadic platinum-resistant ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *Gynecologic Oncology* 2011;123(2):196-99.
47. Tagliaferri P, Ventura M, Baudi F, Cucinotto I, Arbitrio M, di Martino M, et al. BRCA1/2 genetic background-based therapeutic tailoring of human ovarian cancer: hope or reality? *J Ovarian Res* *BioMed Central* 2009;2(1):14-9.
48. Monk BJ, Ghatage P, Parekh T, Henitz E, Knoblauch R, Matos-Pita AS, et al. Effect of BRCA1 and XPG mutations on treatment response to trabectedin and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced ovarian cancer: exploratory analysis of the phase 3 OVA-301 study. *Annals of Oncology* 2015;26(5):914-20.
49. Lorusso D, Scambia G, Pignata S, Sorio R, Amadio G, Lepori S, et al. Prospective phase II trial of trabectedin in BRCA-mutated and/or BRCAness phenotype recurrent ovarian cancer patients: the MITO 15 trial. *Annals of Oncology* 2016;27(3):487-93.
50. Lesnock JL, Darcy KM, Tian C, De Loia JA, Thrall MM, Zahn C, et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. *Br J Cancer* 2013;108(6):1231-37.
51. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. 2012;30:1-11.
52. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2014;15(8):852-61.
53. Ledermann JA. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Annals of Oncology* 2016;27(suppl 1):i40-4.
54. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaparib (Lynparza®) en el cáncer de ovario. Fecha de publicación: 21 de enero de 2016. p. 1-5.
55. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RHJ, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2014;16(1):87-97.
56. Norquist B, Wurz KA, Pennil CC, García R, Gross J, Sakai W, et al. Secondary Somatic Mutations Restoring BRCA1/2 Predict Chemotherapy Resistance in Hereditary Ovarian Carcinomas. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(22):3008-15.

Anatomía patológica de los tumores ováricos del epitelio de superficie-estroma

A. PELAYO ALARCÓN¹, A. PASCUAL MARTÍN²

¹Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid. ²Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

RESUMEN

Cerca del 90% de los tumores malignos del ovario se corresponden a neoplasias del epitelio de superficie-estroma. El estudio molecular de los diferentes tipos tumorales de este grupo ha cuestionado la teoría dualista del cáncer de ovario para alguno de ellos y ha permitido afirmar que el cáncer ovárico lo constituye un grupo heterogéneo de tumores con comportamiento clínico biológico distinto y mecanismos carcinogénicos diferentes. Estos datos han sido recogidos por la OMS (1) (Tabla I), de modo que la gradación de los carcinomas serosos en bien, moderadamente y mal diferenciados ha sido sustituida por formas de alto y bajo grado. Tipo I y tipo II en similitud con el cáncer de endometrio.

El desarrollo de la inmunohistoquímica ha permitido reconocer mejor las formas tumorales mucinosas ováricas y demostrar que un porcentaje importante de estos tumores son de origen extraovárico, por lo que la frecuencia de este grupo ha disminuido considerablemente en todas las series. También nos ha permitido identificar que los carcinomas de células transicionales recogidos en la clasificación anterior se corresponden con variantes de carcinoma seroso de alto grado y menos frecuentemente con carcinomas endometriodes de alto grado.

La OMS establece una clasificación histogenética para los tumores ováricos y recomienda que, aunque no sea perfecta, se utilice por clínicos y patólogos. En 2013 introduce cambios sustanciales con respecto a la clasificación anterior de los tumores del epitelio de superficie-estroma ovárico: la simplifica, hace desaparecer el grupo de los tumores de células transicionales, introduce un tipo tumoral seromucinoso e incorpora la denominación de “tumor proliferativo atípico” para las formas *borderline* que desaconsejaba anteriormente.

La clasificación histogenética actual considera seis categorías en los tumores del epitelio de superficie-estroma; serosos, mucinosos, endometriodes, de células claras, de Brenner, y seromucinosos. Cada uno con variantes benignas, *borderline* y malignas. En el presente artículo se analizan las características anatomopatológicas de estos tumores, siguiendo la clasificación que establece la OMS para los tumores ováricos del epitelio-estroma (Figs. 1 y 2).

PALABRAS CLAVE: Ovario. Tumor. Epitelial. Histopatología.

ABSTRACT

About 90% of ovarian malignant tumors relate to surface-stromal epithelial neoplasms. Molecular studies of the different types of tumors in this group has questioned the dualistic theory of ovarian cancer for some of them, and furthermore confirmed that ovarian cancer is composed of a heterogenous group of tumors with a biologically and clinically different behavior and carcinogenic mechanisms.

This data was collected by the WHO (1) so that the grading of serous carcinomas into well, moderate and poorly differentiated has now been replaced by the grading into high and low grade. Type I and Type II similarly to endometrial cancer.

Advances in Immunohistochemistry has allowed better recognition of mucinous ovarian tumors and has pointed out that a significant percentage of these tumors are of extraovarian origin and therefore the frequency of this group has decreased significantly in all series.

Immunohistochemistry has also allowed us to determine that transitional cell carcinomas sorted in the previous classification correlate with variants of serous high grade carcinoma and less often with high grade endometrioid carcinoma.

WHO establishes a histogenetic classification for ovarian tumors and recommends its use by both clinicians and pathologists. Introduces significant changes in 2013 regarding the previous classification surface-stromal epithelial ovarian tumors such as dropping out the transitional cell tumor, adding a new seromucinous tumor type and integrating the term “atypical proliferative tumor” for borderline types that was previously discouraged to label.

Current histogenetic classification consists of six categories in surface-stromal epithelial ovarian tumors, as follows: serous, mucinous, endometrioid, clear cell, Brenner's, and seromucinous; each including their benign, borderline and malignant forms.

In this report, we assess the pathological features as established by the WHO for ovarian tumors of epithelium-stroma (Figs. 1 and 2).

KEY WORDS: Ovary. Tumour. Epithelial. Histopathology.

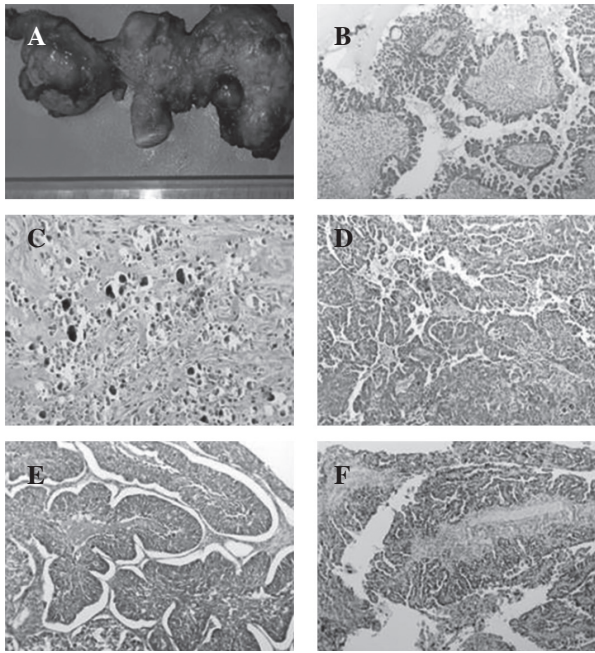


Fig. 1. A. Carcinoma seroso de alto grado bilateral englobando trompa derecha. B. Tumor seroso borderline 20x. C. Psamocarcinoma 10x. D. Carcinoma seroso de alto grado 10x. E. Carcinoma seroso de alto grado patrón transicional 10x. F. Intensa positividad nuclear para p53 10x.

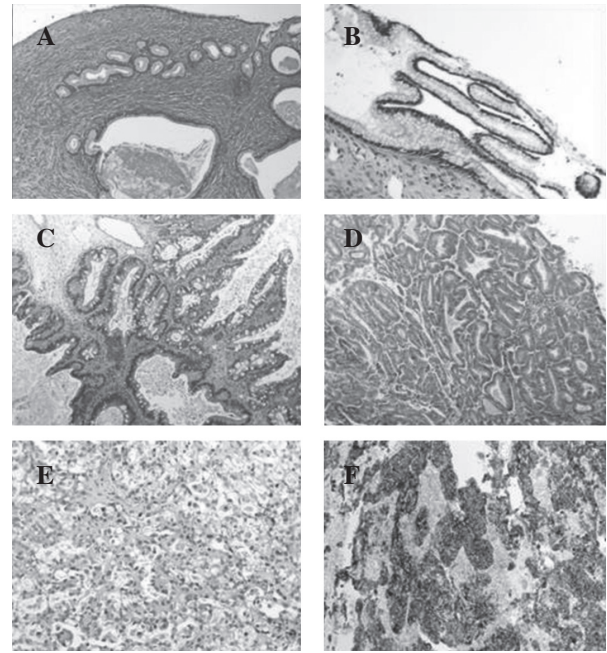


Fig. 2. A. Cistoadenoma mucinoso endocervical 10x. B. Cistoadenoma mucinoso intestinal 10x. C. Cistoadenocarcinoma mucinoso de tipo intestinal 20x. D. Adenocarcinoma endometriode 10x. E. Carcinoma de células claras 10x. F. Células teñidas con CK7 10x.

TUMORES SEROSOS BENIGNOS

Representan el 15-20% de las neoplasias epiteliales ováricas con mayor incidencia entre los 35-45 años. Bilaterales entre un 60-70%, a veces, metacrónicos con intervalos de hasta 10 años (1) (Tabla I).

Macroscópicamente, los *cistoadenomas*, muestran un tamaño variable generalmente entre 4-10 cm. Son quísticos, uniloculares o multiloculares, de superficie externa lisa, el interior puede presentar áreas con pequeñas papilas. El contenido de los quistes es fluido acuoso. Los *adenofibromas* son sólidos con una superficie de corte esponjosa en la que se muestran quistes de tamaño variable. Los *cistoadenofibromas* alternan zonas más sólidas con quiste de varios centímetros; y los *papilomas de superficie* aparecen como proyecciones verrugosas en la superficie ovárica.

Microscópicamente, el epitelio que reviste los quistes es similar al de la trompa de Falopio; predominan las células ciliadas pero podemos ver otras diferenciaciones müllerianas. El epitelio puede estar muy aplanado, siendo difícil determinar su naturaleza serosa. Algunos tumores pueden presentar zonas de mayor proliferación y polimorfismo celular; si estas zonas representan menos del 10% del tumor se denominan cistoadenomas con atipia focal.

El origen de los tumores serosos benignos se sitúa en el epitelio de revestimiento superficial ovárico que forman los denominados quistes de inclusión.

TUMORES BORDERLINE

La primera referencia a los tumores *borderline* se debe a Taylor, en 1929, quien los denominó “*tumores semimalignos*”. En la década de los setenta se reconocieron por la FIGO y la OMS los definió como “*tumores que tienen alguna pero no todas las características morfológicas de malignidad*”. Su diagnóstico se basa en las características histológicas de la lesión primaria. A diferencia de los carcinomas, no invaden el estroma pero presentan mayor proliferación y atipia epitelial que los tumores benignos (2-4).

Se han utilizado muchos términos para denominar este grupo: “neoplasias epiteliales de ovario no invasivas”; “borderline”, “proliferación atípica”, “tumores de bajo potencial maligno”, neoplasia limítrofe”. Actualmente la denominación recomendada es *borderline*. Muchos patólogos siguen prefiriendo el término tumor proliferativo atípico que enfatiza la naturaleza benigna de la mayoría de estas lesiones, terminología que también ha sido adoptada por la OMS, por lo que ambos términos pueden considerarse equivalentes (1).

Estos tumores pueden presentar afectación extraovárica denominada “implantes” en lugar de metástasis. Más tarde se dividieron en invasivos y no invasivos. También pueden presentar microinvasión. Ambos hechos es obligatorio contemplarlos en el informe anatomopatológico para diferenciarlos de los carcinomas.

TABLA I
 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE LOS ÓRGANOS REPRODUCTORES FEMENINOS SEGÚN LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

<i>Tumores serosos</i>	<i>Tumores endometriodes</i>	<i>Tumores de Brenner</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Benignos: <ul style="list-style-type: none"> • Cistoadenoma seroso • Adenofibroma seroso • Papiloma seroso superficial – <i>Borderline</i>: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor seroso <i>borderline</i>/ Tumor seroso proliferativo atípico • Tumor seroso <i>borderline</i>-variante micropapilar/ carcinoma seroso de bajo grado no invasivo • Papiloma seroso superficial – Malignos: <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma seroso bajo grado • Carcinoma seroso alto grado 	<ul style="list-style-type: none"> – Benignos: <ul style="list-style-type: none"> • Quiste endometrioso • Cistoadenoma endometriode • Adenofibroma endometriode – <i>Borderline</i>: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor endometriode <i>borderline</i>/ Tumor endometriode proliferativo atípico – Malignos: <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma endometriode 	<ul style="list-style-type: none"> – Benignos: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor de Brenner – <i>Borderline</i>: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor <i>borderline</i> de Brenner/ Tumor de Brenner proliferativo atípico – Malignos: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor de Brenner maligno
<i>Tumores mucinosos</i>	<i>Tumores de células claras</i>	<i>Tumores seromucinosos</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Benignos: <ul style="list-style-type: none"> • Cistoadenoma mucinoso • Adenofibroma mucinoso – <i>Borderline</i>: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor mucinoso <i>borderline</i>/ tumor mucinoso proliferativo atípico – Malignos: <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma mucinoso 	<ul style="list-style-type: none"> – Benignos: <ul style="list-style-type: none"> • Cistoadenoma de células claras • Adenofibroma de células claras – <i>Borderline</i>: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor <i>borderline</i> de células claras/tumor proliferativo atípico de células claras – Malignos: <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células claras 	<ul style="list-style-type: none"> – Benignos: <ul style="list-style-type: none"> • Cistoadenoma seromucinoso • Adenofibroma seromucinoso – <i>Borderline</i>: <ul style="list-style-type: none"> • Tumor <i>borderline</i> seromucinoso/ Tumor seromucinoso proliferativo atípico – Malignos: <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma seromucinoso
<i>Carcinoma indiferenciado</i>		

Inicialmente, la categoría *borderline* fue reconocida solo en los tumores serosos, pero más tarde se estableció en los demás tipos epiteliales. Solo los *borderline* serosos y mucinosos poseen rasgos clínico-patológicos definidos, representan el 95% de los tumores *borderline* y entre el 11-15% de todos los tumores malignos ováricos. La mayoría se diagnostican en estadios iniciales con una supervivencia superior al 90%. La supervivencia se modifica en función del estadio, la presencia de implantes invasivos y el tiempo de seguimiento. La edad de presentación es inferior a la de los carcinomas, en torno a los 45 años (1).

TUMOR SEROSO *BORDERLINE* (TSB)

El tumor seroso *borderline* es el subtipo histológico más común. Entre el 30% y el 40% son bilaterales y casi

un 50% tiene crecimiento exofítico. Se asocian a endosalpingiosis e inclusiones quísticas del epitelio superficial ovárico. En un 30% se describen implantes, de los cuales casi un tercio son invasivos.

Es distintivo de los TSB un crecimiento papilar que se ramifica de modo arboriforme con revestimiento epitelial estratificado, del que se desprenden pequeños grupos celulares. Los criterios diagnósticos se basan en hiperplasia epitelial y ausencia de invasión del estroma (2-4).

El pronóstico de los TSB es bueno, a pesar de la presencia de los implantes peritoneales y la afectación de los ganglios linfáticos regionales. Menos del 10% recurren, en la mayoría de los casos lo hacen como formas no invasivas, en pocos casos se produce la transformación a carcinoma seroso de bajo grado y es excepcional la transformación en carcinoma seroso de alto grado. En los tumores serosos, el hallazgo más importante en rela-

ción con el comportamiento es la presencia de implantes invasivos.

Dentro de los TSB, se distinguen dos variantes, el modelo típico o *tumor seroso proliferativo atípico* y la variante *cribiforme micro papilar*. Son entidades distintas que hay que diferenciar en los informes. Generalmente, la variante micropapilar se encuentra en el seno de la forma típica y el tamaño para hacer el diagnóstico ha de ser mayor de 5mm.

El perfil inmunohistoquímico de estos tumores comprende inmunotinción positiva par RH, WT1, PAX-8, CK7, Ca 125, Ver-Ep4. La inmunotinción para P53 es negativa, pero ocasionalmente puede verse en células aisladas.

TUMOR SEROSO BORDERLINE/TUMOR SEROSO PROLIFERATIVO ATÍPICO (TSB/TSPA)

Macroscópicamente, la mayoría son tumores quísticos con un diámetro de 5 a 10 cm de superficie lisa similar a las formas benignas. Al corte la superficie del quiste presenta zonas sólidas de crecimiento exofítico. No es habitual la presencia de zonas de necrosis ni hemorragia.

Microscópicamente, las zonas sólidas muestran un crecimiento papilar con diversos tipos celulares, predomina un epitelio cúbico o columnar con cilios semejante al epitelio tubárico. Hay estratificación celular y formación de estructuras glanduloides en torno a los ejes conectivos vasculares. Pequeños nidos celulares se desprenden del soporte conectivo y aparecen sueltos en espacios vacíos. Son frecuentes los cuerpos de psamoma. Existe discreta o moderada atipia y el número de mitosis es variable. Pueden mostrar zonas de mayor crecimiento y atipia que se designan como “carcinomas intraepiteliales”.

Microinvasión

Definida como invasión del estroma inferior a 5 mm. Pueden existir uno o varios focos. Aparece en el 10% del estadio I y cerca del 60% en estadios avanzados. La incidencia es mayor en embarazadas. Aunque no hay datos concluyentes sobre el significado de estos focos, en las pacientes no embarazadas se les considera un factor adverso con independencia del estadio (1,5,6).

Hay diferentes modelos de microinvasión que pueden coexistir; micropapilar y/o cribiforme, macropapilar y nidos de células grandes con citoplasma eosinófilo, rodeadas de halo claro. El diagnóstico de microinvasión resulta de gran dificultad en la biopsia intraoperatoria y conlleva a un porcentaje alto de falsos positivos, entre el 10% y el 15%.

En caso de duda sobre la existencia o no de microinvasión es recomendable utilizar el término “invasión dudosa”.

Implantes

Se denominan implantes y no metástasis porque se asocian a tumores serosos no invasivos. Son lesiones inferiores a 2 cm que se clasifican histológicamente en implantes no invasivos e invasivos. Pueden coexistir diferentes tipos.

Los implantes no invasivos a su vez pueden ser epiteliales y desmoplásicos. Las formas epiteliales se localizan en superficie peritoneal y su aspecto morfológico es similar al tumor ovárico. Las formas desmoplásicas presentan nidos epiteliales sobre un estroma fibroblástico similar al tejido de granulación, puede identificarse necrosis y hemorragia. El componente epitelial de los implantes tiene gran versatilidad con crecimientos celulares sueltos, papilas o patrón cribiforme. Pueden verse cuerpos de psamoma. En la superficie ovárica también se observan implantes que presentan la misma apariencia que los implantes no invasivos desmoplásicos del peritoneo y se denominan “autoimplantes”.

Los implantes invasivos son aproximadamente el 10%, su presencia se relaciona con peor pronóstico, el 50% recidiva. Su localización más frecuente es el epiplón. La presencia de implantes invasivos en TSB/TSPA obliga a un amplio muestreo del tumor primario para descartar la existencia de carcinoma seroso. Tienen márgenes infiltrativos y predominio del componente epitelial, su morfología semeja al carcinoma de bajo grado. Puede utilizarse el término de “indeterminado”, cuando resulta difícil distinguir implantes invasivos de no invasivos. El origen preciso de estos implantes actualmente no se conoce. Se discute su papel en la patogénesis de los tumores *borderline*: ¿son focos independientes de tumor epitelial peritoneal o verdaderos implantes del tumor seroso ovárico? El estudio genético demuestra en la mayoría de los casos las mismas alteraciones que en el tumor primario, lo que apoya un origen en los mismos (2,7). Los tumores seromucinosos *borderline* también pueden presentar implantes, pero su presencia en los mucinosos *borderline* nos obliga a considerar un carcinoma mucinoso ovárico o metástasis de un carcinoma no ginecológico.

Afectación ganglionar por TSB/TSPA

Cuando se estudian los ganglios, entre un 10% y un 20% de los casos están afectados. Las series publicadas son escasas, pero hay acuerdo en que su presencia no afecta negativamente el pronóstico y no debe indicarse como metástasis. Puede resultar imposible determinar si la afectación ganglionar es metástasis o se corresponde con inclusiones müllerianas preexistentes que desarrollan un tumor seroso *borderline* sincrónico. La dificultad aumenta en caso de biopsia intraoperatoria.

