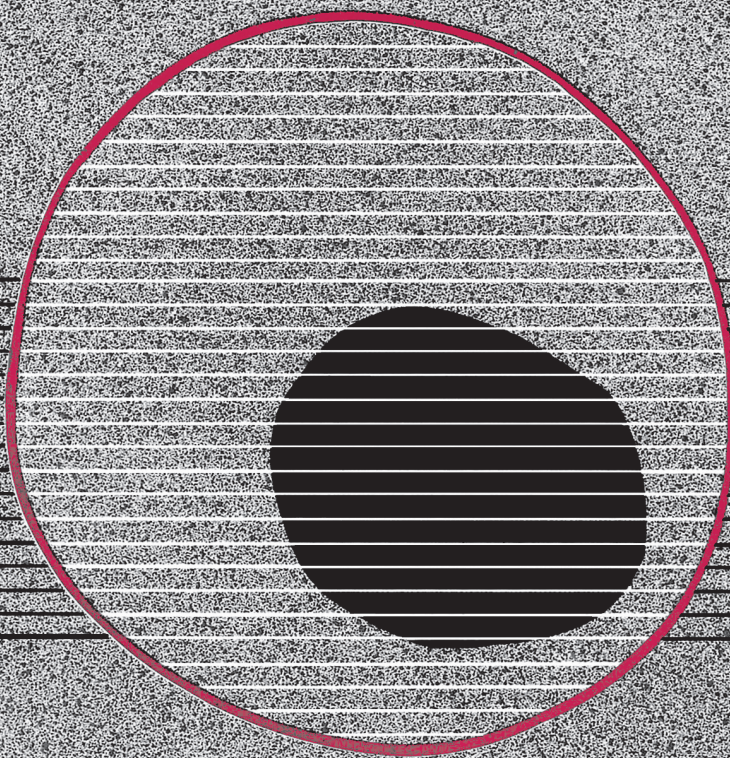


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE OVARIO I

VOL. 24, NÚM. 5, 2010



XIII SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2011”

Simposio organizado por:



*Coordinador Científico: Prof. Eduardo Díaz-Rubio
Cátedra y Servicio de Oncología Médica (Hospital Clínico San Carlos, Madrid)*

Auspiciado por:



SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

aseica *asociación*

Ricc

FESEO
Federación de Sociedades Españolas de Oncología

Madrid, 9, 10 y 11 de febrero de 2011



www.revisionesencancer.com

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2010. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



PRÓXIMO NÚMERO

CÁNCER DE OVARIO II

VOL. 24, NÚM. 6, 2010

Cirugía del cáncer epitelial de ovario

P. Coronado Martín

Cáncer de ovario. Enfermedad platino sensible

J. M. del Campo Fornis

Cáncer de ovario. Enfermedad platino resistente

J. F. Cueva Bañuelos

Quimioterapia intraperitoneal en el cáncer de ovario

J. Sastre

Tratamiento del carcinoma anaplásico de tiroides

A. Santaballa Bertrán

Nuevas dianas terapéuticas y líneas de investigación en cáncer epitelial de ovario

A. Casado Herraiz

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 24

NÚM. 5

Epidemiología y factores de riesgo en cáncer epitelial de ovario N. Mulet-Margalef, A. Oaknin	201
Consejo genético en cáncer de ovario hereditario. Situación actual P. Pérez Segura	208
Tumores ováricos del epitelio de superficie-estroma A. Sánchez, J. Palacios	214
CA 125 en el diagnóstico y tratamiento del cáncer epitelial de ovario P. Salinas, C. Fernández-Chacón, J. J. Tafalla	224
Diagnóstico por imagen del cáncer epitelial de ovario E. Álvarez Moreno, M. Jiménez de la Peña	228

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 24

No. 5

Risk factors and pathogenesis in epithelial ovarian N. Mulet-Margalef, A. Oaknin	201
Genetic counselling in hereditary ovarian cancer: update P. Pérez Segura	208
Ovarian surface epithelial - stromal A. Sánchez, J. Palacios	214
CA 125 in the diagnosis and treatment of epithelial ovarian cancer P. Salinas, C. Fernández-Chacón, J. J. Tafalla	224
Imaging epithelial ovarian cancer E. Álvarez Moreno, M. Jiménez de la Peña	228

Epidemiología y factores de riesgo en cáncer epitelial de ovario

N. MULET-MARGALEF, A. OAKNIN

Servicio de Oncología Médica. Unidad de Oncología Ginecológica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

SUMARIO

El cáncer epitelial de ovario es el tumor ginecológico más letal y la quinta causa de muerte por cáncer entre las mujeres. La incidencia de esta neoplasia es mayor en los países desarrollados que los que están en vías de desarrollo pero con una mortalidad sin embargo inferior. El conocimiento de los factores de riesgo asociados a las neoplasias epiteliales de ovario es de gran importancia, puesto que puede ayudar a definir mejores estrategias para la prevención y el diagnóstico precoz. Son varios los factores de riesgo estudiados, pero pocos los que realmente han mostrado una relación significativa con el cáncer de ovario. El objetivo de este artículo es revisar los distintos factores de riesgo y destacar el papel de la historia familiar en el incremento del riesgo para el desarrollo del cáncer de ovario.

PALABRAS CLAVES: Cáncer de ovario. Factores de riesgo. Ovulación.

ABSTRACTS

Epithelial ovarian cancer is the most lethal gynecological tumor and the fifth cause of death due to cancer among women. Incidence of ovarian cancer is greater in developed countries than in undeveloped countries however mortality is inferior in the former one. Knowledge of risk factors related to epithelial ovarian cancer is very important since they can help to define better strategies for prevention and an early diagnosis. Many risk factors have been studied, but unfortunately a significant relation for the development of ovarian cancer has been proved just in few of them. The aim of this article is to review in depth these risk factors, and highlight the important role of the family history in the outstanding risk for ovarian cancer.

KEY WORDS: Ovarian cancer. Risk factors. Ovulation.

DEMOGRAFÍA

El cáncer epitelial de ovario es el tumor ginecológico maligno más letal. Aproximadamente 1 de cada 70 mujeres desarrollará un cáncer de ovario a lo largo de su vida, lo cual se traduce en una incidencia media anual de 13,5 por cada 100.000 mujeres. En el año 2008, 21.650 nuevos casos de cáncer de ovario fueron diagnosticados en Estados Unidos, lo que representa el 3% de todos los cánceres diagnosticados en la población femenina.

En la mayoría de los casos, el cáncer de ovario se diagnostica en estadios avanzados, con una superviven-

cia global a los 5 años del 45%. En el año 2008 en Estados Unidos se produjeron 15.520 muertes debidas a cáncer de ovario, lo que hace de esta enfermedad la quinta causa de muerte por cáncer entre las mujeres.

Hay que destacar que la incidencia de esta neoplasia ha permanecido relativamente constante durante los últimos 30 años. Estados Unidos, Escandinavia y Europa del Norte son las regiones donde la incidencia del cáncer de ovario es más alta, frente a la más baja en regiones de África y algunos países asiáticos como China. Respecto a la tasa de mortalidad, también se aprecian variaciones entre las diferentes regiones. Si bien en los países en vías de desarrollo la mortalidad anual esti-

mada es de 6,2 por cada 100.000 mujeres, esta tasa desciende al 2,8 en los países desarrollados (1).

En España, el cáncer de ovario representa el 5,1% de las neoplasias diagnosticadas entre la población femenina, diagnosticándose unos 3.300 casos anuales. Por tanto, y de acuerdo con los datos de otros países expuestos anteriormente, la incidencia de neoplasias de ovario en España es alta. Además, se ha apreciado una tendencia lentamente ascendente desde los años 60 (2).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER DE OVARIO

Si bien el cáncer de ovario y sus factores de riesgo son un tema complejo, la gran mayoría de la evidencia clínica y epidemiológica de la que disponemos, implica a la actividad ovulatoria en el desarrollo del cáncer de ovario. Tanto el efecto biológico que la ovulación tendría en la superficie del epitelio del ovario como la exposición acumulada a las gonadotropinas circulantes, constituyen las hipótesis que con mayor frecuencia se asocian al riesgo de desarrollar un cáncer de ovario.

Factores asociados al estilo de vida, el tabaco, la obesidad, entre otros, se han postulado también como factores de riesgo asociados, aunque dicha asociación es variable dependiendo de los estudios publicados, lo cual dificulta extraer conclusiones firmes.

En contra de las teorías anteriores, sabemos que la deficiencia en los genes reparadores BRCA1/2 está claramente involucrada en el desarrollo de cáncer de ovario.

A continuación revisaremos estos factores en detalle y los datos publicados en la literatura.

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA PARIDAD

Está bien demostrado que la paridad reduce de forma significativa el riesgo de desarrollar una neoplasia de ovario. Uno de los trabajos más relevantes que confirman esta asociación, es el realizado por Hankinson et al. 121.700 mujeres fueron seguidas durante 12 años, periodo en el cual se diagnosticaron 260 casos de cáncer epitelial de ovario. Lo más relevante del trabajo fue que se apreció una relación inversa y estadísticamente significativa entre paridad y cáncer de ovario, es decir, las mujeres que habían tenido embarazos tenían un menor riesgo de desarrollar un cáncer de ovario, con un riesgo relativo (RR) de 0,84 (IC: 0,77-0,91) (3). Teniendo en consideración otros estudios, globalmente podemos decir que las mujeres que han tenido un embarazo tienen un RR de desarrollar un cáncer de ovario entre 0,6 y 0,8 respecto las nulíparas. Riesgo que se reduce entre un 10-15% con cada uno de los siguientes embarazos (4).

Cuando hablamos de embarazo, es preciso destacar que nos referimos a embarazos a término, puesto que aunque las gestaciones interrumpidas se asocian a una reducción del riesgo, dicha reducción no alcanza la significación estadística (4).

Entorno a la paridad y su papel como factor protector en el desarrollo del cáncer de ovario, se han analizado una serie de factores asociados, como es la edad de la primera y última gestación a término, existiendo datos contradictorios según los estudios publicados (5). El Meta-análisis del Instituto Mario Negri de Milán publicado en 1991, recogía los datos de estudios de casos y controles realizados en 3 países europeos (Italia, UK y Grecia), los cuales estudiaban la relación entre los factores reproductivos y las neoplasias de ovario. A parte de confirmar el embarazo como un factor protector, con un descenso significativo del riesgo de cáncer de ovario con el aumento del número de gestaciones, observaron como dicho riesgo era diferente según la edad del primer embarazo. El RR fue de 1,4 si la edad de la mujer en el momento de la primera gestión era de 35 años o más, respecto aquellas mujeres que concebían antes de los 25. Además, demostraron como el embarazo no ejerciera ningún efecto "protector" respecto a las nulíparas cuando se concebía en edades tardías (6).

Enlazado también con la paridad, se ha tratado de relacionar a la lactancia materna con el mayor o menor riesgo de desarrollar un cáncer de ovario. La primera hipótesis fue si la lactancia materna podría reducir el riesgo de neoplasia de ovario por la capacidad que tiene de inhibir la ovulación o si su efecto protector derivaría simplemente de su asociación con la paridad. Lo cierto es que por una u otra razón un número importante de estudios han puesto de manifiesto que la lactancia materna disminuye el riesgo de cáncer de ovario. En este sentido, hay que destacar un interesante estudio publicado por Danforth, et al. en 2007. Analizaron 2 cohortes prospectivas de mujeres, con un total de casi 150.000, entre las cuales se diagnosticaron 391 neoplasias de ovario. Estudiaron la relación entre la lactancia materna y dicha neoplasia, objetivando que sólo las mujeres que lactaban durante 18 meses o más presentaban una reducción significativa del riesgo de cáncer de ovario respecto las que no habían lactado nunca, con un RR de 0,66. Asimismo, por cada mes de lactancia, el riesgo relativo de cáncer de ovario disminuía un 2% (IC 0,97-1,00) (7).

Otro potencial factor de riesgo, muy controvertido, es el empleo de fármacos usados en el tratamiento de la infertilidad, uso que se encuentra en alza durante los últimos años. Después de varios estudios con resultados opuestos, la tendencia actual es a afirmar que el mayor riesgo asociado a mujeres infértiles recae en las causas que provocan dicha infertilidad, no en los tratamientos a los que se puedan someter (8).

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL ESTATUS HORMONAL Y TRATAMIENTOS HORMONALES

Ovulación

Como decíamos en la introducción, la historia ovulatoria de la mujer siempre ha estado unida al riesgo de cáncer de ovario. Hay estudios que han relacionado una edad precoz de menarquia y una edad tardía de meno-

pausia con un incremento en el riesgo de desarrollar un cáncer de ovario, pero dicho incremento es débil y no significativo a nivel estadístico (9).

Durante mucho tiempo, se ha pensado que las neoplasias de ovario se originaban en el epitelio de superficie de este mismo órgano, sobre todo, tras la formación de quistes de inclusión durante cada ciclo ovulatorio y su degeneración metaplásica. Con este racional, se podría pensar que a mayor número de ciclos ovulatorios (por tanto, menarquía precoz o menopausia tardía) mayor riesgo de neoplasias de ovario. No obstante, no hay un paradigma claro sobre el origen de dicho tumor.

Kurman et al postulan que tanto las neoplasias de ovario tipo I (carcinomas serosos y endometrioides de bajo grado, células claras y mucinosos) como las tipo II (serosos y endometrioides de alto grado e indiferenciados o mixtos, como el carcinosarcoma) podrían proceder de carcinomas serosos intraepiteliales de las trompas de Falopio (STIC), principalmente de las fimbrias, cuyas células por contigüidad invadirían el ovario. Los STIC se encuentran en un 70% de las neoplasias de ovario esporádicas de alto grado, también en mujeres con predisposición genética, además que comparten características morfológicas y presentan mutaciones de p53 idénticas que los carcinomas de alto grado.

No obstante, la posibilidad de que el origen de dichas neoplasias pudiera ser los quistes corticales de inclusión no está descartada. Se postula que epitelio tubal normal podría implantarse en la superficie ovárica para reparar la rotura del epitelio ovárico tras la expulsión del óvulo. El epitelio tubárico daría lugar a los quistes de inclusión, y en caso que dentro de este se produjeran mutaciones de KRAS/BRAF/HER2 o TP53, desencadenaría el origen de neoplasias de ovario tipo I o tipo II, respectivamente.

En consecuencia, pese que las teorías que justifiquen la carcinogénesis de ovario puedan cambiar a lo largo de los años, el concepto de a mayor número de ciclos ovulatorios mayor riesgo de cáncer de ovario permanece (10).

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales ejercen un efecto protector sobre la aparición de neoplasias de ovario, con una reducción de riesgo que puede alcanzar hasta el 40-50%.

Dicho efecto protector se instaura a los pocos meses (de 3 a 6 meses) de haber iniciado su uso y lo más relevante es que podría mantenerse hasta 15 años después de discontinuarlos (11). No obstante, si las dosis mayores o menores de estrógenos/progestágenos tienen alguna influencia en el descenso del riesgo de cáncer de ovario es controvertido.

El grupo SHARE realizó un estudio de casos y controles que comparaba el uso de contraceptivos orales entre las mujeres diagnosticadas de neoplasias de ovario *versus* mujeres sanas. Concluyeron que no había diferencias en cuanto a la protección que ofrecían dichos fármacos según si eran de altas dosis de estrógenos/pro-

gestágenos o de bajas dosis, y que la reducción del riesgo en general de neoplasia de ovario con la ingesta de contraceptivos era del 40% (12).

No obstante, y a diferencia del estudio anterior, hay autores que postulan que a mayor proporción de progestágenos en la formulación de los anticonceptivos, mayor reducción del riesgo de cáncer de ovario por el efecto que ejerce la progesterona en la inhibición de la ovulación (13).

Para concluir este apartado, es importante resaltar que la protección proporcionada por los contraceptivos orales es independiente de la edad, de la paridad y de la historia oncológica familiar (12).

Terapia hormonal sustitutiva en mujeres menopáusicas

El uso de terapia hormonal sustitutiva en las mujeres postmenopáusicas siempre ha estado sujeto a controversia dado su potencial aumento del riesgo para desarrollar tumores hormonodependientes.

El estudio WHI (*Women's Health Initiative*) aleatorizó a más de 16.000 mujeres post-menopáusicas a recibir placebo *versus* terapia hormonal sustitutiva (0,625 mg estrógenos + 2,5 mg acetato medroxiprogesterona). Las pacientes fueron seguidas durante una mediana de 5,6 años con el fin de identificar la posible aparición de neoplasias de endometrio y/o de ovario. En lo referente a las neoplasias de ovario, se observó como el grupo de mujeres que recibió terapia hormonal sustitutiva tenía un riesgo mayor de desarrollo un cáncer de ovario a las mujeres que habían tomado placebo (RR = 1,58). Hay que decir que este mayor riesgo no alcanzó la significación estadística (14).

En contraposición, dos meta-análisis publicados previamente por Garg, et al. en 1998 y por Zhou, et al. en 2008, sí habían demostrado un incremento del riesgo estadísticamente significativo de RR: 1,15 y del RR: 1,24 respectivamente (15,16). De forma paralela, se ha investigado si la duración de dicha terapia hormonal sustitutiva tiene impacto significativo en el riesgo de cáncer de ovario. Desafortunadamente, los datos no son concluyentes, aunque como apunta el meta-análisis de Zhou et al, existe una tendencia positiva a dicha asociación: las mujeres que recibieron el tratamiento sustitutivo durante menos de 5 años tendrían un riesgo de 1,02 frente al riesgo de 1,21 cuando el tratamiento ha tenido una duración de más de 10 años, aunque dichos datos no alcanzan la significación estadística (16).

Analizando el papel de la terapia hormonal sustitutiva y cáncer de ovario, hay que destacar también el estudio *UK Million Women Study*. Aproximadamente un millón de mujeres post-menopáusicas fueron seguidas durante 5 años con el fin de documentar el desarrollo de un cáncer de ovario en el que caso que se produjese (17).

Un 30% de las mujeres eran consumidoras activas de terapia hormonal sustitutiva, y el 20% lo habían sido en el pasado. El resultado del estudio mostró como las pacientes en tratamiento hormonal activo presentaban un riesgo mayor de desarrollo de neoplasia de ovario

respecto las mujeres que nunca habían usado dicha terapia, corroborando por tanto los resultados de los estudios previos. Además, este trabajo confirmaba que el riesgo aumentaba con el uso prolongado de la terapia hormonal, si bien las pacientes que en el pasado habían usado terapia sustitutiva no presentaban aumento del riesgo respecto a las nunca consumidoras (17).

Además de su consumo y del tiempo del mismo, otro tema sujeto a gran controversia es si la composición de la terapia hormonal sustitutiva influye o no en el mayor o menor riesgo de aparición de neoplasias de ovario.

Si bien en el estudio antes comentado, el UK Million Women Study no constataron diferencias en el riesgo de aparición de cáncer de ovario según la composición de la terapia hormonal sustitutiva, hay otros trabajos publicados que postulan lo contrario. El estudio de Danforth et al, no mostró un aumento de riesgo significativo entre las pacientes en terapia hormonal sustitutiva cuando esta era combinada (estrógenos + progestágenos), aunque sí lo apreciaron cuando el tratamiento estaba constituido exclusivamente por estrógenos. En la misma línea Lacey et al concluyen que la terapia hormonal basada en estrógenos estaba asociada a incremento significativo del riesgo de cáncer de ovario, y que este iba aumentando a medida que avanzaban los años de consumo. Por el contrario, tal efecto perjudicial no lo constataron en tratamientos combinados administrados durante un máximo de 3 años (17-19).

En resumen, podríamos concluir diciendo que la terapia hormonal sustitutiva puede ejercer un efecto deletéreo en el desarrollo de neoplasias de ovario fundamentalmente cuando está exclusivamente basada en estrógenos, aunque se precisan más datos para corroborarlo (20).

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LAS PATOLOGÍAS DE BASE

La hipertensión, la diabetes, la dislipemia y las afecciones de la glándula tiroidea son patologías frecuentes entre la población femenina.

El Instituto Mario Negri realizó un estudio de casos y controles con el intento de objetivar si las enfermedades mencionadas anteriormente eran factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de ovario. Observaron cómo ni la hipertensión, ni la diabetes ni las tiroidopatías se asociaban con un incremento del riesgo. Relevante fue el hallazgo de que la existencia de dislipemia ejercía un efecto "protector" en el desarrollo de neoplasias ováricas (21). Sin embargo, un tema aparte lo constituyen las patologías ginecológicas benignas. La existencia de endometriosis, principalmente cuando es de larga evolución, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias de ovario. Ahora bien, dicho incremento del riesgo es exclusivamente para los cánceres de ovario con histologías endometrioides y células claras (22, 23).

El trabajo de Kobayashi et al, confirma la asociación entre endometriosis y cáncer de ovario de células claras y endometrioides. Además, de forma interesante mues-

tra como dicho riesgo es más elevado cuando se trata de mujeres mayores de 40 años y con endometriomas mayores de 9 cm. Cabe destacar que la presencia de Ca 125 elevado y masas ováricas secundarias a la endometriosis, dificulta el diagnóstico precoz en este grupo de mujeres (24).

Una vez que hemos establecido la relación entre cáncer de ovario y endometriosis es mandatorio tratar de explicar el porqué de la misma. Ness y colaboradores han estudiado esta asociación profundamente. Se postula que la endometriosis y las neoplasias de ovario comparten una misma fisiopatología marcada por la presencia de alteraciones inmunitarias, exceso de estrógenos/déficit de progestágenos y un posible papel de las hormonas esteroideas. Esta base común permite que puedan coexistir las dos entidades en una misma paciente, y que además la endometriosis, pudiera derivar en un cáncer de ovario (25).

Otra patología femenina que se ha asociado al riesgo de cáncer de ovario es la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), sobre todo cuando esta es recurrente. El vínculo de unión entre ambas entidades, EIP y cáncer de ovario, podría ser la activación de la cascada inflamatoria y que el daño generado por dicha cascada podría conducir a mecanismos aberrantes que desembocaran en el proceso neoproliferativo. Esta asociación por tanto apoyaría el posible papel de la inflamación en la carcinogénesis del cáncer de ovario (26,27).

De forma adicional, hay que tener en cuenta que la EIP es causa frecuente de infertilidad, lo cual también contribuiría a aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias de ovario.

FACTORES RELACIONADOS CON CIRUGÍAS GINECOLÓGICAS PREVIAS

La posible relación existente entre cáncer de ovario y la existencia de cirugías ginecológicas previas al diagnóstico de dicha neoplasia, también ha sido estudiada.

La ligadura de trompas, procedimiento quirúrgico realizado como método anticonceptivo, es una de las cirugías frecuentes en las mujeres. Los datos analizados han mostrado como dicho procedimiento confiere un efecto protector frente al desarrollo de un cáncer de ovario, suponiendo una reducción del riesgo del 33%, reducción que alcanza la significación estadística. Desafortunadamente, al igual que ocurre con otros factores, existen datos que no apoyan dicho efecto (28,29).

En la misma línea, la realización de una histerectomía y/o ooforectomía unilateral, quizá pudieran también ejercer un efecto protector, pero los datos no son concluyentes (30).

El porqué estas intervenciones podrían suponer una disminución del riesgo de desarrollar un cáncer de ovario, quizás lo podríamos encontrar en la teoría de Kurman et al antes referida en el texto. Durante el acto quirúrgico se realizaría la exéresis de zonas que corresponderían a los STIC y a los quistes de inclusión superficiales con lo cual, abortaríamos el proceso de carcinogénesis. (10)

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON FÁRMACOS

Teniendo en cuenta la posible implicación de la cascada inflamatoria en el proceso de carcinogénesis del cáncer de ovario, resulta de particular interés la influencia que la ingesta de analgésicos y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pudieran ejercer en el desarrollo del cáncer de ovario. Si bien ni el consumo de Aspirina ni de AINEs parecen ejercer un efecto protector en el desarrollo del cáncer de ovario, si pudiera tenerlo el paracetamol (31). Desafortunadamente, hasta el momento no tenemos datos clínicos relevantes ya que carecemos de estudios de quimioprevención basados en analgésicos y/o AINEs.

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA HISTORIA FAMILIAR

Si bien hasta el momento hemos descrito diferentes potenciales factores de riesgo, al llegar a este apartado podemos decir que la existencia de una historia familiar de cáncer de ovario constituye el factor de riesgo más importante de todos los mencionados hasta el momento.

Los cánceres de ovario hereditarios representan tan sólo el 10-15% de todos los cánceres epiteliales de ovario y están asociados en la gran mayoría de los casos a la presencia de mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 (32).

BRCA1 y BRCA2 son dos genes supresores de tumores, esenciales en las vías de reparación del DNA y también durante el periodo de embriogénesis. Las mutaciones de BRCA1 y BRCA2, con la consiguiente incapacidad de reparar cambios aberrantes en el DNA, pueda desencadenar procesos neoplásicos (33).

Los genes BRCA1 y BRCA2 son genes de gran tamaño, y se han identificado más de 140 mutaciones que podrían estar relacionadas con la aparición de neoplasias, fundamentalmente cáncer de mama y/o ovario. Este elevado número de mutaciones dificulta el estudio de las mismas, aunque generalizando y de forma simplista podríamos decir que las más frecuentes son deleciones o inserciones. Estas mutaciones se heredan con un patrón autosómico dominante de alta penetrancia (34).

La presencia de mutaciones de los genes BRCA1/2 aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer de ovario a lo largo de la vida de forma considerable respecto a la población general.

Si el riesgo que tiene una mujer a lo largo de su vida de desarrollar un cáncer de ovario esporádico es de un 2%, la presencia de mutación de los genes BRCA, aumenta dicho riesgo hasta un 85%. Hay que destacar que existe un mayor riesgo asociado a las mutaciones del BRCA1 que del BRCA2 (34).

Si bien hemos dicho anteriormente que existen más de 100 mutaciones de los genes BRCA, algunas difíciles de identificar, en la población de judíos Ashkenazi (residentes de Europa Central y del Este) existe una alta penetrancia de estas mutaciones, lo cual ha permitido su perfecta identificación y descripción. Están bien descritas dos mutaciones en concreto, una para BRCA1 (185 del AG) y otra para BRCA 2 (5382 ins C) (35).

De forma general, añadiremos que además del mayor riesgo que comporta la presencia de mutaciones en el desarrollo de cáncer de ovario, en el caso de desarrollarse el cáncer de ovario la edad de presentación es más temprana que en los casos esporádicos (edad media de 40 años respecto a la sexta década de la vida en los casos esporádicos) (36).

