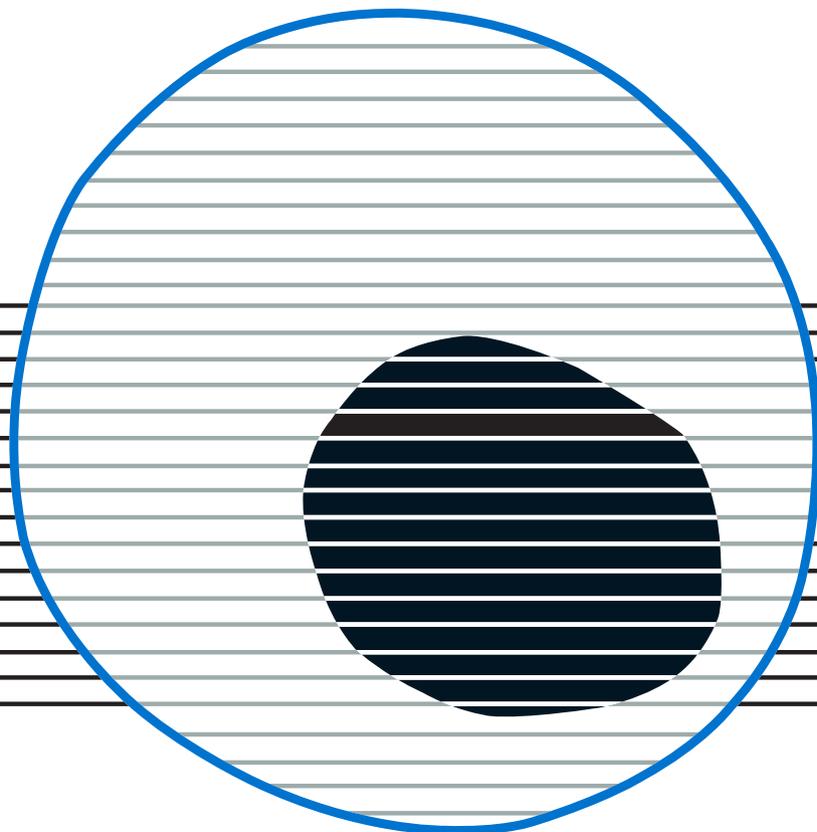


revisiones en

CÁNCER

JULIO • AGOSTO 2024

CÁNCER GINECOLÓGICO (I)
VOLUMEN 38. NÚMERO 4. PÁGS. 135-186



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2024. 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.

Publicación bimensual con 6 números al año

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

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

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 64,00 € - Médicos Especialistas 95,00 € - Organismos y Empresas 152,00 €
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.

C/ Orense, 11, 4.ª - 28020 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35
<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

CÁNCER

Julio • Agosto 2024

Sumario

Vol. 38

N.º 4

Carcinomas de ovario: características clínico-patológicas y moleculares <i>J. Prat, E. D'Angelo, Í. Espinosa</i>	135
Epidemiología e historia natural del cáncer de ovario <i>A. Pertejo Fernández, J. Pedregosa Barbas, B. Castelo Fernández, A. Redondo Sánchez</i>	149
Diagnóstico por imagen del cáncer epitelial de ovario <i>J. Fernández Mata, C. M. Romero Martínez, P. Molina Vígara, P. Orenes Castrillo, M. Jiménez de la Peña</i>	156
Consejo genético en cáncer de ovario <i>S. González-Santiago, R. Pérez Velasco</i>	170
Epidemiología del cáncer cervical <i>S. de Sanjosé, R. Ibáñez</i>	179

revisiones en

CÁNCER

July • August 2024

Summary

Vol. 38

No. 4

Ovarian carcinomas: clinico-pathological and molecular characteristics <i>J. Prat, E. D'Angelo, Í. Espinosa</i>	135
Ovarian cancer: epidemiology and natural history <i>A. Pertejo Fernández, J. Pedregosa Barbas, B. Castelo Fernández, A. Redondo Sánchez</i>	149
Diagnostic imaging of epithelial ovarian cancer <i>J. Fernández Mata, C. M. Romero Martínez, P. Molina Vigarra, P. Orenes Castrillo, M. Jiménez de la Peña</i>	156
Genetic counseling in ovarian cancer <i>S. González-Santiago, R. Pérez Velasco</i>	170
Cervical cancer epidemiology <i>S. de Sanjosé, R. Ibáñez</i>	179

Carcinomas de ovario: características clínico-patológicas y moleculares

Ovarian carcinomas: clinico-pathological and molecular characteristics

Jaime Prat¹, Emanuela D'Angelo², Íñigo Espinosa³

¹Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, España.

²Servicio de Patología. Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara. Chieti. Pescara, Italia. ³Servicio de Patología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, España

Palabras clave:

Ovario. Carcinoma seroso de alto grado. Carcinoma endometriode. Carcinoma de células claras. Carcinoma mucinoso. Carcinoma seroso de bajo grado. Estadificación FIGO 2014.