Microscópicamente, se describen varios tipos de afectación, focos similares a los implantes con micropapilas

o crecimientos glandulares y también nidos de células grandes de citoplasma eosinófilo. La mayoría de las veces, a nivel subcapsular. La existencia de nidos similares al carcinoma seroso de bajo grado en el espesor del parénquima linfático nos obliga a clasificar el tumor *borderline* como carcinoma seroso de bajo grado (8).

La afectación ganglionar está condicionada por el tipo histológico y no se ha descrito en las formas mucinosas.

Carcinoma intraepitelial

Algunos tumores *borderline* pueden presentar áreas de complejidad y atipia mayor con patrones cribiformes que permiten definirlos como *carcinoma intraepitelial*.

La teoría dualista del cáncer ovárico considera que los tumores *borderline* representan una etapa intermedia entre los cistoadenomas benignos y los adenocarcinomas, donde el carcinoma intraepitelial constituiría un paso intermedio.

TUMOR SEROSO BORDERLINE VARIANTE MICROPAPILAR/ CARCINOMA SEROSO DE BAJO GRADO NO INVASIVO

Variante descrita por Kurman en 1996 con las mismas características epidemiológicas, clínicas y macroscópicas que el TSB/TSPA. Son entre el 5% y el 10% de los tumores *borderline*. Con mayor frecuencia es bilateral, se presenta en estadios más avanzados y muestra mayor incidencia de implantes invasivos. Algunos autores prefieren denominarlo como *carcinoma seroso de bajo grado no invasivo*, denominación que ha recogido la OMS desaconsejando el término de carcinoma seroso micropapilar utilizado por otros (1).

Microscópicamente, se caracteriza por un crecimiento papilar sobre el cual se proyectan múltiples micropapilas cuyo estroma es muy escaso o ausente. Esas papilas no se ramifican, son al menos cinco veces más largas que anchas, con aspecto en “cabeza de medusa”. El crecimiento celular puede tener patrón cribiforme en torno al eje conectivo.

Las células son más pequeñas que en la forma clásica y la diferenciación serosa ausente. El índice mitótico es bajo aunque mayor que los TBS/TSPA (9).

Algunos tumores *borderline* serosos típicos presentan focos de micropapilar; deben ser mayores de 5 mm para establecer el diagnóstico de variante micropapilar.

Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes que plantea el TSB son el carcinoma seroso de bajo grado y el cistoadenoma seroso con proliferación y atipia focal. En las biopsias intraoperatorias puede ser muy difícil establecer-

lo. Se diferencia del cistoadenoma por la atipia celular y de los tumores malignos por la presencia de invasión destructiva del estroma. La invasión, superior a 5 mm, existencia de nidos epiteliales de crecimiento sólido, atipia citológica marcada y frecuentes mitosis establece el diagnóstico. La positividad difusa para p53 y p16 establece, por otro lado, el diagnóstico de carcinoma seroso de alto grado.

CARCINOMA SEROSO DE BAJO GRADO (LGCS)

El mecanismo de carcinogénesis de los tumores serosos ováricos no responde a un espectro evolutivo que va de formas benignas, pasando por formas bien diferenciadas y a mal diferenciadas. Hay al menos dos vías diferentes de carcinogénesis:

- Una caracterizada por mutaciones excluyentes en la vías KRAS, BRAF, PETEN y que la siguen las formas tumorales de bajo grado o tumores de tipo I, con crecimiento lento y mejor pronóstico.
- Otra en la que predominan mutaciones en P53, seguido por las formas tumorales de alto grado o tumores tipo II (1,10-13).

La OMS, basándose en estas características, diferencia dos tipos de carcinoma seroso ovárico: de bajo grado y alto grado. Dentro del término LGCS, se incluye a las neoplasias serosas que acompañan a tumores *borderline*/tumores proliferativos atípicos y los anteriormente denominados carcinomas serosos de grado 1, mientras que las formas de alto grado las constituyen carcinomas serosos de grado 3 y gran mayoría de los grado 2 (1).

El carcinoma seroso de bajo grado es poco frecuente, entre el 5-10% de los carcinomas serosos. Se presentan en edad más temprana que las formas de alto grado, 45-55 años, tienen un crecimiento más lento y peor respuesta a la quimioterapia.

Macroscópicamente, presentan bilateralidad alta, entre un 40-60%. Son tumores quísticos con zonas sólidas de crecimiento excrecente y apariencia verrugosa. Las calcificaciones son frecuentes, se perciben al tacto y realizando las secciones. Microscópicamente, presenta un crecimiento papilar o glandular. Las papilas son irregulares con ramificación arborescente y revestimiento de múltiples capas celulares. El estroma papilar puede ser fibroso hialino o mixoide. El crecimiento glandular no presenta zonas sólidas. Las células no muestran marcado pleomorfismo nuclear y la actividad mitótica es inferior a 12 mitosis por 10 campos gran aumento. La mayoría de las células se asemeja a las tubáricas, son columnares y con presencia de cilios. Pueden presentarse otros componentes celulares müllerianos pero en pequeña proporción. La metaplasia escamosa, a diferencia de los tumores endometriodes, es muy rara. Los cuerpos de psoma pueden ser muy abundantes (14-16).

El *psammocarcinoma seroso* es una variante caracterizada por la presencia masiva de estos cuerpos y las características citológicas de bajo grado; el epitelio se dispone en nidos, los cuales están en relación con los depósitos cálcicos. El perfil inmunohistoquímico comprende, CALRETININA- CK20- PAX8+, WT1+ RH (+/-).

CARCINOMA SEROSO DE ALTO GRADO (HGCS)

Es el subtipo más frecuente de los carcinomas ováricos, son bilaterales en un 60%, la edad media de presentación está entre los 60-70 años. A diferencia de los LGCS, presentan un crecimiento rápido, se diagnostican en estadios más avanzados y no se relacionan con lesiones precursoras (17).

Se postula un origen tubárico basado en los siguientes datos: coexistencia de carcinoma intraepitelial tubárico en un porcentaje alto de HGCA, reducción del riesgo de desarrollar un carcinoma tras salpingooforectomía en portadoras de mutaciones BCRA, existencia de lesiones incipientes en el epitelio tubárico que manifiestan las mismas alteraciones moleculares que HGCS y afectación tubárica en el 20% de los HGCS (18-20).

Entre un 15-30% no muestran alteraciones en el epitelio tubárico y en estos casos el modelo tradicional de carcinogénesis ovárica a partir del epitelio celómico mantiene su vigencia.

Macroscópicamente, son tumoraciones sólido quísticas, con una superficie externa que con frecuencia presenta nódulos. La superficie de corte presenta un aspecto abigarrado con frecuentes zonas de necrosis y hemorragia. La trompa con frecuencia se engloba en la tumoración.

Microscópicamente, presentan diferentes patrones arquitecturales; el más característico es el papilar con un revestimiento de múltiples capas celulares con marcada atipia. Los HGCS se caracterizan por marcado polimorfismo nuclear (núcleos tres veces más grandes que otros) y actividad mitótica de más de 12 mitosis por 10 campos gran aumento. Los cuerpos de psamoma son menos abundantes que en el LGCS.

Pueden presentar otros patrones como el micropapilar, transicional, glandular, pseudoendometriode o sólido. Cada uno de ellos plantea un diagnóstico diferencial. Con el carcinoma endometriode de alto grado, en algunos casos resulta extremadamente difícil. En estos casos, resulta de ayuda la inmunohistoquímica, los carcinomas serosos son WT1+, P53+ y P16+ de modo más intenso y difuso que las formas endometriodes.

TUMORES MUCINOSOS

Los tumores mucinosos representan del 10% al 15% de los tumores ováricos, el 80% son formas benignas y

solo un 5% se consideran en la actualidad carcinomas. El porcentaje ha disminuido en los últimos años, los avances en inmunohistoquímica han puesto de manifiesto que la mayoría de los carcinomas mucinosos diagnosticados en ovario se corresponden con metástasis de origen digestivo (1).

Pueden alcanzar gran tamaño. El estudio de este grupo tumoral requiere un abordaje especial y estudiar múltiples muestras para determinar la verdadera naturaleza del tumor, ya que con frecuencia se ven zonas de cistoadenoma, tumor *borderline* y carcinoma en un mismo tumor, lo que obliga a realizar muestreo exhaustivo de la tumoración. Se recomienda una muestra por centímetro de tumor.

Mutaciones KRAS se encuentran en el 30% de estos tumores, tanto en las zonas benignas como malignas, sosteniendo una oncogénesis progresiva para los tumores mucinosos del ovario. Hasta un 10% acompañan a teratomas, en estos casos se admite un origen germinal. También, en menor proporción, se describen asociados a un tumor de Brenner (21,22).

Carcinomas mucinosos de ovario expresan varios genes de mucina (*MUC2*, *MUC3* y *MUC17*) que son características de los carcinomas mucinosos, independientemente de su tejido de origen.

En este tipo tumoral las células contienen gran cantidad de mucina intracitoplasmática y desde el punto de vista histológico se distinguen dos subtipos: *endocervical* e *intestinal*.

TUMORES MUCINOSOS BENIGNOS

Los cistoadenomas y cistoadenofibromas constituyen las dos variantes benignas diferenciadas entre sí por la cantidad de tejido fibroso.

Macroscópicamente, son tumoraciones grandes, quísticas, unilaterales de superficie lisa que a la sección manifiestan moco de densidad variable.

Los quistes están revestidos por un epitelio columnar mucinoso sin estratificación, similar al endocervical o gastrointestinal; en este último caso se observan con frecuencia células caliciformes y rara vez, células de Paneth. Los núcleos son de disposición basal y sin atipas. Estos quistes pueden romperse y el moco producir una reacción estromal.

Es aconsejable utilizar el término de *cistoadenoma con atipia focal* si el cistoadenoma muestra hallazgos arquitectónicos y citológicos de tumor *borderline* en menos del 10% de su extensión.

TUMORES MUCINOSOS BORDERLINE/TUMOR MUCINOSO PROLIFERATIVO ATÍPICO

Es el segundo en frecuencia de las formas *borderline* ováricas. Representan entre el 30-40% de estos tumores,

diagnosticándose la mayoría de las veces en estadio I. La edad de presentación es similar a las formas serosas. Más de dos terceras partes son unilaterales. La presencia de bilateralidad debe hacernos sospechar un tumor metastático.

La unilateralidad y el gran tamaño son características, pueden llegar a medir más de 50 cm de diámetro. Su superficie es lisa y brillante. Su interior contiene gran cantidad de moco de densidad variable, ocupando múltiples espacios quísticos y pueden presentar zonas más sólidas que han de ser estudiadas al histológico exhaustivamente (23).

Las paredes quísticas están revestidas por un epitelio muciparó hiperplásico de no más de tres hileras celulares; a veces presentan un patrón villoglandular o de nidos glandulares. No existe invasión del estroma. Se distinguen dos subtipos histológicos de tumores mucinosos.

Tipo intestinal

Es la forma más frecuente y representa entre el 80-90% de los tumores *borderline* mucinosos. Bilaterales en menos del 5%.

Son tumores quísticos cuyas paredes están revestidas por células mucinosas similares al epitelio intestinal, predominan las células caliciformes pero también podemos ver células neuroendocrinas y, en menor número, células de Paneth. El revestimiento puede ser monolaminar y alternarse con estratificación, por lo general no más de tres capas. Podemos observar focos de necrosis y respuesta inflamatoria que puede ser granulomatosa, con presencia de histiocitos y células gigantes multinucleadas, secundaria a la suelta de moco. También podemos encontrar nidos de moco en el estroma ovárico (pseudomixoma ovárico) y en peritoneo (24).

- *Pseudomixoma peritoneal*. Es un término clínico utilizado cuando existe gran cantidad de moco con escaso componente celular en pelvis y cavidad abdominal. Las características celulares en relación con el grado de atipia y las del moco en relación a si presenta reacción fibrosa del estroma o no son consideradas por algunos autores como datos distintivos, prefieren usar el término de “adenomucinoso peritoneal diseminado” si las células no presentan características de malignidad, en contraposición con el término de “carcinomatosis peritoneal mucinosa” si las células muestran rasgos de malignidad y peor pronóstico.

Los tumores mucinosos ováricos asociados a pseudomixoma peritoneal plantean dudas sobre el origen del pseudomixoma. Hay datos que confirman la naturaleza metastática del tumor ovárico, como son los hechos de que se identifique un tumor apendicular, que la afectación ovárica sea bilateral o que el

tumor ovárico sea CK7 negativa. Por el contrario, debemos pensar en un origen ovárico si el tumor mucinoso se acompaña de un teratoma. Hristov y cols. demuestran que la gran mayoría de estos casos surgen de tumores primarios gastrointestinales, por lo general, en el apéndice (25). Los estudios moleculares muestran concordancia en las mutaciones KRAS en ambos tumores, lo que indica que probablemente se trate del mismo tumor. Pseudomixoma peritoneal puede verse en las mujeres sin ovarios. En los hombres su origen más frecuente es el apéndice.

En todos los casos se hace necesario una cuidadosa exploración abdominal y apendicetomía en pacientes con tumor *borderline* mucinoso de tipo intestinal. Podemos estar seguros del diagnóstico de tumor ovárico *borderline* mucinoso tipo intestinal si no existe enfermedad extraovárica, no hay invasión estromal ni metástasis.

- *Carcinoma intraepitelial*. En ausencia de invasión, los tumores *borderline* mucinosos pueden mostrar zonas con mayor estratificación, atipia celular y patrones micropapilares sin estroma o cribiformes sin observarse invasión. Estas áreas son denominadas por algunos autores como neoplasia intraepitelial de alto grado y por otros, como carcinoma intraepitelial. No existe acuerdo sobre la extensión o el número de focos de estas áreas.
- *Microinvasión*. En un 5-15% de los tumores mucinosos *borderline* se describe microinvasión definida como un pequeño foco invasivo inferior a 5 mm. Para calificar como invasivo, estas áreas deben ser al menos de 10 mm². La invasión presenta diversos patrones morfológicos, como estructuras glanduloides, tubulares, cordones o nidos de células aisladas. El estroma puede semejar al estroma ovárico o ser desmoplásico. Estos focos hay que distinguirlos del carcinoma invasivo, cuya atipia citológica es más intensa (1).

En ausencia de infiltración obvia, algunos autores asumen su existencia si hay áreas papilares complejas y un patrón glandular *back-to-back* con revestimiento de células que muestran marcada atipia.

Si existe microinvasión o presencia de carcinoma intraepitelial la toma de muestras será mayor para confirmar o no que nos encontramos ante un carcinoma. La distinción principal entre un carcinoma mucinoso y una neoplasia *borderline* mucinosa es la presencia de invasión. Si la invasión es mayor de 5 mm se debe establecer el diagnóstico de carcinoma mucinoso.

- *Implantes*. La presencia de implantes tumorales no está suficientemente documentada en los tumores mucinosos intestinales a diferencia de los tumores *borderline* serosos. Hemos de asumir que si exis-

ten lesiones peritoneales mucinosas, la neoplasia primaria es más probable de origen extraovárico.

Tumor mucinoso borderline de tipo endocervical (TMBE)

También denominados müllerianos. Las células que recubren los espacios quísticos son subtipo endocervical. Representan el 15% de los mucinosos *borderline* y se manifiestan en una media de edad inferior al tumor mucinoso *borderline* intestinal. El 40% son bilaterales, no están en relación con pseudomixoma peritoneal y un porcentaje alto se asocia con endometriosis (1).

Macroscópicamente, su tamaño medio es inferior a la forma intestinal, 8-10 cm. Su superficie externa es lisa y a la apertura con frecuencia son unicamerales con contenido mucoso más o menos denso.

Microscópicamente, manifiestan un crecimiento papilar con una arquitectura similar a la de los tumores serosos, presenta un revestimiento de células columnares similares a las de las glándulas endocervicales. También pueden verse células ciliadas o endometriales. Sin embargo, no se ven células calciformes. Los núcleos, con escasa atipia y mitosis infrecuentes. No se observa invasión destructiva del estroma. Característicamente, hay células inflamatorias agudas dentro de las papilas o que flotan libremente en los espacios extracelulares (1,3).

Algunos casos presentan arquitectura cribiforme, papilas desprovistas de estroma y características nucleares de malignidad que establece el diagnóstico de "carcinoma intraepitelial". Los focos de carcinoma intraepitelial suelen ser múltiples y miden 1-2 mm de diámetro. También se ha descrito microinvasión semejante a la encontrada en la variante intestinal y TSB.

Entre un 3-20% presenta implantes pélvicos o abdominales que pueden tener aspecto invasivo. El hecho de que esta variante con frecuencia se asocie a endometriosis permite suponer que esta pueda ser el origen de los implantes. Sin embargo, este dato debe ser confirmado.

El inmunofenotipo de las formas intestinales se caracteriza por expresar CK7, CK20, CDX2 y PAX8 con negatividad para WT1, RE y RP. Las formas de tipo endocervical expresan CK7, RE, RP y carecen de CK20, CDX2, y WT1 (1).

Tumores mucinosos con nódulos murales

Los tumores mucinosos del ovario (benignos, malignos o *borderline*) pueden presentar uno o más nódulos murales de tamaño variable hasta 10-12 cm de consistencia firme y de aspecto abigarrado.

La histología de estos nódulos pone de manifiesto tres tipos de morfologías diferentes: 1) nódulos sarcoma-like, 2) nódulos de carcinoma anaplásico y 3) nódulos sarcomatosos (26,27).

En algunos casos estos nódulos son mixtos. Se discute sobre su origen. Los nódulos sarcomatosos y de carcinoma anaplásico pueden presentar un polimorfismo muy intenso y abundantes mitosis. Son frecuentes las células gigantes multinucleadas de tipo épulis, en torno a zonas de necrosis y hemorragia.

El pronóstico de los nódulos sarcoma-like viene determinado por el tumor mucinoso de base; no así los otros dos tipos que conllevan mal pronóstico.

Adenocarcinoma mucinoso

El carcinoma mucinoso representa un 5% de los cánceres primarios de ovario, más frecuente en la perimenopausia, la mayoría unilaterales en estadios iniciales. Un pequeño número de casos se acepta que tengan origen en teratomas y, más excepcionalmente, origen sincrónico con un tumor de Brenner. El carcinoma mucinoso ovárico no se asocia a pseudomixoma peritoneal.

Suelen ser grandes, aproximadamente un 5% bilaterales, de superficie lisa, al corte multiloculados con material mucoso de consistencia variable, pueden presentar zonas sólidas y áreas necróticas hemorrágicas. La toma de muestras en estos tumores debe ser amplia debido a la variabilidad morfológica que pueden presentar.

Las células de carcinomas mucinosos de ovario pueden parecerse a las del intestino, endocérvix o mucosa gástrica. La gran mayoría de estos tumores tienen una diferenciación gastrointestinal (1).

La tumoración generalmente presenta crecimiento glandular complejo con áreas de invasión estromal mayor de 10 mm² o 3 mm de extensión lineal. Se han descrito dos patrones de "invasión": *invasión infiltrativa* y patrón de *crecimiento expansivo*.

El primero muestra invasión estromal con glándulas y células que infiltran de modo desordenado, con frecuente reacción desmoplásica del estroma. Este patrón se relaciona con peor pronóstico.

Por el contrario, el patrón de crecimiento expansivo no demuestra franca invasión del estroma, pero su arquitectura glandular es muy compleja con glándulas *back to back* sin estroma entre ellas y sin evidencia de reacción desmoplásica del estroma. Esta morfología se relaciona con un pronóstico mejor.

El diagnóstico diferencial más importante del carcinoma de ovario mucinoso es con un carcinoma mucinoso metastásico que puede presentarse clínicamente como masa ovárica. La mayoría se origina en el intestino grueso, apéndice, páncreas, vía biliar, estómago o el cuello uterino (28). A favor de que se trate de un tumor metastásico está la bilateralidad, afectación de la superficie ovárica, multinodularidad, invasión vascular e implantes múltiples. Por el contrario, un patrón de invasión expansivo y el ver un gradiente de lesión de forma benigna, *borderline* y maligna establece un origen primario.