Teniendo presente el riesgo asociado a la existencia de mutaciones en estos genes reparadores, es esencial saber a qué pacientes debemos derivar a las Unidades de Consejo Genético para valoración y realización de estudio genético de los genes BRCA1/2.

Las guías establecidas para la identificación de las mujeres de riesgo atendiendo a su historia familiar queda resumida en la tabla I (37).

TABLA I

GUÍA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON ALTO RIESGO DE NEOPLASIA DE MAMA/OVARIO

Familias con un único caso de cáncer de mama:

- Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años
- Cáncer de mama primario bilateral antes de los 40 años (al menos uno de los tumores)
- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en la misma paciente

Familias con dos casos en familiares de primer grado (madres, hijas o hermanas)

- Dos casos de cáncer de mama o cáncer de mama bilateral, al menos uno diagnosticado antes de los 50 años
- Dos o más casos de cáncer de ovario (independiente de la edad)
- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares (independientemente de la edad)
- Un caso de cáncer de mama en varón y otro de mama/ovario en mujer (independiente de la edad)

Familias con tres o más casos afectados por cáncer de mama, al menos dos en familiares de primer grado

MISCELÁNEA

—*Actividad física:* no hay datos significativos sobre si la actividad física influye en el riesgo de neoplasia de ovario y, aunque la tendencia es hacia un efecto “protector”, podría ser lo contrario cuando la práctica del ejercicio es vigorosa (38).

—*Índice de masa corporal:* existen estudios que consideran la obesidad como factor de riesgo de neoplasia de ovario pero restringido exclusivamente a mujeres pre-menopáusicas, nulíparas o en aquellas que son físicamente inactivas. No obstante, hay otros estudios que sólo consideran dicho aumento de riesgo cuando la obesidad ha sucedido durante la época adolescente (antes de los 18 años), sin importar los cambios en el peso que transcurran durante la época adulta (39,40).

—*Dieta:* la mayoría de las familias alimentarias han sido investigadas como posibles factores de riesgo o protectores de neoplasias de ovario. En este sentido

cabe destacar el meta-análisis de Genkinger et al, el cual no mostró ningún tipo de relación entre la ingesta de colesterol o huevos y la aparición de neoplasias de ovario, aunque sí apreció una tendencia a mayor riesgo entre las mujeres con ingestas elevadas de grasas, pero exclusivamente de grasas saturadas (41).

Como en otras neoplasias, las frutas, las verduras y los micronutrientes se han postulado como alimentos "protectores" para el desarrollo de neoplasias de ovario, aunque este hecho requiere de mayor investigación.

—*Tabaco*: es ampliamente conocido que el tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer, fundamentalmente de neoplasias de pulmón. La relación entre tabaco y cáncer de ovario se establece tras el análisis de revisiones sistemáticas, las cuales apuntan a que el tabaco aumenta el riesgo de neoplasias de ovario en mayor o menor medida, dependiendo de la histología, siendo el cáncer de ovario mucinoso el más relacionado. Además, al igual que ocurre en el cáncer de pulmón, a mayor tiempo de exposición al tabaco mayor riesgo de desarrollar la neoplasia. Hay que destacar también que dicho riesgo comienza a decrecer a los 20-30 años de abandono del hábito tabáquico (42).

No hay consenso sobre si el tabaquismo pasivo influye o no en la aparición de neoplasia de ovario.

—*Ocupación*: no se conoce ninguna profesión que claramente se asocie a un mayor riesgo de desarrollo de neoplasia de ovario. En encuestas poblacionales se aprecia una tendencia deletérea entre peluqueras, campesinos (exposición a herbicidas y otros productos químicos), profesores, profesionales de la salud, y personas expuestas a disolventes químicos y asbesto, aunque son datos no concluyentes y se precisa de más estudios para extraer conclusiones significativas.

CONCLUSIÓN

Tras la revisión sistemática de todos los posibles factores asociados al mayor o menor riesgo de desarrollar una neoplasia de ovario, creemos de gran utilidad hacer un resumen de los mismos con su riesgo relativo estimado. Estos datos quedan reflejados en la Tabla II.

TABLA II

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CÁNCER DE OVARIO

<i>Factores de riesgo</i>	<i>Riesgo relativo estimado</i>
Edades avanzadas	3
Nuliparidad	2-3
Infertilidad	2-5
Menarquia temprana	1,5
Menopausia tardana	1,5-2
Historia de histerectomía	0,5-0,7
Anticonceptivos orales	0,3-0,5
Terapia hormonal sustitutiva	10-20
Familiares afectas de neoplasia de ovario	3-4

CORRESPONDENCIA:

Ana Oaknin

e-mail: amoakninevhebron.net

BIBLIOGRAFÍA

- García M, Jemal A, Ward EM, et al. Global cancer facts and figures 2007. Atlanta: American Cancer Society, 2007.
- Asociación Española Contra el Cáncer. Neoplasias de ovario. Incidencia. Actualizado el 18/06/10. Disponible en [www.aecc.es]
- Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995; 76(2): 284-90.
- Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136(10): 1184-203.
- Greggi S, Parazzini F, Paratore MP, et al. Risk factors for ovarian cancer in central Italy. *Gynecol Oncol*. 2000 Oct; 79 (1): 50-4.
- Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991; 49(1): 50-6.
- Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, et al. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. *Cancer Causes Control* 2007; 18(5): 517-23.
- Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155(3): 217-24.
- Franceschi S, La Vecchia C, Booth M, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer: II. Age at menarche and at menopause. *Nt J Cancer*. 1991 Aug 19; 49(1): 57-60.
- Kurman RJ, Shih IE. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory. *Am J Surg Pathol* March 10. 34 (3). 433-43.
- Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 102(3): 262-5.
- Ness RB, Grisso JA, Klapper J, et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid Hormones and Reproductions*. *Am J Epidemiol* 2000; 152(3): 233-41.
- Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, et al. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(1): 32-8.
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic

- procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739.
15. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, et al. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma. A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92:472.
 16. Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008; 108-604.
 17. Beral V, Bull D, Green J, et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369(9574): 1703-10.
 18. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, et al. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2007; 96(1): 151-6.
 19. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288(3): 334-41.
 20. Glud E, Kjaer SK, Thomsen BL, et al. Hormone therapy and the impact of estrogen intake on the risk of ovarian cancer. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2253.
 21. Parazzini F, Moroni S, La Vecchia C, et al. Ovarian cancer risk and history of selected medical conditions linked with female hormones. *Eur J Cancer* 1997; 33(10): 1634-7.
 22. Brinton LA, Gridley G, Persson I, et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(3): 572-9.
 23. Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME, et al. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(12): 2929-35.
 24. Kobayashi H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. *Int J Clin Oncol*. 2009 Oct; 14(5): 378-82.
 25. Ness RB. Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 280-94.
 26. Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4(5): 447-51.
 27. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(17): 1459-67.
 28. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993; 270(23): 2813-8.
 29. Rosenblatt KA, Thomas DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5(11): 933-5.
 30. Weiss NS, Harlow BL. Why does hysterectomy without bilateral oophorectomy influence the subsequent incidence of ovarian cancer? *Am J Epidemiol* 1986; 124(5): 856-8.
 31. Cramer DW, Harlow BL, Titus-Ernstoff L, et al. Over-the-counter analgesics and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1998; 351(9096): 104-7.
 32. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian Cancer. *Lancet* 2009; 374: 1371-82.
 33. King MC, Mraeks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risk due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302-643.
 34. Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA 2 Penetrance. *C Clin Oncol April* 2007; 25 (11): 1329-33.
 35. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336(20): 1401-8.
 36. Loman N, Johannsson O, Kristofersson U, et al. Family history of breast and ovarian cancer and BRCA1 and BRCA 2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Ins* 2001; 93(16): 1215-23.
 37. Díez O, Osorio A, Duran M, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA 2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat* 2003; 22(4): 301-12.
 38. Bertone ER, Willett WC, Rosner BA, et al. Prospective study of recreational physical activity and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(12): 942-8.
 39. Greer JB, Modugno F, Ness RB, et al. Anthropometry and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006; 106(10): 2247-57.
 40. Lubin F, Chetrit A, Freedman LS, et al. Body mass index at age 18 years and during adult life and ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2003; 157(2): 113-20.
 41. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. A pooled analysis of 12 cohort studies of dietary fat, cholesterol and egg intake and ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 2006; 17(3): 273-85.
 42. Kuper H, Titus-Ernstoff L, Harlow BL, et al. Population based study of coffee, alcohol and tobacco use and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2000; 88(2): 313-8.

Consejo genético en cáncer de ovario hereditario. Situación actual

P. PÉREZ SEGURA

Servicio de Oncología Médica (Unidad de Consejo Genético). Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Alrededor del 5% de todos los cánceres de ovario presentan un componente hereditario. Esta patología, en su aspecto familiar, se suele asociar a otros tumores como mama y colon, no siendo el cáncer princeps en los síndromes más habituales. En esta revisión haremos un repaso a los aspectos más importantes desde un punto de vista molecular y clínico.

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

ABSTRACT

Hereditary ovarian cancer accounts for at least 5% of all ovarian cancers detected every year. This hereditary disease, usually goes together with breast and colorectal cancer. In this review we will give a walk to the more relevant molecular and clinical aspects.

KEY WORDS: Ovarian cancer. BRCA. MMR. Genetic counselling.

INTRODUCCIÓN

Alrededor de un 5% de todos los cánceres de ovario presentan un carácter hereditario; además, se trata esta de una patología en la que la mortalidad ronda el 60% de los casos diagnosticados y donde los avances terapéuticos van despacio.

Por todos estos aspectos es vital detectar personas de alto riesgo de desarrollar esta enfermedad que permita prevenir o, al menos, diagnosticarla de la manera más precoz posible para intentar incrementar las cifras de supervivencia.

Al menos, dos síndromes hereditarios se han identificado como los más frecuentes en los que podemos encontrar al cáncer de ovario como uno de los tumores que componen dichos síndromes: el cáncer de mama y ovario hereditario, asociado a mutaciones en los genes BRCA1 y 2 (Fig. 1) y, el síndrome de Lynch (también

conocido como cáncer de colon hereditario no polipósico), asociado a mutaciones en los genes MMR (Fig. 2).

Los genes BRCA1 y 2 explican alrededor del 90% de los cánceres de ovario hereditarios y el 75% del total mientras que el resto de los casos pueden ser explicados por mutaciones en los genes MMR del síndrome de Lynch (1,2).

Un aspecto interesante a reseñar tiene que ver con la relación existente entre cáncer de ovario y síndrome de Lynch. Según algunos estudios, la incidencia acumulada a lo largo de la vida del cáncer de ovario en este síndrome supera el riesgo del resto de patologías extracolónicas, excepto el cáncer de endometrio, en las mujeres portadoras de mutaciones en los genes MMR. Este riesgo puede llegar, a lo largo de la vida, a ser del 6,7% y, en algunos registros nacionales como el holandés, en aquellas portadoras de mutación en el gen MSH2 puede llegar a ser del 10,4% (3).

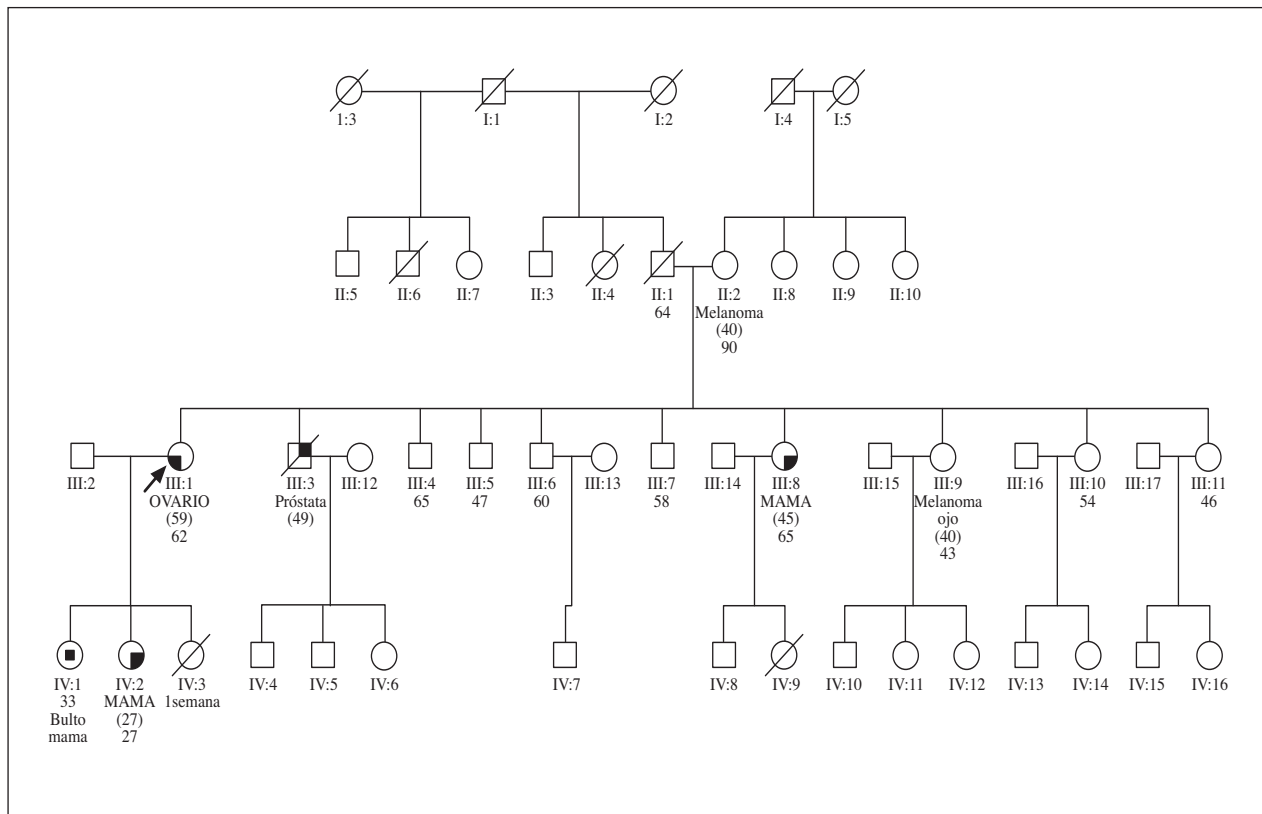


Fig. 1. Árbol genealógico de una familia con cáncer de mama y ovario hereditarios.

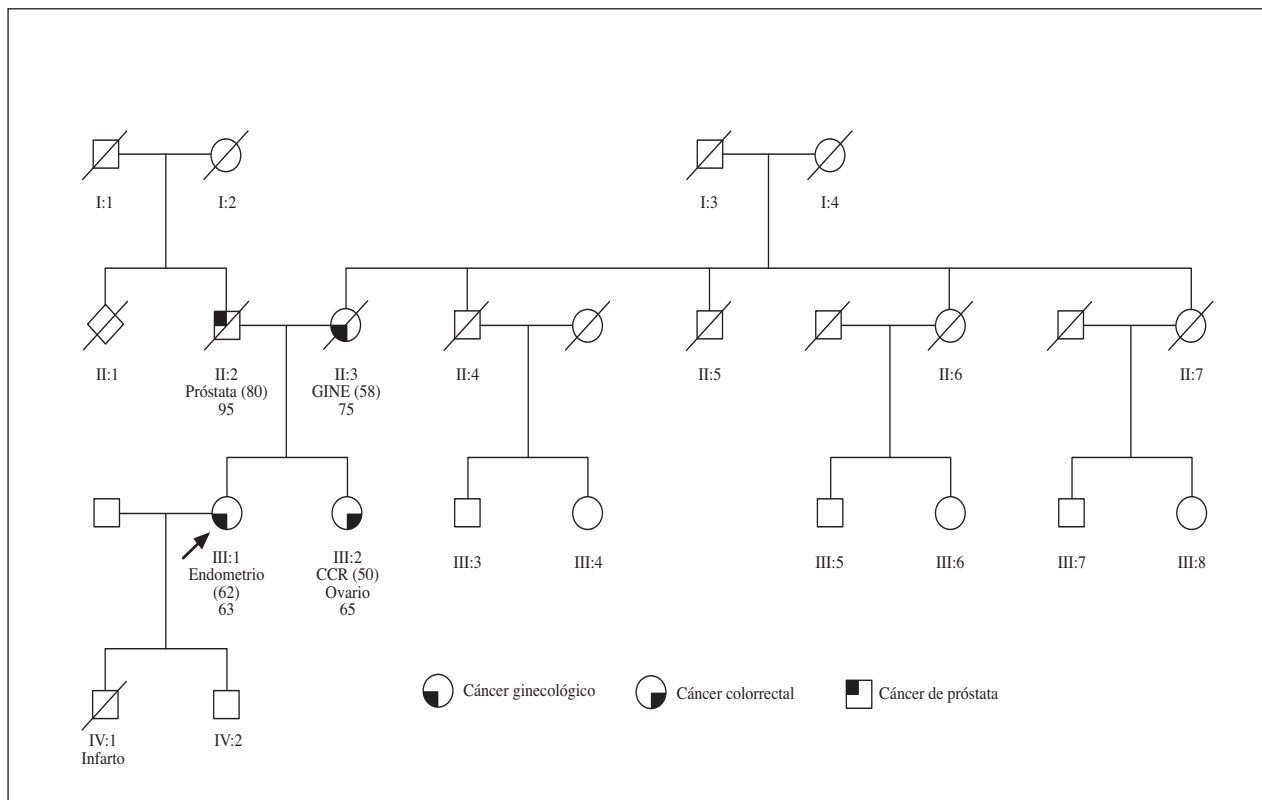


Fig. 2. Árbol genealógico de una familia con síndrome de Lynch.

GENÉTICA DEL CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

CÁNCER DE OVARIO LIGADO A BRCA1 Y 2

El riesgo estimado de desarrollar cáncer de ovario a lo largo de la vida en mujeres con síndrome de mama y ovario hereditario oscila entre el 11 y el 66% (4) para aquellas que presentan mutación en BRCA1 y del 10 al 20% en las BRCA2 (5).

En algunas poblaciones muy concretas se identifican lo que se conoce como mutaciones fundadoras; las más estudiadas son las de la población judía ashkenazi y corresponden a la 185 del AG y 5.382 ins C de BRCA1 y 6.174 del T de BRCA2. En Islandia existe una mutación específica en BRCA2 (999 del 5) que afecta al 8,5% de los cánceres de mama en dicho país y al 6-7,9% de los cánceres de ovario (6).

En BRCA2 existe una región cluster a la hora de predisponer a padecer cáncer de ovario; se encuentra en el exón 11 y son familias en la que existe un mayor riesgo de cáncer de ovario que de mama (7). De igual manera, otros autores han detectado que las mutaciones existentes en el extremo 3' de BRCA1 presentan un riesgo menor de cáncer de ovario y que las mutaciones en las regiones centrales tanto de BRCA1 como de BRCA2 incrementan este riesgo (8).

CÁNCER DE OVARIO LIGADO A MUTACIONES EN LOS GENES MMR

Los genes MMR están mutados en el 75% de los casos de síndrome de Lynch; los más importantes en esta patología son MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Las alteraciones en estos genes suelen tener una correlación directa muy clara con la denominada "inestabilidad de microsatélites (IMS)" y con la atención anómala de las proteínas correspondientes a dichos genes, las cuales pueden ser estudiadas mediante inmunohistoquímica, de manera habitual.

La presencia de IMS en cáncer de ovario esporádico oscila entre el 8 y el 17% de los casos (9); en algunas series se ha estudiado, en aquellos cánceres de ovario que presentaban IMS, la presencia de mutaciones germinales en alguno de los genes MMR, detectando tasa de positividad de alrededor del 60% (10).

Otro aspecto interesante es la relación existente entre la presencia de mutaciones y distintos aspectos de los cánceres de ovario; por ejemplo, en las familias con síndrome de Lynch y cáncer de ovario, es más frecuente encontrar mutaciones en MSH2 que en MLH1 o, a nivel histológico, los cánceres de ovario asociados a mutaciones en alguno de los genes MMR, suelen presentar histologías distinta a la habitual (serosos) siendo más frecuentes endometriales y de células claras (11).

Al igual que ocurre en el cáncer de ovario en el síndrome de mama y ovario hereditario, existente algunas mutaciones específicas en el síndrome de Lynch; este es el caso de la mutación 190G-C, de MSH2; parece que esta mutación apareció en el noreste de Europa durante

el siglo XVII y sólo se identifica en familias con ascendencia ashkenazi (12).

En el 60% de las familias de origen finlandés que presentan síndrome de Lynch se encuentran una de estas 2 mutaciones en MLH1: una pérdida de 165 pares de bases en el codon 16 y una pérdida de 92 pares de bases en codon 6; estos datos presentan una importancia capital a la hora de realizar cribado primario en estas familias (13).

GENES ASOCIADOS A CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO (14)

Al igual que en el resto de las patologías oncológicas, existen una serie de genes alterados con más frecuencia en el cáncer de ovario hereditario.

—*EGFR*: se expresa de manera normal en la superficie del epitelio ovárico y está sobreexpresado en un 35-70% de los cánceres de ovario.

—*Her2-neu*: existe sobreexpresión entre el 20-30% de los casos de cáncer de ovario y en los hereditarios, en un 40%.

—*c-Myc*: existe sobreexpresión en el 30% de los cánceres de ovario pero con más frecuencia en los serosos.

—*K-RAS*: se detectan mutaciones en todas las fases de los cánceres de ovario, con un 50% en los adenocarcinomas mucinosos.

—*β-catenina*: la expresión de β-catenina se asocia con mucha intensidad a las variantes endometrioides.

—*TP53*: se encuentran mutaciones en este gen en el 50-60% de los cánceres de ovario; se sugiere que la inactivación de p53 puede ser un evento precoz en la patogénesis del cáncer de ovario.

—*PTEN*: se han detectado mutaciones en los carcinomas ováricos endometriales.

—*BRCA1/2*: se objetivan en el 80-90% de los cánceres de ovario hereditarios.

—*Hipermetilación*: asociación frecuente entre este tipo de alteraciones epigenéticas y el síndrome de Lynch (15).

PATOLOGÍA DEL CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

CÁNCER DE OVARIO ASOCIADO A BRCA1 Y 2

El tipo celular predominante en el cáncer de ovario asociado a BRCA es el carcinoma seroso (en algunas series llega a ser del 84%) (16); idéntica situación se recoge para los cánceres de trompa de Falopio así como en las carcinomatosis peritoneales primarias.

Entrando en aspectos que tienen que ver con la patogénesis, los datos actuales orientan que los cánceres de ovario asociados a alteraciones en BRCA se originarían de novo desde la superficie epitelial ovárica y/o las líneas celulares de las fimbrias tubáricas; estas neoplasias presentan un rápido crecimiento y son quimiosensibles (17).

Por otro lado, parece existir una mayor incidencia de tumores borderline en las familias BRCA que en la población general lo que podría sugerir un origen molecular también distinto (18).

En cuanto a las lesiones precursoras, algunos estudios sugieren que las células del epitelio secretor de la trompa de Falopio podrían ser el sitio de origen de los tumores serosos ováricos hereditarios; algunos trabajos han demostrado elevación de Ki67, Ca 125 y p53 en células del epitelio superficial de los ovarios extirpados tras salpingooforectomías profilácticas (19).

Por último, no me gustaría acabar este apartado sin hacer mención a una serie de consideraciones sobre el carcinoma peritoneal. Aproximadamente, el 50% de los carcinomas serosos peritoneales sin mutación BRCA conocida presentan un fenotipo similar al comentado previamente del cáncer de ovario BRCA+ (20). Powell y cols (17) han demostrado que más del 4% de los anejos extirpados en cirugías profilácticas presentan carcinomas ocultos, que el 80% de las afectaciones extraováricas parecen tener un origen tubárico y que estas lesiones podrían tener una relación directa con la presencia de mutaciones en BRCA1 y una mayor edad.

CÁNCER DE OVARIO ASOCIADO AL SÍNDROME DE LYNCH

No es muy extensa la literatura a este respecto pero existen algunos trabajos como el de Aarnio y cols en el cual se recogen 13 casos de cáncer de ovario en 50 familias finlandesas; en estas familias con cáncer de ovario (todas portadoras de mutación en MLH1) la mitad presentaban histologías serosas existiendo, además, 2 casos de células claras y dos mucinosos (21); estos hallazgos son similares a los obtenidos por otros grupos como el de la Universidad de Creighton.

MANEJO CLÍNICO DEL CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

CÁNCER DE OVARIO ASOCIADO A BRCA 1 Y 2

Como hemos comentado con anterioridad, las mujeres portadoras de mutación en alguno de los genes BRCA presentan un riesgo acumulado de cáncer de ovario que oscila entre el 10 y el 66% a lo largo de la vida, y que este riesgo es mayor para aquellas que presentan mutación en BRCA1.

Cribado

Aunque los datos sobre la utilidad del cribado de cáncer de ovario en población general no han demostrado utilidad hasta la fecha, el planteamiento de hacer revisiones periódicas en esta población es necesario si no se opta por un planteamiento quirúrgico de reducción de riesgo (salpingooforectomía bilateral).

Los programas habituales de seguimiento introducen la exploración ginecológica, la ecografía transvaginal con doppler color y los marcadores séricos (CA 12.5) con periodicidades que oscilan entre los 6 y 12 meses y con edades de inicio también variables.

En el año 2006, Oei y cols. (22) publicaron los datos existentes en la literatura sobre el diagnóstico precoz de

cáncer de ovario en un único caso de 500 mujeres BRCA positivas.

Olivier y cols. (23), en una serie de 160 mujeres en las que se incluían mujeres BRCA+ y mujeres de familias de alto riesgo hereditario detectaron, a lo largo de 7 años, 2 cánceres de ovario diseminados y uno en estadio precoz.

Gaarenstroom y cols. (24), en 269 mujeres de un grupo similar a de Olivier, en 149 mujeres detectaron 2 carcinomas diseminados, 1 invasivo localizado y un tumor borderline.

Otro estudio holandés (22), realizó seguimiento a 343 mujeres con criterios similares a los previos, entre los 20 y los 75 años; en 24 de ellas tuvo que realizarse exploración quirúrgica debido a alteraciones en las pruebas de cribado descubriendo un único caso de cáncer de ovario diseminado en una mujer de 52 años BRCA1+.

Los valores predictivos positivos de todos estos estudios no superan el 40%, lo que no nos hace ser optimistas sobre la utilidad del cribado en este grupo poblacional (23).

Salpingooforectomía bilateral profiláctica

Kauff y cols. (25) publicaron en 2008 la experiencia de 11 centros con 498 mujeres BRCA1 positivas demostrando una reducción de riesgo de cáncer del 85% en aquellas mujeres que optaron por la cirugía frente al seguimiento. En menos del 1% de las mujeres intervenidas se objetivaron cánceres intraabdominales durante los 41 meses de seguimiento, mientras que en aquellas mujeres que optaron por el cribado se detectaron un 6% de tumores ginecológicos. En las mujeres BRCA2 positivas también se demostró una reducción de riesgo del 72% pero estas diferencias no fueron significativas.

Scheuer y cols. (26), en 179 mujeres BRCA+ a las que ofrecieron cirugía profiláctica o vigilancia; 90 de ellas eligieron cirugía realizándose salpingooforectomía bilateral y un 20% de ellas también se realizaron histerectomía concomitante. En estas mujeres se detectaron 2 cánceres en el momento de la cirugía con estudios preoperatorios normales; una fue un cáncer de ovario localizado y la otra un carcinoma *in situ* de trompa. En el grupo de 84 mujeres que optaron por el seguimiento se encontraron alteraciones en las pruebas en 22 mujeres de las cuales 10 fueron intervenidas, detectándose 4 carcinomas ováricos y un carcinoma peritoneal.

Estos trabajos sobre cirugía profiláctica han aportado, a su vez, una luz sobre la problemática del carcinoma de trompa en este grupo de mujeres siendo, para algunos autores, 120 veces más frecuente para las mujeres BRCA1 que para la población general (27).

Un aspecto controvertido es definir la mejor edad a la que realizar esta técnica quirúrgica; está claro que su realización en mujeres premenopáusicas, supondrá una menopausia precoz, con lo que esto significa a todos los niveles. La literatura demuestra que la incidencia de cáncer de ovario en las mujeres BRCA + es muy baja por debajo de los 40 años (3% para la BRCA1 y 0,7% para las BRCA2) (4).

Otro punto de importancia es el papel de este tipo de cirugía en la reducción de riesgo de cáncer de mama, con cifras que superan el 56% para las mujeres BRCA1+ y el 46% para las BRCA2+.(28)

Brcaness

Denominamos así a las mujeres que, a pesar de existir en su familia criterios de cáncer de mama y ovario hereditarios, el estudio de mutaciones germinales de BRCA1 y 2 no objetiva ninguna mutación. A este respecto existe 1 estudio realizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York de Kauff y cols. (25) en el cual analiza los datos de 184 mujeres consideradas de riesgo intermedio de cáncer de ovario por su historia familiar, mayores de 30 años, y les realiza seguimiento semestral con exploración ginecológica, CA 12.5 y ecografía transvaginal; con un seguimiento mínimo de 4 años, no se detectó ningún cáncer ginecológico en este grupo pero hubo 13 mujeres en las que hubo pruebas alteradas estando asintomáticas lo que obligó a la realización de toma de muestras endometriales siendo todas negativas; además este estudio demostró una reducción en la calidad de vida de estas mujeres según iba avanzando el programa de seguimiento.

Tras conocer todos estos aspectos, algunos grupos proponen que, en el caso que se opte por la cirugía profiláctica se inicie el protocolo con una exploración laparoscópica con toma de muestras de líquido y citologías múltiples; posteriormente se procedería a la salpingooforectomía bilateral e histerectomía (en aquellos casos de aumento de riesgo de este tipo de cáncer) asistido por vía transvaginal. En el caso de detectar un tumor se procedería a la realización del protocolo completo oncológico.

—*Seguimiento postquirúrgico*: todas las mujeres que son intervenidas dentro de este grupo siguen presentando con posterioridad la posibilidad de desarrollar carcinomatosis peritoneales; por dicho motivo es conveniente ofrecer la posibilidad de seguimiento cada 6-12 meses mediante ecografía transvaginal y/o CA 12,5.

CÁNCER DE OVARIO ASOCIADO AL SÍNDROME DE LYNCH

La mayoría de los datos de los que disponemos en cuanto al manejo de cánceres ginecológicos en este grupo poblacional es en cáncer de endometrio.

Rijcken y cols. publicaron en el año 2003 (29) una serie de casos de seguimiento de 41 mujeres con mutaciones en genes MMR; de los 24 casos que detectaron de cáncer ginecológico, 18 eran carcinomas endome-

triales y 3 de ellos se acompañaban de carcinomas ováricos ocultos. Se diagnosticaron 5 cánceres de ovario sin acompañamiento de cáncer endometrial, 3 de ellos serosos y 2 endometrioides. La edad media de estos cánceres fue de 50 años (40-61 años).

Otro estudio de interés es el de Renkonen-Sinisalo y cols. en el que se analizaba el seguimiento de 175 mujeres portadoras de mutación en los genes MMR; con una mediana de seguimiento de 3,7 años se diagnosticaron 4 casos de cáncer de ovario, todos endometrioides; ninguno de ellos se detectó por cribado: 2 de ellos fueron diagnosticados en el momento de la cirugía endometrial por hiperplasia y cáncer; los otros 2, por síntomas. El estadiaje de dichos tumores era localizado en 3 de ellos y 1 con diseminación peritoneal.

En cuanto a análisis de coste-efectividad y años de vida ajustados a calidad, Kwon y cols. (30) publicaron un trabajo en 2008 en el que concluían que la vigilancia anual con *sampling* endometrial, ecografía transvaginal y CA 12.5 desde los 30 años y hasta la salpingooforectomía e histerectomía profiláctica a la edad de 40 años es la medida de prevención más efectiva medida en años de vida ajustados a calidad.

Algunos centros recomiendan cribado a partir de los 25 años hasta que decidan plantearse la cirugía profiláctica tras haber cumplido sus deseos genésicos y antes de los 50 años (31).

CONCLUSIÓN

El cáncer de ovario hereditario representa una patología extremadamente mórbida a pesar de que su incidencia no es muy alta en relación con el resto de tumores que conforman los síndromes más prevalentes: mama y colon.

Los datos actuales orientan a la cirugía de reducción de riesgo como primera opción de manejo dada la evolución agresiva y la poca efectividad de los programas de cribado.

Las líneas de desarrollo a corto plazo deberían mejorar los marcadores séricos de riesgo para un diagnóstico precoz más efectivo así como técnicas de imagen más resolutivas.

CORRESPONDENCIA:

Pedro Pérez Segura
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
Madrid
e-mail: pperez.hcsc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Schubert EL, Lee MK, Mefford HC, et al. BRCA2 in American families with four or more cases of breast or ovarian cancer: recurrent and novel mutations, variable expression, and the possibility of families whose cancer is not attributable to BRCA1 or BRCA2. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1031-40.
- Malandier S, Rambech E, Kristofferson U, et al. The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 238-43.
- Vasen HFA, Stormorken A, Menko FH, et al. MSH2 mutation

- carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4074-80.
4. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2861-9.
 5. King MC, Marks JH, Mandell JB. New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302: 643-6.
 6. Rafnar T, Benediktsdottir KR, Eldon BJ, et al. BRCA2, but not BRCA1, mutations account for familial ovarian cancer in Iceland: a population-based study. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2788-93.
 7. Lubinski J, Phelan CM, Ghadirian P, et al. Cancer variation associated with the position of the mutation in the BRCA2 gene. *Fam Cancer* 2004; 3: 1-10.
 8. Thompson D, Easton D. Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002a; 11: 329-36.
 9. Fujita M, Enomoto T, Yoshino K, et al. Microsatellite instability and alterations in the hMSH2 gene in human ovarian cancer. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1995; 64: 361-6.
 10. Liu J, Albarracín CT, Chang KH, et al. Microsatellite instability and expression of hMLH1 and hMSH2 proteins in ovarian endometrioid cancer. *Mod Pathol* 2004; 17: 75-80.
 11. Kuismanen SA, Moisio AL, Schweizer P, et al. Endometrial and colorectal tumors from patients with hereditary nonpolyposis colon cancer display different patterns of microsatellite instability. *Am J Pathol* 2002; 160: 1953-8.
 12. Sun S, Greenwood CM, Thiffault I, et al. The HNPCC associated MSH2*1906G-->C founder mutation probably originated between 1440 CE and 1715 CE in this Ashkenazi Jewish population. *J Med Genet* 2005; 42: 766-8.
 13. Moisio AL, Sistonen P, Weissenbach J, et al. Age and origin of two common MLH1 mutations predisposing to hereditary colon cancer. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1243-12.
 14. Bell DA. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Modern Pathol* 2005; 18(Suppl 2): S19-S32.
 15. Pal T, Permuth-Wey J, Kumar A, Sellers TA. Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: Estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res* 2008a; 14: 6847-54.
 16. Casey MJ, Snyder C, Bewtra C, et al. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 457-67.
 17. Powell CB. Occult ovarian cancer at the time of risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 1-2.
 18. Gotlieb WH, Chetrit A, Menczer J, et al. National Israel Ovarian Cancer Study Group. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 780-3.
 19. Piek J, Kenemans P, Verheijen R. Intraperitoneal serous adenocarcinoma: a critical appraisal of three hypotheses on its cause. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 718-32.
 20. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007a; 19: 3-9.
 21. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214-8.
 22. Oei AL, Massuger LF, Bulten J, et al. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. *Br J Cancer* 2006; 94: 814-9.
 23. Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 20-6.
 24. Gaarenstroom KN, van der Hiel B, Tollenaar RAEM, et al. Efficacy of screening women at high risk of hereditary ovarian cancer: results of an 11-year cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(Suppl 1): 54-9.
 25. Kauff ND, Hurley KE, Hensley ML, et al. Ovarian carcinoma screening in women at intermediate risk: impact on quality of life and need for invasive follow-up. *Cancer* 2005; 104: 314-20.
 26. Scheuer L, Kauff N, Robson M, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1260-8.
 27. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1365-72.
 28. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. 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. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7804-10.
 29. Rijcken FEM, Mourits MJE, Kleibeuker JH, et al. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 74-80.
 30. Kwon JS, Sun CC, Peterson SK, et al. Cost-effectiveness analysis of prevention strategies for gynecologic cancers in Lynch syndrome. *Cancer* 2008b; 113: 326-35.
 31. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, et al. The risk of extracolonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123: 444-9.

Tumores ováricos del epitelio de superficie-estroma

A. SÁNCHEZ, J. PALACIOS

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

Las neoplasias derivadas del epitelio de superficie-estroma son los tumores más frecuentes del ovario. Histológicamente están compuestos por uno o más tipos de epitelio, mezclados con una cantidad variable de estroma. Atendiendo a las características del epitelio se clasifican en serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y transicionales. Dependiendo de sus características biológicas se clasifican en benignos, borderline y malignos. Los tumores borderline se caracterizan por presentar proliferación y atipia celular, ambos en grado variable, lo que los diferencia de los tumores benignos. La ausencia de invasión del estroma diferencia a los tumores borderline de los carcinomas.

PALABRAS CLAVES: Tumor del epitelio de superficie estroma ovárico. Cistoadenoma de ovario. Cistoadenocarcinoma de ovario. Tumor borderline de ovario.

ABSTRACT

Surface epithelia-stromal tumors are the most frequent ovarian neoplasms. They are composed by a variable amount of one or more histological types of epithelium admixed with a variable amount of stroma. They are classified as serous, mucinous, endometrioid, clear cell and transitional tumors, according to the histological characteristics of the epithelium. In addition, they are classified as benign, borderline or malignant depending on their biological and histological features. Borderline tumors are characterized by a variable degree of cell proliferation and nuclear atypia. These features differentiate borderline tumors from benign tumors. The absence of stromal invasion differentiates borderline tumors from carcinomas.

KEY WORDS: *Surface epithelia-stromal tumor. Ovarian cystadenoma. Ovarian cystadenocarcinoma. Ovarian borderline tumors.*

TUMORES SEROSOS

Son tumores ováricos caracterizados, en sus formas mejor diferenciadas, por una celularidad epitelial que asemeja a la de la trompa de Falopio.

TUMORES SEROSOS BENIGNOS

Representan el 16% de todos los tumores epiteliales del ovario. La mayoría aparecen en adultas, desde

la cuarta a la sexta década, aunque pueden ocurrir en pacientes menores de veinte o en mayores de ochenta años. Estos tumores asientan preferentemente en la corteza del ovario o en su superficie (8%). Generalmente son bilaterales, especialmente en mujeres mayores. Tumores similares en localizaciones extraováricas pueden acompañar a los tumores serosos benignos del ovario. El síntoma más frecuente es el dolor, sangrado vaginal y distensión abdominal, pero normalmente el tumor es asintomático y descubierto

incidentalmente durante un estudio ecográfico por otro desorden ginecológico.

Los tumores serosos benignos (Fig. 1) son normalmente de 1 a 10 cm de diámetro pero puede alcanzar hasta 30 cm o más. Son típicamente lesiones quísticas uni o multiloculares, de superficie externa lisa y la interna puede tener pequeñas proyecciones papilares. El contenido del quiste es acuoso y raramente opaco o hemorrágico. Los adenofibromas son sólidos con una superficie de corte esponjosa y mínimas formaciones quísticas de contenido transparente. Los adenofibromas quísticos contienen áreas sólidas y quísticas. Los papilomas de superficie aparecen como excrecencias de diferentes tamaños en la superficie del ovario. Histológicamente, los tumores serosos benignos están tapizados por un epitelio similar al de la trompa uterina con células secretoras ciliadas y, menos frecuentemente, no ciliadas.

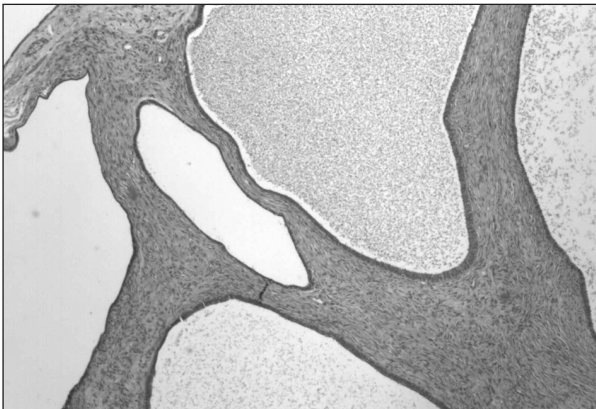


Fig. 1. Cistadenoma seroso.

TUMOR SEROSO BORDERLINE

Tumor de ovario de bajo potencial de malignidad que muestra una proliferación epitelial atípica de células de tipo seroso mayor a la de su contrapartida benigna pero sin invasión estromal. Las mutaciones de KRAS y BRAF son frecuentes en estas neoplasias.

Afecta a mujeres 10-15 años más jóvenes que el carcinoma seroso. Sobre el 30-50% son bilaterales. El tumor suele ser asintomático pero a veces se presenta con distensión abdominal o dolor debido a la ruptura o torsión. En mujeres jóvenes, el tumor seroso borderline ha sido asociado a altas tasas de infertilidad (1).

Macroscópicamente suele ser quístico con un variable número de excrecencias intraquísticas. No suelen tener áreas de necrosis ni hemorragia. El contenido de los quistes suele ser seroso, pero ocasionalmente es mucinoso. La proliferación epitelial se manifiesta en los tumores serosos borderline en forma de papilas con ejes conectivos, micropapilas for-

madadas por grupos celulares con moderada atipia nuclear. Se distingue del carcinoma seroso por la ausencia de invasión estromal destructiva. Las características citológicas son variables, desde una población celular uniforme de células pequeñas con núcleo hiper cromático a grandes células con citoplasma eosinófilo con variable, generalmente baja, actividad mitótica. Los cuerpos de psamoma pueden estar presentes pero son menos frecuentes que en el carcinoma seroso.

Los tumores serosos borderline se dividen en dos grupos principales: típicos y micropapilares (Figs. 2 y 3). Los típicos representan la gran mayoría (90%) y tienen una arquitectura papilar clásica con penachos epiteliales tapizando la papila. El tipo micropapilar representa una pequeña proporción (5-10%) de los tumores serosos borderline. Este tipo muestra una proliferación focal o difusa de las células tumorales en finas micropapilas, alargadas (5 veces más largas que anchas) sin estroma, que emergen directamente de la superficie de un quiste, de una papila mayor con un patrón no jerárquico, o de la superficie del ovario. Un patrón menos común es el cribiforme. Un 30% se asocia con otro tumor de la superficie ovárica y dos tercios tienen implantes peritoneales (2,3).

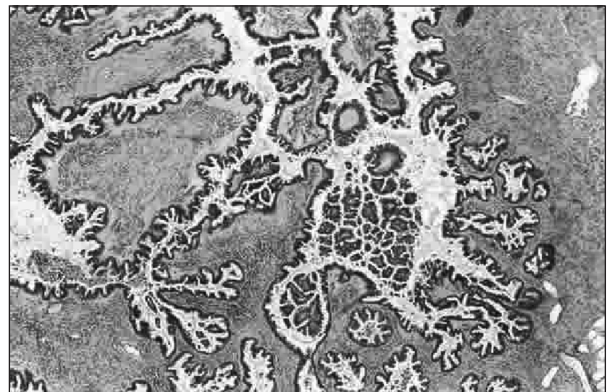


Fig. 2. Tumor seroso borderline, arquitectura típica.

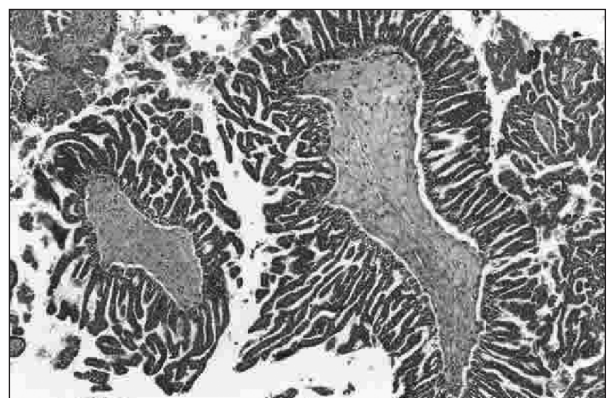


Fig. 3. Tumor seroso borderline, arquitectura micropapilar.

TUMOR SEROSO BORDERLINE CON MICROINVASIÓN

Tumor seroso de ovario de bajo potencial de malignidad que muestra invasión estromal incipiente caracterizada por la presencia en el estroma de células neoplásicas individuales o en nidos citológicamente similares a las del tumor asociado no invasivo (Fig. 4). Pueden aparecer en uno o más focos, sin exceder de 10 mm².

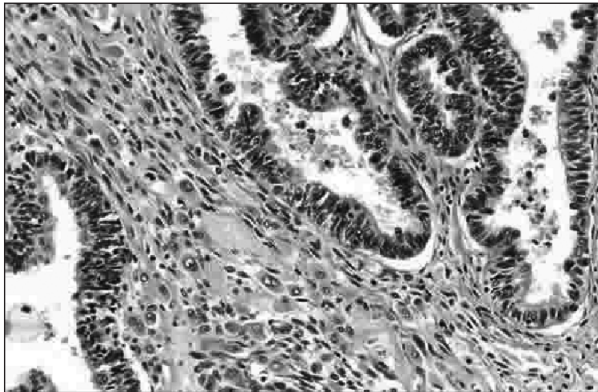


Fig. 4. Tumor seroso borderline con microinvasión.

Representan el 10-15% de los tumores serosos borderline y afectan a mujeres entre 17 y 83 años con una media de edad de 34,5 años (4,5).

La mayoría se presenta como una masa pélvica o dolor. El 60% se diagnostican en estadio IA, el 13% en estadio IB, el 5% en estadio IC, el 8% en estadio IIC, el 10% en estadio III (la mayoría IIIC) y un 2,5% en estadio IV (con metástasis hepáticas).

El dato histológico característico es la presencia en el estroma de células sueltas o en nidos, con abundante citoplasma eosinófilo morfológicamente idénticas a las del tumor no invasivo adyacente. El foco microinvasivo forma micropapilas, patrón sólido o cribiforme con o sin estroma o reacción celular. Estas células se localizan en espacios estromales vacíos. La invasión de espacios vasculares ocurre en un 10% de los casos.

La supervivencia a 5 años es del 100% y a 10 años del 86%. La salpingooforectomía unilateral se acepta como tratamiento en mujeres jóvenes que quieren preservar la fertilidad.

TUMOR SEROSO BORDERLINE CON IMPLANTES PERITONEALES

La presencia de implantes peritoneales no excluye el diagnóstico de tumor seroso borderlines, si el tumor ovárico carece de invasión del estroma. Los implantes pueden ser de dos tipos pronósticamente diferentes, los no invasivos y los invasivos. Los primeros se subdividen en desmoplásicos y epiteliales. Los no invasi-

vos suelen extenderse por el epiplon entre tractos fibrosos y no infiltran de forma desordenada el tejido adyacente. Los desmoplásicos aparecen emplastados en la superficie peritoneal y están compuestos por nidos de células, glándulas o papilas rodeados de tejido fibroblástico o de granulación con márgenes bien definidos. Los epiteliales llenan los espacios submesoteliales y se presentan como proliferaciones exofíticas con papilas de crecimiento jerárquico. Están compuestos fundamentalmente por células epiteliales, sin reacción estroma y con abundantes cuerpos de psamoma. Los implantes invasivos están constituidos por glándulas distribuidas sin ningún tipo de orden invadiendo los tejidos normales, creando una reacción fibrosa con células inflamatorias, de bordes irregulares. Las características nucleares son las propias del adenocarcinoma seroso de bajo grado.

ADENOCARCINOMA SEROSO

Es una neoplasia epitelial invasiva de ovario compuesta por células semejantes al epitelio de la trompa de Falopio en los casos bien diferenciados y por células epiteliales anaplásicas con intensa atipia nuclear en los poco diferenciados (Fig. 5). Mientras que las formas bien diferenciadas (las más infrecuentes) pueden desarrollarse como progresión de algunos tumores borderline serosos y se asocian, por tanto a mutaciones de KRAS y BRAF, los carcinomas serosos de alto grado (los más comunes) raramente están asociados a tumores borderline, se asocian a mutaciones de p53 (6,7). Las neoplasias desarrolladas en mujeres con mutaciones en BRCA1 son principalmente carcinomas serosos de alto grado que se desarrollan tanto en el ovario como en las trompas de Falopio y peritoneo.

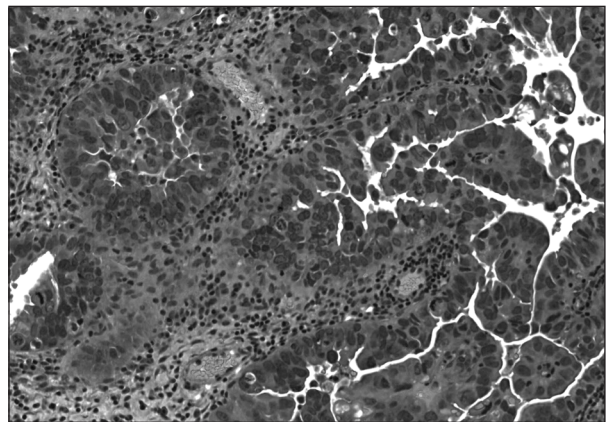


Fig. 5. Adenocarcinoma seroso.

Macroscópicamente, los tumores serosos pueden ser desde no detectables hasta medir 20 cm de diámetro y son bilaterales en dos tercios de los casos, pero sólo en un tercio se encuentran en estadio I. Los tumores bien diferenciados son sólidos y quísticos

con papilas en su interior o en la superficie. Raramente, el tumor está localizado solamente en la superficie ovárica sin componente intraovárico. Los poco diferenciados son sólidos, friables, multinodulares con necrosis y hemorragia.

Histológicamente la arquitectura del tumor varía desde glandular a papilar o sólido. Las glándulas son irregulares. Las papilas suelen ser irregulares y altamente celulares. En los casos poco diferenciados las áreas sólidas son extensas y compuestas por células pobremente diferenciadas en sábanas con pequeñas formaciones papilares separadas por estroma hialino o mixoide. Los cuerpos de psamoma estarán presentes en cantidad variable. El estroma puede ser escaso o desmoplásico. Los carcinomas serosos pueden contar con una variedad de otro tipo celular como componente menor (menos del 10%) que puede causar problemas diagnósticos. El psamocarcinoma seroso es una variante rara del carcinoma seroso caracterizada por formación masiva de cuerpos de psamoma y bajo grado citológico. El epitelio se agrupa en pequeños nidos sin áreas sólidas y, al menos el 75% de los nidos epiteliales están en relación con cuerpos de psamoma (8).

Los carcinomas serosos son siempre CK 7 positivos y CK 20 negativos. También son positivos para EMA, CAM 5.2, panCK, B72.3 y Leu M1 y para CA125 en un 85% de los casos, pero negativos para calretinina y otros marcadores mesoteliales.

La supervivencia a los 5 años es aproximadamente del 40%, sin embargo muchas de ellas sobreviven a los 5 años y sobreviven con enfermedad. La supervivencia a los 5 años en pacientes con metástasis es de 10-20%. En los casos de tumor limitado al ovario o a la pelvis, tienen una supervivencia del 80% a los 5 años. El psamocarcinoma tiene un pronóstico favorable.

TUMORES MUCINOSOS

Tumores ováricos cuyas células epiteliales, algunas o todas, contienen mucina intracitoplasmática. Estas, se asemejan a las células mucinosas del endocervix, píloro gástrico o a las del intestino. En algunos tumores, sólo existen células caliciformes dispersas en un epitelio de superficie no mucinoso.

TUMORES MUCINOSOS BENIGNOS

Tumores mucinosos benignos compuestos por un epitelio que recuerda al endocervical o intestinal. Casi siempre contienen células caliciformes, normalmente células neuroendocrinas y en algunas ocasiones células de Paneth.

Los tumores mucinosos benignos son los cistadenomas, cistadenofibromas y adenofibromas. Los *cistadenomas* mucinosos generalmente son masas quísticas uni o multiloculares grandes de contenido acuoso o material mucoide viscoso. Los *cistadenofibromas* y

adenofibromas están compuestos fundamentalmente por áreas sólidas con pequeños quistes (9). Todos ellos contienen glándulas y quiste tapizados por epitelio columnar mucinoso. La estratificación es mínima y los núcleos son basales con ligera o sin atipia. Los cistadenomas pueden tener extravasación de mucina con o sin reacción estromal. El adenofibroma mucinoso está compuesto predominantemente por estroma fibromatoso.