Las características histológicas, tales como restos necróticos intraluminales, son propias del carcinoma de colon metastásico, y la presencia de pseudomixoma ovario o peritoneal está casi siempre asociado a un apendicular primario. La inmunohistoquímica es útil para establecer el diagnóstico diferencial, pero ha de interpretarse de modo cauteloso. Los carcinomas mucinosos ováricos son de modo difuso positivos para CK7 y solo focalmente para CK20 y CDX2, al contrario que la metástasis del apéndice y el tracto gastrointestinal inferior. Los mucinosos ováricos de tipo endocervical tienen un fenotipo mülleriano y pueden ser positivos para PAX8 y RH. Sin embargo, la baja sensibilidad de estos marcadores limita su utilidad. P16 puede presentar un patrón irregular, WT1 y CA125 son negativos.

TUMORES ENDOMETRIOIDES

QUISTE ENDOMETRIOIDE

Los quistes endometrioides (endometriomas) representan una de las causas más comunes de tumoraciones ováricas entre la 4.^a y 5.^a década de la vida (29). Se manifiestan clínicamente como una masa anexial con dolor. No es inusual que se asocien a otros focos de endometriosis en otras localizaciones y pueden ser causa de infertilidad. Alcanzan hasta los 15 cm de tamaño. La superficie externa es usualmente irregular con focos de hemorragia. El contenido del quiste es pastoso marrón oscuro (“quiste de chocolate”).

En el estudio histológico los quistes están revestidos por un epitelio de tipo endometrial sobre un estroma endometrial con focos de hemorragia y presencia de hemosiderófagos y fibrosis acompañante. El estroma endometrial tiene muchos vasos de pequeño tamaño. En tumoraciones antiguas, las células pseudoxantomatosas y hemosiderófagos pueden ser predominantes. Cuando el estroma endometrial no se evidencia claramente el tumor puede ser clasificado como cistoadenoma endometrioide. Este tipo de lesión puede presentar estroma fibroso, calcificaciones distróficas y diferenciación escamosa epitelial en forma de mórulas. También, se puede asociar metaplasia mucinosa y más frecuentemente ciliada.

El epitelio que tapiza los quistes puede mostrar leve atipia con agrandamiento, hiper Cromatismo y algún pleomorfismo nuclear. Pueden verse figuras mitóticas.

El *adenofibroma endometrioide* es un tumor poco frecuente, menos del 1% de las neoplasias en ovario, está constituido por glándulas revestidas por epitelio columnar o ciliado (tipo tubárico) sin atipias nucleares y escasas mitosis embebidas en un estroma denso y fibroso.

Estudios moleculares y genéticos han relacionado los quistes endometrioides y endometriosis con tumores endometrioides, de células claras y seromucinosos, ya que en todos ellos se producen mutaciones en *ARID1A* y *PIK3CA* y pérdida de heterocigosidad de *PTEN* (30).

Tienen un pronóstico clínico benigno, aunque ocasionalmente desarrollen transformaciones malignas.

TUMOR ENDOMETRIOIDE BORDERLINE/TUMOR ENDOMETRIOIDE PROLIFERANTE ATÍPICO

Se trata de tumores que muestran un amplio espectro de proliferación epitelial. Son sólidos o quísticos. Están compuestos por glándulas que tienen un crecimiento confluyente o agrupado y se revisten por un epitelio de tipo endometrioide atípico, no se observa invasión estromal.

Son tumores infrecuentes, constituyen un 0,2% de los tumores epiteliales ováricos. Muchas pacientes tienen asociados focos de endometriosis y se asocian a hiperplasia o carcinoma endometrial en un 39% de casos (31).

La edad media de las pacientes es de 51 años. Muchos se presentan como masas pélvicas. La mayoría son tumores unilaterales, la bilateralidad es rara (4%).

El tamaño de la tumoración es muy variable, la media es de 9 cm, típicamente son sólidos aunque también los hay quísticos. El contenido de los quistes suele ser fluido hemorrágico. Los tumores sólidos tienen un denso estroma fibroso.

En el estudio microscópico se identifican dos patrones de crecimiento: adenofibromatoso o intraquístico. En la mitad de los casos está presente un fondo fibroadenomatoso. La proliferación glandular es variable y suele formar glándulas endometrioide empaquetadas (espalda contra espalda) con leve a moderada atipia citológica con pseudoestratificación nuclear. Un 30% de los tumores tiene un patrón de crecimiento cribiforme. Si la atipia es intensa, en estos casos se puede diagnosticar un carcinoma intraepitelial. También, aunque son muy raros, hay tumoraciones con un componente invasivo del estroma menor de 5 mm; se habla entonces de tumor endometrioide *borderline* con carcinoma microinvasivo. La metaplasia escamosa (formando mórulas) es común y no debe confundirse con áreas tumorales sólidas y confundirlas con invasión tumoral (31).

El pronóstico es excelente. Comportamientos clínicos malignos no han sido bien documentados.

CARCINOMA ENDOMETRIOIDE

Es un tumor epitelial maligno semejante a los carcinomas endometrioides que se originan en el útero. Constituye entre el 10-15% de los carcinomas ováricos. Es la segunda tumoración más frecuente. Son más comunes entre los 55 y 58 años (32). El 42% está asociado a focos de endometriosis en el mismo ovario o en otras zonas pélvicas. Un 15-20% coincide con tumores endometriales uterinos. Las pacientes que asocian endometriosis y carcinoma son entre 5 y 10 años más jóvenes (33).

Frecuentemente son asintomáticos. También se presentan como masas pélvicas con y sin dolor. Son bilaterales en un 17%, pero la mayoría, cuando se diagnostican, están limitados a uno de los dos ovarios. El Ca-125 está en elevado en el 80% de los casos.

El tamaño medio de los tumores es de 15 cm, con una superficie externa lisa, la superficie de corte es una masa friable y blanda o con un crecimiento papilar en áreas quísticas que puede contener un líquido sanguinolento. Pueden ser completamente sólidos con zonas de hemorragia y necrosis. Cuando se desarrolla sobre un quiste endometriósico aparece como un nódulo polipoide que se proyecta a la luz del quiste, tiene una pared engrosada y contenido hemático.

En el estudio histológico las estructuras glandulares proliferadas adoptan patrones de espalda contra espalda, estructuras cribiformes, tubulares, sólidas y también pueden verse áreas villoglandulares. Con menor frecuencia, la tumoración adopta un crecimiento destructivo con clara invasión del estroma en forma de glándulas, células sueltas o pequeños grupos celulares que se asocian con una reacción estromal desmoplásica o inflamatoria (34).

La diferenciación escamosa ocurre entre un 30-50% de casos, muy frecuentemente en forma de mórulas. Cambios secretorios con formación de vacuolas citoplasmáticas recuerdan a los endometrios en fase secretora inicial y puede producirse en un tercio de los casos, la luteinización de células del estroma aparece en un 12% de casos. Focos de epitelio mucinoso están presentes en algunos carcinomas endometriales. Existen raras variantes con células ricas en mucina, células ciliadas, células oxifílicas y células fusiformes. También pueden identificarse patrones tipo cordones sexuales que simulan tumores de células de la granulosa o tumores de células de Sertoli y Sertoli-Leydig. Un 10% de los carcinomas endometriales tiene células de tipo neuroendocrino. En ocasiones se observan focos de carcinoma epidermoide moderada o pobremente diferenciado, así como diferenciación en células de tipo transicional.

La gradación de los tumores endometriales de ovario es similar a los del endometrio uterino. Grado 1: menos de un 5% del componente tumoral sólido. Grado 2: 6-50% de componente sólido. Grado 3: más del 50% del componente tumoral sólido. Si existe marcada atipia nuclear se aumenta un grado para los grados 1 y 2.

La distinción de carcinomas endometrioides de alto grado de los carcinomas serosos de alto grado es difícil. Las pruebas de inmunohistoquímica son de utilidad. Los carcinomas serosos de alto grado son positivos para PAX8 (98%), WT-1 (92%), sobreexpresan p53 (93%), CDKN2a (60%), receptores de estrógenos (80%) y receptores de progesterona (30%). Mientras que los carcinomas endometrioides son positivos para PAX8 (84%), WT-1 (4%), sobreexpresan p53 (11%), CDKN2a (6%), receptores de estrógenos (86%) y receptores de progesterona (72%) (35).

Mutaciones de inactivación del gen supresor tumoral PTEN han sido publicadas en 14-21% de los carcinomas endometrioides de ovario. Otro mecanismo alternativo involucrados en la generación de estos tumores es la mutación de *PIK3CA* que se produce en un 20% de estos tumores. Mutaciones concomitantes de ambos genes aparecen en algunos tumores (36). Mutaciones de *ARID1A* ocurren en un 3% de casos. Inestabilidad de microsátélites han sido referidas en un 13-20% de casos y se asocian comúnmente con pérdida de proteínas reparadoras MLH-1 o MSH-2 (37). Las mutaciones de p53 suelen aparecer en tumores de alto grado y las últimas publicaciones sugieren que la mayoría de los carcinoma 1 endometrioides de alto grado que sobreexpresan p53 deberían de clasificarse como carcinomas serosos de alto grado (38-39).

La supervivencia a los 5 años de pacientes en estadio I es del 78%, en el estadio II, 63%, en el estadio III, 24%, y en el estadio IV, 6%. La supervivencia de los grados 1 y 2 es mayor que la de los grados 3.

Los carcinomas endometrioides de ovario se asocian a carcinomas de endometrio uterino en un 15-20% de casos. Los criterios para distinguir carcinomas independientes de tumores metastásicos se basan en criterios clínico-patológicos.

Cuando el carcinoma endometrioide en útero es de bajo grado asociado a hiperplasia y a ausencia o mínima invasión del miometrio, el tumor ovárico puede considerarse como independiente, sobre todo si se asocia a focos de endometriosis, adenofibroma o tumor *borderline*. En estos pacientes, la media de supervivencia es de 10 años o más.

En contraste, la bilateralidad ovárica del tumor, las formas de crecimiento multinodular, la infiltración de espacios vasculares o de la trompa de Falopio es característica de metástasis en ovario y tiene peor pronóstico.

TUMORES DE CÉLULAS CLARAS

CISTOADENOMA/ADENOFIBROMA DE CÉLULAS CLARAS

Son tumores poco frecuentes están compuestos de glándulas o quistes revestidos por células cuboidales o planas sin atipias con citoplasmas claros o eosinófilos rodeadas por un estroma fibroso (40).

En la clínica se presentan como un hallazgo incidental o con síntomas no específicos. A veces se detectan como una masa pélvica palpable. La media de edad de las pacientes es de 45 años.

La inspección macroscópica descubre una masa sólida blanda que varía de tamaño entre 3 y 16 cm y con una superficie externa lobulada. La superficie de corte muestra quistes pequeños rodeados de un estroma sólido.

En el estudio microscópico se observan glándulas separadas por un estroma fibroso y algunas glándulas tie-

nen dilataciones quísticas. Las glándulas están revestidas por células que pueden ser cuboidales o aplanadas con citoplasmas claros o eosinófilos. Los núcleos tanto del componente epitelial como del estromal no presentan atipias. Las figuras mitóticas son raras o asustes. Pueden asociarse foco de endometriosis. El diagnóstico solo puede ser realizado tras un minucioso estudio del tumor para descartar un tumor *borderline* o un carcinoma. Estos tumores tienen un comportamiento clínico benigno.

TUMOR BORDERLINE DE CÉLULAS CLARAS/TUMOR PROLIFERANTE ATÍPICO DE CÉLULAS CLARAS

Es un tumor adenofibromatoso con atipia nuclear en el epitelio glandular sin invasión del estroma. Constituyen el 0,2% de los tumores *borderline* de ovario. Casi todas las mujeres son posmenopáusicas con una edad entre los 60 y 70 años.

Suele presentarse como una masa o con distensión abdominal. Todos los tumores están limitados al ovario y casi todos son unilaterales. El tamaño medio es de 15 cm. A la sección son sólidos, aunque en ocasiones forman grandes quistes. Se debe realizar un amplio muestreo para descartar un carcinoma (41).

Las glándulas son, de forma típica, redondas u ovas separadas por un estroma fibroso. Cuando se observan glándulas agrupadas se debe considerar evidencia de invasión estromal y si existe reacción desmoplásica un carcinoma debe ser considerado. Los quistes y glándulas están revestidos por células cuboidales, aplanadas o células en tachuela (células *hobnail*). Estas células tienen moderada atipia nuclear. Las figuras mitóticas son infrecuentes. Focos de endometriosis están a menudo asociados a estos tumores (42).

Las anomalías genéticas las comparten con los carcinomas de células claras (pérdida o delección de alelos heterocigotos de PTEN y pérdida de expresión de ARID1A) (43).

Todos los casos bien documentados han tenido un comportamiento clínico benigno.

CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

Es un tumor maligno compuesto de células en tachuela (células *hobnail*), claras y eosinófilos con patrones combinados que pueden ser túbulo-quísticos, papilares y sólidos.

La edad media de las pacientes es de 50-53 años. Se observan focos de endometriosis en un 50-70% de casos. Son relativamente más frecuentes en Japón. Se asocian al síndrome de Lynch (mutaciones germinales en *MSH2*).

Es la neoplasia epitelial ovárica que se asocia más frecuente con hipercalcemia paraneoplásica (2-10%) y a trombosis venosa (18-46%) (44).

Suele ser unilateral con un tamaño medio de 13-15 cm. Puede ser sólida, sólido-quística o predominantemente quística con nódulos blandos blanquecino amarillentos y asociado a quiste endometriósico. Las zonas sólidas pueden ser solo carcinoma o tener un fondo adenofibromatoso.

El estudio microscópico muestra patrones túbulo-quísticos, papilares y sólidos mezclados en grados variables (45). En ocasiones, se observan quistes dilatados revestidos por un epitelio plano que tienen una apariencia benigna. Las papilas son regulares y pequeñas, pero también pueden aparecer grandes con un eje fibrovascular prominente, frecuentemente hialinizado (46). Las áreas sólidas están compuestas por sábanas de células poliédricas separadas por delicados septos. Las células tumorales varían de poligonales a cuboidales o planas con citoplasmas claros o eosinófilos. Muchos tumores contienen células con núcleos apicales hipercromáticos (células *hobnail* o en tachuela). Los núcleos son hipercromáticos, excéntricos y con nucleolo visible. Las figuras mitóticas no son muy abundantes. El contenido de los túbulos y quistes es una secreción eosinófila o mucina intracitoplasmática; pueden verse también células en anillo de sello. Las células claras tienen un citoplasma claro rico en glucógeno (PAS positivo y diastasa sensible). Cuerpos de psamoma y cuerpos hialinos eosinófilos pueden aparecer en las tumoraciones.

Las células tumorales con técnicas de inmunohistoquímica son positivas para *PAX8* (99%), *WT1* (0%), *CDKN2A* (9%), receptores de estrógenos (13%), receptores de progesterona (6%) y sobreexpresan p53 (15%).

Estos tumores pueden generarse en focos de endometriosis. Se asocian a mutaciones de *ARID1A* (45-57%). Mutaciones y activación de *PIK3CA* (40%) y mutaciones de *PTEN* (8,3%) (43).

El estadio es el factor pronóstico más importante. El estadio Ia tiene un buen pronóstico y el Ic, pobre (47).

TUMOR DE BRENNER

TUMOR DE BRENNER BENIGNO

Constituye el 10% de los tumores epiteliales ováricos; están formados por nidos de células transicionales sin atipias nucleares rodeadas por un estroma fibroso.

La mayoría se produce en adultas con una media de edad de 56 años, aunque también pueden aparecer en pacientes por debajo de los 30 años y en mayores de 80 años. Frecuentemente, son asintomáticos y son un hallazgo accidental al operar ovarios por otros motivos. En escasas pacientes son tumores grandes que pueden producir distensión abdominal o dolor. En ocasiones, cuando el tumor tiene un estroma funcional, se asocian a síndromes endocrinos.

Suelen ser tumores menores de 2 cm y raramente son mayores de 10 cm. Tumores microscópicos múltiples se observan en un 17% de pacientes. Menos de un 10%

son bilaterales. Son tumores sólidos circunscritos con una consistencia firme. La superficie de corte es blanca grisácea o amarillenta. Las calcificaciones no son infrecuentes. Pequeños quistes son comunes y raramente tienen un predominio quístico. Una cuarta parte se asocia con otros tipos de tumores (mucinosos sobre todo) (48).

En el estudio microscópico, se caracterizan por la presencia de nidos ovalados o irregulares de células de tipo transicional embebidas en un estroma fibroso. Los nidos celulares pueden ser sólidos o mostrar una cavidad central que contiene mucina o un material eosinófilo. Las luces pueden estar revestidas por células de tipo transicional, mucinosas, ciliadas, cuboidales o planas. Las células transicionales son poliédricas o elongadas con citoplasma pálido o claro. Los núcleos son ovoides con cromatina fina. El nucleolo puede ser prominente y el núcleo puede tener hendiduras longitudinales (en grano de café). No hay atipia nuclear y las mitosis son raras. Las calcificaciones pueden ser extensas (48).

Las células con técnicas de inmunohistoquímica son positivas para CK-7, p63, S100, GATA-3 uroplakina y trombomodulina y no expresan, o solo de forma focal, CK-20 (49).

La histogénesis no está bien establecida, algunos pueden derivarse de restos de Walthard, que son nidos de epitelio transicional metaplásico que se invaginan dentro del tejido paratubárico.

TUMOR DE BRENNER BORDERLINE/TUMOR DE BRENNER PROLIFERATIVO ATÍPICO

Es una neoplasia poco frecuente formada por células transicionales proliferantes que carecen de invasión estromal.

La media de edad en que aparecen son 59 años. La clínica suele ser como masa pélvica. Son tumores unilaterales confinados al ovario. Son tumores quísticos grandes con medidas entre 10-28 cm. Masas papilares se proyectan sobre las zonas quísticas. Las áreas sólidas a menudo muestran un componente de tumor de Brenner benigno. Raramente, son completamente sólidos.

El componente papilar, visto al microscopio, es como un tumor de células transicionales papilar no invasivo de bajo grado. Imágenes citológicas de alto grado en ausencia de invasión se diagnostican como tumor de Brenner *borderline* con carcinoma intraepitelial. A menudo se encuentra metaplasia mucinosa. Las técnicas de inmunohistoquímica para p63 y GATA-3 son positivas y WT-1 es negativa (50).

El pronóstico es benigno, aunque pueden producirse recurrencias locales.

TUMOR DE BRENNER MALIGNO

Es un carcinoma de ovario, usualmente, de células transicionales que recuerda al carcinoma urotelial in-

vasivo. Raramente son tumores de tipo escamoso. En algunos casos se asocian a tumor de Brenner benigno o *borderline*.

Son menos del 5% de los tumores de Brenner. Se producen en mujeres sobre los 50 años de edad. Aparecen como masas abdominales o con dolor. Algunas veces producen un sangrado vaginal anormal.

Son tumores grandes de 16-20 cm, sólidos o quísticos con nódulos en la pared. Existe con frecuencia un componente de tumor de Brenner benigno que es fibromatoso y está calcificado. El 80% de los casos están limitados al ovario (estadio I) cuando se diagnostica y el 12% son bilaterales. El tumor está formado por una masa irregular de células transicionales malignas y, raramente, por células escamosas. Las áreas quísticas están revestidas por epitelio multicapas con núcleos pleomórficos, hiper cromáticos y con gran actividad mitótica. La infiltración puede ser difícil de detectar por el fondo fibroso denso del tumor, pero la reacción estromal desmoplásica es de ayuda. Zonas de necrosis son frecuentes (51). Elementos glandulares mucinosos y más raros adenocarcinomas mucinosos pueden coexistir con el componente de tumor de Brenner maligno.

La ausencia de un componente de tumor de Brenner benigno o *borderline* puede apuntar la posibilidad de un diagnóstico diferencial con carcinoma seroso de alto grado o endometrioide con diferenciación a células de tipo transicional (52,53).

La inmunohistoquímica es semejante al tumor de Brenner benigno con un patrón de expresión variable en el componente invasivo. Son positivos para CK-7, WT-1, p16 y p53 y negativos para CK-20 (los tumores de tracto urinario son positivos para CK-20) (50). El perfil genético difiere de los carcinomas serosos de alto grado en que las mutaciones de p53 producen inestabilidad cromosómica.

Las pacientes en estadio I tienen una supervivencia a los 5 años del 88%.