TUMOR MUCINOSO BORDERLINE, TIPO INTESTINAL

Tumor ovárico de bajo potencial de malignidad que muestra una proliferación epitelial de células de tipo mucinoso mayor a la de su contrapartida benigna pero sin evidencia de invasión estromal. El componente epitelial recuerda al epitelio intestinal, casi siempre con células caliciformes, normalmente con células neuroendocrinas y en algunos casos con células de Paneth. Representan del 85-90% de los tumores mucinosos borderline (Fig. 6).

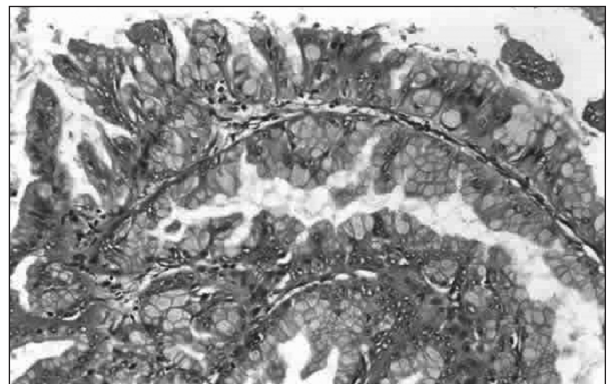


Fig. 6. Tumor mucinoso borderline tipo intestinal.

Estos tumores, bilaterales en aproximadamente el 5% de los casos, son quistes uni o multiloculares grandes, con contenido acuoso o material mucoide viscoso. Los quistes pueden presentar excrescencias microquística. En algunas ocasiones presentan áreas de necrosis, hemorragia, sólidas o papilares. Histológicamente son similares al cistadenoma mucinoso, al que se asocia frecuentemente. En las áreas borderline, las células que tapizan los quistes están estratificadas (no más de tres capas) y pueden formar papilas intraquísticas filiformes con un mínimo estroma de soporte. El núcleo es grande con más mitosis que en los cistadenomas. Células caliciformes y de Paneth pueden estar presentes. La apariencia general recuerda un pólipo colónico hiperplásico o adenomatoso (10-12). Algunos tumores pueden contener áreas en las que la mayoría de las células que tapizan los quistes pueden tener apariencia maligna y pueden presentar cuatro

capas o más de estratificación. En estos casos se recomienda que el diagnóstico sea de tumor borderline con carcinoma intraepitelial. Cuando el tumor está confinado al ovario el pronóstico es excelente, con escasas recurrencias. En enfermedades avanzadas, las metástasis son normalmente en forma de implantes pélvicos y abdominales. En estos casos, el pronóstico es similar al de los carcinomas mucinosos con metástasis (12,13).

TUMOR MUCINOSO BORDERLINE TIPO ENDOCERVICAL

En estos tumores las células mucinosas recuerdan a las del epitelio endocervical. Constituyen el 10-15% de los tumores mucinosos borderline (14,15) (Fig. 7).

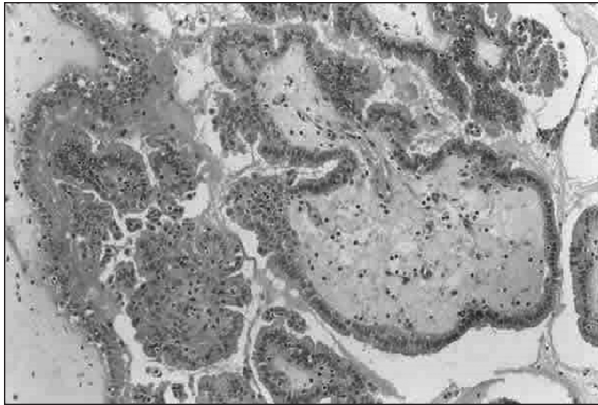


Fig. 7. Tumor mucinoso borderline tipo endocervical.

Generalmente son masas quísticas uni o multiloculares con contenido acuoso o mucinoso. Pueden presentar áreas de necrosis, hemorragia, papilares o sólidas. Suelen ser menores que los de tipo intestinal y tienen menos quistes. Son bilaterales en el 40% de los casos. Se asocian frecuentemente a endometriosis (15).

La diferencia con el borderline de tipo intestinal es que el crecimiento intraquístico está compuesto por papilas amplias, bulbosas, similares a las del tumor seroso borderline. Las células epiteliales que tapizan la papila son células mucinosas columnares y células redondeadas con citoplasma eosinófilo. Existe marcada estratificación con nidos de células desprendidos. Característicamente existe un exudado inflamatorio agudo dentro de las papilas o flotando en los espacios extracelulares.

Los tumores mucinosos borderline endocervical-like pueden desarrollar ocasionalmente implantes pélvico o abdominales, algunos de los cuales pueden ser invasivos pero la evolución clínica suele ser indolente en los pocos casos recogidos.

ADENOCARCINOMA MUCINOSO

Tumor epitelial maligno del ovario que en sus áreas mejor diferenciadas recuerdan al epitelio intestinal o endocervical. Se diferencian de los tumores borderline por la invasión del estroma ovárico (Fig. 8)

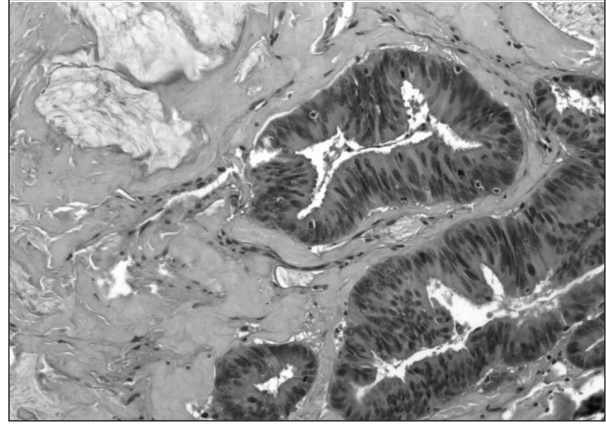


Fig. 8. Adenocarcinoma mucinoso.

Macroscópicamente suelen ser grandes masas quísticas uni o multiloculares, unilaterales, de superficie lisa con contenido acuoso o material viscoso mucoide. Son bilaterales en el 5% de los casos. Son relativamente frecuentes las áreas de hemorragia, necrosis, sólidas o papilares y, algunos tumores pueden ser predominantemente sólidos (14,16). Debido a que las áreas de malignidad suelen ser limitadas, debe incluirse una sección histológica por cada 1-2 cm de tumor.

En ausencia de clara infiltración del estroma, la invasión se asume si existen áreas papilares complejas, glándulas separadas por mínima cantidad de estroma tapizadas por células de apariencia maligna. Las áreas de invasión franca deben ser como mínimo de 10 mm² o por lo menos de 3 mm en cada una de las dos dimensiones lineales (14). Otra opción de infiltración es en forma de glándulas infiltrativas, túbulos, cordones o nidos celulares. El estroma puede recordar al estroma ovárico o puede ser desmoplásico. En la mayoría de los casos hay áreas benignas o borderline (13,17). En raras ocasiones existen áreas de adenofibroma mucinoso con células epiteliales malignas y focos de invasión estromal.

El principal diagnóstico diferencial del carcinoma mucinoso de ovario es con el carcinoma mucinoso metastásico que puede parecer clínicamente como un primario ovárico. La mayoría de ellos se originan en el intestino grueso, apéndice, páncreas, tracto biliar, estómago y cérvix (18-20). Los principales hallazgos a favor de un primario de ovario son el patrón expansivo de invasión y el patrón papilar complejo. A favor de metástasis son la bilateralidad, un patrón de crecimiento nodular, la presencia de implantes de superficie y la invasión de espacios vasculares. Es importan-

te resaltar que las metástasis son más frecuentes que los carcinomas mucinosos primarios.

Los carcinomas mucinosos en estadio I tienen un pronóstico excelente. Sin embargo, el pronóstico en casos con extensión extraovárica es muy desfavorable. El grado histológico no varía la respuesta de estos tumores al tratamiento.

TUMORES QUÍSTICOS MUCINOSOS ASOCIADOS A PSEUDOMIXOMA PERITONEAL

Cuando existe un tumor mucinoso de ovario asociado a pseudomixoma peritoneal, es importante diagnosticar un tumor mucinoso borderline o carcinoma en estadio II o III ya que la práctica totalidad de estos casos se deben a extensión y metástasis de tumores apendiculares o gastrointestinales (Fig. 9).

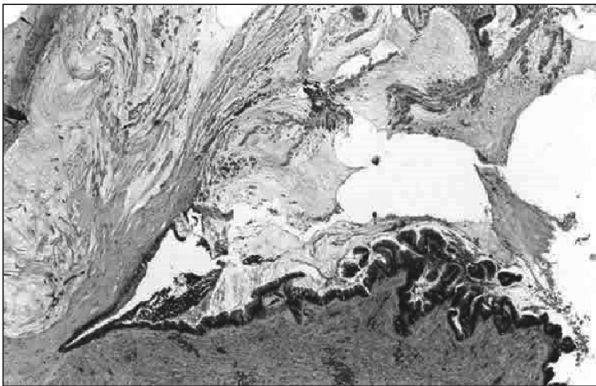


Fig. 9. Tumor mucinoso asociado a pseudomixoma peritoneal.

El pseudomixoma peritoneal es un término clínico usado para describir la presencia de abundante material gelatinoso o mucoide en las cavidades pélvica y abdominal rodeado de tejido fibroso. El moco puede ser acelular o contener células epiteliales mucinosas. El grado de atipia de las células epiteliales presentes debe ser informado así como si la mucina diseca el tejido con una respuesta fibrosa o es simplemente de superficie. El pseudomixoma peritoneal con células benignas o borderline ha sido denominado “adenomucinosos peritoneal diseminada” (21). Cuando las células tienen apariencia maligna se denomina “carcinomatosis mucinosa peritoneal”. Esta diferencia de apariencia morfológica depende del grado de malignidad del tumor primario.

TUMORES ENDOMETRIOIDES

Son tumores ováricos benignos, de bajo potencial de malignidad o malignos que recuerdan a los tumores endometrioides del útero. Aunque en algunos casos se

ha demostrado un origen en la endometriosis, esto no es requerido para el diagnóstico.

TUMOR ENDOMETRIOIDE BENIGNO

Tumor ovárico compuesto por glándulas o quistes benignos tapizados por un epitelio de células de tipo endometrial bien diferenciadas. Afecta a mujeres en edad reproductiva y suele ser unilateral. Los de pequeño tamaño aparecen como hallazgos incidentales y los grandes con dolor abdominal. El diagnóstico histológico del *adenoma* y *cistadenoma* endometrioide se basa en la presencia de glándulas o quistes bien conformados, bien diferenciados con células de tipo endometrial con o sin diferenciación escamosa.

TUMOR ENDOMETRIOIDE BORDERLINE

Tumor ovárico de bajo potencial de malignidad compuesto por glándulas o quistes de tipo endometrioide atípicos o malignos en un estroma fibroso y sin invasión del mismo (Fig. 10). Representan el 3-18% de las neoplasias malignas del ovario (22,23).

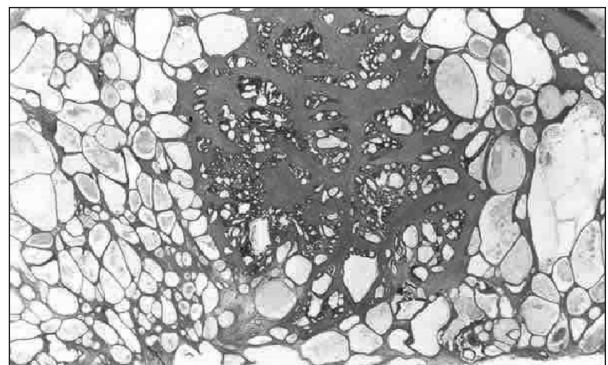


Fig. 10. Tumor endometrioide borderline.

El rango de edad de las pacientes es de 22 a 77 años (24). Se presenta como masa pélvica palpable. Es predominantemente unilateral. El tamaño de tumor oscila entre 2 y 40 cm, tiene una superficie de corte blanco grisácea, predominantemente sólida, con áreas quísticas. Son frecuentes la necrosis y la hemorragia.

Se han descrito tres patrones histológicos (25). El más común es el adenofibromatoso, islas de glándulas endometrioideas o quistes tapizados por células de bajo grado de atipia en un estroma fibromatoso. No existe invasión estromal y la actividad mitótica es baja. Es frecuente la metaplasia escamosa y la necrosis puede desarrollarse en el epitelio metaplásico. El segundo patrón es el villoglandular o papilar similar a la hiperplasia atípica de endometrio en un fondo fibromatoso. El tercero muestra una combinación de los patrones villoglandular y adenofibromatoso. El 15% de los

pacientes tiene endometriosis en el mismo ovario. El pronóstico es excelente, las recurrencias y metástasis son raras.

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE

Tumor epitelial maligno del ovario que recuerda a la variante común del carcinoma endometrioide de útero (Fig. 11). Representan el 10-20% de los carcinomas ováricos y ocurren frecuentemente en mujeres en la quinta y sexta décadas de la vida. El 42% de los casos está asociado a endometriosis en el mismo ovario o cualquier lugar de la pelvis (26,27) y el 15-20% están asociados con carcinoma endometrial (28). Los pacientes que presentan asociación con endometriosis son 5-10 años más jóvenes que los que no la muestran.

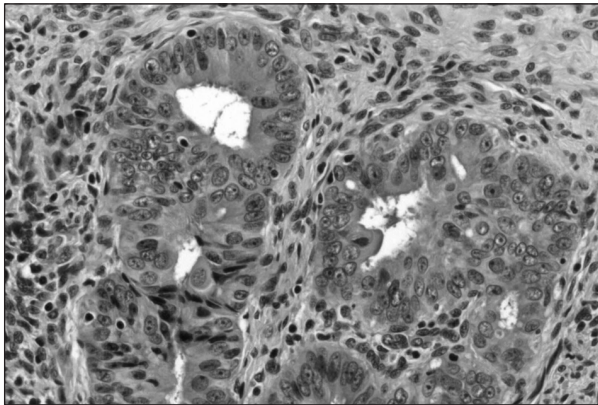


Fig. 11. Adenocarcinoma endometrioide.

La mayoría son asintomáticos. Se presentan como masas pélvicas, con o sin dolor. La elevación del CA125 en sangre se presenta en más del 80% de los casos. El tumor suele medir 10-20 cm de diámetro, es sólido, blando, friable o quístico con masas excrecentes protruyendo en la luz. Son bilaterales el 28% de los casos.

Histológicamente, los bien diferenciados muestran glándulas tubulares, ovales o redondeadas tapizadas por un epitelio no mucinoso estratificado. Los patrones villoglandular o cribiforme pueden aparecer. La diferenciación escamosa ocurre en 30-50% de los casos en forma de mórulas (29,16). Pueden tener agregados de células epiteliales fusocelulares. Se han descrito raros casos de células ciliadas, ricos en mucina, secretores o tipo oxifílico. Ocasionalmente presentan áreas sólidas.

Los carcinomas endometrioides son positivos frente a vimentina, CK, EMA, receptores de estrógeno y progesterona y B72.3 pero negativos para alfa-inhibina. Las alteraciones genéticas más frecuentes son la mutación de beta catenina y PTEN. El carcinoma endometrioide de ovario se asocia en un 15-20% de

los casos a carcinoma de endometrio, pudiendo ser dos neoplasias primarias independientes o representar uno la metástasis del otro. La supervivencia a 5 años en pacientes con estadio I es del 78%, en estadio II del 63%, en estadio III 24% y en estadio IV 6%.

CARCINOSARCOMA (TUMOR MULLERIANO MIXTO MALIGNO)

Neoplasia altamente agresiva que contiene elementos epiteliales y mesenquimales malignos (Fig. 12). Representan menos del 1% de los tumores malignos de ovario. Ocurre en mujeres postmenopáusicas con baja paridad. Se ha descrito un aumento de incidencia en mujeres que han sido sometidas a radiación pélvica. Suelen ser tumores grandes (10-20 cm), con áreas sólidas y quísticas, parduscos, con focos de hemorragia o necrosis. La superficie de corte es blanda y friable y pueden reconocerse cartílago y hueso. Son bilaterales en el 90% de los casos. En más del 75% de los casos el tumor se ha diseminado al peritoneo, epiplon, órganos pélvicos y ganglios linfáticos regionales.

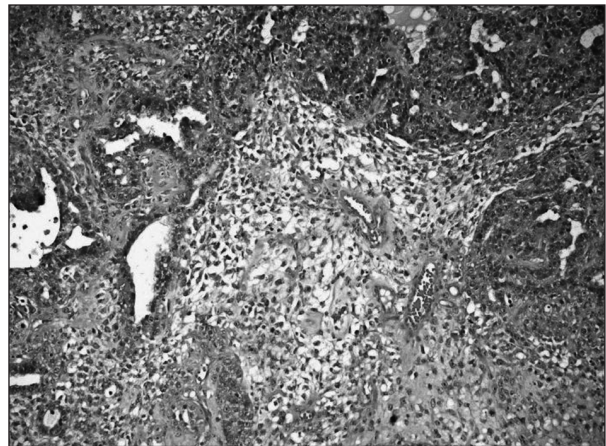


Fig. 12. Carcinosarcoma.

ADENOSARCOMA

Tumor bifásico caracterizado por una proliferación de epitelio de tipo müleriano con un componente mesenquimal sarcomatoso. Suelen ser unilaterales, apareciendo en la cuarta o quinta década de la vida.

TUMORES DE CÉLULAS CLARAS

Tumores ováricos, benignos, borderline o malignos con un componente epitelial de células claras y en tachelua, junto a otros tipos celulares. Son predominantemente epiteliales o pueden tener un componente fibromatoso. El epitelio contiene uno o más tipos celulares, las más comunes las células claras y en

tachuela. Otras células pueden ser cuboidales, planas, oxifílicas o en anillo de sello.

ADENOFIBROMA DE CÉLULAS CLARAS

Tumor ovárico compuesto por glándulas o quistes benignos tapizados por células claras o en tachuela en un estroma denso. La edad de aparición más frecuente son los 45 años. Suelen ser grandes. Histológicamente se caracterizan por glándulas tubulares tapizadas por una o dos capas de epitelio sin atipia ni mitosis. El estroma es denso y fibroso.

TUMOR ADENOFIBROMATOSO DE CÉLULAS CLARAS BORDERLINE

Tumor ovárico de bajo potencial de malignidad compuestos por glándulas o quistes atípicos o malignos con células claras o en tachuela en un estroma denso fibroso, sin invasión del mismo. La edad de aparición es a los 65 años. Histológicamente incluye desde los que tienen epitelio atípico hasta los compuestos por células típicas de carcinoma sin invasión. En este sentido, los tumores adenofibromatosos cuyas glándulas están tapizadas por epitelio maligno se denomina “adenofibroma de células claras borderline con carcinoma intraepitelial”. Se pueden observar focos microscópicos de infiltración, denominándose “microinvasivos”.

ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

Tumor ovárico maligno compuesto por células claras de contenido glucogénico y células en tachuela. La edad de las pacientes oscila alrededor de los 57 años. Suele estar asociado con endometriosis ovárica o pélvica e hipercalcemia paraendocrina (Fig. 13).

Suelen ser tumores grandes (15 cm), sólidos aunque en muchos casos, al corte, muestra una formación quística unilocular de paredes finas, con múltiples

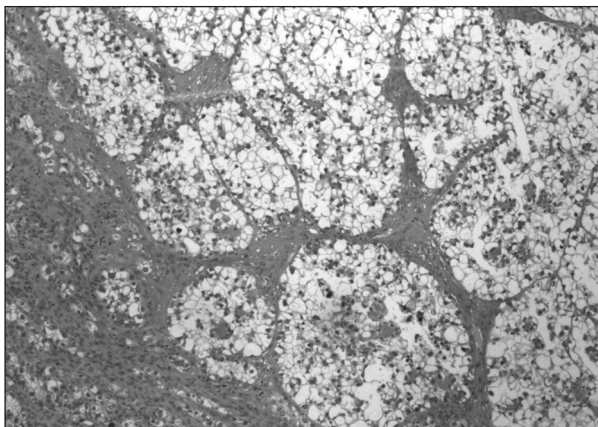


Fig. 13. Adenocarcinoma de células claras.

nódulos amarillos en su interior. Existen tres patrones histológicos que pueden aparecer puros o mixtos. Son el tubuloquístico, papilar y sólido. Los dos primeros son los más frecuentes. El patrón sólido se caracteriza por sábanas de células poliédricas con abundante citoplasma claro separadas por un estroma fibrovascular o hialinizado. El tubuloquístico presenta túbulos de diferentes tamaños y quistes tapizados por un epitelio cuboidal con ocasionales células en tachuela. El patrón papilar presenta papilas finas con tejido fibroso o abundante material hialino.

Las células claras son las más frecuentes, tienden a agruparse en nidos, masas, tapizar quistes o cubrir estructuras papilares. Suelen ser poligonales con núcleo excéntrico y nucleolo evidente. Las células en tachuela tienen escaso citoplasma y un núcleo hiper-cromático bulboso que protruye a las luces de los túbulos. El tumor expresa CK, EMA, Leu M1, B72.3. El CEA es positivo en el 38% de los casos y el CA125 en el 50%.

La supervivencia a 5 años en tumores en estadio I es del 69%, en estadio II 55%, estadio III 14% y estadio IV 4%.

TUMORES DE CÉLULAS TRANSICIONALES

Tumores ováricos compuestos por elementos epiteliales que recuerdan al urotelio y sus neoplasias. Representan el 1-2% de los tumores de ovario.

TUMOR DE BRENNER BENIGNO

Tumor de células transicionales del ovario compuesto por células parecidas a células uroteliales maduras formando agregados sólido o quísticos, bien circunscritos en un estroma fibromatoso. Representa el 4-5% de los tumores benignos del ovario (30). Se presenta en mujeres de 30-60 años.

Suele ser pequeño (menos de 2 cm), bien circunscrito, firme y con superficie de corte blanquecina con calcificaciones extensas. Se suelen asociar con otro tipo de tumores como el cistadenoma mucinoso en el 25% de los casos. Se caracteriza por nidos o islas de células transicionales con hendidura nuclear, citoplasma abundante en un estroma fibromatoso. Los nidos suelen ser sólidos aunque pueden presentar una luz central con contenido eosinófilo denso.

TUMOR DE BRENNER BORDERLINE

Tumor de células transicionales de ovario de bajo potencial de malignidad con epitelio atípico o maligno pero sin invasión estromal. Es típicamente grande, sólido con áreas quísticas (Fig. 14).

Muestra una superficie papilar fibrovascular con epitelio transicional que protruye a los espacios quísticos. No existe invasión estromal y suele existir un

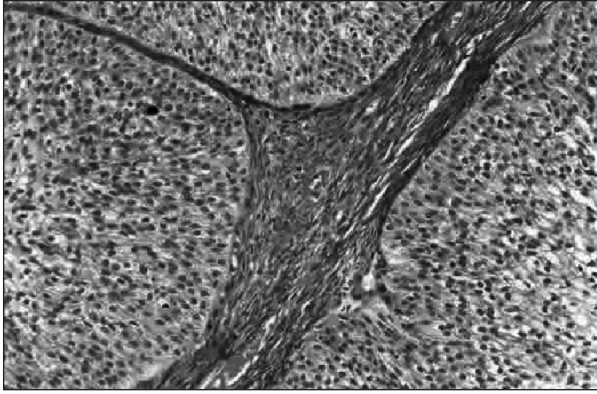


Fig. 14. Tumor de Brenner borderline.

componente de tumor de Brenner benigno. Pueden aparecer áreas de necrosis y metaplasia mucinosa.

TUMOR DE BRENNER MALIGNO

Tumor ovárico que contiene agregados de células transicionales invasivos y nidos benignos de epitelio transicional en un estroma fibromatoso. Ocurre en mujeres de 50-70 años. Son grandes y fundamentalmente sólidos. Pueden presentar quistes con masas polipoides en su interior. Son bilaterales en el 12% de los casos (31). Existe invasión estromal asociada con un componente de Brenner benigno o borderline. El elemento invasivo es un carcinoma de células transicionales de alto grado o carcinoma escamoso. Son fre-

cuentos los focos de calcificación. La supervivencia a 5 años en tumores limitados al ovario es del 88%.

CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES

Tumor ovárico compuesto por elementos epiteliales que recuerdan a las neoplasias uroteliales malignas y no presentan componente de tumor de Brenner benigno ni borderline. Constituye el 6% de los carcinomas ováricos y se presenta en mujeres de 50-70 años. Suele ser bilateral en el 15% de los casos y en el momento del diagnóstico ha sobrepasado el ovario en dos tercios de los casos (32).

Histológicamente, está compuesto por papilas con epitelio transicional multicapa y un borde luminal liso ("tipo papilar"). Puede presentar nidos de células transicionales malignas irregularmente distribuidas en un estroma fibroso ("Tipo Brenner-like maligno). Se observan focos de diferenciación escamosa o glandular y suelen presentar otras diferenciaciones celulares, principalmente adenocarcinoma seroso. Expresa CK7 y CA125 y es negativo para CK13 y 20, trombosmodulina y uroplaquina. La supervivencia a 5 años es del 35%.

CORRESPONDENCIA:

J. Palacios
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Sevilla

BIBLIOGRAFÍA

1. Talerma A (2002). Mixed germ cell-sex cord stromal tumours. In: Haines and Taylor, Gynaecological and obstetrical pathology, 5th ed. Churchill Livingstone: Edingburgh.
2. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ (1996). Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 20: 1319-30.
3. Segal GH, Hart WR (1992). Ovarian serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). The relationship of exophytic surface tumor to peritoneal "implants". *Am J Surg Pathol* 16: 577-83.
4. Bell DA, Scully RE (1990). Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol* 21: 397-403.
5. Tavassoli FA (1998). Serous tumor of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion). *Mod Pathol* 1: 407-14.
6. Berchuck A, Kohler MF, Marks JR, Wiseman R, Boyd J, Bast RC Jr. (1994). The p53 tumor suppressor gene frequently is altered in gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 170: 246-52.
7. Wen WH, Reles A, Runnebaum IB, Sullivan-Halley J, Bernstein L, Jones LA, Felix JC, Kreienberg R, el Naggar A, Press MF (1999). P53 mutations and expression in ovarian cancers: correlation with overall survival. *Int J Gynecol Pathol* 18: 29-41.
8. Gilks CB, Bell DA, Scully RE (1990). Serous psammocarcinoma of the ovary and peritoneum. *Int J Gynecol Pathol* 9: 110-21.
9. Bell DA (1991). Mucinous adenofibromas of the ovary. A report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 15: 227-32.
10. Bostwick DG, Tazelaar HD, Ballon SC, Hendrickson MR, Kempson RL (1986). Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. A clinical and pathologic study of 109 cases. *Cancer* 58: 2052-65.
11. De Nictolis M, Montironi R, Tommasoni S, Valli M, Pisani E, Fabris G, Prat J (1994). Benign, borderline, and well-differentiated malignant intestinal mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and nuclear quantitative study of 57 cases. *Int J Gynecol Pathol* 13: 10-21.
12. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 4-25.
13. Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, et al. Borderline Ovarian

- Tumors: Key Points and Workshop Summary. *Human Pathology* 2004; 35: 910-17.
14. Lee KR, Scully RE (2000). 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* 24: 1447-64.
 15. Rutgers JL, Scully RE (1988). Ovarian mullerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. *Cancer* 61: 340-8.
 16. Scully RE, Young RH, Clement PB (1998). Atlas of Tumor Pathology Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament. 3rd ed. AFIP: Washington, D.C.
 17. Hart WR, Norris J (1973). Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer* 31: 1031-45.
 18. Berezowski K, Stastny JF, Kornstein MJ (1990). Citokeratins 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. *Mod pathol* 9: 426-9.
 19. Daya D, Nazerli L, Frank GL (1992). Metastatic ovarian carcinoma of large intestinal origin simulating primary ovarian carcinoma. A clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Clin Pathol* 97: 751-8.
 20. Lash RH, Hart WR (1987). Intestinal adenocarcinomas metastatic to the ovaries. A clinicopathologic evaluation of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 11: 114-21.
 21. Ronnet BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM (1995). Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol* 19: 1390-408.
 22. Aure JC, Hoeg K, Kolstad P (1971). Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term follow-up of 990 cases. *Obstet Gynecol* 37: 1-9.
 23. Russell P (1979). The pathological assessment of ovarian neoplasms. II: the proliferating "epithelial" tumours. *Pathology* 11: 251-82.
 24. Bell DA, Scully RE (1985). Atypical and borderline endometrioid adenofibromas of the ovary. A report of 27 cases. *Am J Surg Pathol* 9: 205-14.
 25. Snyder RR, Norris HJ, Tavassoli F (1998). Endometrioid proliferative and low malignant potential tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 46 cases. *Am J Surg Pathol* 12: 661-71.
 26. Grammatikakis I, Zervoudis S, Evangelinakis N, Tziortzioti V. Endometrium and ovarian cancer synchronous to endometriosis--a retrospective study of our experience of 7 years. *J Med Life* 2010; 3: 76-9.
 27. Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S (1997). Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology* 30: 249-55.
 28. Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol* 2009; 40: 1213-23,29.
 - Brescia RJ, Dubin N, Demopoulos RI (1989) Endometrioid and clear cell carcinoma of the ovary. Factors affecting survival. *Int Gynecol Pathol* 8. 132-8.
 30. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr., Grimes DA (1989). Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10 year review. *Obstet Gynecol* 74: 921-6.
 31. Austin RM, Norris HJ (1987). Malignant Brenner tumor and transitional cell carcinoma of the ovary: a comparison. *Int J Gynecol Pathol* 6: 29-39.
 32. Silva EG, Robey-Cafferty SS, Smith TL, Gershenson DM (1990). Ovarian carcinomas with transitional cell carcinoma pattern. *Am J Clin Pathol* 93: 457-65.

CA 125 en el diagnóstico y tratamiento del cáncer epitelial de ovario

P. SALINAS, C. FERNÁNDEZ-CHACÓN, J. J. TAFALLA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Sanitas La Zarzuela. Madrid

RESUMEN

El CA 125 no es un buen marcador de cribado cuando se utiliza de forma aislada en el cáncer epitelial de ovario (CEO). La utilización conjunta con otros marcadores séricos y ecografía en pacientes postmenopáusicas presenta unos parámetros epidemiológicos adecuados.

La variación de los niveles del CA 125 durante la quimioterapia se relaciona con la respuesta tumoral y la supervivencia (nivel de evidencia III, grado de recomendación A). Esta variación se aprecia desde el primer ciclo de quimioterapia. El nadir alcanzado por el CA 125 y la rapidez de descenso nos pueden orientar de forma predictiva sobre respuesta y son un marcador pronóstico para supervivencia, y en algunas ocasiones de supervivencia libre de progresión.

La subida del CA 125 es capaz de adelantarse en meses a la recidiva radiológica o clínica. Sin embargo, el tratamiento precoz debido al incremento de este marcador sérico no tiene beneficio en la supervivencia de los pacientes.

PALABRAS CLAVES: CA 125. Cáncer epitelial de ovario. Factor pronóstico.

SUMMARY

Ca125 is not a useful marker for screening of epithelial ovarian cancer (EOC), particularly when it is used as an isolated test. In postmenopausal women, the combined use of other serum markers in addition to ultrasound data has an optimal epidemiological value.

Changes in Ca125 levels during chemotherapy correlate with the response and with survival (evidence level III, grade A recommendation). The change can be appreciated after the first chemotherapy cycle. Ca125 nadir and its rate of decrease might predict the response, it is a positive prognostic marker for survival and, in some instances, even for disease free survival.

An increment in Ca125 could occur months before any clinical or radiologic recurrence can be documented. However, early treatment due to an increment of this serum marker does not have an impact on patients survival.

KEY WORDS: Ca125. Ovarian epithelial cancer. Prognostic factor.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer epitelial de ovario (CEO) en Europa es de 18 casos por 100.000 mujeres/año. Esta cifra aumenta con la edad, presenta una mediana de 63 años y un pico hacia los 80 años. El CEO es la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres, tanto en Europa como en Estados Unidos. La tasa de mortalidad europea es de 12 mujeres por cada 100.000 mujeres/año. En

España los registros actualizados demuestran que, en conjunto, los tumores ginecológicos representan la tercera causa de muerte después del cáncer de mama y el conjunto de otras neoplasias (no mama, no colon, no pulmón, etc). En estos tumores ginecológicos es el cáncer de ovario el que presenta mayor peso en la mortalidad (1).

El CEO se diagnostica como enfermedad avanzada en un 70% de las ocasiones debido a la poca especifici-

dad de los síntomas que produce. En estos casos la supervivencia a los 5 años es inferior al 30%. En los estadios iniciales I y II, la supervivencia alcanza el 90% y el 70% respectivamente; de aquí la importancia de intentar establecer un diagnóstico en estadios iniciales (2).

Hasta la fecha el marcador tumoral ("cancer antigen") más empleado en diagnóstico y evolución del tratamiento del CEO ha sido el CA 125, glucoproteína transmembrana expresada en el epitelio celómico (3). En conjunto, el CA 125 se eleva en un 80% de los carcinomas epiteliales serosos, pero tan sólo en el 50% de los estadios iniciales lo que dificulta el cribado poblacional.

El CA 125 no es patognomónico del cáncer de ovario ya que se puede elevar también en otras neoplasias y en patología no tumoral (Tabla I).

Este marcador tiene una gran importancia pronóstica, y se correlaciona con la supervivencia en las pacientes tras la utilización de quimioterapia.

TABLA I

ELEVACIÓN DEL CA 125 EN OTRAS PATOLOGÍAS

Enfermedades ginecológicas no neoplásicas

- Endometriosis
- Enfermedad inflamatoria pélvica
- Embarazo

Elevación en procesos no tumorales

- Cirrosis
- Pancreatitis
- Pleuritis

Elevación en otros procesos tumorales

- Cáncer de mama
- Cáncer de pulmón
- Tumores gastrointestinales

PAPEL DEL CA 125 EN EL CRIBADO POBLACIONAL

Actualmente no existe una técnica estándar de cribado en el CEO. Como marcador aislado, el CA 125 no cumple criterios de test de cribado al no alcanzar el 10% de valor predictivo positivo (VPP) con sensibilidad mayor del 75% y especificidad del 99%. Además la elevación del CA 125 en CEO suele ir acompañado de niveles normales de otros marcadores séricos habituales como el CEA y presenta la limitación de falta de elevación en tumores ováricos con componente mucinoso, en los cuales suele ser más habitual el incremento del CA 19,9.

Los valores medios del CA 125 en sangre son mayores en mujeres premenopáusicas, por este motivo, el estado menstrual también puede influenciar en el valor de cribado con estos marcadores.

Por todo esto, se han introducido nuevos marcadores séricos en el cribado y seguimiento del CEO (Tabla II).

TABLA II

BIOMARCADORES SÉRICOS INVOLUCRADOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

- CA 125
- HE4
- Leptina
- Prolactina
- Osteopontina
- Factor de crecimiento insulínico tipo 2
- Factor inhibitorio de la migración de macrófagos
- Otros

El más novedoso es el "*human epididymis protein 4*" (HE4), glicoproteína que se expresa en el epitelio glandular del tracto reproductivo, túbulo renal distal y epitelio respiratorio (4). Presenta menor implicación en patología benigna ginecológica y en premenopáusicas. Tiene una sensibilidad del 95% con especificidad del 80,4%, y se eleva en un tercio de las pacientes con CEO que no sobreexpresan CA 125. La utilización conjunta de HE4 y del CA 125 mejora la sensibilidad en la detección de cribado de pacientes con masa ovárica de sospecha (5).

Aunque se han incorporado varios biomarcadores séricos más a los dos anteriores con un aumento en la sensibilidad, hasta este momento no se ha obtenido un claro beneficio en VPP. No obstante algunos trabajos apuestan por la utilización de la combinación de marcadores como estrategia de 2º paso en el cribado cuando existe una sospecha inicial. Yurkovetsky y cols. incorporan el CEA y el VCAM-1 a HE4 y CA 125 para mejorar los parámetros de sensibilidad en el diagnóstico inicial del CEO (6).

Los datos actuales sugieren que la detección precoz del CEO mejora con la combinación de múltiples parámetros, clínicos, radiológicos y marcadores séricos, creando algoritmos que simplifican las variables a un modelo matemático.

De los muchos existentes, el denominado ROMA, que incorpora el estado menstrual, valor del CA 125 y el HE4 es uno de los más validados, Moore y cols (7) validaron este algoritmo en 531 mujeres con masas pélvicas. 283 eran postmenopáusicas y se demostró una especificidad para enfermedad benigna del 75% con una sensibilidad para neoplasia o enfermedad de bajo potencial maligno de 92,3%. En el grupo de premenopáusicas la sensibilidad para malignidad disminuyó al 76,5% pero en el global se alcanzó una sensibilidad del 88,7%.

Los marcadores séricos tumorales, aislados o en combinación con otros parámetros, se han evaluado con la intención de la detección en fase preclínica de CEO. EL CA 125 presenta baja sensibilidad en los estadios I y un bajo VPP sobre todo en premenopáusicas, por lo que no es de utilidad. La tasa de falsos positivos se puede reducir cuando se utilizan valores seriados del marcador en vez de puntos de corte fijos (8). Basándose en este fenómeno se ha creado el algoritmo llamado riesgo de

cáncer de ovario (RCO) que junto con el incremento seriado del CA 125 incorpora la edad de la mujer y la necesidad de realizar ecografía pélvica. Esta aproximación ha sido evaluada en un estudio prospectivo con el resultado de un 99,8% de especificidad y un 19% de VPP para el diagnóstico de CEO (9).

Este algoritmo RCO ha sido evaluado en un gran ensayo randomizado en el Reino Unido (10). Se incluyeron 200.000 pacientes postmenopáusicas entre los años 2001 y 2005. En el brazo de cribado se incluyeron 100.000 pacientes que según el algoritmo de riesgo fueron sometidas a ecografía pélvica o a cribado multimodalidad (RCO). Los datos preliminares indican que el brazo que se sometió a cribado multimodalidad alcanza un valor predictivo positivo del 89,5%, con 2,9 cirugías realizadas por cada neoplasia confirmada, mientras que si sólo se realizó ecografía, el número de cirugías por diagnóstico de malignidad alcanzó 36 pacientes. Además, el 46% de las pacientes diagnosticadas se encontraban en estadios I y II.

CA 125 EN LA MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Los niveles sanguíneos bajos del CA 125 precirugía se consideran un factor de buen pronóstico en estadio I; pero una vez elevado no existe consenso sobre el punto de corte que puede discriminar entre buen o mal pronóstico. En estadios II-IV, no hay datos suficientes para considerarlo un factor pronóstico independiente después de ajustarlo con otras variables como: tumor residual tras la cirugía, edad o grado tumoral.

Los trabajos de Markman y cols. tampoco han demostrado que el CA 125 tenga un valor pronóstico en la supervivencia después de la cirugía y antes del tratamiento de quimioterapia en los modelos multivariantes (11). Sin embargo, la modificación de los niveles del CA 125 durante la quimioterapia de primera línea se relacionan claramente con la respuesta tumoral y la supervivencia global (nivel de evidencia III, grado de recomendación A) (12). En este sentido podemos afirmar que el CA 125 se comporta como un factor predictivo para la respuesta y pronóstico para la supervivencia.

La tasa de regresión del CA 125 en sangre se correlaciona con la supervivencia en los esquemas de neoadyuvancia como se ha confirmado en el estudio de Tate y cols (13) y nos puede ayudar a la selección de los regímenes de quimioterapia.

Durante el tratamiento de quimioterapia de primera línea del CEO, en pacientes previamente intervenidas o en recaída, las variaciones del CA 125 tienen una clara implicación pronóstica desde el primer ciclo de tratamiento. Fischen y cols demostraron el valor pronóstico del CA 125 en relación con la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global tras el primer y siguientes ciclos de quimioterapia (14). Juretzka y cols (15) estudiaron 241 pacientes tras el primer ciclo de quimioterapia y obtuvieron que el valor del CA 125 es una variable pronóstica continua para la supervivencia.

Además concluyeron que los valores medios del CA

125 también pueden tener correlación con la supervivencia. Valores séricos medios del CA 125 al finalizar el primer ciclo de quimioterapia de 12 U/ml, se comportan como un factor pronóstico independiente para la supervivencia con una hazard ratio de 1,4.

Estos datos coinciden con los trabajos realizados por Prat y cols en los cuales se aprecia que el nadir del CA 125 obtenido durante el tratamiento de quimioterapia, tiene una clara implicación pronóstica en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global con un punto de corte de 10 U/ml (16 y 17). Además, la reducción del CA 125 por debajo de 12 U/ml se relaciona de forma positiva con la supervivencia libre de progresión cuando se realizan terapias de mantenimiento intravenosas (18) o intraperitoneales (15).

Cuando se analiza el CA 125 en pacientes que han sido sometidos a más de una línea de quimioterapia por CEO, el marcador se comporta como mejor predictor de respuesta que los criterios RECIST. Este dato se ha confirmado en el estudio de Gronlund y cols en el cual se administró tratamiento de 2º línea con Topotecan o paclitaxel más carboplatino (19) y en el estudio MITO-3 que administraba gemcitabina o caelyx en la recaída (20).

CA 125 EN EL SEGUIMIENTO DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

Aunque la mayor parte de las pacientes que presentan recidiva tumoral en el CEO pueden presentar una buena respuesta al tratamiento de quimioterapia, este es raramente curativo y no está exento de efectos secundarios.

El marcador sérico CA 125 se considera muy sensible para el diagnóstico de la recaída del cáncer de ovario. Hasta en un 70% de los casos se anticipa al diagnóstico radiológico y clínico con medias entre 3 a 5 meses según los diferentes estudios, y con un rango muy amplio, en algunas ocasiones de años. Por este motivo, las guías más importantes como ASCO o ESMO lo incorporan en el seguimiento de las pacientes; cada 3 meses los 2 primeros años, cada 4 meses el tercero y cada 6 meses a partir de entonces.

Sin embargo, no había datos concluyentes que contestaran a la pregunta -común para otras neoplasias- ¿el diagnóstico temprano de recaída tiene una implicación pronóstica en la supervivencia de las pacientes?

Rustin y cols. (21) han realizado un ensayo randomizado en el Reino Unido con un seguimiento de 1.442 mujeres que presentaban respuesta completa de su neoplasia ovárica tras la administración de quimioterapia basada en platino, y con normalización del CA 125 y en seguimiento cada 3 meses. Cuando el CA 125 se duplicó y se encontraba por encima del valor de la normalidad se randomizaron 529 pacientes a tratamiento o a postponer este tratamiento al inicio de síntomas (recidiva clínica).

Las pacientes del brazo de duplicación del CA 125 se trataron con una media de 4,8 meses antes que las que presentaban recidiva clínica.

No hubo beneficio en supervivencia global por anticpar el tratamiento con una hazard ratio de 0,98 (0,80-1,20) y $p = 0,85$, e incluso las pacientes que se trataron de forma más precoz presentaron peores puntuaciones en los test de calidad de vida.

Este ensayo ha tenido varias críticas como han reconocido los propios autores. En primer lugar se realizó un lento reclutamiento durante 9 años en múltiples instituciones con modificaciones del tratamiento durante el estudio. No se tomaron en cuenta algunas variables que se consideran fundamentales como el grado tumoral o el grado de citorreducción obtenido y no se estandarizaron los seguimientos radiológicos. Además, al menos un 25% de las pacientes fueron tratadas con esquemas que se pueden considerar no óptimos y sin tener en cuenta la amplia posibilidad de tratamientos o nuevos fármacos (22).

Se están incorporando nuevas técnicas radiológicas junto con marcadores séricos para llegar a conocer el

momento óptimo de reinicio de tratamiento en las pacientes en recaída. La introducción de pruebas radiológicas con resonancias dinámicas con captación de contraste junto con estudio de biomarcadores de angiogénesis como el VEGFR-1 y el VEGFR-2 serán objeto de estudio en futuras investigaciones (23).

Hasta el momento parece que los oncólogos en su conjunto no han adoptado la decisión de suprimir el valor de CA 125 de sus revisiones periódicas y deberían discutir con las pacientes su utilización o suspensión en el seguimiento (24).

CORRESPONDENCIA:

P. Salinas
Servicio de Oncología
Hospital Sanitas La Zarzuela. Madrid
e-mail:psalinas@sanitas.es

BIBLIOGRAFÍA

1. El cáncer en España. Boletín SEOM número 66, enero-febrero 2010.
2. Boente MP, Schilder R, et al. Gynecological Cancers. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 1999; 18: 418-34.
3. Hogdall E. Cancer antigen CA 125 and prognosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 4-8.
4. Drapkin R, Von Horstenn HH, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005; 65: 2162-9.
5. Moore RG and MacLaughlan. Current clinical use of biomarkers for epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2010; 22: 492-7.
6. Yurkovetsky Z, Skates S, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2159-66.
7. Moore RG, McMeekin, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 40-6.
8. Einhorn N, Sjøvall K, et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 14-8.
9. Skates SJ, Menon U, et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA 125 values for preclinical detection of postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003; 21 (suppl 10): 206-10.
10. Menon U, Gentry-Maharaj, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327-40.
11. Markman M, Federico M, et al. Significance of early changes in the serum CA 125 antigen level on overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006, 103: 263-5.
12. Balañá C. Carcinoma epitelial de ovario: recomendaciones clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *FMC oncología* 2009; 4(10): 98-101.
13. Tate S, Hirai Y, et al. CA 125 regression during neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic factor for survival in patients with advanced ovarian serous adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 143-9.
14. Fiskén J, Leonard RCF, et al. The prognostic value of early CA 125 serum assay in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1993; 68: 140-5.
15. Juretzka MM, Barakat RR, et al. Ca 125 level as a predictor of progression free survival and overall survival in ovarian cancer patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 176-80.
16. Prat A, Parera M, 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.
17. Prat A, Parera M, et al. Prognostic role of CA 125 nadir in stage IV epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 771-2.
18. Micha JP, Goldstein BH, et al. Clinical utility of CA 125 for maintenance therapy in the treatment of advanced stage ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(2): 239-41.
19. Grondund B, Hogdall C, et al. Should CA 125 response criteria be preferred to response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) for prognostication during second-line chemotherapy of ovarian carcinoma? *J Clin Oncol* 2004; 22: 4051-8.
20. Ferrandina G, Ludovisi M, et al. Prognostic role of CA 125 response criteria and RECIST criteria: analysis of results from the MITO-3 phase trial of gemcitabine versus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 187-93.
21. Rustin GJS, Van der Burg, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OVO57EORTC 55955 trials). *Lancet* 2010; 376: 1155-63.
22. Bast RC Jr. CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer. *Cancer* 2010; 116(12): 2850-3.
23. Mitchell CL, O'Connor JPB, et al. Identification of early predictive imaging biomarkers and their relationship to serological angiogenic markers in patients with ovarian cancer residual disease following cytotoxic therapy. *Ann Oncol* 2010; 21(10): 1982-9.
24. Goldman BA. CA 125 :Value or addiction?. *Cancer*. 2010; june 15: 2854-5.

Diagnóstico por imagen del cáncer epitelial de ovario

E. ÁLVAREZ MORENO, M. JIMÉNEZ DE LA PEÑA

Servicio de Diagnóstico por Imagen. Hospital Quirón. Madrid

RESUMEN

El objetivo del diagnóstico por imagen en el cáncer de ovario es la detección precoz y diferenciación entre lesiones benignas de aquellas que requieren estudio patológico adicional de malignidad. La ecografía transvaginal es la modalidad de imagen que se emplea en primer lugar para la detección y caracterización de masas ováricas. Para las lesiones indeterminadas en ecografía, la resonancia magnética aumenta la especificidad de la evaluación por imagen, reduciendo las resecciones benignas. La tomografía computerizada y la resonancia magnética son útiles en la estadificación y planificación del tratamiento del cáncer avanzado de ovario. Algunas técnicas como la PET-TC y resonancia magnética con difusión aportan información funcional y cada vez son más utilizadas en la evaluación del cáncer de ovario. Estas técnicas emplean como contraste para la imagen los cambios fisiopatológicos particulares que se producen en los tumores, como aumento del consumo de glucosa y aumento de la celularidad, permitiendo la monitorización de la respuestas al tratamiento y el diagnóstico precoz de recidivas, lo que supone un alto impacto en el manejo de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: PET-TC. Tomografía computerizada (TC). Ecografía Transvaginal (ETV). Resonancia magnetica (RM). Difusión (DWI).

Los avances técnicos en el diagnóstico por imagen, sobre todo gracias al desarrollo del TC multicorte, el PET-TC y las nuevas secuencias de Resonancia Magnética (RM), han permitido mejorar la fiabilidad diagnóstica, con un claro impacto en el manejo de pacientes con cáncer epitelial de ovario. La imagen juega un papel fundamental en el diagnóstico, estadificación, planificación quirúrgica, seguimiento, y diagnóstico precoz de

SUMMARY

The goal of imaging in ovarian cancer detection is to expeditiously distinguish benign adnexal lesions from those requiring further pathologic evaluation for malignancy. Transvaginal ultrasound is a primary modality for adnexal mass detection and characterization. For lesions indeterminate on ultrasound, MRI increases the specificity of imaging evaluation, thus decreasing benign resections. CT and MRI is useful in diagnosis and treatment planning of advanced cancer. Technical advances in new functional imaging techniques using PET-TC and MRI with diffusion are increasingly being applied to the evaluation of ovarian cancer. These techniques exploit particular pathophysiological changes occurring within tumours as their contrast mechanism, such as increased glucose metabolism and cellularity. Therefore, functional techniques are increasingly being used for monitoring of treatment response and early detection of relapsed disease, with high clinical impact in the management of these patients.

KEY WORDS: PET-TC. Computed tomography (CT). Transvaginal ultrasound. Magnetic resonance imaging. Diffusion-weighted imaging (DWI).

recidivas. Cada técnica presenta ventajas e inconvenientes, que iremos detallando.

Las utilidades de las técnicas de imagen en el cáncer de ovario son: en primer lugar la *detección y caracterización* de una lesión ovárica, en segundo lugar la *estadificación tumoral*, valorando la diseminación y presencia de implantes o metástasis, facilitando de esta manera la planificación quirúrgica, y en tercer lugar, el *seguimien-*

to y diagnóstico de recidivas precoces y respuesta al tratamiento.

DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LESIONES OVÁRICAS

El cáncer de ovario es el tercer tumor maligno ginecológico más frecuente en el mundo tras el del cuello de útero y el de endometrio. Sin embargo, pese a su menor incidencia, supone la principal causa de muerte por neoplasias ginecológicas. Uno de los motivos es que el diagnóstico suele realizarse en fases avanzadas de la enfermedad (estadios III o IV) debido a que sus síntomas de presentación son tardíos e inespecíficos. En el estadio I sólo son diagnosticados un 20% de los casos. La importancia del diagnóstico precoz se debe a que la supervivencia a los 5 años es del 80 al 90% si el cáncer es diagnosticado en un estadio I, mientras que apenas supone el 15% si el tratamiento comienza en un estadio III o IV (1). Aunque se han realizado muchos programas de cribado para el cáncer de ovario (2-10), basados en ecografía transvaginal (ETV), medición de CA-125, o ambos, hasta la fecha, no hay evidencia de que estos programas reduzcan la mortalidad (11). El objetivo de un teórico programa de cribado, sería realizar el diagnóstico precoz de cáncer epitelial invasivo de ovario en una fase potencialmente curable (estadio I). Sin embargo, lesiones ováricas benignas, como endometriomas, teratomas y quistes ováricos hemorrágicos son causa de falsos positivos en ETV, lo que reduce su especificidad. Por otro lado, la glicoproteína sérica CA-125 está elevada en el 80% de los tumores en fases avanzadas, sin embargo no está elevada en el 50% de los casos diagnosticados en estadio I, y es negativo en tumores mucinosos y de células germinales.

Los ensayos de cribado por ETV publicados demuestran que el hallazgo incidental de lesiones ováricas en la población general, tanto en mujeres pre como postmenopáusicas presenta alta incidencia, tratándose en la mayoría de los casos de lesiones benignas (12). Dentro de los tumores malignos, el más frecuente es el cistoadenocarcinoma de ovario de alto grado. Este tumor muestra rápida progresión de una lesión precoz ecográficamente demostrable a un estadio III. Un estudio demostró (13) que cánceres ováricos de alto grado crecían en 4-6 semanas, con un tiempo de duplicación de tamaño de aproximadamente 3 meses. En otro ensayo que realizaba ecografías cada 6 meses, los 10 tumores ováricos de alto grado se diagnosticaron en estadio III o IV en la segunda ecografía, con la primera ecografía normal (14). Por lo tanto, debido al rápido crecimiento y tiempo de duplicación de los tumores malignos ováricos, y a su rápida propensión a la diseminación extra ovárica, se recomienda que, si no es posible caracterizar una masa como benigna por los métodos de imagen o si existen indicadores clínicos de malignidad, se debe resear quirúrgicamente y analizar en vez de realizar seguimiento (15). Sin embargo, aunque la ooforectomía es un procedimiento quirúrgico menor, se asocia a consecuencias adversas a largo tiempo, como adherencias peritubulares que originan hidrorosalpinx e infección, y

la ooforectomía bilateral origina menopausia precoz, con mayor morbilidad y mortalidad al acelerar la descalcificación ósea y el incremento de los factores de riesgo cardiovascular (16,17). De todo lo anterior se concluye que ante el diagnóstico incidental de una lesión anexial por ETV, se hace necesaria la realización de un estudio de imagen más extenso para la precisa caracterización de la masa, siendo operadas únicamente las indeterminadas o claramente malignas.