TUMORES SEROMUCINOSOS

CISTOADENOMA SEROMUCINOSO/ADENOFIBROMA SEROMUCINOSO

Son neoplasias quísticas benignas con dos o más tipos celulares müllerianos, en los que cada tipo celular constituye al menos un 10% del total del epitelio de revestimiento. Algunos tumores tienen un prominente estroma fibroso (adenofibroma). Alcanzan el 1% de las neoplasias epiteliales benignas de ovario. Se producen sobre todo en adultas con un pico en la edad reproductiva tardía. No suelen producir síntomas y suelen diagnosticarse incidentalmente.

Típicamente son formaciones quísticas uniloculadas con una superficie interna lisa. El contenido es un fluido seroso o mucinoso y raramente tienen un componente sólido con una superficie de corte blanca y homogénea.

En el estudio microscópico el quiste está revestido por una mezcla de células serosas o mucinosas (tipo endocervical), pero también puede haber células endometriales y menos frecuente epitelio transicional o escamoso. El estroma, si hay, es fibroso sin atipias.

Estos tumores se piensa que derivan de focos de endometriosis. Tienen un comportamiento clínico benigno.

TUMOR SERMUCINOSO BORDERLINE O PROLIFERATIVO ATÍPICO

Es una tumoración epitelial no invasiva proliferante compuesta de células epiteliales serosas, mucinosas (tipo endocervical) y también puede ser visto epitelio endometriode y menos frecuente células claras, transicionales o escamosas. Antes era considerado un subtipo de tumor mucinoso. Dentro de los tumores *borderline* mucinosos atípicos constituyen un 15% (54).

La mayoría se diagnostican en estadio FIGO I, pero una minoría de casos tiene un estadio mayor con implantes y afectación de ganglios linfáticos. La edad de las pacientes varía entre 34 y 44 años. Aparecen sin signos específicos o con síntomas relacionados con masa anexial. Se asocian a endometriosis en un tercio de casos.

Miden entre 8 y 10 cm. Suelen ser uniloculados con una superficie delgada y contenido fluido viscoso. Excrecencias papilares tapizan una proporción variable de la superficie interna del quiste. Áreas sólidas pueden ser observadas ocasionalmente y focos de hemorrágicos asociados a endometriosis. Un 40% son bilaterales.

En el estudio histológico presenta estructuras papilares complejas con ramificaciones cada vez más pequeñas. Las papilas grandes tienen un estroma edematoso con neutrófilos. El epitelio de revestimiento está estratificado y compuesto mayoritariamente por epitelio seroso o mucinoso tipo endocervical, epitelio endometrial y escamoso no son inusuales, raramente se observan células claras y transicionales. No se observan células en anillo de sello. Las figuras mitóticas son infrecuentes. En algunos tumores pueden aparecer imágenes de carcinoma intraepitelial o microinvasión.

Las técnicas de inmunohistoquímica son positivas para CK-7 y usualmente expresan receptores de estrógenos y progesterona. CK-20, CDX2 y WT1 son negativas (55).

La histogénesis de estos tumores parece estar relacionada con focos de endometriosis que, como ya comentamos, suelen asociarse en un tercio de los casos. Genéticamente muestran pérdida de expresión de ARID1A que se corresponde con una mutación del gen. El pronóstico clínico es bueno aun con la presencia de implantes peritoneales.

CARCINOMA SEROMUCINOSO

Es un carcinoma muy infrecuente formado por epitelio de tipo seroso y mucinoso tipo endocervical. También

puede aparecer células claras y áreas con diferenciación endometriode o escamosa.

La media de edad en las pacientes es de 45 años. Suelen debutar con clínica de masa pélvica y el 57% tiene endosalpingiosis peritoneal. El tamaño medio es de 12 cm y la mitad son bilaterales. Los tumores son uni o multiloculados con áreas sólidas. Excrecencias papilares pueden aparecer en la luz del quiste o en su superficie.

En el estudio microscópico se identifican papilas revestidas por epitelio estratificado de tipo seroso. El patrón de invasión es cribiforme y confluyente expansivo. Las células suelen ser de tipo seroso y mucinoso de tipo endocervical, pero también pueden aparecer células claras y diferenciación endometriode o células escamosas. El índice mitótico suele ser bajo, menos de 5 mitosis por 10 campos de gran aumento (56).

El perfil inmunohistoquímico es semejante al de los tumores *borderline*. La histogénesis es incierta aunque parece derivarse de lesiones endometrióticas. El pronóstico clínico es favorable en estadio I de la enfermedad, pero cuando hay un estadio avanzado es causa de mortalidad.

CARNINOMA INDIFERENCIADO

Tumor epitelial que no muestra diferenciación hacia cualquier tipo de células müllerianas. Son muy infrecuentes. Las pacientes son diagnosticadas con una media de edad de 55 años y suelen diagnosticarse cuando ya están en estadios avanzados. Suelen ser masas sólidas con extensas zonas de necrosis.

En el estudio histológico tienen un crecimiento en sábana con necrosis tumoral geográfica. Las células tumorales pueden agruparse en nidos, cordones y también pueden aparecer como células sueltas. El tumor es poco cohesivo. Las células son redondas y también fusiformes. Existe una alta actividad mitótica (57).

Se sugiere que puede ser un subtipo de carcinoma endometriode al asociarse con carcinomas endometrioides de bajo grado. Deficiente expresión de proteínas reparadoras se han identificado en la mitad de los tumores. Es una tumoración muy agresiva con mal pronóstico.

TUMORES MESENQUIMALES Y EPITELIALES MIXTOS

ADENOSARCOMA

Existen pocos casos publicados. Es un tumor bifásico con un componente epitelial benigno o atípico y un componente mesenquimal maligno.

La edad media de las pacientes es de 54 años. La clínica es inespecífica o con síntomas de masa ovárica. Dos tercios de los tumores están confinados al ovario en el momento del diagnóstico (65%).

Suelen ser tumores unilaterales, grandes (14 cm) y predominantemente sólidos, pero también sólido-quísticos. Puede presentarse excrecencias en la superficie epitelial.

Es un tumor bifásico con presencia de glándulas que muestran de leve a moderada atipia, rodeadas por un estroma celular. Las glándulas están uniformemente distribuidas y tapizadas por un epitelio de tipo endometrioide de aspecto benigno o con moderada atipia nuclear. Papilas o estructuras polipoides del estroma se proyectan en las glándulas o crecen en la superficie tumoral dando un aspecto de tumor filodes. Elementos heterólogos, así como elementos de cordones sexuales, pueden ser vistos. Las células del estroma con técnicas de inmunohistoquímica, típicamente, son positivas para CD-10 y receptores de estrógenos y progesterona.

El componente estromal suele ser de bajo grado, pero también de alto grado con alta actividad mitótica (58). En estos casos las células estromales pierden la expresión de CD-10 y receptores de estrógenos y progesterona. Puede observarse diferenciación a rhabdomyosarcoma con positividad para desmina y mioglobina. Estos tumores se denominan adenocarcinomas con sobrecrecimiento sarcomatoso.

El 25% tiene recurrencia a los 5 años. Un mal pronóstico está asociado con edad menor de 53 años, ruptura del tumor y sobrecrecimiento estromal de alto grado o sarcomatoso.

CARCINOSARCOMA/TUMOR MÜLLERIANO MIXTO MALIGNO

Es una neoplasia bifásica con un componente maligno de alto grado tanto epitelial como mesenquimal. Constituyen entre 2-7% de las tumoraciones malignas ováricas. La mayoría de las pacientes son mayores de 65 años y a menudo tienen un alto estadio cuando se diagnostican.

Son tumores grandes con tamaños de entre 15-20 cm, predominantemente sólidos con áreas de degeneración quísticas y extensa necrosis y hemorragia (59).

En el estudio microscópico están compuestos de carcinoma y sarcoma de alto grado, en los que puede predominar cualquiera de los dos componentes. El componente carcinomatoso a menudo es un carcinoma seroso de alto grado o endometrioide, pero pueden verse otros tipos histológicos. El componente sarcomatoso se clasifica en homólogo, cuando el componente estromal no tiene una apariencia específica y está formado por células redondas o fusiformes, o heterólogo cuando aparecen con diferenciación a rhabdomyosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma o, más raramente, liposarcoma o angiosarcoma.

Estos tumores son de origen epitelial y los estudios moleculares aportan un origen monoclonal al encontrarse anomalía en p53 tanto en el componente epitelial como mesenquimal (60). Las anomalías moleculares son mutaciones de p53 y sobreexpresión de p16. El com-

ponente epitelial, con técnicas de inmunohistoquímica, es positivo para *PAX8* y *WT1*. Hay evidencia de mutaciones germinales tipo *BRCA2*.

Usualmente, las recurrencias suelen ser en forma de carcinoma seroso de alto grado y el patrón metastático es similar al de los tumores serosos. La media de supervivencia es menor de 24 meses y la supervivencia a 5 años, del 15-30%. Una óptima exéresis del tumor es el factor pronóstico más importante. La presencia de elementos sarcomatosos extraováricos es un factor pronóstico adverso.

TUMORES EPITELIALES MIXTOS

La presencia de dos tipos de epitelios en los tumores epiteliales de ovario, en los que cada uno de ellos es como mínimo un 10% de la neoplasia, constituyen los tumores epiteliales mixtos.

Se aconseja ignorar el componente menor y clasificar el tumor basado solo en el componente predominante, salvo que el componente de menor tamaño sea maligno o de más alto grado que el otro componente tumoral.

Los tumores mixtos más frecuentes son los serosos y endometrioides, aunque muchos expertos prefieren clasificarlos como serosos y dejar solo el término endometrioide cuando sus características son fácilmente reconocibles.

También son frecuentes las mezclas de tumores endometrioides con tumores de células claras. Un componente mucinoso puede asociarse, también, a los tumores de Brenner.

CORRESPONDENCIA:

Adela Pelayo Alarcón
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario Clínico San Carlos
Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: adela.pelayo@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Classification of tumours of female reproductive organs. 4th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013.
2. Scully RE. Common epithelial tumors of borderline malignancy (carcinomas of low malignant potential). *Bull Cancer* 1982;69(3):228-38.
3. Prat J. Ovarian tumors of borderline malignancy (tumors of low malignant potential): a critical appraisal. *Adv Anat Pathol* 1999;6(5):247-74.
4. Kurman RJ, Seidman JD, Shih IM. Serous borderline tumours of the ovary. *Histopathology* 2005;47:310-5
5. Tavassoli FA. Serous tumor of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion) *Mod Pathol* 1988;1:407-13.

6. McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA. Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion. *Oct Am J Surg Pathol* 2006;30(10):1209-21.
7. McKenney JK, Gilks CB, Kalloger S, Longacre TA. Classification of Extraovarian Implants in Patients With Ovarian Serous Borderline Tumors (Tumors of Low Malignant Potential) Based on Clinical Outcome *Am J Surg Pathol* 2016;40(9):1155-64.
8. McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA. Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. *Am J Surg Pathol* 2006;30(5):614-24.
9. Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G, Malpica A, Lu KH, Silva EG. Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential. A study of 99 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1129-41.
10. Malpica A, Wong KK. The molecular pathology ovarian serous borderline tumours. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 1).
11. Tsang YT, Deavers MT, Sun CC, Kwan SY, Kuo E, Malpica A, et al. KRAS (but not BRAF) mutations in ovarian serous borderline tumour are associated with recurrent low-grade serous carcinoma. *J Pathol* 2013;231(4):449-56.
12. Lim D, Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma. *Pathology* 2013;45(3):229-42.
13. Panici PB, Marchetti C, Salerno L, Musella A, Vertechy L, Palaia I, et al. Dualistic classification of epithelial ovarian cancer: surgical and survival outcomes in a large retrospective series. *Ann Surg Oncol* 2014;21(9):3036-41.
14. Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, Auslender R, Sopik V. Low-grade serous ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol* 2016;28:1346-54
15. Ahn G, Folkins AK, McKenney JK, Longacre TA. Low-grade Serous Carcinoma of the Ovary: Clinicopathologic Analysis of 52 Invasive Cases and Identification of a Possible Noninvasive Intermediate Lesion. *Am J Surg Pathol* 2016;40(9):1165-76.
16. Okoye E, Euscher ED, Malpica A. Ovarian Low-grade Serous Carcinoma: A Clinicopathologic Study of 33 Cases With Primary Surgery Performed at a Single Institution. *Am J Surg Pathol* 2016;40(5):627-35.
17. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 10):16-21.
18. Malmberg K, Klynning C, Flöter-Rådestad A, Carlson JW. Serous tubal intraepithelial carcinoma, chronic fallopian tube injury, and serous carcinoma development. *Virchows Arch* 2016;468(6):707-13
19. Howitt BE, Hanamornroongruang S, Lin DI, Conner JE, Schulte S, Horowitz N, et al. Evidence for a dualistic model of high-grade serous carcinoma: BRCA mutation status, histology, and tubal intraepithelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39(3):287-93.
20. Moss EL, Evans T, Pearmain P, Askew S, Singh K, Chan KK, et al. Ganesan R, Hirschowitz L. Should All Cases of High-Grade Serous Ovarian, Tubal, and Primary Peritoneal Carcinomas Be Reclassified as Tubo-Ovarian Serous Carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(7):1201-7.
21. Tafe LJ, Muller KE, Ananda G, Mitchell T, Spoltow V, Patterson SE, et al. Molecular Genetic Analysis of Ovarian Brenner Tumors and Associated Mucinous Epithelial Neoplasms: High Variant Concordance and Identification of Mutually Exclusive RAS Driver Mutations and MYC Amplification. *Am J Pathol* 2016;186(3):671-7.
22. Wang Y, Wu RC, Shwartz LE, Haley L, Lin MT, Shih IeM, et al. Clonality analysis of combined Brenner and mucinous tumours of the ovary reveals their monoclonal origin. *J Pathol* 2015;237(2):146-51.
23. Rodríguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26:139-52
24. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 2000;24(11):1447-64.
25. Hristov AC, Young RH, Vang R, Yemelyanova AV, Seidman JD, Ronnett BM. Ovarian metastases of appendiceal tumors with goblet cell carcinoidlike and signet ring cell patterns: a report of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(10):1502-11.
26. McFarland M, Dina R, Fisher C, McCluggage WG. Osteosarcoma as Malignant Mural Nodule in Ovarian Mucinous Neoplasms of Intestinal Type: Report of 2 Cases. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34(4):369-73.
27. Desouki MM, Khabele D, Crispens MA, Fadare O. Ovarian mucinous tumor with malignant mural nodules: dedifferentiation or collision? *Int J Gynecol Pathol* 2015;34(1):19-24.
28. Leen SL, Singh N. Pathology of primary and metastatic mucinous ovarian neoplasms. *J Clin Pathol* 2012;65(7):591-5.
29. Egger H, Weigmann P. Clinical and surgical aspects of ovarian endometriotic cysts. *Arch Gynecol* 1982;233:37-45.
30. Zorn KK, Bonome T, Gandi L, et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:6422-30.
31. Roth LM, Emerson RE, Ulbright TM. Ovarian endometrioid tumors of low malignant potential: a clinicopathologic study of 30 cases with comparison to well-differentiated endometrioid adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1253-9.
32. Storey DJ, Rush R, Stewart M, et al. Endometrioid epithelial ovarian cancer: 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer* 2008;112:2211-20.
33. DePriest PD, Powell DE, van Nagell JR Jr, et al. Endometrioid carcinoma of the ovary and endometriosis: the association in postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 1992;47:71-75.
34. Chen S, Leitao MM, Tornos C, et al. Invasion patterns in stage I endometrioid a mucinous ovarian carcinoma a clinicopathologic analysis emphasizing favourable outcomes in carcinoma without destructive stromal invasion and the occasional malignant course of carcinoma with limited destructive stromal invasion. *Modern Pathol* 2005;18:903-11.
35. McCluggage WG. Immunohistochemical and functional biomarkers of value in female genital tract lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:101-20.
36. Gómes CP, Andrade LALA. PTEN and p53 expression in primary ovarian carcinomas: immunohistochemical study and discussion of pathogenetic mechanisms. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(Suppl 1):254-8.
37. Pal T, Permuth-Wey J, Kumar A, et al. Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res* 2008;14:6847-54.
38. Marque RT, Baggerty KA, Patterson AP, et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium and colon. *Clin Cancer Res* 2005;11:6116-26.
39. Wu R, Hendrix-Lucas N, Quirk R, et al. Mouse model of human ovarian endometrioid adenocarcinoma based on somatic defects in the Wnt/catenin and PI3K/Pten signaling pathways. *Cancer Cell* 2007;11:321-33.
40. Bell DA, Scully RE. Benign and borderline clear cell adenofibromas of the ovary. *Cancer* 1985;56:2922-31.
41. Roth LM, Langley FA, Fox H, et al. Ovarian clear cell adenofibromatous tumors. Benign, of low malignant potential, and associated with invasive clear cell carcinoma. *Cancer* 1984;53:1156-63.
42. Zhao C, Wu LS, Barner R. Pathogenesis of ovarian clear cell adenofibroma, atypical proliferative (borderline) tumor, and carcinoma: clinicopathologic features of tumors with endometriosis or adenofibromatous components support two related pathways of tumor development. *J Cancer* 2011;2:94-106.
43. Willner J, Wurk K, Allison KH, et al. Alternate molecular genetic pathways in ovarian carcinomas of common histological types. *Hum Pathol* 2007;38:607-13.
44. Tan DSP, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma a continuing enigma. *J Clin Pathol* 2007;60: 355-60.

45. DeLair D, Oliva E, Köbel M, et al. Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases. *Am J Surg Pathol* 2011;35:36-44.
46. Veras E, Mao T-L, Ayhan A, et al. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:844-53.
47. Anglesio MS, Carey MS, Köbel M, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24th 2010. *Gynecol Oncol* 2011;121:407-15.
48. Seidman JD, Khedmati F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) tumors: a study of 120 tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1753-60.
49. Riedel I, Czermbilsky B, Lifschitz-Mercer B, et al. Brenner tumors but no transitional cell carcinomas of the ovary show urothelial differentiation: immunohistochemical staining of urothelial markers, including cytokeratins and uroplakins. *Virchows Arch* 2001;438:181-91.
50. Cuatrecasas M, Catusus L, Palacios J, Prat J. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2009;33:556-67.
51. Eichorn JH, Young RH. Transitional cell carcinomas of the ovary: a morphologic study of 100 cases with emphasis on differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2004;28:454-63.
52. Ali RH, Seidman JD, Luk M, et al. Transitional cell carcinoma of the ovary is related to high-grade serous carcinoma and is distinct from malignant Brenner tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:499-506.
53. Karnezis AN, Aysal A, Zaloudek CJ, Rabban JY. Transitional cell-like morphology in ovarian endometrioid carcinoma: morphologic, immunohistochemical and behavioural features distinguishing it from high-grade serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:24-37.
54. Ronnett BM, Shmookler BM, Diener-West M, et al. Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16:1-9.
55. Vang R, Gown AM, Barry TS, et al. Ovarian atypical proliferative (borderline) mucinous tumors: gastrointestinal and seromucinous (endocervical-like) types are immunophenotypically distinctive. *J Gynecol Pathol* 2006;25:83-9.
56. Shappell HW, Riopel MA, Smith S, et al. Diagnostic criteria and behaviour of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1529-41.
57. Tafe LJ, Garg K, Chew I, et al. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Mod Pathol* 2010;23:781-9.
58. Eichorn JH, Young RH, Clement PB, et al. Mesodermal (mullerian) adenosarcoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1243-58.
59. Brown E, Stewart M, Rye T, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer* 2004;100:2148-53.
60. Jin Z, Ogata S, Tamura G, et al. Carcinosarcomas (malignant mullerian mixed tumors) of the uterus and ovary: a genetic study with special reference to histogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:368-73.

CA125 en la evolución del cáncer de ovario

L. FARIÑAS-MADRID, V. RODRÍGUEZ-FREIXINOS, A. OAKNIN

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

El CA125 está elevado en el 70-80% de los tumores, siendo un marcador inespecífico para el diagnóstico del cáncer de ovario al inicio de la enfermedad. No obstante, la especificidad para el diagnóstico del cáncer de ovario aumenta si se determina de forma conjunta CA125 y HE4.

La función de CA125 no está clara, parece que puede inhibir la respuesta inmune y promover la proliferación celular debido a que participa en la señalización celular.

Los niveles séricos de CA125 se determinan de forma rutinaria en pacientes con cáncer de ovario, siendo un valor indicativo de eficacia de tratamiento y predictivo de recurrencia.