Para el diagnóstico en términos generales, el principal objetivo de las técnicas de imagen debe ser detectar y diferenciar una lesión maligna de una benigna; resultando secundario intentar establecer el subtipo histológico. La mejor relación entre coste y efectividad para este fin la obtiene la *ecografía transvaginal (ETV)* tanto en la detección como en una primera caracterización de las masas ováricas, debido a su alta disponibilidad, bajo coste, alta sensibilidad y resolución y ausencia de radiación ionizante. Sin embargo existe un amplio espectro de sensibilidad y especificidad, que varían de 85-100% y 52-100% respectivamente según el artículo (18-24). Esta variabilidad es debida, entre otras causas, a que se trata de una técnica tanto operador como paciente dependiente, de tal manera que en pacientes obesas o con problemas intestinales, como obstrucción o suboclusión intestinal disminuye la sensibilidad. Aunque la ETV permite determinar con gran exactitud si una masa es sólida o quística (Fig. 1) y valorar la vascularización mediante el Doppler, en la mayoría de las ocasiones las lesiones de ovario, benignas y malignas, pueden tener una apariencia similar como masas complejas o sólidas por ETV. Salvo en casos de enfermedad maligna avanzada, no existen criterios ecográficos de certeza sobre la benignidad o malignidad de la lesión (1). En ETV deben considerarse criterios de sospecha la visualización de un ovario aumentado de tamaño para la edad de la paciente, una masa ovárica persistente o la presencia de una lesión quística con septos y nódulos sólidos en su interior (Fig. 1). En mujeres premenopáusicas los cambios fisiológicos pueden adoptar apariencia de lesiones ováricas agresivas. Habitualmente los quistes funcionales foliculares se presentan como lesiones de aspecto quístico simple con un tamaño inferior a 5-6 cm, mientras

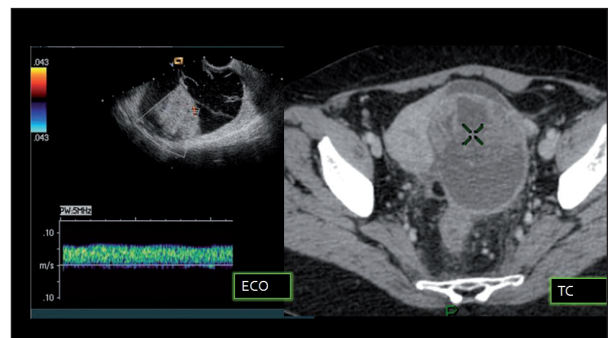


Fig. 1. Carcinoma ovárico de células claras en mujer de 50 años. ETV y TC axial con contraste intravenoso muestran una masa compleja, quística, con tabiques y polo sólido con vascularización en el Doppler. La imagen sirve para demostrar la baja resolución anatómica de la TC respecto a la RM (compárese con la figura 2).

que los folículos hemorrágicos, muestran un aspecto de masa de naturaleza mixta, con componentes sólidos y tabiques. En casos extremos pueden llegar hasta 10 cm de tamaño, con lo que su apariencia puede ser muy similar a la de las lesiones malignas. A veces pueden mostrar flujos vasculares en el Doppler o acompañarse de líquido libre en el fondo de saco de Douglas. Suelen regresar espontáneamente tras un periodo medio que oscila entre 2 y 6 ciclos. En esta situación en pacientes premenopáusicas es recomendable un seguimiento mediante una nueva ETV o bien la realización de una segunda prueba de imagen después de la siguiente menstruación en busca de cambios que orienten al diagnóstico antes de remitir a la paciente a cirugía.

La semiología más habitual del cáncer de ovario es la de una masa sólida o compleja, mal delimitada y con áreas irregulares de necrosis intratumoral. En general, cuanto más componente sólido tiene una masa ovárica, más posibilidades hay de que sea maligna. Se debe valorar el tamaño de la lesión, las paredes, el contenido y la presencia de tabiques y, si los hay, de su grosor (Fig. 1). La existencia o no de neovascularización periférica y central es un dato orientativo: muchas lesiones malignas muestran aumento de señal Doppler con bajos índices de resistencia (IR), mientras que la mayoría de las benignas están poco vascularizadas. Un 50% de los tumores malignos son bilaterales. Con frecuencia existe ascitis con características de malignidad, es decir, ascitis carcinomatosa de distribución atípica, con visualización de septos y tabiques, nódulos sólidos, ecos irregulares en suspensión, pared vesicular de grosor anormal y, a veces, derrame pleural acompañante. Una ascitis de estas características en una mujer posmenopáusica es un dato muy sospechoso de diseminación de un cáncer de ovario, aunque no exista imagen de masa ovárica visible (1). El diagnóstico diferencial se plantea con afecciones benignas, más frecuentes que los tumores malignos, que pueden presentar el aspecto de lesiones agresivas: endometriosis, abscesos, quistes hemorrágicos o miomas pediculados. La punción biopsia dirigida por ETV proporcionaría un diagnóstico de certeza. Sin embargo, este procedimiento plantea controversias por el posible riesgo de extensión de una endometriosis y por lo que supondría no mantener íntegra la cápsula de un tumor localizado. La indicación queda restringida a pacientes seleccionadas y a casos avanzados, inoperables, en los que interesa establecer la estirpe histológica del tumor.

Un metaanálisis que evaluaba el valor que aportaba la realización de una segunda prueba de imagen en la caracterización de lesiones anexiales demostró que la RM con contraste intravenoso proporciona el mayor grado de exactitud post ecografía para diagnosticar malignidad al compararlo con la TC, Doppler o RM sin contraste intravenoso, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 94% (25,26) (Fig. 2). Un análisis de costes señaló que la caracterización por RM de una masa ecográficamente indeterminada reduce los procedimientos ecográficos y quirúrgicos innecesarios, mejora la valoración de la paciente y reduce costes globales (27). Otro estudio prospectivo de mujeres con sospecha de masa anexial, determinaba que tanto la ecografía

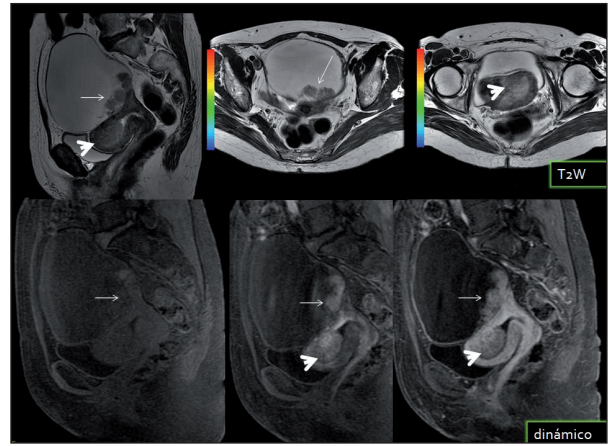


Fig. 2. Adenocarcinoma de endometrio (1C) y cistoadenocarcinoma seroso ovárico sincrónicos. La imagen sirve para demostrar la alta resolución anatómica y tisular de la RM, y la utilidad del estudio dinámico tras la administración de contraste. En la primera hilera de imágenes se identifica una masa quística unilocular, con nódulos murales sólidos (flecha) y el tumor endometrial con invasión miometrial (punta de flecha). La segunda hilera de imágenes muestra el estudio dinámico tras la administración de contraste intravenoso en diferentes fases, demostrando la captación de los nódulos sólidos, y el diferente patrón de captación del tumor endometrial respecto al endometrio normal.

Doppler como RM tienen alta sensibilidad para detectar lesiones malignas (ecografía de 100% y RM del 96,6%) pero la especificidad de la RM es significativamente mayor (ecografía de 39,5% versus RM de 83,7%). De lo anterior se concluye que en mujeres con lesión anexial indeterminada por ecografía, debe realizarse una RM para la mejor caracterización de la lesión y evitar procedimientos y cirugías innecesarias, siendo las mujeres que más se benefician de la realización de una RM las que se presentan con masa anexial indeterminada por ecografía, pero con bajos factores de riesgo de cáncer de ovario (28).

La tomografía computarizada (TC) es una técnica que al igual que la ecografía es ampliamente disponible en casi todos los centros, rápida, y con alta resolución anatómica, gracias fundamentalmente a los avances técnicos y al desarrollo de la TC multicorte con capacidad multiplanar. Sin embargo la TC, tiene baja resolución de contraste, fundamentalmente en la pelvis, no permitiendo en muchas ocasiones la valoración de la naturaleza de una masa ovárica, fundamentalmente en el caso de la endometriosis (Fig. 1). Permite sin embargo detectar el tamaño de una masa ovárica, y signos secundarios de tumoración maligna como ascitis carcinomatosa, implantes macroscópicos o metástasis hepáticas, por lo que suele emplearse para el diagnóstico de extensión.

La RM demuestra un alto valor en la caracterización de las masas ováricas benignas sobre todo en casos de endometriosis, quistes dermoides y teratomas por su alta resolución de contraste, que permite valorar con gran fiabilidad la presencia de grasa en los teratomas o sangrado crónico en los endometriomas. Las secuencias con supresión de la señal de la grasa ayudan a diferen-

ciar entre un contenido hemático y graso. El aumento de intensidad de la señal de los componentes sólidos de un tumor tras la inyección del contraste intravenoso (i.v.) distingue los verdaderos crecimientos tumorales de los coágulos o depósitos de detritus que pueden tener una apariencia ecográfica muy similar (Fig. 2). Además, la RM presenta la ventaja sobre la ETV de determinar mejor la afectación por continuidad de los órganos vecinos y de poder descubrir pequeños implantes en el peritoneo, sobre todo si se usa contraste i.v. y difusión en una misma exploración. La capacidad de la RM para diferenciar lesiones benignas de malignas según distintas publicaciones oscila entre el 60 y el 93%. En una masa anexial son criterios primarios de malignidad los siguientes: masa de diámetro superior a 4 cm, sólida o predominantemente sólida, grosor de la pared mayor de 3 mm, septos mayores de 3 mm, la presencia de vegetaciones o nodularidad y necrosis intratumoral o hemorragia. Los criterios secundarios son la afectación de órganos o de la pared pélvica, la enfermedad peritoneal mesentérica u omental, la ascitis masiva y la existencia de adenopatías. Al menos un criterio primario asociado a uno secundario caracteriza correctamente un 95% de las lesiones malignas (29) (Fig. 2).

Los tumores borderline raramente se diagnostican de forma preoperatoria debido a la falta de características por imagen específicas que distingan de forma precoz las lesiones benignas de las malignas. En RM los tumores borderline son predominantemente quísticos con intensidad de señal variables según la cantidad de mucina o proteínas. Pueden tener también grados variables de nodularidad y proyecciones papilares solidas, septos engrosados que captan gadolinio (30), sin evidencia de linfadenopatías, ascitis o implantes (31). El diagnóstico de tumor borderline suele sugerirse ante una lesión de estas características en mujer joven con niveles de CA-125 normales o mínimamente aumentados (32).

ESTADIFICACIÓN TUMORAL: VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA

La estadificación del cáncer de ovario es quirúrgica e incluye histerectomía abdominal, doble anexectomía, linfadenectomía de ganglios para aórticos y retroperitoneales, escisión del omento, así como biopsias del peritoneo y del diafragma, y citología del lavado peritoneal. La clasificación se realiza por estadios según la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia). La TC y la RM muestran su mayor aportación en el estudio de las relaciones del tumor con las estructuras vecinas y en el estudio de extensión de la enfermedad a distancia.

Tanto en EEUU como Europa, la TC es la modalidad de primera elección por su mayor disponibilidad, menor coste y menor duración del estudio para el manejo prequirúrgico con el fin de establecer la probabilidad de cirugía citoreductora óptima (1). Los principales predictores de resección subóptima son la presencia de implantes diafragmáticos o en mesenterio del intestino grueso, pero existen otros como adenopatías para aórti-

cas suprarrenales, extensión omental del tumor al bazo, estómago o saco menor, crecimiento de lesión en paredes pélvicas, y obstrucción ureteral, que se asocian con malos resultados quirúrgicos (33). La TC ha demostrado una sensibilidad de 79% y una especificidad de 75% en la predicción de citorreducción subóptima (33), si bien esta precisión varía de unas instituciones a otras, probablemente reflejando variaciones en la práctica y técnica quirúrgica, al igual que en la decisión de cirugía citoreductora óptima (34).

La TC suele ser la primera técnica que detecta el cáncer de ovario diseminado, dado que la presentación clínica suele ser tardía e inespecífica, como dolor abdominal o sensación de hinchazón o masa. En este contexto, el debut clínico suele ser en forma de ascitis, implantes peritoneales múltiples, adenopatías y masa ovárica quística compleja, con septos y proyecciones papilares. Aunque este tipo de presentación es típico de cáncer ovárico, otros cánceres como el colon, gástrico o pancreático con metástasis ováricas pueden tener una apariencia similar. Debido al diferente manejo quirúrgico, el papel de la imagen será el de intentar dictaminar el posible origen ovárico de una carcinomatosis peritoneal, frente a otros tumores con la misma presentación cuyo tratamiento de elección no es la cirugía, y determinar la conducta a seguir para el estudio histológico.

La RM tras la administración de gadolinio se muestra superior a la TC y a la propia RM sin contraste en la detección de metástasis peritoneales y en la determinación del posible origen ovárico de paciente que debuta con carcinomatosis peritoneal (Fig. 3). La capacidad multiplanar de la RM permite detectar siembras subdiafragmáticas, así como la visualización del sistema excretor urinario en el plano coronal. La incorporación de nuevas secuencias como la difusión (DWI) ha mejorado aún más la capacidad de diagnóstico por RM de implantes peritoneales y diseminación hepática. Ade-

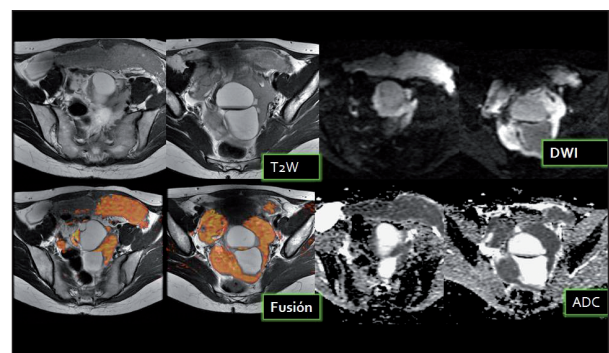


Fig. 3. Paciente que debuta con carcinomatosis peritoneal de origen ovárico. En las secuencias de RM T2WI se evidencia una voluminosa masa pélvica, que engloba ambos ovarios, con áreas quísticas. Igualmente existe una gran masa omental. La imagen sirve para demostrar como la secuencia de difusión (DWI), aunque de baja resolución anatómica, tiene alta resolución de contraste, presentando las lesiones tumorales un comportamiento muy brillante. Como se ha comentado en el texto, es posible fusionar la imagen anatómica T2WI con la imagen funcional de la DWI. Por último se muestra la representación mediante mapa paramétrico en blanco y negro del ADC.

más en la misma exploración se puede caracterizar la masa ovárica, sus relaciones anatómicas y la presencia de diseminación peritoneal y/o hematológica. Aunque ni la RM convencional ni la TC son capaces de excluir metástasis peritoneales microscópicas o metástasis en ganglios no aumentados de tamaño, los avances técnicos en estas nuevas secuencias funcionales están aumentando la precisión en el diagnóstico de enfermedad peritoneal, y de adenopatías retroperitoneales.

En la estadificación de la enfermedad, la diferenciación entre un estadio III y IV tiene un impacto directo en el manejo de estas pacientes. Existen 2 situaciones clínicas habituales donde la imagen puede ser la clave. La primera es la presencia de derrame pleural, que en el contexto de paciente con cáncer de ovario puede ser benigno o maligno. En estos casos la imagen además del derrame, puede demostrar engrosamiento pleural con captación o nodularidad, que indicaría carcinomatosis pleural. En ausencia de estos signos, el diagnóstico se establece con toracocentesis. La segunda situación clínica, muy habitual, es la diferenciación de implantes subcapsulares hepáticos de metástasis parenquimatosas hepáticas (Fig. 4). En ambas situaciones, las reconstrucción multiplanar tanto de la TC como la RM y las nuevas técnicas funcionales, permiten determinar el diagnóstico con mayor fiabilidad.

La presencia de adenopatías metastásicas en el cáncer de ovario es un factor pronóstico importante. El empleo del criterio morfológico para definir adenopatía patológica (usando como umbral un eje corto igual o inferior al centímetro) tiene baja sensibilidad y especificidad (43 y 89% para la RM y 38 y 84% para la TC) (35). Aunque los ganglios aumentados de tamaño son con alta probabilidad malignos, la TC y RM no pueden

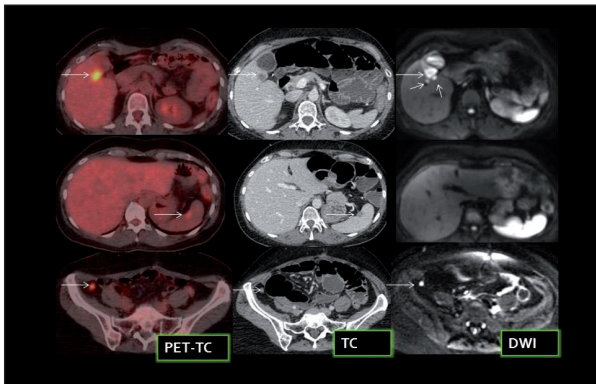


Fig. 4. Recidiva peritoneal en paciente con cáncer de ovario y aumento del nivel de CA-125. La imagen sirve para comparar las diferentes técnicas (PET-TC, TC Y DWI). En la primera fila se evidencia una única lesión demostrable en CT y PET-TC (flecha), planteándose el diagnóstico diferencial entre implante subcapsular o metástasis hepática. La DWI demuestra 3 lesiones, confirmando que se trata de implantes en el ligamento hepatoduodenal en vez de metástasis hepáticas. En la segunda fila se evidencia un implante en hilio esplénico, claramente visible en PET-TC. No se identifica en DWI, debido a la hiperintensidad fisiológica del bazo en esta secuencia. La tercera fila muestra un implante en FID de 5 mm, claramente visible tanto en PET-TC como en DWI, evidenciando la alta sensibilidad de ambas técnicas.

excluir metástasis en ganglios no aumentados de tamaño. Las nuevas técnicas funcionales, con el PET/TC a la cabeza han supuesto también una revolución en la valoración de la enfermedad ganglionar (Fig. 5).

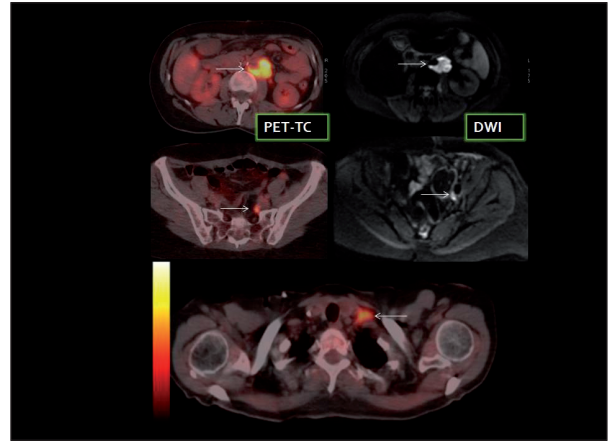


Fig. 5. Recidiva retroperitoneal en paciente con cáncer de ovario (PET-TC Y DWI). Ambas técnicas detectan claramente las adenopatías retroperitoneales. Sin embargo el PET-TC detectó una adenopatía patológica en fosa supraclavicular, realizándose PAAF, que confirmó su naturaleza tumoral, desestimándose la cirugía de citorreducción.

SEGUIMIENTO Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA. NUEVAS TÉCNICAS DE IMAGEN

El seguimiento clásico del cáncer de ovario incluye controles seriados del marcador tumoral CA-125 y TC o RM de abdomen y pelvis. La recidiva abdominal suele ser en forma de masa pélvica, implantes peritoneales (en goteras paracólicas, fondo de saco de Douglas, raíz del mesenterio, superficie serosa del intestino), ascitis o adenopatías (Fig. 4 y 5). Se puede presentar con menor frecuencia como metástasis hepáticas o en forma de diseminación pulmonar pleuroparenquimatosas (1).

El diagnóstico precoz no invasivo de recurrencia peritoneal supone un desafío, siendo frecuente en la práctica clínica la elevación mantenida del marcador y estudios de imagen convencionales normales, presumiblemente por el escaso volumen tumoral.

El tratamiento del tumor recurrente depende del volumen tumoral y su localización. Dado que sólo se ha demostrado que la supervivencia aumente en pacientes que reciben citorreducción secundaria óptima (36), la planificación pre quirúrgica por imagen juega un papel fundamental, permitiendo la detección de recurrencias precoces y reseables o por el contrario, en localizaciones irresecables, evitando de esta forma una cirugía innecesaria.

Nuevas técnicas emergentes como el PET-TC y la RM con difusión (DWI) que añan la imagen anatómica con la funcional están cambiando el manejo de estos pacientes, permitiendo no sólo valorar el diagnóstico precoz de recidiva local, peritoneal y a distancia, sino también la respuesta al tratamiento. Las técnicas de

imagen convencionales basadas en ecografía, CT o RM convencional detectan el tejido tumoral mediante la distorsión anatómica o alteración de la apariencia tisular. Mediante la administración de contraste intravenoso se incrementa la diferente capacidad de captación de contraste entre el tejido patológico y sano. Sin embargo la identificación de pequeños volúmenes de tumor activo, tanto en la presentación como en recidiva precoz no es posible en la mayoría de las ocasiones dado que no presentan clara repercusión morfológica (Fig. 4). Además, los cambios postratamiento, quirúrgicos o por radioterapia, alteran la morfología abdominal, oscureciendo o incluso simulando enfermedad recurrente.

Las nuevas técnicas funcionales emergentes basadas en RM con difusión (DWI), y PET cada vez son más utilizadas en oncología. Emplean como mecanismo de contraste el diferente comportamiento fisiopatológico que presenta el tejido tumoral respecto al sano, ya sea por diferente vascularización, mayor consumo de glucosa o diferente celularidad siendo de gran utilidad en la detección tumoral, monitorización de la respuesta al tratamiento y detección de enfermedad recurrente.

El PET-TC (Figuras 4 y 5) es una técnica de diagnóstico que ha supuesto una revolución en los últimos 10-15 años en oncología. Se basa en la combinación de una técnica funcional, no anatómica *per se* como es el PET que mide el metabolismo que hacen de la glucosa los órganos sanos y patológicos, con otra anatómica como la TC. El isótopo más utilizado en el 18-fluorodeoxyglucosa (FDG), que se trata de un análogo de la glucosa que se inyecta al paciente, es transportado a través de la membrana celular y activamente metabolizado por las células. Los tumores que son visualizados por el PET tienen ratios de metabolismo de glucosa mayores que los tejidos sanos que los rodean. Una vez que el FDG se introduce dentro de la célula es fosforilado por una hexokinasa, que reemplaza una molécula de oxígeno de la glucosa por una molécula de fluorina-18, de tal manera que detiene el metabolismo de la glucosa marcada con FDG, que queda atrapada por las células tumorales y es detectada por el PET.

En el caso particular de los tumores epiteliales de ovario existen numerosos artículos publicados que demuestran el gran impacto clínico del PET/TC. Para la detección y caracterización de masa ovárica primaria al PET/TC presenta una sensibilidad y especificidad de 52-58% y 76-78% respectivamente, no recomendándose su uso sistemático para la detección de cáncer de ovario (37,38), dada la presencia de resultados falsamente negativos en tumores borderline y adenocarcinoma precoces y falsos positivos en hidrosalpinx, miomas pediculados, y endometriosis (37,38). En mujeres premenopáusicas sometidas a evaluación con PET/TC por otras causas, el ovario puede presentar hipermetabolismo fisiológico en fase luteínica folicular o quiste lúteo precoz (39), debiéndose diferenciar de metástasis ovárica o adenopatías de la pared pélvica (40). En contraste, el hipermetabolismo ovárico en una mujer posmenopáusica debe considerarse sospechoso de malignidad.

En el resto de los casos, tanto para la estadificación, planificación quirúrgica como el seguimiento, la incor-

poración del PET a la TC ha demostrado mejorar la precisión, con gran impacto clínico (41,42). El PET/TC es la técnica más precisa hasta hoy para evaluar un cáncer ovárico recurrente (43,44). Un metaanálisis que combinaba varias técnicas para determinar recurrencia estableció que el PET/TC presenta una sensibilidad del 91% y especificidad del 88%, mucho mayor que la TC (79 y 84% respectivamente) y RM convencional (75% y 78%) (45). Los implantes peritoneales en localización subhepática o subdiafrágica, y en las superficies serosas del intestino así como las adenopatías se evalúan mejor con PET/TC que con imagen convencional (Fig. 4). El PET/TC como secuencia funcional también es de utilidad en el seguimiento para valorar el grado de respuesta tumoral a la quimioterapia.

Recientemente se ha desarrollado una nueva secuencia de RM en los estudios de body, la difusión (DWI) que igual que el PET al CT aporta información funcional a la RM. Se basa en la medición de la capacidad de las moléculas de agua de moverse libremente por los tejidos. De esta manera da información indirecta de la celularidad y de la integridad de las membranas. Los tejidos patológicos y tumorales presentan una mayor restricción a la difusión de las moléculas de agua debido a la mayor celularidad y alteración de membranas que los tejidos sanos, presentando un comportamiento hiperintenso en la secuencia de difusión, mientras que lesiones benignas como los quistes o tejidos sanos en donde el agua tiene más libertad de movimiento, tendrá un comportamiento hipointenso (Fig. 3). Esta secuencia permite además cuantificar el grado de difusión del agua mediante el cálculo del valor del ADC (coeficiente de difusión aparente), equivalente al SUV (*Standard uptake value*) del PET/TC, y se suele representar como un mapa paramétrico cuantitativo en escala de blanco y negro (46) (Fig. 3).