En esta revisión se resume el papel del CA125 en el cáncer de ovario.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario. CA125. MUC16. HE4. Marcador tumoral.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario epitelio (COE) es el tumor ginecológico maligno más letal y la quinta causa de muerte por cáncer entre las mujeres. En el 80% de los casos las pacientes son diagnosticadas en estadios avanzados de la enfermedad, estadios III/IV de la FIGO2014 (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia).

En el momento actual no existen pruebas que cumplan los requisitos necesarios en la población general, para ser consideradas como de diagnóstico precoz del cáncer de ovario. No obstante, la investigación se centra en identificar marcadores adicionales y en poder establecer una estrategia de cribado rentable.

A pesar de que la mayoría de las pacientes responden al tratamiento de primera línea basado en carboplatino/

ABSTRACT

CA125 is elevated in up to 70-80% all of the epithelial ovarian cancer and by itself, it is unspecific as tumor marker for Ovarian Cancer Diagnosis at the beginning of the disease. However, the specificity for the diagnosis of ovarian cancer increases if we determine CA125 and HE4 together.

To date, the function of CA125 has not been clearly defined; however, it seems to be involved in the immune response inhibition, as well as in promotion of cell proliferation.

The serum levels of CA125 are determined routinely in patients with ovarian cancer to monitor response to chemotherapy, to diagnose the relapse and disease progression. In this review, we summarize the role of CA125 in the management of ovarian cancer.

KEY WORDS: Ovarian cancer. CA125. MUC16. HE4. Tumor marker.

paclitaxel (CT), hasta el 70% de las pacientes presentarán una recurrencia de la enfermedad y finalmente fallecerán debido a la misma. Dicha tasa de recurrencia depende del estadio inicial al diagnóstico (1).

Una vez completado el tratamiento de primera línea, las pacientes inician la fase de seguimiento. En esta fase, las pacientes realizarán de forma periódica examen ginecológico, exámenes radiológicos y análisis del antígeno 125 en sangre (CA125). Según las guías de ESMO y NCCN, la periodicidad de las exploraciones radiológicas y CA125 se realizaría de la siguiente manera: durante los dos o tres primeros años tras el diagnóstico es aconsejable realizar revisiones cada tres meses. Durante los años 4.º y 5.º las revisiones pueden espaciarse algo más y se realizan cada seis meses. A partir del 5.º año las revisiones pueden hacerse anualmente.

CA125: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

El CA125 es una glicoproteína de elevado peso molecular (> 200 kD), también conocida como mucina 16 codificada por el gen *MUC16*. CA125 es una proteína asociada a membrana con un solo dominio transmembrana en la superficie de las células sometidas a diferenciación epitelial de tipo mülleriano. La glicoproteína CA125 está compuesta por 3 dominios (N-terminal, dominio de repetición, C-terminal). La región extracelular de esta glicoproteína puede liberarse a la superficie tras una proteólisis y se puede liberar en forma soluble en los diferentes fluidos del organismo (Fig. 1).

Desde 1981, somos capaces de detectar los niveles sanguíneos de CA125 gracias a la descripción por Bast y cols. de los anticuerpos monoclonales murinos (M11) (12).

Actualmente, la determinación cuantitativa de los niveles de CA125 soluble en suero o plasma se lleva a cabo mediante la técnica de ELISA. Los diferentes tipos de anticuerpos monoclonales utilizados tienen una alta afinidad y especificidad, dirigiéndose contra los grupos de epítomos M11 y OC125. En la actualidad, está establecido como valor normal cuando el CA125 soluble se encuentra < 35 U/ml. Este valor fue calculado tras realizar 888 determinaciones en individuos sanos (537 hombres y 351 mujeres) con una media de edad de 34 años. La validación se llevó a cabo tras analizar 10 mujeres afectas de cáncer de ovario diagnosticado quirúrgicamente. La sensibilidad del CA125 para el diagnóstico de cáncer de ovario para un punto de corte de 35 U/ml es del 93,3% con una especificidad del 79,7% (3,4).

La glicoproteína CA125 no tiene una única función específica. En las células epiteliales de la córnea, la inte-

racción MUC16-galectina-3 ha demostrado servir como una barrera para las infecciones bacterianas y virales en el epitelio ocular. Así mismo, CA125 también podría desempeñar un papel en la alteración del fenotipo de las células NK, a través de la unión directa con estas u otras células del sistema inmune (5).

Por otra parte, CA125 se une a la mesotelina, una proteína de 40 kDa expresada no solo por células de ovario, cáncer de pulmón y páncreas, sino también por las células mesoteliales. La interacción entre las proteínas de mesotelina y CA125 podría desempeñar un papel importante en la implantación peritoneal de células tumorales de ovario mediante la promoción de la unión celular entre las células tumorales que expresan CA125 y el revestimiento peritoneal que expresa constitutivamente una forma unida a la mesotelina. Teniendo en cuenta este hecho, CA125 puede estar relacionada con la progresión tumoral y la formación de metástasis en los tumores de ovario (6).

CA125 Y DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE OVARIO

Diferentes causas, no necesariamente oncogénicas, pueden provocar inflamación de los tejidos donde CA125 se expresa, pudiendo causar la elevación de este antígeno en plasma, siendo esta la razón por la que se considera que CA125 no es un marcador específico tumoral de cáncer de ovario. Entidades no oncogénicas, como enfermedades hepáticas (cirrosis, hepatitis crónica, hepatitis granulomatosa), procesos con afectación de serosas (pleuritis, peritonitis, derrame pleural, derrame pericárdico, tuberculosis peritoneal, síndrome de Meigs, colagenosis, etc.), endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, pancreatitis, sarcoidosis, hamartoma pulmonar, procedimientos quirúrgicos o que causan una rotura traumática del peritoneo, como la diálisis peritoneal, e incluso el embarazo y la menstruación se han asociado con elevaciones inespecíficas de CA125 (7). Por lo tanto, ante la significativa tasa de falsos positivos de este marcador, la evidencia existente hasta la fecha sugiere que el CA125 como única prueba de diagnóstico no posee la suficiente sensibilidad para ser recomendada como prueba de cribado de cáncer de ovario (8). Siendo necesario, por tanto, la identificación de marcadores adicionales que puedan complementar al CA125 para el diagnóstico precoz del cáncer de ovario.

Recientemente se ha demostrado que el gen *WFDC2* se encuentra frecuentemente elevado en COE, mientras que su expresión en tejidos normales, incluyendo ovario, es baja. *WFDC2* codifica para HE4, un miembro de la familia de proteínas estables core 4-disulfuro, que incluye la proteína Wp, un inhibidor de proteasa leucocitaria y *elafin*, todas ellas moléculas secretadas. HE4 detectado mediante técnicas de ELISA se encuentra sobreexpresado en el 90% de las pacientes con cáncer

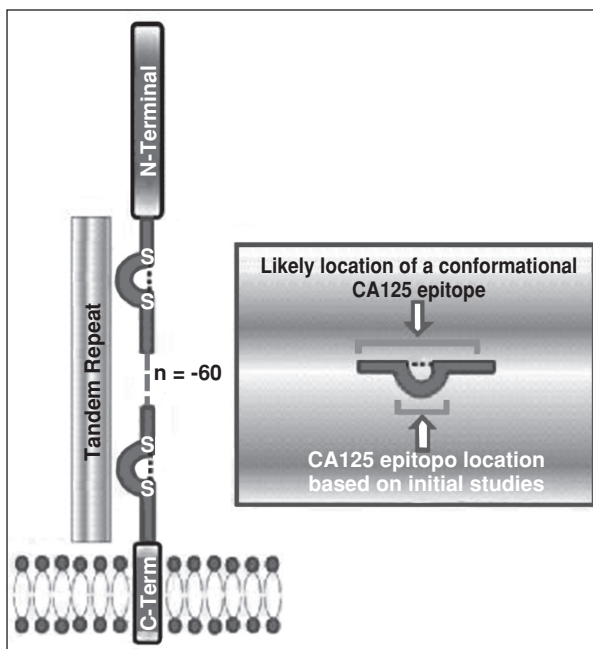


Fig. 1. Estructura de MUC16 o CA125.

de ovario o endometrio. Es importante remarcar que diferentes subtipos de cáncer de ovario epitelial, como los epiteliales mucinosos o los tumores derivados de células germinales, no sobreexpresan HE4. El rango normal descrito de HE4 en circulación es ≤ 150 picomoles/l, o picomolar (pM) (9). Estos hallazgos fueron confirmados en un estudio multicéntrico, doble ciego, en el que se analizó HE4 y CA125 en plasma de pacientes con masas pélvicas.

La combinación de HE4 con CA125 presentaba una sensibilidad del 76,4% con una especificidad del 95% en comparación con HE4 solo, que presentaba una sensibilidad del 72,9% y una especificidad del 95% (10-16) (Fig. 2).

Las agencias regulatorias, la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos y la EMA, en septiembre de 2011, aprobaron el uso de CA125+HE4 con el algoritmo de malignidad ovárica (ROMA) para estimar el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con masa pélvica atendiendo si eran pre o posmenopáusicas (Tabla I y Fig. 3).

CA125 Y LA MONITORIZACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El CA-125 es particularmente útil en pacientes ya diagnosticadas de carcinoma de ovario, para control de la respuesta al tratamiento y como factor pronóstico después del tratamiento.

Una de sus características funcionales más relevantes es su habilidad para reflejar cambios en la masa tumoral durante la quimioterapia o en el periodo de seguimiento tras la finalización del tratamiento. Por ello, su mayor utilidad clínica es la monitorización de pacientes con cáncer de ovario para la respuesta al tratamiento y para el diagnóstico de la recurrencia de la enfermedad:

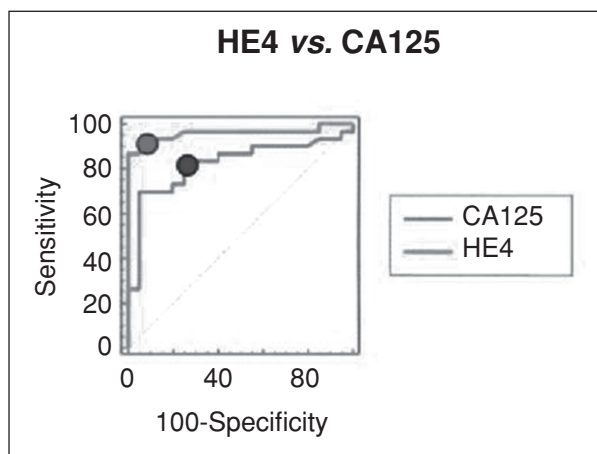


Fig. 2. Sensibilidad y especificidad de HE4 y CA125 en el diagnóstico de cáncer de ovario. (*Tumour Biol* 2011; 32(6): 1087-95).

TABLA I
PROBABILIDAD PREDICTIVA DE ROMA

ROMA	Bajo riesgo	Alto riesgo
Premenopáusica	< 7,4 %	≥ 7,4%
Posmenopáusica	< 25,3%	≥ 25,3%

ROMA

- Edad de la mujer
- Estatus menopáusico
- Valor sérico CA125 (U/ml)
- Valor sérico de HE4 (pmol/l)

Mujer premenopáusica

- $IP = -12,0 + 2,38 \times \text{LN}(\text{HE4}) + 0,0626 \times \text{LN}(\text{CA125})$

Mujer posmenopáusica

- $IP = -8,09 + 1,04 \times \text{LN}(\text{HE4}) + 0,723 \times \text{LN}(\text{CA125})$

Fig. 3. Algoritmo de riesgo de malignidad ovárica (ROMA).

- En la práctica clínica, la evaluación de respuesta o seguimiento en cáncer de ovario con las pruebas radiológicas es complicada, debido a que los implantes peritoneales se consideran lesiones no medibles según las guías de los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos (RECIST 1.1). Por dicho motivo el CA125 puede ayudar a la monitorización del tratamiento utilizándose como marcador subrogado. Con la finalidad de completar una valoración objetiva en la monitorización de respuesta a los diferentes agentes terapéuticos utilizados en el manejo del cáncer de ovario, se han definido los criterios del Ginecológico Cancer Intergroup (GCIG), descritos por Rustin y cols. (17).
- Respuesta completa: normalización del CA125 en dos analíticas consecutivas (diferencia de 4 semanas) y no evidencia de enfermedad radiológica según criterios RECIST 1.1.
- Respuesta parcial: disminución > 50% del CA125 en dos analíticas consecutivas (diferencia de 4 semanas) y disminución de la enfermedad en las pruebas radiológicas.
- Progresión de la enfermedad cuando se objetiva un incremento del CA125 al doble de su valor nadir, así como progresión radiológica de la enfermedad por criterios RECIST 1.1.

Es importante volver a remarcar cómo la valoración de respuesta basada únicamente en los niveles de CA125

puede resultar dificultosa en los casos de pacientes con derrame pleural o ascitis con requerimiento de drenaje, así como aquellas pacientes que realicen tratamiento con anticuerpos murinos.

También se ha descrito la implicación de los valores absolutos de CA125 en el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario. Un metaanálisis donde se analizaban 7 estudios objetivó que el nivel absoluto de CA125 previo inicio de tratamiento no influye en la supervivencia global ni tampoco en la supervivencia libre de progresión (18). No obstante, el valor nadir del CA125 al finalizar el tratamiento de primera línea con quimioterapia sí que se ha establecido como un factor pronóstico. En un estudio propuesto por Crawford y Peace se estratificaron a 79 pacientes con COE estadio Ic-IV que, tras finalizar el tratamiento de primera línea con quimioterapia, habían realizado una respuesta serológica completa (CA125 < 35 U/ml). La estratificación fue: grupo A (< 10 U/ml), grupo B (11-20 U/ml) y grupo C (21-30 U/ml). Las pacientes del grupo A presentaban un aumento de la supervivencia y del tiempo de progresión serológica de forma significativa en comparación con el grupo B y C (19).

Otro estudio publicado por Altona y cols. analizó a 331 pacientes afectas de COE que presentaban una respuesta completa radiológica, clínica y serológica después del tratamiento con quimioterapia de primera línea. Se objetivó que aquellas pacientes con CA125 nadir < 5 U/ml presentaban mayor tiempo de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global (20).

Prat y cols. publicaron otro análisis retrospectivo donde se analizó el valor pronóstico del CA125 tras finalizar el tratamiento en 360 pacientes con COE estadio III y IV. Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía de citorreducción primaria y posterior tratamiento con doblete de platino. Aquellas pacientes que tras finalizar el tratamiento tenían niveles de CA125 < 10 presentaron un intervalo libre de progresión (ILP) de 42 meses y una supervivencia global (SG) de 84 meses en comparación con las pacientes que tras finalizar el tratamiento tenían CA125 > 10 que presentaban un ILP de 20 meses y SG 43 meses ($p = 0,0087$ y $p < 0,0001$ respectivamente). En este estudio se concluye que los niveles de CA125 son un factor pronóstico independiente tras realizar un tratamiento óptimo en pacientes afectas de COE (20).

La normalización del CA125 como valor pronóstico se confirmó en otro estudio multicéntrico realizado en 494 pacientes con COE estadio IC-IV en las que tras cirugía de citorreducción primaria realizaban 6 ciclos de tratamiento de quimioterapia con CT. En este estudio, se realizaba la determinación del CA125 previo al inicio de cada ciclo de tratamiento. Aquellas pacientes que presentaban respuesta completa serológica (CA125 < 35 U/ml) tras 2 ciclos de tratamiento presentaban mayor supervivencia global que aquellas pacientes que no presentaban normalización del CA125 tras dos ciclos (4,9 años vs.

1,9 años, HR 2,7; IC 95% 2,2-3,3, $p < 0,0001$). Este estudio concluyó que la normalización del CA125 tras el primer o segundo ciclo de tratamiento con paclitaxel/carboplatino es un factor pronóstico independiente de supervivencia global (21).

La monitorización de respuesta por los cambios en el CA125 puede diferir según el tipo de tratamiento sistémico utilizado para el COE. Así, se llevó a cabo un análisis retrospectivo de las 42 pacientes con COE que fueron incluidas en el estudio de fase I de escalada de dosis con bevacizumab y sorafenib. La respuesta se evaluó según criterios RECIST 1.1 y los criterios de respuesta del CA125. Este estudio demostró que únicamente el 67% de pacientes presentaron concordancia entre la respuesta radiológica y la disminución del CA125. Los autores del estudio concluyeron que las terapias dirigidas pueden afectar de forma diferente a los agentes citotóxicos, a la modulación y secreción del CA125.

Se han reportado en la literatura las diferencias entre la tasa de respuestas según RECIST 1.1 y según los criterios de respuesta GCIG CA125 a los diferentes agentes biológicos como por ejemplo el bevacizumab. En el estudio AURELIA (22) se aleatorizó a las pacientes afectas de CEO platino resistentes a realizar tratamiento con quimioterapia estándar o quimioterapia en combinación con bevacizumab. De las 218 pacientes elegibles, solo 94 (43%) de las progresiones concordaban por RECIST y CA-125 (42% en la quimioterapia sola brazo, 45% en el bevacizumab brazo de combinación, $p = 0,6$), no habiendo diferencias significativas en las características basales de las pacientes que progresaban bien RECIST o bien por CA125.

Los inhibidores de PARP también pueden producir respuestas disociadas entre CA125 y RECIST 1.1. En un estudio con 38 pacientes afectas de COE y sin mutación germinal en los genes *BRCA* que realizaron tratamiento con olaparib se observó una tasa de respuesta del 26% según los criterios GCIG de CA125 y se registró una tasa de respuesta combinada de RECIST o CA125 del 30% (23).

Por lo tanto, CA125 puede predecir, en cierta medida, la evolución de la enfermedad al tratamiento sistémico administrado. No obstante, no es aconsejable utilizar CA125 como único marcador de respuesta, ya que puede llevar a confusión. Para poder definir de forma más exacta la respuesta al tratamiento, el valor CA125 siempre debe estar asociado a la valoración clínica y a las pruebas de imagen (24-26).

CA125 Y LA DETECCIÓN DE RECURRENCIA

La elevación del CA125 a la recurrencia es un marcador sensible para la detección de la recurrencia (> 90%). No obstante, debe ser valorado con precaución, ya que > 50% de las pacientes con CA125 normal (< 35 U/ml)

tras finalizar el tratamiento de quimioterapia pueden presentar enfermedad persistente milimétrica.

La definición aceptada por GCIG especifica como progresión por CA125 (27-30): pacientes que presentan una elevación CA125 $> 2 \times$ ULN (límite superior de la normalidad o valor nadir) en dos ocasiones consecutivas (separación > 1 semana) y habían normalizado los valores de CA125 (< 35 U/ml). En las pacientes que tras finalizar tratamiento no normalizaron el marcador y presentan un incremento $\times 2$ del valor nadir de CA125 obtenido en dos ocasiones consecutivas (separación 1 semana).

En un metaanálisis donde se analizaron 34 estudios, se objetivó que la elevación progresiva del CA125 en pacientes asintomáticas puede ser un dato anticipatorio a la progresión radiológica (2-3 meses) y a la progresión clínica (4,8 meses) (31-33).

La implicación de la elevación de CA125 en el manejo tanto de la detección precoz de la recurrencia como el inicio de tratamiento basado en dicha elevación se constató en el estudio realizado por EORTC55955/MRC OV05 y publicado en 2010 (34). Dicho estudio analizó el beneficio de iniciar el tratamiento con quimioterapia en pacientes que presentaban únicamente progresión serológica según criterios GCIG. En este estudio se incluyeron 529 pacientes afectas de cáncer de ovario que presentaron una respuesta serológica completa (CA125 < 35 U/ml) y respuesta completa radiológica tras finalizar el tratamiento de primera línea. Las pacientes se seguían cada 3 meses con análisis de CA125 y exploraciones clínicas. Si las pacientes presentaban incremento del CA125 $> \times 2$ ULN, se aleatorizaban (1:1) a iniciar de forma inmediata el tratamiento con quimioterapia sistémica o retrasar el inicio del mismo hasta aparición de síntomas de la enfermedad. El tratamiento de quimioterapia era el determinado de forma estándar por el centro.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global y los objetivos secundarios fueron el tiempo a iniciar la segunda línea de tratamiento, el tiempo a iniciar la tercera línea de tratamiento y la calidad de vida. Los resultados del estudio demostraron que no había diferencias significativas en supervivencia global entre los dos grupos de tratamiento (HR 0,98, 95% CI 0,80-1,20, $p = 0,85$) con una media de 25,7 meses en los que iniciaban el tratamiento de forma precoz y de 27,1 meses en los que lo iniciaban de forma diferida. No obstante, iniciar el tratamiento de quimioterapia en el momento en el que se objetivaba elevación del CA125 suponía un deterioro en la calidad de vida de las pacientes.

Así, la principal conclusión del estudio con impacto en la clínica diaria fue que iniciar tratamiento con quimioterapia basado exclusivamente en la elevación del CA25 no impacta en la supervivencia global de las pacientes y supone un deterioro de la calidad de vida de las mismas (35).

El hallazgo precoz del aumento del CA125 en pacientes asintomáticas supone un beneficio para diagnosticar las pacientes que pueden ser sometidas a cirugía de citorreducción secundaria. Esto se demostró en un estudio retrospectivo en el que se analizaron 79 pacientes con recidiva de carcinoma de ovario que fueron sometidas a cirugía de citorreducción secundaria. Este estudio demostró que cuanto menor era el intervalo de tiempo entre el diagnóstico del aumento del CA125 y la cirugía de rescate, mayor proporción de cirugías óptima (HR 1,03, 95% IC 1,01-1,06, $p = 0,04$). Cada semana de retraso desde el aumento del CA125 a la cirugía supone un aumento del 3% de riesgo de realizar cirugías de rescate subóptimas. Así mismo, la cirugía de rescate óptima se asociaba a mayor supervivencia global (47 meses vs. 23 meses, $p < 0,0001$) (36,37).

CA125 COMO DIANA TERAPÉUTICA

En los últimos años, diferentes estrategias, principalmente basadas en el desarrollo de inmunoterapias, han intentado, sin éxito, desarrollar terapias dirigidas contra la proteína CA125.

Agentes como oregovomab (anticuerpo monoclonal) o abogovomab (Unither Pharmaceuticals, Wellesley, MA), agente inmunoterápico, se han desarrollado en pacientes con adenocarcinomas de ovario que elevan CA125 (Tabla II).

Oregovomab se dirige al antígeno CA125 asociado al tumor circulante, que se desprende de la superficie de células de cáncer de ovario epitelial humano. Los anticuerpos inducen amplias respuestas inmunes celulares y humorales contra CA125 mediante la formación de complejos. A diferencia de los complejos libres CA125, oregovomab puede activar células dendríticas, lo que conduce a la activación de células T y la inducción de la respuesta inmune.

Los estudios clínicos de fase I demostraron que oregovomab es un fármaco bien tolerado con un buen perfil de seguridad. No obstante, se observó que oregovomab como tratamiento de mantenimiento en pacientes que habían alcanzado después del tratamiento de primera línea no aportaba beneficio comparado con placebo. En el momento actual está en marcha un estudio clínico de fase II de combinación de oregovomab con quimioterapia basada en platino, ya que la combinación de ambos fármacos puede inducir mayor tasa de respuestas inmunes y por lo tanto mayor tasa de respuestas (38-41).

Abogovomab es un anticuerpo antiidiotípico producido por un hibridoma de ratón generado contra el OC125. Este anticuerpo reconoce el antígeno asociado a CA125. Se ha demostrado en estudios clínicos que el fármaco es bien tolerado y que induce una respuesta específica entre 68,1-100% de las pacientes tratadas, así como la

TABLA II
ESTUDIOS CLÍNICOS CON FÁRMACOS ANTI CA125

	<i>Clinical trial</i>	<i>Tumor</i>	<i>Fase</i>	<i>Escenario</i>
Abagovomab	NCT00058435	Ovario	1	Comparar vía intramuscular vs. subcutánea
Oregovomab	NCT01616303	Ovario	2	Combinación con carboplatino-paclitaxel

inducción de la inmunidad celular en algunas pacientes, objetivada por el aumento de los niveles de IFN- γ y IL-10. Los resultados de los estudios de fase Ib/II demostraron una supervivencia mejorada (23,4 vs. 4,9 meses, $p < 0,001$) en aquellas pacientes que presentaban una respuesta inmune al tratamiento con abagovomab administrado vía intramuscular o subcutánea en comparación con las que no lo hicieron. La vacuna tuvo pocos efectos secundarios y se realizaron dos ensayos adicionales de fase I para determinar la mejor dosis, el calendario y la vía de administración (42-44).

Desafortunadamente, abagovomab no ha demostrado beneficio en cuanto a ILP o SG como terapia de mantenimiento en cáncer de ovario. En un estudio de fase III publicado en 2013 se publicó un estudio de fase III que valoraba la eficacia de compararlo con placebo como tratamiento de mantenimiento. En este estudio se incluyeron 888 pacientes afectadas de cáncer de ovario estadio III o IV con enfermedad residual tras finalizar el tratamiento de primera línea basado en platino. Sin embargo, a pesar de presentar una elevada tasa de respuestas inmunitarias, no se objetivaron beneficios ni la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global. Por este motivo el desarrollo posterior del fármaco para el cáncer de ovario fue aparentemente terminado a pesar de los favorecedores resultados obtenidos en los primeros ensayos (45,46).

CONCLUSIONES

El marcador tumoral CA125 o MUC16 (una glicoproteína de alto peso molecular que se analiza en sangre), aunque detectable en sangre, es un marcador biológico poco fiable para el diagnóstico inicial del COE, ya que puede tener muchos falsos positivos. Sin embargo, si realizamos un análisis combinado con los niveles de HE4, presenta una gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz del COE.

La función biológica de CA125 es desconocida aunque parece tener un papel relevante en la señalización celular del cáncer.

La monitorización de los niveles de CA125 durante el tratamiento citotóxico con quimioterapia en las pacientes afectas de COE puede ser un marcador predictivo de

respuesta y pronóstico de supervivencia. No obstante, en aquellas pacientes que realizan terapias dirigidas o que presentan ascitis o derrame pleural con requerimiento de drenajes frecuentes, el CA125 pierde parte de su efectividad para la monitorización de respuesta.

En pacientes con respuesta completa radiológica y serológica tras realizar una primera línea de tratamiento para el COE, la elevación del CA125 puede ser útil para diagnosticar una recidiva precoz en pacientes asintomáticas, y de este modo poder valorar la realización de una cirugía de citorreducción secundaria óptima, impactando así en la supervivencia global. No obstante, iniciar un tratamiento de quimioterapia basándose únicamente por la elevación de CA125 no impacta en la supervivencia global y produce un empeoramiento en la calidad de vida de las pacientes.

Finalmente, la administración de anticuerpos dirigidos contra el CA125 representa una posible diana terapéutica. A pesar de que en los estudios iniciales se obtuvieron respuestas inmunológicas elevadas, desafortunadamente no se objetivó una correlación con la tasa de respuesta clínica/radiológica. Dado que la actividad todavía no está clara, sería importante seguir investigando para mejorar la calidad de estos fármacos y obtener mayor eficacia.

CORRESPONDENCIA:

Ana Oaknin
Departamento de Oncología Médica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO)
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
e-mail: aoaknin@vhio.net

BIBLIOGRAFÍA

- Chan JK, Cheung MK, Husain A, Teng NN, West D, Whittemore AS, et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol* 2006;108:521-8.
- Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68:1331-7.

3. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-7.
4. Wagner U, Kohler S, Reinartz S, et al. Immunological consolidation of ovarian carcinoma recurrences with monoclonal anti-idiotype antibody ACA125: immune responses and survival in palliative treatment. See the biology behind: K. A. Foon and M. Bhattacharya-Chatterjee, Are solid tumor anti-idiotype vaccines ready for prime time? *Clin Cancer Res* 2001;7:1112-5.
5. Martínez E, Marcos M, Domínguez MA, et al. Circulating tumour markers of prognostic value. *Anales Sis San Navarra* 2000;24(supl.1):53-61.
6. Scholler N, Urban n. CA125 in Ovarian Cancer. *Biomark Med*. Author manuscript. Available in PMC 2010 May 18. *Biomark Med* 2007;1(4):513-23.
7. Martínez E, Marcos M, Domínguez MA, et al. Circulating tumour markers of prognostic value. *Anales Sis San Navarra*. 2000;24 (supl.1):53-61.
8. Ocampo Molano LF, Ocampo Molano L, Martínez Oviedo A, García Dinbier A, Gallardo Ganuza MC. Marcadores tumorales. Revisión de la situación actual. *Boletín Oncológico del Área Sanitaria de Teruel* 2007;24(1).
9. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HFJ. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod. Pathol* 2006;19:847-53.
10. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-8.
11. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, di Silvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol. Oncol* 2009;112:40-6.
12. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695-700.
13. Simmons AR, Baggerly K, Bast RC. The emerging role of HE4 in the evaluation of epithelial ovarian and endometrial carcinomas. *Oncology (Williston Park)* 2013;27:548-56.
14. Rustin GJ, Quinn M, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). *J Natl Cancer Inst* 2004;96:487-8.
15. Ortiz-Muñoz, Aznar-Oroval, et al. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. *Tumour Biol* 2014; 35(7):7249-58.
16. Felder M, Kapur A, et al. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Molecular Cancer* 2014;13:129.
17. Gordon J, Sampson Rustin GH, Vergote I, Eixenhauer E, et al. Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:419Y423.
18. Zorn KZ, Tian C, McGuire WP, et al. Prognostic value of pre-treatment CA125 in patients with advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 2009;115:1028-35.
19. Crawford SM, Peace J. Does the nadir CA125 concentration predict a long-term outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary? *Ann Oncol* 2005;16:47-50.
20. Prat A, Parera M, Peralta S, et al. Nadir CA-125 concentration in the normal range as an independent prognostic factor for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2008;19:327-31.
21. Riedinger JM, Wafflat J, Ricolleau G, et al. CA125 half-life and CA125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multi centric study. *Ann Onco* 2006;17:1234-8.
22. Lindemann K. Poor concordance between CA-125 and RECIST at the time of disease progression in patients with platinum-resistant ovarian cancer: analysis of the AURELIA trial. *Ann Oncol* 2016;27(8):1505-10.
23. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011;12(9):852-61.
24. Riedinger JM, Bonnetain F, Basayu JP, et al. Change in CA125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian tumor outcome. *Ann Oncol* 2007;18(5):881-5.
25. Azad NS, Posadas EM, Kwitkowski VE, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and anti tumor activity. *J Clin Oncol* 2008;26:3709-14.
26. Osman N, O'Leary N, Mulcahy E, Barrett N, Wallis F, Hickey K, et al. Correlation of serum CA125 with stage, grade and survival of patients with epithelial ovarian cancer at a single centre. *Ir Med J* 2008;101:245-7.
27. O'Ceirbhail RE, Zhou Q, Iasonos A, et al. CA125 response to bevacizumab in recurrent ovarian cancer. 2010 ASCO Annual Meeting Abstracts. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28;15 (suppl 20): 5077.
28. Azad NS, Annunziata CM, Steinberg SM, et al. Lack of reliability of CA125 response criteria with anti-VEGF molecular targeted therapy. *Cancer* 2008;112:1726-32.
29. Rustin GJS, Timmers P, Nelstrop A, et al. Comparison of CA125 and standard definitions of progression of ovarian cancer in the intergroup trial of cisplatin and paclitaxel versus cisplatin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2006;24:45-51.
30. Gard GB, Houghton CR. An assessment of the value of serum CA 125 measurements in the management of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;53:283-9. DOI: 10.1006/gyno.1994.1135.
31. Mano A, Falcao A, Godinho I, Santos J, Leitao F, de Oliveira C, et al. CA-125 AUC as a predictor for epithelial ovarian cancer relapse. *Cancer Biomark* 2008;4:73-81.
32. Rustin JGS, Marples M, Nelstrop AE, et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001;19:4054-7.
33. Gu P, Pan LL, Wu SQ, et al. CA125, PET alone, PET-CT, CT, MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009;71:164-74.
34. Gadducci A, Cosio S, Tana R, Genazzani AR. Serum and tissue biomarkers as predictive and prognostic variables in epithelial ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69(1):12-27.
35. Rustin GJS, van der Burg MEL, Grifin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155-63.
36. Digant Gupta and Christopher G. List Role of CA125 in predicting ovarian cancer survival - a review of the epidemiological literature. *Journal of Ovarian Research* 2009;2:13.
37. Fleming ND, Cass I, Walsh CS, et al. CA125 surveillance increases optimal resectability at secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:249-52.
38. Gronlund B, Dehn H, Hogdall CK, Engelholm SA, Jorgensen M, Norgaard-Pedersen B, et al. Cancer-associated serum antigen level: a novel prognostic indicator for survival in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:836-43.
39. Baum RP, Niesen A, Hertel A, et al. Activating anti-idiotypic human anti-mouse antibodies for immunotherapy of ovarian carcinoma. *Cancer* 1994;73:1121-5.
40. Wagner U, Kohler S, Reinartz S, et al. Immunological consolidation of ovarian carcinoma recurrences with monoclonal anti-idiotype antibody ACA125: immune responses and survival in palliative treatment. *Clin Cancer Res* 2001;7:1154-62.

41. Pfisterer J, Harter P, Simonelli C, Peters M, Berek J, Sabbatini P, et al. Abagovomab for ovarian cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:395-403.
42. Belisle JA, Gubbels JA, Raphael CA, Migneault M, Rancourt C, Connor JP, et al. Peritoneal natural killer cells from epithelial ovarian cancer patients show an altered phenotype and bind to the tumour marker MUC16 (CA125). *Immunology. Int J Mol Sci.* 2012; 13(8):10568-82.
43. Grisham RN, Berek J, Pfisterer J, Sabbatini P. Abagovomab: an anti-idiotypic CA-125 targeted immunotherapeutic agent for ovarian cancer. *Immunotherapy* 2011;3(2):153-62.
44. Reinartz S, Wagner U, Giffels P, et al. Immunological properties of a single-chain fragment of the anti-idiotypic antibody ACA125. *Cancer Immunol Immunother* 2000;49:186-92.
45. Reinartz S, Köhler S, Schlebusch H, et al. Vaccination of patients with advanced ovarian carcinoma with the anti-idiotypic ACA125: immunological response and survival (Phase Ib/II) *Clin Cancer Res* 2004;10(5):1580-7. (First clinical report of abagovomab that describes an association between immune response and clinical outcome).
46. Sabbatini P, Harter P, Scambia G, Sehouli J, Meier W, Wimberger P, et al. Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: a phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO—the MIMOSA study. *J Clin Oncol* 2013;31:1554-61.

Diagnóstico por imagen del cáncer epitelial de ovario

M. M. JIMÉNEZ DE LA PEÑA¹, E. ÁLVAREZ MORENO¹, A. MALDONADO SUÁREZ²,
S. FUERTES CABERO², V. MARTÍNEZ DE VEGA¹

¹Departamento de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Universitario Quirónsalud Madrid. ²Departamento de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Quirónsalud Madrid. Madrid

RESUMEN

La detección precoz del carcinoma de ovario es crucial para mejorar la supervivencia de las pacientes. El problema es que, en los estadios precoces, la enfermedad es asintomática. Aunque las masas anexiales malignas se pueden detectar casualmente, lo habitual es diagnosticarlas por ultrasonidos o tomografía computarizada (TC), caracterizándose la mayoría adecuadamente. La TC proporciona no solo información sobre la estadificación preoperatoria, sino también sobre la posibilidad de resección quirúrgica, la respuesta al tratamiento y la presencia de recurrencia.

La resonancia magnética (RM), especialmente con las secuencias funcionales como los estudios dinámicos tras contraste intravenoso y la difusión, es de gran utilidad en los casos con hallazgos dudosos en TC, en la estadificación peritoneal y en la detección precoz de la recurrencia, pero no suele ser la técnica inicial de imagen, debido fundamentalmente a su menor disponibilidad.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de gran importancia diagnóstica en la estadificación extraabdominal y en la detección de la recurrencia.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de ovario. Imagen-RM. Imagen-difusión. Imagen-PET.

INTRODUCCIÓN

Con independencia de los avances médicos de los últimos años, solamente se ha logrado una leve mejora en la supervivencia global a los 5 años en las pacientes con cáncer epitelial avanzado (1). Es el tipo más común

ABSTRACT

Early detection of ovarian cancer remains crucial for improving patient survival rates. However, early-stage disease is often asymptomatic. Malignant adnexal masses may be incidentally detected, but most are identified at ultrasonography or CT in patients who are symptomatic, and most may be correctly characterized. CT can provide appropriate preoperative information, including the extent of surgical resectability, the response to therapy, and the depiction of residual or recurrent disease

MR imaging with the new functional techniques (dynamic contrast gadolinium enhanced and diffusion sequences) may be useful in patients with equivocal findings at CT, but MR imaging is not the initial staging examination, because of its lower availability. MR imaging can also be helpful in staging and identifying recurrence of peritoneal disease and in the differentiation of tumor from treatment-induced changes.

PET imaging is a powerful technique in the assessment of the extrabdominal extension of the disease and in depicting recurrence

KEY WORDS: Ovarian carcinoma. MR imaging. Diffusion imaging. PET imaging.

de cáncer de ovario, con sus subtipos histológicos principales: seroso, mucinoso, de células claras y endometrioides. Este cáncer es el más letal entre los cánceres ginecológicos pélvicos y su mortalidad asociada es tan alta como la suma del cáncer de cérvix y de útero (2). Una de las razones es que más del 60% de las pacientes al diagnóstico tiene afectación fuera de la pelvis. En esta condición, la resección completa es más complicada, las recurrencias son más frecuentes y las quimiorresistencias son mayores. Como el pronóstico va ligado al estadio

de la enfermedad, la detección precoz es crucial para mejorar la supervivencia de las pacientes.

La ausencia de síntomas en fases precoces de este tipo de tumores dificulta su diagnóstico. La detección suele ser casual en una revisión rutinaria por ecografía abdominal o transvaginal, ya que lamentablemente solo ocasiona síntomas en fases avanzadas.

Cuando los hallazgos ultrasonográficos de una lesión ovárica no son concluyentes para confirmar la ausencia de malignidad o cuando sugieren neoformación de características agresivas, se debe dar un paso adelante en la imagen y ampliar la exploración al resto de la cavidad abdominal, con especial atención en el peritoneo. Para ello se utilizan la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), siendo en los últimos años especialmente relevante el papel de la RM en la caracterización, la estadificación y en la toma de decisiones en los comités gineoncológicos. La tomografía por emisión de positrones (PET) no se suele utilizar en la evaluación inicial de una masa ovárica, pero es una técnica a considerar en la valoración de la diseminación supradiaphragmática y en la recurrencia.

Analizaremos las ventajas y desventajas de cada una de estas técnicas en el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento del cáncer epitelial de ovario, con especial referencia al papel de la RM y a la imagen funcional. Describiremos también las características de imagen en RM que ayudan en ocasiones a diferenciar entre los diferentes tipos histológicos.

DIAGNÓSTICO INICIAL: ULTRASONIDOS

La no invasividad, familiaridad y disponibilidad de la ecografía favorecen que esta técnica siga siendo el método de diagnóstico por imagen de primera línea ante la sospecha de una masa anexial.

La ecografía forma parte también de los protocolos de *screening* de cáncer de ovario, como en pacientes con historia personal o familiar de carcinoma de mama o de ovario, o en las pacientes portadoras de genes *BCRA 1* y *BCRA 2*.

La introducción de la ecografía transvaginal y el desarrollo de equipos de ecografía de alta resolución y de la ecografía Doppler han favorecido la detección precoz y han mejorado claramente la diferenciación entre lesiones ováricas benignas y malignas.

Así, el estudio de imagen inicial de la masa sospechosa ovárica es la combinación de la ecografía endovaginal con la eco Doppler que, junto con los marcadores tumorales (CA125) y el estado hormonal de la paciente, determinan el índice de riesgo de malignidad (IRM) (3).

Las pacientes con dos o más hallazgos ecográficos de malignidad, elevación de CA125 y estado hormonal de posmenopausia tendrán alto IRM, que si supera el valor de 200 indicará un alto riesgo de malignidad y la realización de una TC para estadificación peritoneal.

Un riesgo intermedio (25-200) es considerado indeterminado y es necesaria una mejor caracterización de la lesión con estudio de RM. Un valor bajo (< 25) indica bajo riesgo de malignidad. Esta última opción queda a criterio del ginecólogo y generalmente a la paciente se le recomienda un control.

CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE AGRESIVIDAD

Los hallazgos ultrasonográficos de benignidad suelen ser claros: lesiones quísticas de pequeño tamaño (convencionalmente < 5 cm en pacientes premenopáusicas y < 2,5 cm en pacientes posmenopáusicas), totalmente anecoicas, con eco Doppler negativo (ausencia de flujo o color-Doppler).