La difusión presenta grandes ventajas, ya que es una técnica que se puede emplear en la mayoría de las máquinas de resonancia magnética tanto de 1,5 T como 3,0 T con poco tiempo de exploración (aproximadamente 3-4 minutos), y sin necesidad de contraste intravenoso. Más específicamente el empleo de difusión en la oncología ginecológica facilita la detección y caracterización de lesiones genitourinarias que muestran características de intensidad de señal equívocas en la secuencias de rutina. De forma similar al PET/TC la difusión no es sólo útil en la diferenciación entre procesos benignos y malignos, sino que también es válido en la evaluación pronóstica y respuesta al tratamiento, para documentar recidivas y la elevación inexplicable de los marcadores tumorales postratamiento. Aunque la difusión es una técnica altamente intuitiva, presenta como limitación una escasa resolución anatómica por la supresión de la señal del fondo, no debiéndose interpretar de forma aislada respecto a las imágenes anatómicas en T2, permitiendo las actuales estaciones de trabajo la fusión de imágenes anatómica y funcional (Fig. 3).

Existen varios artículos en la literatura acerca de la aplicación clínica de la DWI en el diagnóstico de masas ováricas quísticas (47-49). Estos estudios demuestran que aunque el valor de ADC puede ayudar a la diferen-

ciación entre tejido sano y tumoral en el caso de tumores de cérvix y endometrio, debido a la gran heterogeneidad en los componentes de las masas ováricas la DWI presenta una utilidad limitada. Así pues, a pesar de que el ADC aisladamente no es útil para caracterizar masas ováricas, dado que es una técnica rápida y sin necesidad de contraste debe incluirse en todas las exploraciones pélvicas para la caracterización de masas ováricas, pudiendo ser de gran utilidad para valorar signos secundarios de malignidad como implantes peritoneales.

La imagen funcional en forma de PET (50) y ahora en forma de difusión (46) han demostrado ser muy sensible para el diagnóstico de recurrencia peritoneal, detectando implantes de hasta 5 mm (Fig. 4). La relevancia clínica que pueda tener la detección de enfermedad microscópica no ha sido todavía determinada, pero probablemente cambie el manejo de estas pacientes en un futuro, evitando así la segunda laparotomía de reestadificación (*second look*).

No existen hasta la fecha actual estudios que comparen PET con DWI en el cáncer de ovario, aunque en nuestra experiencia, ambas presentan una precisión similar en diagnóstico de carcinomatosis peritoneal. De esta manera, tanto el PET/TC como la RM con difusión son útiles para valorar la existencia o no de enfermedad residual tras la cirugía y quimioterapia, evitando así la segunda laparotomía de estadificación (*second look*). Permiten detectar implantes de hasta 5 mm de forma precoz, y determinar la respuesta al tratamiento. Como ambas secuencias presentan similar sensibilidad y especificidad, debe elegirse la técnica más accesible según el centro. La ventajas que presenta la difusión frente al PET/TC es en la valoración de estructuras pélvicas perivesicales y los uréteres, que debido a la eliminación urinaria de glucosa marcada está artefactado en el PET/TC, así como mejor valoración morfológica. Sin embargo el PET/TC es más intuitivo para el clínico, y permite mayor seguridad en el diagnóstico de adenopatías patológicas de tamaño no significativo.

CONCLUSIÓN

A pesar de que la ETV es la técnica más disponible para la detección y caracterización de una masa ovárica,

tiene baja especificidad, por lo que debe realizarse una RM en pacientes con lesión ovárica indeterminada. La RM tiene una resolución anatómica y de contraste muy superior al resto de las técnicas, permitiendo diagnosticar con fiabilidad lesiones benignas complejas como endometriomas o teratomas, así como valorar criterios morfológicos de sospecha de malignidad como septos, proyecciones papilares o necrosis.

Para la estadificación y planificación quirúrgica suele emplearse la TC o la RM, con el principal fin de detectar signos que sugieran enfermedad diseminada (estadio IV) o implantes que impliquen una probable citorreducción subóptima. El seguimiento se realiza igualmente mediante CT y controles de CA-125.

El desarrollo de técnicas funcionales está modificando el manejo de estos pacientes, ya que permiten detectar pequeños volúmenes de tumor que pasan desapercibidos en los estudios morfológicos, tanto en peritoneo como en enfermedad ganglionar. El PET-TC está cada vez más aceptado en el manejo y seguimiento de cáncer de ovario, si bien no se emplea para la caracterización de masa ovárica, por su alta tasa de falsos positivos, fundamentalmente en mujeres premenopáusicas. En el diagnóstico de enfermedad ganglionar tiene la mayor tasa de sensibilidad y especificidad, siendo especialmente útil en el diagnóstico de metástasis en adenopatías no aumentadas de tamaño. La incorporación de una secuencia funcional (DWI) a la RM permite completar el estudio morfológico de la RM, ayudando en la caracterización de masas ováricas, siendo tan precisa como el PET/TC para la valoración de enfermedad peritoneal. El desarrollo técnico hará que estas nuevas técnicas vayan ganado prestaciones y aceptación, con gran impacto en el manejo de pacientes con cáncer de ovario.

CORRESPONDENCIA:

E. Álvarez Moreno
Hospital Quirón
Madrid
e-mail: elenalvmor@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *RadioGraphics* 2000; 20: 1445-70.
2. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ* 1993; 306: 1025-9.
3. Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian cancer screening in the prostate, lung colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1630-9.
4. Campbell S, Royston P, Bhan V, et al. Novel screening strategies for early ovarian cancer by transabdominal ultrasonography. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(4): 304-11.
5. Einhorn N, Bast R, Knapp R, et al. Longterm follow-up of the Stockholm screening study on ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 466-70.
6. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9160): 1207-10.

7. Sato S, Yokoyama Y, Sakamoto T, et al. Usefulness of mass screening for ovarian carcinoma using transvaginal sonography. *Cancer* 2000; 89: 582-8.
8. Stirling D, Evans GR, Pichert G, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocolsto detect ovarian cancer at an early stage according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5588-96.
9. Tailor A, Bourne TH, Campbell S, et al. Results from an ultrasound-based familial ovarian cancer screening clinic: a 10-year observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(4): 378-85.
10. 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.
11. Stirling D, Evans GR, Pichert G, et al. Screeningfor familial ovarian cancer: failure of current protocolsto detect ovarian cancer at an early stageaccording to the International Federa-tion of Gynecologyand Obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5588-96.
12. McDonald JM, Modesitt SC. The incidental postmenopausal adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 506-16.
13. 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.
14. 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.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1413-6.
16. Gotlieb WH, Chetrit A, Menczer J, et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 780-3.
17. Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and longterm health. *Menopause Int* 2008; 14: 111-6.
18. Buy JN, Ghossain MA, Hugol D, et al. Characterization of adnexal masses: combination of color Doppler and conventional sonography compared with spectral Doppler analysis alone and conventional sonography alone. *AJR* 1996; 166: 385-93.
19. Kurjak A, Predanic M. New scoring system for prediction of ovarian malignancy based on transvaginal color Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 631-8.
20. Brown DL, Doubilet PM, Miller FH, et al. Benign and malignant ovarian masses: selection of the most discriminating grayscale and Doppler sonographic features. *Radiology* 1998; 208: 103-10.
21. Bromley B, Goodman H, Benacerraf BR. Comparison between sonographic morphology and Doppler waveform for the diagnosis of ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 434-7.
22. Alcazar JL, Jurado M. Using a logistic model to predict malignancy of adnexal masses based on menopausal status, ultrasound morphology, and color Doppler findings. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 146-50.
23. Caruso A, Caforio L, Testa AC, Ciampelli M, Panici PB, Mancuso S. Transvaginal color Doppler ultrasonography in the pre-surgical characterization of adnexal masses. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 184-91.
24. 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.
25. 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.
26. Javitt MC. ACR Appropriateness Criteria on staging and follow-up of ovarian cancer. *J Am Coll Radiol* 2007; 4: 586-9.
27. Schwartz PE. Cytoreductive surgery for the management of stage IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64(1): 1-3.
28. Sohaib SA, Mills TD, Sahdev A, et al. The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin Radiol* 2005; 60: 340-8.
29. Audet P, Pressacco J, Burke M, Reinhold C. MR imaging of female pelvic malignancies. *Magn Reson Imaging Clin N A* 2000; 8: 887-914.
30. Bazot M, Daraï E, Nassar-Slaba J, Lafont C, Thomassin-Naggara I. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis of ovarian tumors: a review. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32: 712-23.
31. Bent CL, Sahdev A, Rockall AG, Singh N, Sohaib SA, Reznik RH. MRI appearances of borderline ovarian tumours. *Clin Radiol* 2009; 64: 430-8.
32. Funt SA, Hann LE. Detection and characterization of ane-xial masses. *Radiol Clin N Am* 2002; 40: 591-608.
33. Skírnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 1897-901.
34. 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.
35. 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.
36. Tempny CM, Zou KH, Silverman SG, et al. Stagingof advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities-report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000; 215(3): 761-7.
37. Chen LM, Karlan BY. Recurrent ovarian carcinoma: is there a place for surgery? *Semin Surg Oncol* 2000; 19(1): 62-8.
38. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, et al. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002; 223: 780-8.
39. Rieber A, Nussle K, Stohr I, et al. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *AJR* 2001; 177: 123-9.
40. Nishizawa S, Inubushi M, Okada H. Physiological 18F-FDG uptake in the ovaries and uterus of healthy female volunteers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 549-56.
41. Ames J, Blodgett T, Meltzer C. 18F-FDG uptake in an ovary containing a hemorrhagic corpus luteal cyst: false positive PET/CT in a patient with cervical carcinoma. *AJR* 2005; 185: 1057-9.
42. 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.
43. Javitt MC. ACR Appropriateness Criteria on staging and follow-up of ovarian cancer. *J Am Coll Radiol* 2007; 4: 586-9.
44. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the pre-operative staging of ovarian cancer. *AJR* 2004; 182: 227-33.
45. Sebastian S, Lee SI, Horowitz NS, et al. PET-CT vs. CT alone in ovarian cancer recurrence. *Abdom Imaging* 2008; 33: 112-8.
46. 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 metaanalysis. *Eur J Radiol* 2009; 71: 164-74.
47. FujiiS, Matsuse E, Kanasaki Y, et al. Detection of peritoneal dissemination in gynaecological malignancy: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2008; 18: 18-23.
48. Fujii S, Kakite S, Nishihara K, Kanasaki Y, Harada T, Kigawa J, Kaminou T, Ogawa T. Diagnostic Accuracy of Diffusion-Weighted Imaging in Differentiating Benign From Malignant Ovarian Lesions. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Nov; 28(5): 1149-56
49. Moteki T, Ishizaka H Diffusion-weighted EPI of cystic ovarian lesions: evaluation of cystic contents using apparent diffusion coefficients. *J Magn Reson Imaging* (2000) 12:1014-1019
50. Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of ovarian tumors: differentiation of benign and malignant solid components of ovarian masses. *J Comput Assist Tomogr*. 2010 Mar-Apr; 34(2): 173-6.
51. Sironi S, Messa C, Mangili G, et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004; 233: 433-440.

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- | | |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*: | 50 € |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas: | 76 € |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas: | 121 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 296 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países: | 402 € |

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2011

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en

CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º _____ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA _____
DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____
TITULAR DE LA CUENTA _____
CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

_____ de _____ de 20____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

EPORATIO. 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Eporatio 1.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada. Eporatio 2.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada. Eporatio 3.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada. Eporatio 4.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada. Eporatio 5.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada. Eporatio 10.000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada. Eporatio 20.000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada. Eporatio 30.000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Eporatio 1.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada. Una jeringa precargada contiene 1.000 unidades internacionales (UI) (8,3 microgramos) de epoetina theta en 0,5 ml de solución inyectable, equivalentes a 2.000 UI (16,7 microgramos) de epoetina theta por ml. Eporatio 2.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada. Epoetina theta (eritropoyetina recombinante humana) se obtiene por tecnología DNA recombinante a partir de Células Ováricas de Hamster Chino (CHO-K1). Eporatio 3.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada. Una jeringa precargada contiene 3.000 unidades internacionales (UI) (25 microgramos) de epoetina theta en 0,5 ml de solución inyectable equivalentes a 6.000 UI (50 microgramos) de epoetina theta por ml. Eporatio 4.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada. Una jeringa precargada contiene 4.000 unidades internacionales (UI) (33,3 microgramos) de epoetina theta en 0,5 ml de solución inyectable equivalentes a 8.000 UI (66,7 microgramos) de epoetina theta por ml. Eporatio 5.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada. Una jeringa precargada contiene 5.000 unidades internacionales (UI) (41,7 microgramos) de epoetina theta en 0,5 ml de solución inyectable equivalentes a 10.000 UI (83,3 microgramos) de epoetina theta por ml. Eporatio 10.000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada. Una jeringa precargada contiene 10.000 unidades internacionales (UI) (83,3 microgramos) de epoetina theta en 1 ml de solución inyectable equivalentes a 20.000 UI (166,7 microgramos) de epoetina theta por ml. Eporatio 20.000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada. Una jeringa precargada contiene 20.000 unidades internacionales (UI) (166,7 microgramos) de epoetina theta en 1 ml de solución inyectable equivalentes a 40.000 UI (333,3 microgramos) de epoetina theta por ml. Eporatio 30.000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada. Una jeringa precargada contiene 30.000 unidades internacionales (UI) (250 microgramos) de epoetina theta en 1 ml de solución inyectable equivalentes a 60.000 UI (500 microgramos) de epoetina theta por ml.

3. FORMA FARMACÉUTICA: Solución inyectable (inyección) en jeringa precargada. La solución es transparente e incolora. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas.** - Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes adultos. - Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer de neoplasias no mieloides tratados con quimioterapia. **4.2 Posología y forma de administración.** *Requerimientos especiales:* El tratamiento con epoetina theta debe iniciarse por un médico con experiencia en las indicaciones terapéuticas mencionadas en las indicaciones. *Vías de administración:* La solución puede ser administrada subcutáneamente (SC) o intravenosamente (IV). La vía subcutánea es de elección en pacientes que no están en tratamiento de hemodiálisis, ya que así se evita la punción de las venas periféricas. Cuando epoetina theta es sustituida por otra epoetina, debe usarse la misma vía de administración. Epoetina theta debe ser administrada por vía subcutánea en pacientes con cáncer de neoplasias no mieloides tratados con quimioterapia. *Posología: Anemia sintomática en pacientes con insuficiencia renal crónica.* Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo, y el grado de la enfermedad. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Epoetina theta se puede administrar tanto por vía subcutánea como intravenosa con el fin de aumentar la concentración de hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dl (7,45 mmol/l). Debido a la variabilidad intraindividual, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) y 12 g/dl (7,45 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dl (7,45 mmol/l); más adelante se describen las instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dl (7,45 mmol/l). Se debe evitar un aumento de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) durante más de un periodo de 4 semanas. Si el aumento de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) durante un periodo de 4 semanas o los valores de hemoglobina exceden a 12 g/dl (7,45 mmol/l), debe reducirse la dosis de un 25 a 50%. Se recomienda que los niveles de hemoglobina sean monitorizados cada dos semanas hasta que los niveles se hayan estabilizado y después de esto que se monitoricen de forma periódica. Si los niveles de hemoglobina continúan aumentando, se debe interrumpir el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina comiencen a disminuir, momento en el cual debe reiniciarse el tratamiento a una dosis aproximadamente 25% inferior a la dosis previamente administrada. En presencia de hipertensión o enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica, los valores de hemoglobina y los valores óptimos de hemoglobina deben determinarse de forma individual teniendo en cuenta el cuadro clínico. El tratamiento con epoetina theta se divide en dos fases: *Fase de corrección:* Administración subcutánea: La dosis inicial es de 20 UI/kg de peso 3 veces por semana. La dosis puede incrementarse después de 4 semanas a 40 UI/kg 3 veces por semana, si el aumento de la hemoglobina no ha sido adecuado (<1 g/dl [0,62 mmol/l] en 4 semanas). Además a intervalos mensuales se pueden realizar incrementos de 25% de la dosis inicial hasta que se obtenga el nivel de hemoglobina individual óptimo. Administración intravenosa: La dosis inicial es de 40 UI/kg de peso 3 veces por semana. La dosis puede incrementarse después de 4 semanas a 80 UI/kg 3 veces por semana, y si son necesarios se pueden realizar incrementos de 25% de la dosis inicial a intervalos mensuales. Para ambas vías de administración, la dosis máxima no debería exceder de 700 UI/kg de peso por semana. *Fase de mantenimiento:* Si es necesario, se realizarán ajustes de dosis para mantener los niveles de hemoglobina individual óptimos entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) y 12 g/dl (7,45 mmol/l), por lo que los niveles de hemoglobina no deberían exceder de 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si se requiere un ajuste de dosis para mantener los niveles deseados de hemoglobina, se recomienda que la dosis se ajuste aproximadamente un 25%. Administración subcutánea: La dosis semanal puede administrarse como una inyección única a la semana o tres veces a la semana. Administración intravenosa: Los pacientes que permanezcan estables en el régimen de dosis de tres veces a la semana pueden pasar a una administración de dos veces a la semana. Si se modifica la frecuencia de administración puede ser necesario monitorizar estrechamente los niveles de hemoglobina y un ajuste de dosis. La dosis máxima no debería exceder de 700 UI/kg de peso por semana. Cuando epoetina theta es sustituida por otra epoetina, debe monitorizarse muy estrechamente los niveles de hemoglobina y se debería usar la misma vía de administración. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para asegurar que se utiliza la dosis más baja de epoetina aprobada y que se proporciona un control adecuado de los síntomas de la anemia. *Anemia sintomática en pacientes con cáncer de neoplasias no mieloides tratados con quimioterapia.* Se debe administrar epoetina theta por vía subcutánea a pacientes con anemia (p.e. concentración de hemoglobina \leq 10 g/dl [6,21 mmol/l]). Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo, y el grado de enfermedad; por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Debido a la variabilidad intraindividual, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante ajuste de la dosis para mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo de 10 g/dl (6,21 mmol/l) y 12 g/dl (7,45 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debe estar por encima de 12 g/dl (7,45 mmol/l); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando se observen concentraciones superiores a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La dosis inicial recomendada es 20.000 UI, independientemente del peso, administrada una vez a la semana. Si después de 4 semanas de tratamiento, los valores de hemoglobina han aumentado hasta al menos 1 g/dl (0,62 mmol/l), se debe continuar con la dosis que en ese momento se esté administrando. Si los valores de hemoglobina no han aumentado al menos 1 g/dl (0,62 mmol/l), se debe considerar duplicar la dosis semanal a 40.000 UI. Si después de 4 semanas adicionales de tratamiento, el aumento de los valores de hemoglobina es todavía insuficiente, se debe considerar un aumento de la dosis semanal a 60.000 UI. La dosis máxima no debe exceder de 60.000 UI por semana. Si después de 12 semanas de tratamiento, los valores de hemoglobina no han aumentado al menos 1 g/dl (0,62 mmol/l), la respuesta es poco probable y el tratamiento debe ser discontinuado. Si al cabo de 4 semanas el incremento de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) o los niveles de hemoglobina exceden a 12 g/dl (7,45 mmol/l) la dosis debe reducirse entre un 25 y un 50%. El tratamiento con epoetina theta debe ser temporalmente discontinuado si los niveles de hemoglobina exceden a 13 g/dl (8,07 mmol/l). El tratamiento debe reiniciarse con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previamente administrada después de que los niveles de hemoglobina desciendan hasta un valor menor o igual a 12 g/dl (7,45 mmol/l). Se debe continuar con el tratamiento al cabo de 4 semanas de finalizar la quimioterapia. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja aprobada de epoetina theta que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia. *Poblaciones especiales. Pacientes pediátricos.* No hay experiencia en niños y adolescentes. *Método de administración.* La solución puede ser administrada subcutáneamente o intravenosamente. La vía subcutánea es de elección en pacientes que no están en tratamiento de hemodiálisis, ya que así se evita la punción de las venas periféricas. Si epoetina theta es sustituida por otra epoetina, debería usarse la misma vía de administración. Epoetina theta debería ser administrada solamente por vía subcutánea en pacientes con cáncer de neoplasias no mieloides tratados con quimioterapia. Las inyecciones subcutáneas deben administrarse en el abdomen, brazo o muslo. Eporatio se presenta en jeringas precargadas de un solo uso. Se debe inspeccionar visualmente la solución antes de su uso. Únicamente se deben usar cuando la solución sea transparente, incolora y sin partículas. No se debe agitar la solución inyectable. La solución debe alcanzar una temperatura confortable para su inyección (15°C-25°C). Eporatio no debe ser mezclado con otros medicamentos. El lugar de la inyección debe cambiarse en cada administración y debe realizarse lentamente para evitar molestias en el lugar de la inyección. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo, a otras epoetinas y derivados o a alguno de los excipientes. - Hipertensión no controlada. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *General.* Se recomienda un tratamiento suplementario de hierro para todos aquellos pacientes que tengan unos valores séricos de ferritina inferiores a 100 microgramos/l ó con una saturación de transferrina inferior a 20%. Antes y durante el tratamiento, deben evaluarse los niveles de hierro de todos los pacientes, para asegurar una eritropoyesis efectiva. Si no hay respuesta al tratamiento con epoetina theta debe buscarse rápidamente los factores que lo producen. La deficiencia de hierro, de ácido fólico o de vitamina B₁₂ reduce la efectividad de epoetina y por lo tanto deben corregirse. Las infecciones concomitantes, episodios inflamatorios o traumáticos, pederitis oculares de sangre, hemorragias, intoxicación por aluminio, enfermedades hematológicas subyacentes o fibrosis de médula ósea pueden comprometer la respuesta eritropoyética. Debe considerarse como parte de la evaluación, realizar un recuento de reticulocitos. *Aplasia pura de células rojas (APCR).* Si se han excluido las causas típicas de no respuesta al tratamiento, y el paciente tiene una disminución brusca de hemoglobina asociada con reticulocitopenia, se debe considerar realizar un examen de anticuerpos anti-eritropoyetina y de médula ósea, para el diagnóstico de aplasia pura de células rojas. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento con epoetina theta. Se han descrito casos de APCR causada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina, asociados a tratamientos con eritropoyetinas. Estos anticuerpos han mostrado reacción cruzada con todas las epoetinas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con epoetina theta (ver sección 4.8). *Hipertensión.* Los pacientes tratados con epoetina theta pueden experimentar un aumento de la presión sanguínea o un empeoramiento de la hipertensión existente, particularmente durante la fase inicial del tratamiento. Por tanto, en pacientes tratados con epoetina theta, debe tenerse especial cuidado y monitorizar estrechamente la presión sanguínea. Antes de iniciar la terapia y durante la misma, debe controlarse adecuadamente la presión sanguínea para evitar complicaciones agudas como crisis hipertensivas asociadas con síntomas de encefalopatía (p.e. dolor de cabeza, estado de confusión, alteraciones en el habla, deterioro de la marcha) y complicaciones relacionadas (apoplejía, derrame cerebral), las cuales también pueden ocurrir a pacientes individuales tanto con presión arterial normal como con presión arterial baja. Si ocurren estas reacciones será necesaria la atención inmediata de un médico y someter al paciente a cuidados intensivos. Se debe prestar especial atención a dolores de cabeza agudos repentinos tipo migraña que son una posible señal de aviso. El aumento de la presión sanguínea puede requerir tratamiento con medicamentos antihipertensivos o un aumento de la dosis de la medicación antihipertensiva ya existente. Además, será necesario considerar una reducción de la dosis administrada de epoetina theta. Si los valores de presión sanguínea permanecen altos, puede ser necesario interrumpir, de forma transitoria el tratamiento con epoetina theta. Una vez que la hipertensión esté controlada con una terapia más intensiva, se podrá reestablecer el tratamiento con epoetina theta a una dosis reducida. *Uso incorrecto.* El uso incorrecto de epoetina theta en personas sanas puede producir un aumento excesivo de hemoglobina y del hematocrito. Esto puede asociarse con complicaciones cardiovasculares que pueden poner en peligro la vida. *Poblaciones especiales.* Debido a la limitada experiencia, la eficacia y seguridad de epoetina theta no puede ser evaluada en pacientes con fallo de la función hepática o anemia de células falciformes homocigótica. En ensayos clínicos, los pacientes de más de 75 años de edad tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas graves independientemente de una relación causal con el tratamiento con epoetina theta. Por otra parte, las muertes fueron más frecuentes en este grupo de pacientes en comparación con los pacientes más jóvenes. *Pruebas de laboratorio.* Se recomienda realizar de forma regular una determinación de hemoglobina, un recuento sanguíneo y un recuento de plaquetas. *Anemia sintomática asociada con insuficiencia renal crónica.* El uso de epoetina theta en pacientes nefroescleróticos que no se han sometido todavía a diálisis debe definirse de forma individual ya que no puede descartarse con certeza una posible aceleración de la progresión de la insuficiencia renal. Los pacientes tratados con epoetina theta pueden necesitar, durante la hemodiálisis un aumento del tratamiento anticoagulante para prevenir la formación de coágulos en la fistula arterio-venosa. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango de la concentración de hemoglobina recomendado en la sección 4.2. En ensayos clínicos, se observaron un aumento del riesgo de fallecimientos y de acontecimientos cardiovasculares graves cuando se administraron epoetinas con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,45 mmol/l). En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de la anemia y evitar las transfusiones sanguíneas. *Anemia sintomática en pacientes con cáncer de neoplasias no-mieloides tratados con quimioterapia. Efecto sobre el crecimiento de tumores.* Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de diversas células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que las epoetinas pueden estimular el crecimiento de algunos tipos de neoplasias. En varios estudios controlados, no se ha demostrado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o disminuyan el riesgo de progresión de tumores en pacientes con anemia asociada con cáncer. En estudios clínicos controlados, el uso de epoetinas ha demostrado: - disminución del tiempo de progresión del tumor en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello que recibían radioterapia cuando se les administró un rango de concentración para conseguir una concentración de hemoglobina superior a 14 g/dl (8,69 mmol/l), - disminución de la supervivencia global y un aumento en los fallecimientos atribuidos a la progresión de la enfermedad a los 4 meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que estaban en tratamiento con quimioterapia cuando se les administró un rango de concentración para conseguir una concentración de hemoglobina entre 12-14 g/dl (7,45-8,69 mmol/l), - aumento del riesgo de fallecimiento cuando se les administró un rango de concentración para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7,45 mmol/l) en pacientes con enfermedad maligna activa y que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de las epoetinas no está indicado en esa población de pacientes. En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará en base a la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente, teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente. *Excipientes.* Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios de interacción. **4.6 Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos clínicos sobre el uso de epoetina theta en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con otras epoetinas no muestran efectos dañinos directos en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Se debe tener precaución cuando se prescriba este medicamento a mujeres embarazadas. Se desconoce si epoetina theta es excretada en la leche materna humana, pero los datos en neonatos no muestran absorción o actividad farmacológica de eritropoyetina cuando se administra durante el periodo de lactancia. Se debe tomar la decisión sobre si se interrumpe o se continúa con el periodo de lactancia o si se interrumpe o se continúa el tratamiento con epoetina theta teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Epoetina theta no tiene o tiene insignificante influencia sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria. **4.8 Reacciones adversas:** La seguridad de epoetina theta ha sido evaluada en base a los resultados de los ensayos clínicos incluyendo a 972 pacientes. Se puede esperar que aproximadamente el 9% de los pacientes sufran una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes son hipertensión, síntomas gripales y dolor de cabeza. Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican de acuerdo a la Clasificación de Órganos del Sistema. Cada intervalo de frecuencia se define de acuerdo a los siguientes criterios: Muy frecuentes: \geq 1/10. Poco frecuentes: \geq 1/100 a <1/10. Raras: \geq 1/10.000 a <1/1.000. Muy raras: <1/10.000. Frecuencia no conocida: No puede estimarse a partir de los datos disponibles. Puede observarse trombosis y complicaciones relacionadas, especialmente en pacientes que tengan tendencia a la hipertensión o que muestren complicaciones en la fistula arterio-venosa (p.e. estenosis, aneurismas) (ver sección 4.4). Una de las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con epoetina theta es un aumento de la presión sanguínea o un empeoramiento de la hipertensión existente, particularmente durante la fase inicial del tratamiento. La hipertensión aparece en pacientes con insuficiencia renal crónica con más frecuencia durante la fase de corrección que durante la fase de mantenimiento. La hipertensión puede ser tratada con los medicamentos adecuados (ver sección 4.4). También puede aparecer en algunos pacientes de forma individual, tanto con presión arterial normal como con presión arterial baja, crisis hipertensivas asociadas con síntomas de encefalopatía (p.e. dolor de cabeza, estado de confusión, alteraciones en el habla, deterioro de la marcha) y complicaciones relacionadas (apoplejía, derrame cerebral) (ver sección 4.4). Pueden ocurrir reacciones cutáneas tales como rash, prurito o reacciones en el lugar de la administración. Se han notificado síntomas gripales tales como fiebre, escalofríos y astenia. Ciertas reacciones adversas no se han observado con epoetina theta, pero son atribuibles a epoetinas y son generalmente aceptadas. En casos aislados, en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con otras epoetinas, se ha informado de la neutralización de anticuerpos anti-eritropoyetina medida por APCR. Si se diagnostica APCR a un paciente, el tratamiento con epoetina theta debe ser interrumpido, y no se debe cambiar a otra epoetina recombinante (ver sección 4.4). **4.9 Sobredosis.** El margen terapéutico de epoetina theta es muy amplio. En caso de sobredosis, puede aparecer policitemia. Si se produce policitemia, el tratamiento con epoetina theta debe interrumpirse temporalmente. En caso de aparecer policitemia grave, pueden estar indicados métodos convencionales (flebotomía) para reducir el nivel de hemoglobina. **5. DATOS FARMACÉUTICOS: 5.1 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos. **5.2 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerlo de la luz. Para el uso ambulatorio, el paciente puede sacar el producto de la nevera y almacenarlo a una temperatura no superior a 25°C por un periodo de tiempo de hasta 7 días sin que exceda de la fecha de caducidad. Una vez que es sacado de la nevera, el medicamento debe ser usado dentro de ese intervalo de tiempo o ser desechado. **5.3 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Las jeringas precargadas son de un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN:** ratiopharm España, S.A. Avda. de Burgos 16-D. 28036 Madrid (España). **7. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Uso Hospitalario. **8. PRECIOS*:** Eporatio 1.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada, 6 jeringas precargadas con 0,5 ml, PVL: 53,62 €, PVP/IVA: 83,71 €. Eporatio 2.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada, 6 jeringas precargadas con 0,5 ml, PVL: 103,78 €, PVP/IVA: 155,68 €. Eporatio 3.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada, 6 jeringas precargadas con 0,5 ml, PVL: 153,94 €, PVP/IVA: 207,84 €. Eporatio 4.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada, 6 jeringas precargadas con 0,5 ml, PVL: 204,10 €, PVP/IVA: 260,01 €. Eporatio 5.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada, 6 jeringas precargadas con 0,5 ml, PVL: 253,00 €, PVP/IVA: 310,87 €. Eporatio 10.000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada, 6 jeringas precargadas con 1 ml, PVL: 502,61 €, PVP/IVA: 570,46 €. Eporatio 20.000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada, 1 jeringa precargada con 1 ml, PVL: 167,28 €, PVP/IVA: 221,72 €. Eporatio 30.000 UI/1 ml solución inyectable en jeringa precargada, 1 jeringa precargada con 1 ml, PVL: 250,53 €, PVP/IVA: 308,30 €.