El patrón ecográfico de agresividad definido por diferentes estudios (4-6) (Tabla I) viene determinado por la presencia de masas grandes, irregulares, con focos sólidos hiperecogénicos, con paredes y septos gruesos (> 3 mm), con proyecciones papilares isohiperecogénicas en su pared. Los hallazgos más relacionados con alto riesgo de malignidad son el tamaño, especialmente si es superior a 8-10 cm en pacientes posmenopáusicas (7-9) y la presencia de pápilas o polos sólidos en la pared de las lesiones (10,11). Otros hallazgos que sugieren agresividad son la ascitis, la afectación ovárica bilateral y la presencia de adenopatías.

La ecografía Doppler identifica las lesiones malignas con un incremento de la señal de flujo secundaria a la angiogénesis, con incremento de la escala de color debido a la alta vascularización; otros parámetros posibles a considerar son un índice de pulsabilidad bajo (< 1,0) y un índice de resistencia también bajo (< 0,4), debido a que los vasos tumorales carecen de paredes musculares y los *shunts* arteriovenosos son frecuentes.

En los casos de “masas indeterminadas”, cuando los hallazgos ecográficos no son concluyentes, se debe ampliar el estudio con una RM para tratar de caracterizar la lesión; por otro lado, aunque los hallazgos ecográficos indiquen claramente agresividad, la afectación aparentemente limitada al ovario con ecografía puede no ser tal, ya que incluso en fases precoces la afectación peritoneal es muy frecuente, debiéndose ampliar el estudio al resto de la cavidad abdominal con técnicas de imagen complementarias, como la TC o la RM.

Por tanto, es esencial recordar que la ecografía abdominal o transvaginal es insuficiente para la estadificación regional del cáncer epitelial de ovario.

ESTADIFICACIÓN ABDOMINAL: TC

En la práctica diaria, tras la sospecha ecográfica de una masa ovárica, la TC con contraste oral y con contraste yodado intravenoso es el método más utilizado en la valoración

TABLA I
CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE MALIGNIDAD

Tamaño	> 4 cm
Morfología	Masa sólidoquística
Afectación bilateral	Sí
Septos/pared	Grosor > 3 mm
Proyecciones papilares	Sí
Necrosis central	Sí
Índice de pulsatibilidad	< 0,1
Índice de resistencia	< 0,4
Color Doppler positiva (IV)	Sí
<i>Otros hallazgos:</i>	
Ascitis	Sí
Adenopatías	Sí
Carcinomatosis peritoneal	Sí

de la afectación abdominal del cáncer de ovario. A ello contribuye la familiaridad con la técnica de radiólogos, ginecólogos y cirujanos y su disponibilidad en la mayoría de los centros. La TC no es útil en la caracterización de una masa anexial, pero sí en la extensión de la afectación.

Nos encontraremos ante diferentes escenarios:

- Pacientes asintomáticas donde la sospecha ecográfica está exclusivamente limitada al ovario o donde el hallazgo en TC es casual buscando otras patologías, no evidenciándose más hallazgos en TC que la presencia de masas complejas sólido-quísticas con polos sólidos o septos gruesos sin aparente afectación peritoneal.
- Pacientes asintomáticas donde la sospecha ecográfica está exclusivamente limitada al ovario, pero en la TC encontramos implantes peritoneales pélvicos de pequeño tamaño, afectación de la pared pélvica o del peritoneo del abdomen superior.
- Pacientes a las que se les solicita una TC por síntomas (como distensión abdominal, ascitis, aumento del perímetro abdominal, incremento de la frecuencia urinaria...), donde la enfermedad suele estar en fase avanzada y en estos casos los hallazgos en TC son inequívocos de diseminación por la cavidad abdominal o a distancia.

Este último contexto suele ser el más común en el carcinoma seroso de alto grado, donde encontraremos masas complejas ováricas unilaterales o bilaterales, sólido-quísticas, en ocasiones con pequeños focos de calcificación, con polos sólidos y septos gruesos que realzan tras contraste intravenoso. Suelen ir acompañadas de implantes nodulares peritoneales que realzan tras contraste intravenoso, comúnmente en el omento mayor, en el fondo de saco de Douglas, en las gotieras paracólicas, en el

espacio de Morison y en la superficie peritoneal hepática; el saco menor, la raíz del mesenterio, el ligamento hepatoduodenal o gastroesplénico son también localizaciones comunes en fases avanzadas (Fig. 1).

La ascitis y la presencia de ganglios mesentéricos o retroperitoneales son hallazgos que confirman la diseminación peritoneal y ganglionar. Los ganglios pélvicos, paraaórticos y paracavos se consideran patológicos cuando el diámetro transversal máximo es superior a 10 mm. Las metástasis viscerales a hígado, pulmón o la afectación ósea confirman la diseminación a distancia.

Cuando existen dudas de la afectación ganglionar o se quiere evaluar afectación supradiaphragmática, la opción de estudio PET-TC debe ser considerada.

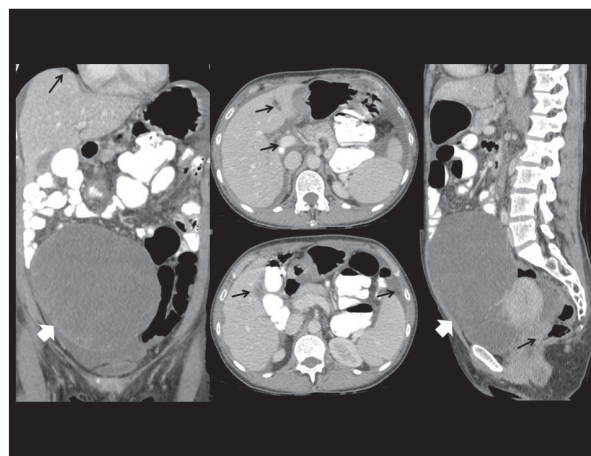


Fig. 1. TC con contraste oral e intravenoso en paciente con cistoadenocarcinoma seroso de ovario derecho (flecha blanca) y carcinomatosis peritoneal (flechas negras). Afectación perihepática, periesplénica, en ligamento hepatoduodenal, ligamento falciforme, saco menor, gotieras paracólicas y fondo de saco de Douglas. Moderada ascitis.

Tradicionalmente la TC es la herramienta de imagen prequirúrgica preferida para determinar la posibilidad de una citorreducción quirúrgica óptima (12-14); es decir, enfermedad residual macroscópica inferior al centímetro, debido a la disponibilidad de la técnica y a la familiaridad de los ginecólogos y cirujanos con la imagen.

Con la TC se puede determinar la implicación de localizaciones intraabdominales indicativas de una cirugía subóptima como la raíz del mesenterio, el ligamento hepatoduodenal, la pared pélvica, el diafragma o la presencia de adenopatías en localización superior al hilio renal.

No obstante, los trabajos de predicción de cirugía subóptima basados en la TC ofrecen una moderada sensibilidad y especificidad, oscilando entre el 55-79% y el 70-86%, respectivamente (15,16). Esta variabilidad depende de las técnicas de cirugía de cada centro, de la arbitrariedad de los centros a la definición de cirugía óptima y, lógicamente, de las limitaciones de la técnica de imagen.

No obstante, en los últimos años, el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, el uso de la RM en la estadificación del cáncer de ovario y la aparición de nuevas secuencias en RM como las secuencias dinámicas tras contraste intravenoso y la difusión han permitido mejorar notablemente estos valores, confirmando que la RM presenta mayor sensibilidad y similar especificidad que la TC en la detección de la enfermedad peritoneal (17,18).

CARACTERIZACIÓN DE LESIONES INDETERMINADAS EN ECOGRAFÍA. ESTADIFICACIÓN PERITONEAL: RM

En los últimos años se ha ido acumulando evidencia de la utilidad de la RM en la caracterización de las lesiones ováricas indeterminadas, reduciendo costes y los procedimientos quirúrgicos innecesarios, y favoreciendo el triage de las pacientes.

Esta evidencia se debe, en gran parte, al desarrollo de la imagen funcional, es decir, la imagen que nos aporta información del comportamiento biológico de las lesiones y que nos ayuda a determinar su grado de agresividad. En RM existen muchas secuencias que nos aportan información funcional, pero las más aplicables a la patología ginecológica son los estudios dinámicos tras contraste intravenoso y la secuencia de difusión.

El Colegio Americano de Radiología y la Sociedad Europea de Radiología Urogenital, que establecen los protocolos de imagen, han determinado que: 1) la RM es la técnica complementaria de elección en la caracterización de las masas anexiales indeterminadas ecográficamente y 2) aunque la TC es de elección en la estadificación preoperatoria del cáncer de ovario, debido a su menor coste y a su baja disponibilidad, la RM es igual o superior en eficacia, siempre que sea evaluada por radiólogos con experiencia.

Pero, ¿que nos aporta la RM con respecto a los ultrasonidos y a la TC?

CARACTERIZACIÓN CON RM DE LESIONES INDETERMINADAS EN ECOGRAFÍA O TC

Aunque no existen criterios específicos de imagen para asegurar que una lesión anexial es maligna, la imagen con RM puede diagnosticar con un nivel de confianza superior al 91% (19) las tumoraciones anexiales benignas, como quistes complejos, teratomas, endometriomas o fibromas, reduciendo el número de exploraciones o intervenciones innecesarias.

Los criterios de agresividad en RM son idénticos a los descritos para ecografía y TC: lesiones complejas, sólido-quísticas, con pared o septos > 3 mm, con nódulos o proyecciones papilares, hipointensas en secuencias potenciadas en T1, mixtas (hipo-hiperintensas en secuencias potenciadas en T2), con áreas sólidas hiper captantes tras contraste intravenoso, debido a la gran vascularización.

Si existen datos radiológicos que sugieran afectación peritoneal como ascitis o implantes nodulares o bien afectación ganglionar con ganglios aumentados de tamaño (> 1 cm de eje transversal) hipointensos en secuencias potenciadas en T2, con hipercaptación tras contraste intravenoso, prácticamente se confirmará el diagnóstico de tumoración maligna, con una sensibilidad y especificidad del 92% y del 100%, respectivamente (20,21).

En el caso particular de los tumores epiteliales malignos existen algunos datos radiológicos morfológicos que nos pueden orientar a su histología. El carcinoma seroso tiene predilección por la afectación bilateral, suele ser de pequeño tamaño y aparece como masas sólido-quísticas con ascitis, microcalcificaciones e implantes peritoneales en el momento del diagnóstico. El carcinoma seroso primario peritoneal es indistinguible por imagen del carcinoma seroso de ovario; hallazgos que nos podrían orientar al diagnóstico serían una afectación anexial superficial con ovarios de tamaño normal o reducido, ya que aparece en mujeres posmenopáusicas, y una afectación más lineal que nodular del peritoneo. Los carcinomas mucinosos suelen aparecer como masas grandes, predominantemente quísticas, con variabilidad de la señal en las secuencias potenciadas T1 y T2 en el seno del tumor (*stained glass appearance*) y con polos sólidos que protruyen en los grandes espacios quísticos. El carcinoma endometrioide y el carcinoma de células claras son masas complejas, con gran componente sólido; es frecuente la presencia de focos hiperintensos en secuencias potenciadas en T1, indicando focos hemorrágicos, ya que el antecedente de endometriosis es frecuente en estas pacientes. Otro dato interesante es la no infrecuente asociación con trombosis venosa.

La imagen funcional con RM nos ayudará a confirmar nuestro diagnóstico de sospecha, con claras diferencias entre lesiones benignas y malignas. Para ello usaremos los estudios dinámicos tras contraste intravenoso (EDC) (22).

Los EDC son secuencias ultrarrápidas que permiten obtener imágenes cada 30 segundos, pudiendo evaluar el efecto del paso del contraste sobre la lesión tumoral en diferentes fases: arterial, venosa, intersticial y tardía. Son especialmente útiles, sobre todo en las masas anexiales, con ausencia de afectación peritoneal o ganglionar y se ha demostrado se correlacionan con marcadores tumorales de angiogénesis en el cáncer de ovario como el VEGFR-2 (23,24).

Se obtienen curvas de captación de contraste (I, II, III) en función del patrón de captación. En general, el llenado progresivo y mantenido de las lesiones, curva de tipo I, sugiere lesiones poco agresivas; en cambio, el paso rápido de contraste en una fase arterial y el lavado precoz, curva de tipo III, sugiere lesiones muy agresivas (el contraste pasa a través de capilares de muy baja resistencia, como son los vasos tumorales) (Fig. 2). Obviamente, la ausencia de captación en el seno de la lesión suele indicar que corresponde a una lesión predominante quística o de baja agresividad como los quistes complejos, abscesos tuboováricos o los tumores *borderline*.

Estos últimos en ocasiones ofrecen leve captación periférica de la pared o de pequeños septos y curvas de tipo I-II.

ESTADIFICACIÓN PERITONEAL CON RM

La imagen funcional con DW ha supuesto una revolución en la imagen tumoral; es una secuencia rápida, sin contraste y totalmente inocua, que proporciona información sobre la celularidad tumoral y la integridad de las

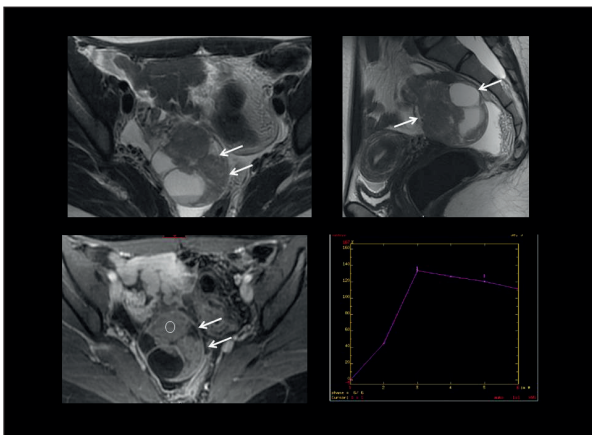


Fig. 2. RM con secuencia dinámica tras contraste intravenoso (EDC). Masa ovárica compleja (flechas blancas) con áreas sólidas y quísticas, con realce tras contraste. La curva de captación en las regiones sólidas de la masa es de tipo III, indicando agresividad.

membranas celulares. Está basada en la movilidad o difusibilidad de las moléculas del H₂O en los tejidos, que en condiciones normales es constante, aleatorio y se llama movimiento browniano. La patología facilita o restringe dicho movimiento y estos cambios son captados por la secuencia de DW. Estos cambios se pueden cuantificar con un parámetro llamado coeficiente de difusión aparente (*apparent diffusion coefficient*, ADC) medido en mm²/s, que puede representarse en mapas paramétricos en escala de grises (25).

Numerosas publicaciones en los últimos años han confirmado que mejora claramente la identificación del tumor ginecológico y especialmente la detección de la afectación peritoneal (26-28). La DW ofrece además información sobre la respuesta a la quimioterapia y nos ayuda a diferenciar entre recurrencia y cambios postratamiento, como veremos más adelante. Su aplicación clínica está ganando terreno en los comités ginecológicos y ya es un hecho su incorporación rutinaria en los protocolos de RM pélvica en los servicios de radiología.

La DW es muy sensible, pero poco específica, en la caracterización de la lesión ovárica, es decir, en la diferenciación entre neoplasia ovárica benigna o maligna. En general, las lesiones malignas tienden a ser muy celulares y demuestran una hiperseñal en la imagen de DW, reduciendo su valor de ADC; es decir, reduciendo la difusión de las moléculas del H₂O entre las células tumorales. Son, por tanto, muy visibles en la imagen de difusión en contraste con el resto de estructuras pélvicas de baja señal en DW (FIG). El problema es que las lesiones ováricas suelen presentar grandes componentes quísticos que no presentan hipercelularidad y, por tanto, no ofrecen cambios significativos visibles en la imagen de DW; por otro lado, existen lesiones ováricas benignas muy celulares como el fibrotecoma o el mioma, o quistes con alto contenido proteico o mucinoso que restringen la difusión, que simulan patología agresiva con la imagen de DW. Aunque se está trabajando en la utilidad de los valores de ADC en las porciones sólidas de los tumores ováricos, para permitir esta diferenciación, la realidad es que aún no existen datos concluyentes (29).

La verdadera utilidad de la DW en el cáncer de ovario radica fundamentalmente en la identificación de la afectación peritoneal, claramente superior a los ultrasonidos, la TC o el PET-TC (17,18,29). Un mapa fiable de la afectación peritoneal de un cáncer de ovario es básico para decidir un tratamiento adecuado (es decir, quimioterapia *versus* citorreducción). La DW puede predecir una óptima reducción quirúrgica, con un alto valor predictivo positivo, identificando a las pacientes que no se beneficiarían de una citorreducción con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 96,2% (30).

La RM de alta resolución (cortes milimétricos, imágenes iguales o superiores a 1,5 T) proporciona una definición prácticamente anatómica de los tejidos pélvicos,

en contraste con la TC, debido a su gran capacidad de diferenciación tisular, permitiendo la identificación de implantes milimétricos. A esto va unido la capacidad de la DW en la identificación de microimplantes peritoneales hipercelulares, que “brillan” sobre un fondo abdominopélvico de baja señal en la imagen de DW. Entre otros artículos, Fujii y cols. (27) han reportado una sensibilidad y especificidad del 90% y del 95,5%, respectivamente, en la detección de la diseminación peritoneal con DW. La DW además evidencia claramente la infiltración peritoneal lineal, en placa o continua, no visible con otras técnicas de imagen en localizaciones anatómicas complejas como el ligamento hepatoduodenal, el diafragma, la raíz del mesenterio o la serosa intestinal (31,32), indicando la escasa posibilidad de una citorreducción quirúrgica óptima (Fig. 3).

En nuestro centro, es práctica rutinaria en el comité gineoncológico, la realización de una RM abdominopélvica con EDC y DW a las pacientes con sospecha de neoplásica ovárica, previa a la toma de decisión terapéutica final.

ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR Y A DISTANCIA: PET

La PET no se suele utilizar en la práctica clínica diaria en la evaluación inicial de una masa ovárica ni en la estadificación peritoneal. Si se une la información que proporciona la PET-CT con la ecografía y la RM la sensibilidad es del 92% y la especificidad del 85%, cifras que serían las mismas que si usáramos solo los datos de la ecografía y la RM.

La PET obtiene unas cifras de sensibilidad comparables a las de la TC (50-90%), pero con mayor especificidad (60-80%). No obstante, es incapaz de detectar

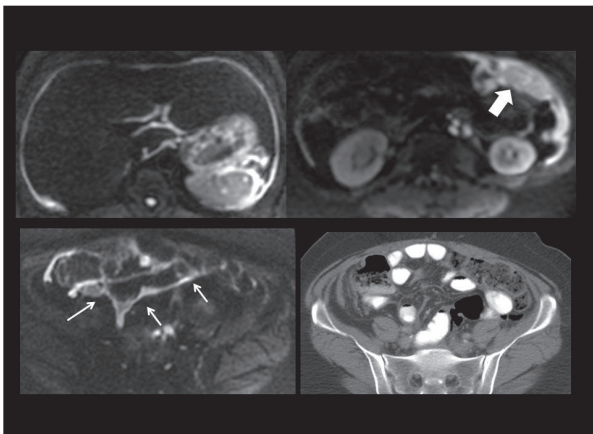


Fig. 3. RM con secuencia funcional de DW. Hiperseñal lineal que dibuja la totalidad de los espacios peritoneales (espacio perihepático, periesplénico, hepatoduodenal, saco menor, góteras), indicando infiltración. Omental cake (flecha gruesa). Hiperseñal en DW de la serosa peritoneal de las asas de delgado, no visible en TC (flechas blancas).

la mayor parte de los tumores en estadio I y aquellos de malignidad *borderline*, al correlacionarse la captación de FDG con el grado histológico. Además, se pueden producir falsos positivos en lesiones benignas, tales como endometriosis, tumores quísticos, teratomas, schwannomas, enfermedades inflamatorio-infecciosas y hemorragias del cuerpo lúteo. Globalmente, la literatura refiere para la PET-CT una sensibilidad del 58% y una especificidad del 76% (33,34). El análisis cuantitativo del SUV (*Standard Value Uptake*) no parece que aumente la especificidad. La presencia de captación fisiológica en el intestino, en las vías urinarias y en la vejiga puede confundir en muchas ocasiones la interpretación de los estudios. Algunos autores recomiendan sondaje urinario con irrigación continua para minimizar este problema. El estado hormonal de la paciente también es un dato a tener en cuenta, ya que es posible encontrar captación fisiológica ovárica en pacientes premenopáusicas. Está por determinar si la realización de imágenes tardías podría aumentar la exactitud de la técnica, como se ha comprobado en otros tumores. Otros trazadores, como la 11C-metionina, no obtienen mejores resultados que la FDG, aunque podrían detectar más fácilmente tumores de malignidad *borderline*, al no depender tanto del grado histológico. También se ha ensayado con 11C-colina, que presenta la ventaja de que su eliminación urinaria es prácticamente nula.

En el caso de la estadificación peritoneal la RM (considerando las técnicas de difusión), posee una mayor exactitud diagnóstica (91%) que la CT (75%) y la FDG (75%) en la detección de la carcinomatosis peritoneal (35).

En el caso de la estadificación ganglionar, varios grupos proponen en algunos casos valorar la opción de evitar la linfadenectomía en base al valor de la PET-CT en la estadificación N (36) al presentar la prueba una sensibilidad del 83%, especificidad del 98%, exactitud diagnóstica del 96, valor predictivo positivo del 96% y negativo del 91%. En concreto, la información metabólica aportada por la FDG mejora la N de la CT (exactitud del 53%) hasta el 87%, dado que puede detectar adenopatías patológicas de tamaño normal, pero con incremento de la actividad celular o caracterizar lesiones en regiones anatómicamente complejas como puede ser el peritoneo o a nivel supraclavicular (37) (Fig. 4). Algunos grupos refieren que la imagen PET-CT conlleva un incremento de la estadificación pretratamiento en un 20-30% de las pacientes si se compara con la información proporcionada solo por la CT (38). Un reciente metaanálisis comparando CT, RM y PET-CT en la estadificación N (39) mostró que la FDG es más exacta que la CT (sensibilidad 73% vs. 42% y especificidad 97% vs. 95%) o que la RM (sensibilidad 55% y especificidad 88%).

La PET-CT, en cambio, es una técnica a considerar en la estadificación extrabadominal, en casos de enfermedad avanzada (40). La PET combinada con la TC proporcio-

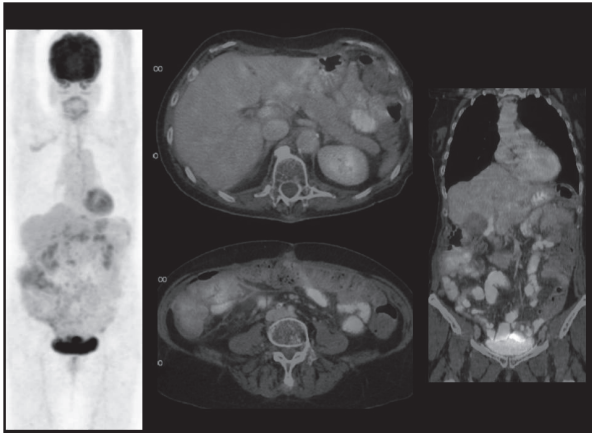


Fig. 4. Carcinoma seroso papilar de alto grado de ovario, estadio IIIC tratado con cirugía y quimioterapia. PET-TC detecta carcinomatosis macro-micronodular abdomino-pélvica.

na una evaluación precisa de la extensión de la enfermedad en una única exploración, siendo particularmente útil en áreas difíciles de identificar en TC como la afectación mediastínica o supraclavicular.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y RECURRENCIA

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La TC tiene una sensibilidad del 58% y un 100% de especificidad en la predicción de resto lesional tras el tratamiento, frente a las elevadas cifras que ofrece la RM (sensibilidad del 97% y 92% de especificidad) (26). Sin embargo, el Colegio Americano de Radiología sigue manteniendo al TC como técnica de elección (41-43); la única razón es la mayor disponibilidad y el menor coste de esta técnica.

Habitualmente, los criterios de respuesta a un tratamiento son anatómicos, presuponiendo que una disminución del tamaño tumoral indica que dicha terapia es eficaz. No obstante, aunque no se objetiven cambios morfológicos, puede haber una respuesta de grado variable que no sea evidente hasta pasadas varias semanas. La PET-FDG tiene la ventaja sobre las técnicas de imagen convencionales de que permite evaluar el descenso metabólico los focos tumorales que responden a un determinado tratamiento, por lo cual obtenemos información más precoz y exacta sobre la eficacia del mismo, ya que precede a los cambios de tamaño (44,45). En líneas generales, es superior la PET-CT al CA 125 y al CT, pudiendo cambiar el manejo del paciente en cerca del 50% de los casos (46), aunque no existen estudios amplios en el caso concreto del cáncer de ovario.

Se han publicado diversos trabajos para valorar la respuesta metabólica como parámetro de control de la enfermedad y para poder diferenciar respondedores de

no respondedores a la terapia. Algunos grupos refieren que un descenso de los valores de SUV del 65% podría establecer esta diferencia en la forma de responder a los tratamientos (47).

RECURRENCIA

Las recurrencias suelen aparecer en la pelvis menor y en el fondo de saco de Douglas. El 75% de las pacientes tendrán recidiva en la cavidad retroperitoneal y en los ganglios retroperitoneales. Lo más frecuente es combinar los valores de CA 125 con las diversas técnicas de imagen para detectar precozmente la recurrencia.

En el caso de la recurrencia, las cifras son también favorables para la RM frente a la TC, con una sensibilidad del 95% y especificidad del 96% (26), especialmente si se utilizan técnicas funcionales combinando la DW y los EDC.

Así, podremos cuantificar el valor del ADC en el mapa de difusión para monitorizar la respuesta al tratamiento. La elevación precoz de los valores de ADC en la afectación ovárica y peritoneal es un indicador general de respuesta (48), incluso con escasa reducción de volumen tumoral. Sala y cols. (49) publicaron una reducción cuantitativa del valor de ADC tanto en el carcinoma seroso de ovario como en los implantes peritoneales, aunque en estos últimos la reducción fue menor.

Los EDC también son útiles en la monitorización de la respuesta, ya que indican los cambios inducidos por el tratamiento en la angiogénesis tumoral, pudiendo demostrar precozmente variaciones en las curvas de captación tras contraste en los carcinomas de ovario avanzados tratados con fármacos antiangiogénicos (50).

En el caso de detección de recurrencia, la DW, como hemos visto previamente, tiene una gran sensibilidad para la detección de lesiones peritoneales de pequeño tamaño (< 1 cm), pero una moderada especificidad, ya que no todo lo que aparezca hiperintenso en la imagen de DW será recidiva tumoral. Esta situación es común, especialmente tras extensas y complicadas cirugías de citorreducción, donde resulta difícil la diferenciación entre cambios fibróticos posquirúrgicos/posquimioterapia y recurrencia tumoral. Para ello, utilizamos los estudios EDC donde podremos encontrar diferencias entre la fibrosis (que presenta captación progresiva del contraste, con curvas de tipo I) y la recurrencia (con curvas II-III). Por otro lado, la imagen morfológica suele también ser diferente, con las áreas de fibrosis marcadamente hipointensas en secuencias potenciadas en T2 y la recurrencia, que aparece hiperintensa.

En la detección de la recurrencia del cáncer de ovario, la PET-TC está demostrando mayor nivel de confianza diagnóstica que la TC aislado con una sensibilidad del 95-97% y una especificidad del 100% (37,51,52). La literatura refiere para la imagen PET-TC una sensibilidad del 65-100%, especificidad del 60-100%, valor predicti-

vo positivo del 85-100% y valor predictivo negativo del 67-100% (53). De especial interés es el valor predictivo positivo que oscila del 89-98% para detectar recurrencia tanto intra como extrapélvica, debiéndose considerar no obstante la posibilidad de falsos positivos por patología inflamatoria (54). La capacidad de la RM para detectar recidiva de carcinomatosis peritoneal es incluso superior a la FDG, lo que podría ser una de las indicaciones de los nuevos equipos híbridos PET-RM (Fig. 5).

En resumen, en la tabla II se describe la indicación y la utilidad de cada técnica descrita.

CAMBIOS EN LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA FIGO QUE AFECTAN AL INFORME RADIOLÓGICO

La nueva clasificación de la FIGO de 2014 (55) ha establecido cambios que deben aparecer reflejados en el informe radiológico.

El primer cambio radica en la consideración al cáncer seroso primario peritoneal y al cáncer primario de trompa como una entidad indiferenciable del cáncer seroso de

ovario. Así no habrá estadio IA ni IB (tumor confinado a uno o dos ovarios y a trompas, con lavado peritoneal negativo) de cáncer seroso primario peritoneal. También se reconoce la dificultad en la identificación con imagen de un cáncer primario de trompa uterina (con la clásica apariencia descrita “en forma de salchicha”), muy poco visible en la práctica clínica. Estos cambios facilitan la realización del informe radiológico.

El segundo cambio de mayor importancia son los ganglios linfáticos paracardiacos e inguinales en el cáncer de ovario, ya que modifican el estadio hasta un nivel IVB. Así, los ganglios paracardiacos o parafrénicos se consideran patológicos si son > 5 mm de eje transversal, ya que aparecen hasta en el 30% de los carcinomas de ovario avanzado. Los ganglios inguinales se consideran afectados si son > 10 mm, y se clasifican como metástasis a distancia.

No existen modificaciones respecto a los ganglios linfáticos considerados regionales en el cáncer de ovario, que siguen siendo los pélvicos (iliacos comunes, externos e internos y ganglios obturadores), los ganglios presacros, paraaórticos y paracavos, fácilmente identificables en los estudio de TC, considerándose patológicos si superan los 10 mm de eje transversal.

Las dos “nuevas localizaciones” a considerar son fácilmente identificables tanto en los estudios de TC como en RM; la alta sensibilidad de la secuencia de DW facilita su detección, debido a que los ganglios afectados son marcadamente hiperintensos en la secuencia de DW, al estar inmersos en tejido con alto contenido en grasa, que típicamente presenta una ausencia de señal en la DW. Como vimos anteriormente, la PET también tiene su papel en la identificación de patología de los pequeños ganglios paracardiacos.

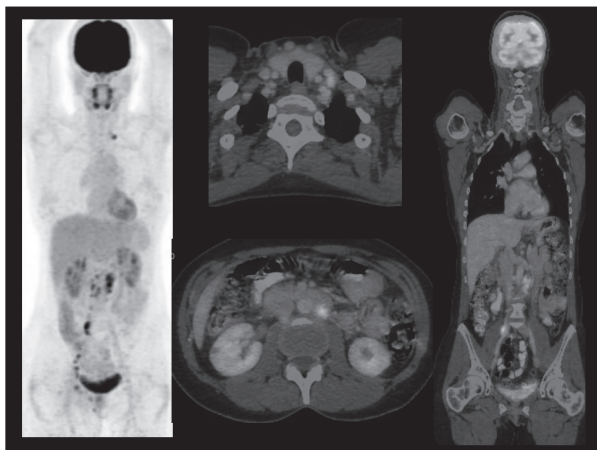


Fig. 5. Detección de progresión ganglionar retroperitoneal y pélvica, así como adenopatía supraclavicular izquierda en paciente con antecedente de carcinoma de células claras de ovario estadio IA tratado.

CONCLUSIONES

La ecografía es frecuentemente el primer examen de imagen realizado para evaluar a pacientes con sospecha de patología anexial; en función de los hallazgos se procede a ampliar el estudio con TC abdominopélvico con contraste oral e intravenoso.

TABLA II

UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN EN EL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

Técnica	Diagnóstico	Estadificación regional	Estadificación a distancia	Recurrencia
US	+ (inicial)	---	---	---
TC	+ (inicial, hallazgos de sospecha)	++	++	+ (a distancia)
RM	+ (caracterización)	+++	--	+ (local)
PET	--	--	+++	++ (local, a distancia)

El Colegio Americano de Radiología y la Sociedad Europea de Imagen Urogenital recomiendan el uso de la TC con contraste como método de imagen principal en la estadificación del carcinoma de ovario tanto en el periodo pre como postratamiento, debido a su disponibilidad. A su vez, establecen que la RM es la técnica de elección cuando la imagen de la TC no es concluyente.

No obstante, cada vez existe más evidencia de que la RM es superior a la TC, tanto en la estadificación peritoneal como en la recurrencia y que en los comités ginecológicos donde disponen de imagen funcional, la RM es el método de imagen recomendado.

La PET-TC no es una técnica de estadificación inicial, pero sí necesaria en la estadificación a distancia, en la detección de enfermedad residual y en la recurrencia local.

CORRESPONDENCIA:

María del Mar Jiménez de la Peña
Departamento de Diagnóstico por Imagen
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid
C/ Diego de Velázquez, 1
28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid
e-mail: cataldo@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

- SEER cancer statistics review 1975–2012 seer.cancer.gov/stat-facts/html/ovary.html. Accessed: 19 Jan 2016.
- Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet* 2014;384:1376-88.
- Chia YN, Marsden DE, Robertson G, Hacker NF. Triage of ovarian masses. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48(3):322-8.
- Kinkel K, Hricak H, Lu Y, Tsuda K, Filly RA. US characterization of ovarian masses: a meta-analysis. *Radiology* 2000;217(3):803-11.
- Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, et al. Clinical behavior of stage II–IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2006;108:361-8.
- Van Nagell JR Jr, DePriest PD, Reedy MB, et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:350-6.
- Fishman DA, Cohen L, Blank SV, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1214-21.
- Caruso A, Caforio L, Testa AC, Ciampelli M, Panici PB, Mancuso S. Transvaginal color Doppler ultrasonography in the presurgical characterization of adnexal masses. *Gynecol Oncol* 1996;63:184-91.
- Rehn M, Lohmann K, Rempfen A. Transvaginal ultrasonography of pelvic masses: evaluation of B-mode technique and Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:97-104.
- Brown DL, Doubilet PM, Miller FH, et al. Benign and malignant ovarian masses: selection of the most discriminating gray-scale and Doppler sonographic features. *Radiology* 1998;208(1):103-10.
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(6):681-90.
- Suidan RS, Ramírez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2014;34:455-61.
- Borley J, Wilhelm-Benartzi C, Williamson R, Bharwani N, et al. Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer. *BJOG* 2015;122:843-9.
- Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 2000;89:1532-40.
- Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:384-9.
- Forstner R, Hricak H, Occhipinti KA, Powell CB, Frankel SD, Stern JL. Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology* 1995;197:619-26.
- Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the peritoneal cancer index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1708-15.
- Michielsen K, Vergote I, Op de Beek, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur Radiol* 2014;24:889-901.
- Sohaib SA, Sahdev A, Van Trappen P, Jacobs IJ, Reznek RH. Characterization of adnexal mass lesions on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(5):1297-304.
- Stevens SK, Hricak H, Stern JL. Ovarian lesions: detection and characterization with gadolinium enhanced MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1991;181:481-8.
- Hricak H, Chen M, Coakley FV, et al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging-multivariate analysis. *Radiology* 2000;214:39-46.
- Mohaghegh P, Rockall AG. Imaging strategy for early ovarian cancer: Characterization of adnexal masses with conventional and advanced imaging techniques. *Radiographics* 2012;32(6):1751-73.
- Dilks P, Narayanan P, Reznek R, Sahdev A, Rockall A. Can quantitative dynamic contrast-enhanced MRI independently characterize an ovarian mass? *Eur Radiol* 2010;20(9):2176-83.
- Thomassin-Naggara I, Balvay D, Aubert E, Daraï E, Rouzier R, Cuenod CA, et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging analysis of complex adnexal masses: A preliminary study. *Eur Radiol* 2012;22(4):738-45.
- Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, Jacobs MA, Corona-Villalobos CP, Kamel IR, et al. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. *Radiographics* 2011;31(6):1773-91.
- Chilla B, Hauser N, Singer G, Trippel M, Froehlich JM, Kubik-Huch RA. Indeterminate adnexal masses at ultrasound: Effect of MRI imaging findings on diagnostic thinking and therapeutic decisions. *Eur Radiol* 2011;21(6):1301-10.
- Thomassin-Naggara I, Daraï E, Cuenod CA, Fournier L, Toussein I, Marsault C, et al. Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses. *Eur Radiol* 2009;19(6):1544-52.
- Oh JW, Rha SE, Oh SN, Park MY, Byun JY, Lee A. Diffusion-weighted MRI of epithelial ovarian cancers: Correlation of apparent diffusion coefficient values with histologic grade and surgical stage. *Eur J Radiol* 2015;84(4):590-5.
- Dhanda S, Thakur M, Kerkar R, Jagmohan P. Diffusion-weighted imaging of gynecologic tumors: Diagnostic pearls and potential pitfalls. *Radiographics* 2014;34(5):1393-416.
- Espada M, García-Flores JR, Jiménez M, Álvarez-Moreno E, de Haro M, González-Cortijo L, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2013;23(9):2636-42.

31. Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of advanced ovarian cancer: Comparison of imaging modalities-report from the radiological diagnostic oncology group. *Radiology* 2000;215(3):761-7.
32. Bozkurt M, Doganay S, Kantarci M, Yalcin A, Eren S, Atamanalp SS, et al. Comparison of peritoneal tumor imaging using conventional MR imaging and diffusion-weighted MR imaging with different b values. *Eur J Radiol* 2011;80(2):224-8.
33. Kitajima K, Suzuki K, Senda M, Kita M, Nakamoto Y, Onishi Y, et al. FDG PET-CT for diagnosis of primary ovarian cancer. *Nucl Med Commun* 2011;32:549-53.
34. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R, et al. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002;223:780-8.
35. Michielsen K, Vergote I, Op de Beeck K, Amant F, Leunen K, Moerman P, et al. Whole body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG PET-CT. *Eur Radiol* 2014;24:889-901.
36. Signorelli M, Guerra L, Pirovano C, Crivellaro C, Fruscio R, Buda A, et al. Detection of nodal metastases by FDG PET-CT in apparent early stage ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2013;131:395-9.
37. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi, et al. Incremental benefits of FDG PET over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:227-33.
38. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C, et al. Diagnostic accuracy of FDG PET-CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer, correlation with transvaginal ultrasonography, CT and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28:589-95.
39. Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. CT, MRI and PET or PET-CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81:1002-6.
40. Fruscio R, Sina F, Dolci C, Signorelli M, Crivellaro C, dell Anna T, et al. Preoperative FDG PET-CT in the management of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:689-93.
41. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, et al. Perihepatic metastases from ovarian cancer: sensitivity and specificity of CT for the detection of metastases with and those without liver parenchymal invasion. *Radiology* 2008;248(2):511-7.
42. Kolev V, Mironov S, Mironov O, et al. Prognostic significance of supradiaphragmatic lymphadenopathy identified on preoperative computed tomography scan in patients undergoing primary cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(6):979-84.
43. Qayyum A, Coakley FV, Westphalen AC, Hricak H, Okuno WT, Powell B. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96(2):301-6.
44. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Park NH, Song YS, Chung JK, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1966-72.
45. Ghosh J, Thulkar S, Kumar R, Malhotra A, Kumar A, Kumar L. Role of FDG PET-CT in asymptomatic epithelial ovarian cancer with rising serum CA-125: a pilot study. *Natl Med J India* 2013;26:327-31.
46. Brunetti JC. FDG PET-CT: management changes effecting patient outcomes in gynecologic malignancies. *PET Clin* 2015;10:395-409.
47. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Kanenishi K, Ohno M, Hata, Kushida Y, et al. Monitoring the neoadjuvant therapy response in gynecological cancer patients using FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:287-95.
48. Kyriazi S, Collins DJ, Messiou C, Pennert K, Davidson RL, Giles SL, et al. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: Assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging--value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Radiology* 2011;261(1):182-92.
49. Sala E, Kataoka MY, Priest AN, Gill AB, McLean MA, Joubert I, et al. Advanced ovarian cancer: Multiparametric MR imaging demonstrates response- and metastasis-specific effects. *Radiology* 2012;263(1):149-59.
50. Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, et al. The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations. *Br J Cancer* 2005;92(9):1599-610.
51. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009;71:164-74.
52. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1912-20.
53. Mangili G, Picchio M, Sironi S, Vigano R, Rabaiotti E, Bornaghi D, et al. Integrated PET-CT as a first-line re-staging modality in patients with suspected recurrence ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:658-66.
54. Iagaru AH, Mitra ES, Mc Dougall IR, Quon A, Gambhir SS. FDG PET-CT evaluation of patients with ovarian carcinoma. *Nucl Med Commun* 2008;29:1046-51.
55. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124(1):1-5.