Referencias: 1. European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report for Eporatio® (H-C-1033). 2. Buchner A, Bias P. Epopin theta shows efficacy and safety in a placebo-controlled randomized phase III study in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy. *Oncologie* 2009;32(suppl 4):88.

1. Nombre del medicamento: Ratiograstim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión. Ratiograstim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión. **2. Composición cualitativa y cuantitativa:** Cada ml de solución para inyección o perfusión contiene 60 millones de unidades (MU) (600 µg) de filgrastim. Cada jeringa precargada contiene 30 MU (300 µg) de filgrastim en 0,5 ml de solución para inyección o perfusión. Cada jeringa precargada contiene 48 MU (480 µg) de filgrastim en 0,8 ml de solución para inyección o perfusión. Filgrastim (factor metionil-recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *Escherichia coli*/K802. Excipientes: cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol. **3. Forma farmacéutica.** Solución para inyección o perfusión. Solución, transparente e incolora. **4. Datos clínicos. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Ratiograstim® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tratamiento quimioterápico citotóxico establecido para neoplasias (la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mioelablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un riesgo elevado de neutropenia grave prolongada. La eficacia y seguridad de filgrastim es similar en adultos y en niños en tratamiento quimioterápico citotóxico. Ratiograstim® está indicado para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC). En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $0,5 \times 10^9/l$, y con una historia de infecciones graves o recurrentes, está indicada la administración prolongada de Ratiograstim® para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Ratiograstim® está indicado en el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de infecciones bacterianas cuando no sea adecuado el empleo de otras opciones para tratar la neutropenia. **4.2 Posología y forma de administración. Requerimientos especiales:** El tratamiento con filgrastim solo deberá administrarse en colaboración con un centro especializado en oncología con experiencia en tratamientos con factores de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) y hematología y que disponga de aparatos de diagnóstico necesarios. Los procedimientos de movilización y aféresis deben de llevarse a cabo en colaboración con un centro de oncología-hematología que posea una aceptable experiencia en este campo y donde pueda realizarse la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas de forma adecuada. Quimioterapia citotóxica establecida. La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis de filgrastim deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes desde la finalización de la quimioterapia citotóxica. Filgrastim se administra en inyección subcutánea diaria o en perfusión intravenosa diaria diluido en una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) y administrado durante un periodo de tiempo de 30 minutos (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). La vía subcutánea es de elección en la mayoría de los casos. Existe cierta evidencia que proviene de un estudio de administración a dosis única que indica que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración a dosis múltiples. La elección de la vía de administración depende de la situación clínica individual. Durante los ensayos clínicos randomizados se utilizó una dosis subcutánea de 23 MU (230 µg)/m²/día (4,0-8,4 µg/kg/día). La dosis diaria de filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta que el recuento de neutrófilos retorne a su rango normal. Después de quimioterapia tradicional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica utilizada. Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de filgrastim. Sin embargo, no se debe suspender el tratamiento con filgrastim hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal, para obtener una respuesta terapéutica mantenida. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con filgrastim antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos. Pacientes tratados con terapia mioelablativa seguida de trasplante de médula ósea. La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día, que se administra en una perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas de duración o bien 1,0 MU (10 µg)/kg/día en perfusión subcutánea continua de 24 horas al día. Filgrastim debe diluirse en 20 ml de una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). La primera dosis de filgrastim no debe administrarse en las primeras 24 horas después de la quimioterapia citotóxica, pero sí que deberá ser administrada durante las primeras 24 horas de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de filgrastim se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma (ver tabla 1). Para la movilización de PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mioelablativa seguida de autotrasplante de células progenitoras de sangre periférica. La dosis recomendada de filgrastim cuando se administra en monoterapia para la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día que se administra en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, como inyección subcutánea única diaria durante un periodo de 5 a 7 días consecutivos. Para administrarse en perfusión, filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución). Tiempo de leucaféresis: suele ser suficiente la realización de 1 ó 2 leucaféresis en los días 5 y 6 de tratamiento. En otras circunstancias, puede ser necesaria la realización de leucaféresis adicionales. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la realización de la última leucaféresis. La dosis recomendada de filgrastim, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día, que se administra

Tabla 1: Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de filgrastim
>1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 µg) /kg/día
Si el RAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos más	Interrumpir el tratamiento con filgrastim
Si el RAN desciende a <1,0 x 10 ⁹ /l durante el período de tratamiento, se deberá ajustar de nuevo la dosis de filgrastim de acuerdo con los pasos anteriormente indicados	

diariamente, en inyección subcutánea, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucaféresis en el período comprendido entre el aumento de RAN de $<0,5 \times 10^9/l$ a $>5,0 \times 10^9/l$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente la realización de una única leucaféresis. En otras circunstancias, se recomienda la realización de leucaféresis adicionales. Para la movilización de PBPC en donantes sanos previa al trasplante de células progenitoras de sangre periférica allogénica. Para la movilización de PBPC en donantes sanos, filgrastim debe administrarse por vía subcutánea a dosis de 1,0 MU (10 µg)/kg/día durante 4 ó 5 días consecutivos. Las leucaféresis deben iniciarse el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4×10^6 células CD34/kg de peso del receptor. Pacientes con Neutropenia Crónica Grave (NCG), Neutropenia congénita. La dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día, por vía subcutánea que se puede administrar como dosis única o puede administrar en dosis única o dividida en varias tomas. Ajuste de la dosis: Filgrastim se debe administrar diariamente en inyección subcutánea hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel por encima de $1,5 \times 10^9/l$. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria de filgrastim a largo plazo. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9$ y $10 \times 10^9/l$. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis de 2,4 MU (24 µg)/kg/día. En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim por encima de 2,4 MU (24 µg)/kg/día. Pacientes con infección por VIH. Para la recuperación de la neutropenia. La dosis inicial recomendada de filgrastim es 0,1 MU (1 µg)/kg/día administrado diariamente en inyección subcutánea, ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel de (RAN > $2,0 \times 10^9/l$). En los ensayos clínicos, > 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días. En un pequeño número de pacientes (< 10%) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 µg)/kg/día para revertir la neutropenia. Para mantener el recuento normal de neutrófilos. Una vez alcanzada la recuperación de la neutropenia, se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis administrando subcutáneamente 30 MU (300 µg)/kg/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos > $2,0 \times 10^9/l$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 µg)/kg/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN > $2,0 \times 10^9/l$, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN > $2,0 \times 10^9/l$. Grupos especiales de población. Ancianos. Los ensayos clínicos con filgrastim incluyeron un número reducido de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no se puede dar ninguna recomendación posológica específica. Pacientes con insuficiencia renal o hepática. Los estudios de filgrastim en pacientes con alteración grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. Por lo tanto, en estos casos no se requiere ajuste de dosis. Uso pediátrico en la NCG y cáncer. El sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos tratados por neutropenia crónica grave. Los datos procedentes de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de filgrastim es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Advertencias especiales:** Filgrastim no debe utilizarse para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes posológicos establecidos (ver más adelante). Filgrastim no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostman) con citogenética anormal (ver más adelante). Advertencias especiales en pacientes con leucemia mieloide aguda. Crecimiento de las células malignas. El factor estimulante de las colonias de granulocitos puede provocar el crecimiento *in vitro* de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide. Por lo que, filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Deberá prestarse especial atención para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda. Considerando que los datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria son limitados, filgrastim debe administrarse con precaución. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética [t(8;21), t(15;17) y inv(16)]. Otras precauciones especiales. Debe monitorizarse la densidad ósea de todo paciente tratado con filgrastim durante más de 6 meses que presentara una enfermedad osteoporótica de base. Se han notificado raramente reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA). Se deberá suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado. Precauciones especiales en los pacientes con cáncer. Leucocitosis. En menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día) se ha observado un recuento leucocitario de $100 \times 10^9/l$ o superior. No se ha observado ninguna reacción adversa directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera $50 \times 10^9/l$ después del nadir teórico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPCs, la administración de filgrastim debe interrumpir o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de $70 \times 10^9/l$. Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia. Se deberá tener especial precaución en los pacientes tratados con quimioterapia en altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos utilizados). El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia [p.e., dosis completas según el protocolo prescrito], muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, se recomienda vigilar periódicamente el recuento plaquetario y el valor del hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave. Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mioelablativa o mielosupresora. Otras precauciones especiales. En ningún caso se conoce el efecto de filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea). No se ha determinado el efecto de filgrastim en la enfermedad de injerto contra huésped. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento se ha relacionado con resultados positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debería tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas. Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica. Movilización. No hay datos comparativos randomizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim en monoterapia, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34⁺ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular. Exposición previa a agentes citotóxicos. Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensa, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($2,0 \times 10^6$ cél. CD34⁺/kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado. Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalan, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran, durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalan, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras. Valoración del rendimiento de células progenitoras. Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34⁺ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34⁺ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua. La recomendación de un rendimiento mínimo de $2,0 \times 10^6$ cél. CD34⁺/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta. Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica. La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante allogénico de células progenitoras hematopoyéticas. La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones. La seguridad y eficacia de filgrastim en donantes < de 16 años o > de 60 años no está establecida. Después de la administración de filgrastim y procesos de leucaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < $100 \times 10^9/l$) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < $50 \times 10^9/l$ que se atribuyeron al procedimiento de leucaféresis. En caso de ser necesaria más de una leucaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que previo a la aféresis tengan plaquetas < $100 \times 10^9/l$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de $75 \times 10^9/l$. No deben realizarse leucaféresis a donantes tratados con anticoagulantes que se sepa que tengan defectos en la homeostasis. Debe suspenderse la administración de filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los $70 \times 10^9/l$. Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales. Se han observado modificaciones citogenéticas transitorias en donantes sanos tratados con G-CSF. El significado de estos cambios en términos del desarrollo de malignidad hematológica, es desconocido. La seguridad a largo plazo de los donantes continúa en evaluación. No se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas durante al menos 10 años para garantizar la seguridad a largo plazo. Se han descrito casos frecuentes por generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes después de la administración de G-CSF. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (por ej.: examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. Precauciones especiales para los receptores de PBPC movilizadas con filgrastim. Los datos disponibles indican que, las interacciones inmunológicas entre el injerto allogénico y el receptor pueden estar asociadas a un incremento del riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica en comparación con el trasplante de médula ósea. Precauciones especiales en los pacientes con NCG. Hemograma. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente < $100.000/mm^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis. Existen también otros cambios del hemograma como anemia y aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular. Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico. Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros procesos hematológicos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo. Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con NCG tratados con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en la re-evaluación habitual. Si los pacientes con NCG desarrollan una citogenética anormal, se debe sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con filgrastim; se debe interrumpir la administración de filgrastim si se desarrolla síndrome mielodisplásico o leucemia. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogenéticos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses). Otras precauciones especiales. Se deben explicar las causas que provocan neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas. El aumento de tamaño del bazo es una consecuencia directa del tratamiento con filgrastim. En los ensayos, el treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo, disminuyó o quedó frenado al reducir la dosis y, sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Se evaluará de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anormal del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal. La hematúria/proteinuria ocurre en un pequeño número de pacientes. Es necesario efectuar con regularidad un análisis de orina para controlar esta complicación. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de filgrastim ni en recién nacidos ni en pacientes con neutropenia autoinmune. Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH. Hemograma. El

RAN debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de filgrastim. **Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores.** El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el paciente puede presentar un mayor riesgo de que se desarrolle trombocitopenia o anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba). **Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión.** La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas por infiltración de la médula ósea por tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. No se ha establecido adecuadamente el efecto de filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea. **Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes.** Se han notificado casos de crisis de anemia de células falciformes, en algunas ocasiones mortales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les había administrado filgrastim. El médico deberá tener precaución y evaluar minuciosamente los potenciales beneficios y riesgos, al considerar la administración de filgrastim en pacientes con anemia de células falciformes. **Excipientes.** Ratiogastim® contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben utilizar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se ha establecido completamente la seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con filgrastim y 5-fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético o citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de filgrastim. Aunque no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que esta interacción pueda ser nociva. **4.6 Embarazo y lactancia.** No existen datos suficientes sobre la utilización de filgrastim en mujeres embarazadas. En la bibliografía hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Filgrastim no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Se desconoce si filgrastim se excreta en leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de filgrastim en leche materna. La decisión de seguir o no seguir con la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con filgrastim, deberá realizarse valorando el beneficio de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento con filgrastim para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de filgrastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja o moderada. Si el paciente experimenta cansancio, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** En los estudios clínicos, 541 pacientes con cáncer y 188 voluntarios sanos fueron expuestos a Ratiogastim®. En estos estudios clínicos, el perfil de seguridad de Ratiogastim® observado fue conforme con los observados en estos estudios con el producto de referencia. En base a publicaciones se observa durante el tratamiento con filgrastim las siguientes reacciones adversas y sus frecuencias. La clasificación de las reacciones adversas se basa en la siguiente frecuencia: Muy frecuentes: ≥1/10. Frecuentes: ≥1/100, <1/10. Poco frecuentes: ≥1/1.000, <1/100. Raras: ≥1/10.000, <1/1.000. Muy raras: <1/10.000. Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Pacientes con cáncer.** En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim administrado a las dosis recomendadas, consistieron en dolor musculoesquelético de leve a moderado en un 10% de los pacientes y grave en un 3%. En general, el dolor musculoesquelético responde a los analgésicos habituales. Otras reacciones adversas menos frecuentes comprenden anomalías urinarias, especialmente, disuria leve o moderada. En ensayos clínicos randomizados controlados con placebo, filgrastim no incrementó la incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia citotóxica. En pacientes tratados con filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia, se observó la misma frecuencia de reacciones adversas con la misma frecuencia de reacciones adversas con la misma frecuencia incluyendo náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, cefalea, tos, exantema, dolor de pecho, debilidad generalizada, dolor de garganta, estreñimiento y dolor inespecífico. La administración de filgrastim a las dosis recomendadas produjo un aumento reversible, dependiente de la dosis y, en general, leve a moderado de lactodeshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina, ácido úrico sérico y gamma-glutamyltransferasa (GGT) en aproximadamente el 50%, 35%, 25% y 10% de los pacientes, respectivamente. Se han descrito ocasionalmente descensos transitorios de la presión arterial, que no requieren tratamiento clínico. De forma esporádica también se han observado problemas vasculares del tipo de enfermedad veno-oclusiva y alteraciones del volumen de los líquidos corporales en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia seguidos de auto-trasplante de médula ósea. No se ha podido establecer una relación causal con filgrastim. Se han observado casos muy raros de vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de vasculitis en pacientes tratados con filgrastim. Ocasionalmente se ha informado de la aparición del síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). Sin embargo, no se ha establecido una relación causal con filgrastim, ya que un porcentaje importante de estos pacientes padecían leucemia, condición que se conoce que se asocia al síndrome de Sweet. En algunos casos individuales se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Se han notificado raramente efectos adversos pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA), que pueden llegar a ser mortales (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). Reacciones alérgicas: se han notificado reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, exantema, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento, en pacientes que recibían filgrastim. En conjunto, estas reacciones son más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con filgrastim, en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave. Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**), (ver tabla 2). **En la movilización de células progenitoras de sangre periférica en donantes sanos.** La reacción adversa comunicada más frecuentemente fue dolor musculoesquelético transitorio, de leve a moderado. Se ha observado leucocitosis (leucocitos >50 x 10⁹/l) en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10⁹/l) después de la administración de filgrastim y los procesos de leucaféresis en el 35% de los donantes. Se han comunicado

Tabla 2: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, ácido úrico elevado
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>	Raras	Trastornos vasculares
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Tos, dolor faríngeo
	Muy raras	Infiltración pulmonar
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Náuseas/Vómitos
	Frecuentes	Estreñimiento, anorexia, diarrea, mucositis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Muy frecuentes	GGT elevada
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, sarpullido
	Muy raras	Síndrome de Sweet, vasculitis cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor torácico, dolor musculoesquelético
	Muy raras	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Muy raras	Anomalías urinarias
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Fatiga, debilidad generalizada
	Poco frecuentes	Dolor inespecífico
	Muy raras	Reacción alérgica

Tabla 3: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Trastornos espléncos
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada
	Poco frecuentes	SGOT incrementada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Poco frecuentes	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Poco frecuentes	Reacción alérgica grave

aumentos leves, transitorios de la fosfatasa alcalina, LDH, SGOT (transaminasa glutámico oxalacética sérica) y el ácido úrico en donantes sanos tratados con filgrastim, sin secuelas clínicas. Muy raramente se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Se ha comunicado dolor de cabeza, atribuido a filgrastim, en los ensayos de PBPC con donantes sanos. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de G-CSFs (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**) (ver tabla 3). **En pacientes con NCG.** Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de filgrastim en los pacientes con NCG ocurren con muy poca frecuencia y tienden a reducirse con el tiempo. Las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim son el dolor óseo y el dolor musculoesquelético generalizado. Otras reacciones adversas observadas comprenden el aumento de tamaño del bazo, que puede ser progresivo en una minoría de casos y trombocitopenias. Generalmente en menos del 10% de los pacientes, se ha observado cefalea y diarrea al comienzo de la terapia con filgrastim. También se ha observado anemia y epistaxis. Asimismo, se han observado aumentos transitorios de tipo asintomático de los niveles séricos del ácido úrico, lactodeshidrogenasa y fosfatasa alcalina. También, se han observado de forma transitoria descensos moderados de

glucosa en sangre en situaciones de no ayuno. Otras reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con filgrastim observadas en menos del 2% de los pacientes con NCG, consisten en reacción en el lugar de inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgias, alopecia, osteoporosis y erupción. Se ha observado una vasculitis cutánea tras el empleo prolongado de filgrastim en el 2% de los pacientes con NCG. Se han descrito muy pocos casos de proteinuria/hematuria (ver tabla 4). **En pacientes con VIH.** En los ensayos clínicos, las únicas reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la administración de filgrastim de un modo consistente fueron dolor musculoesquelético, dolor óseo predominantemente de leve a moderado, y mialgias. La incidencia de dichas reacciones era similar a la descrita en los pacientes con cáncer. El aumento del tamaño del bazo se estimó relacionado con el tratamiento con filgrastim en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderado durante la exploración física y el desenlace clínico fue benigno; a ningún paciente se le diagnosticó hipersplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como el aumento del tamaño del bazo es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con filgrastim (ver tabla 5). **4.9 Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. La interrupción del tratamiento con filgrastim se acompaña, habitualmente, de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes al cabo de 1-2 días y de una normalización al cabo de 1-7 días. **5. Datos farmacéuticos. 5.1 Incompatibilidades.** Ratiogastim® no debe diluirse con una solución de cloruro sódico. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Filgrastim diluido, puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos, excepto cuando está diluido como se menciona en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. 5.2 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Tras la dilución: la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2 y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2 y 8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. **5.3 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ratiogastim® se puede diluir, si es necesario, en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%). No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 µg) por ml. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Si filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de filgrastim inferior a 300 µg, deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana 200 mg/ml (al 20%). Cuando se diluye Ratiogastim® en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%), es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno. Ratiogastim® no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Ratiogastim® son para un solo uso. La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta negativamente a la estabilidad de Ratiogastim®. La eliminación del medicamento no utilizado o de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **6. Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización:** ratiopharm España, S.A. Avda. de Burgos 16-D. 28036 Madrid. **7. Condiciones de prescripción y dispensación:** Con receta médica. Uso Hospitalario. **8. Precios*:** Ratiogastim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,5 ml, PVL: 199,46 €, PVP/IVA: 255,18 €. Ratiogastim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,8 ml PVL: 334,05 €, PVP/IVA: 395,16 €. * Precios válidos a Diciembre de 2008.

Tabla 4: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Anemia, Esplenomegalia
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Alteraciones espléncas
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Descenso de la glucosa, fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Muy frecuentes	Epistaxis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes	Hepatomegalia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, vasculitis cutánea, dolor en el lugar de la inyección, sarpullido
	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Osteoporosis
	Poco frecuentes	Hematuria, proteinuria

Tabla 5: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Trastornos espléncos
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético

**Biotechológicos
ratiopharm direct**



Eficacia a bajas dosis^{1,2}

▲ Eporatio[®]
Epoetina theta

Nuevo

**El primer filgrastim biosimilar
Ratiograstim[®]**

ratiopharm

▶ direct



SUTENT®:
estándar de tratamiento en 1ª línea
del carcinoma renal metastático¹

**SUTENT® combina eficacia y buena tolerabilidad
con la comodidad de una cápsula al día:¹⁻⁴**

- SUTENT® duplica la mediana de supervivencia libre de progresión frente a IFN- α (**11 frente a 5 meses**; HR=0,42; IC al 95% 0,32-0,54; $p<0,001$).^{1,4}
- Las tasas de respuesta objetiva por criterio de revisión independiente fueron de 39% con SUTENT® frente al 8% con IFN- α y las tasas de respuesta objetiva evaluadas por el investigador fueron del 47% frente al 12%, respectivamente.^{1,2}
- SUTENT® proporcionó una supervivencia global de más de 2 años.²



Trabajando juntos
por un mundo más sano™



SUTENT® cápsulas
malato de sunitinib