Resumen

Según el tipo celular y las alteraciones genéticas se distinguen cinco tipos principales de carcinoma de ovario que, en conjunto, representan más del 95 % del total. Por orden de frecuencia son: a) carcinomas serosos de alto grado (70 %); b) carcinomas endometrioides (10 %); c) carcinomas de células claras (10 %); d) carcinomas mucinosos (3-4 %); y e) carcinomas serosos de bajo grado (< 5 %). Se trata de 5 enfermedades distintas que difieren notablemente en cuanto al pronóstico y tratamiento. En esta revisión se destacan los recientes avances en patología y genética molecular que, no solo han permitido conocer mejor la patogenia de estos cánceres, sino también han contribuido a mejorar notablemente el tratamiento de las pacientes.

Keywords:

Ovary. High-grade serous carcinoma. Endometrioid carcinoma. Clear cell carcinoma. Mucinous carcinoma. Low-grade serous carcinoma. 2014 FIGO staging system.

Abstract

Based on histopathology and molecular genetics, ovarian epithelial cancer consists of mainly five separate diseases: a) high-grade serous (70 %); b) endometrioid (10 %); c) clear cell (10 %); d) mucinous (3-4 %); and e) low-grade serous (< 5 %) carcinomas. These tumors, which account for over 95 % of cases, represent 5 distinct diseases with different prognosis and treatments. This review summarizes recent advances in the molecular pathology which have greatly improved our understanding of the biology of ovarian carcinomas and are also relevant to patient management.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Prat J, D'Angelo E, Espinosa Í. Carcinomas de ovario: características clínico-patológicas y moleculares. Rev Cáncer 2024;38(4):135-148

DOI: 10.20960/revcancer.00082

©Copyright 2024 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

[Rev Cáncer 2024;38(4):135-148]

Correspondencia:

Jaime Prat. Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Edifici M. Avda. de Can Domènech. 08193 Bellaterra. Barcelona, España
e-mail: jpratdl@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de ovario es el undécimo cáncer femenino más común en los Estados Unidos. En 2024 habrá aproximadamente 19 680 nuevos casos que darán lugar a 12 740 muertes. Se ha estimado que 1 de cada 70 mujeres (1,4 %) desarrollará carcinoma de ovario en algún momento de su vida (1,2). Aproximadamente el 80 % de los tumores se presenta en estadio avanzado (III), recidiva después de la cirugía y de la quimioterapia y causa la muerte de la mayoría de las pacientes. Se trata del cáncer ginecológico de peor pronóstico y el diagnóstico precoz es prácticamente inexistente (3).

Los carcinomas ováricos son heterogéneos y se clasifican según el tipo celular en: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras, transicionales y de células escamosas (4,5).

Sorprende que en el ovario normal no se encuentren contrapartidas benignas de las células epiteliales de los carcinomas de este órgano. Hasta hace poco se pensaba que las células tumorales procedían exclusivamente del epitelio de la superficie del ovario (mesotelio) y de las inclusiones quísticas de dicho epitelio mediante un proceso de “neometaplasia” mülleriana. El hallazgo de células madre embrionarias y capaces de diferenciarse en células epiteliales müllerianas en las inclusiones quísticas que resultan de las invaginaciones mesoteliales, apoya el origen mesotelial de los carcinomas (6) (Fig. 1); sin embargo, hay evidencia de que un pequeño número de cánceres aparentemente ováricos se originan en realidad en otros órganos pél-

vicos y afectan al ovario secundariamente. Por ejemplo, se ha visto que algunos casos de carcinoma seroso de alto grado, especialmente en pacientes con mutaciones del gen *BRCA*, se pueden originar a partir de lesiones epiteliales precursoras en el extremo distal de las fimbrias tubáricas (6-12) (Fig. 1). Por otra parte, existen pruebas de que los carcinomas endometrioides y de células claras, muy semejantes a los del cuerpo uterino, se originan en el ovario a partir de endometriosis (13,14).

Los carcinomas representan más del 90 % de los cánceres ováricos. Aunque el cáncer de ovario se ha considerado tradicionalmente una entidad nosológica única, recientemente se ha visto que no se trata de una enfermedad homogénea sino más bien de un grupo de enfermedades cada una de ellas con sustrato morfológico y comportamiento biológico distintos. La inmunohistoquímica y el análisis genético molecular han demostrado al menos cinco tipos de carcinoma de ovario que por orden de frecuencia son: a) carcinoma seroso de alto grado (70 %); b) carcinoma endometriode (10 %); c) carcinoma de células claras (10 %); d) carcinoma mucinoso (3-4 %); y e) carcinoma seroso de bajo grado (< 5 %) (15-17) (Tabla I) (Fig. 2). Estos tumores representan el 98 % de los carcinomas de ovario, se pueden diagnosticar de forma reproducible mediante microscopía convencional y son esencialmente cinco enfermedades distintas que difieren notablemente en cuanto a epidemiología, factores genéticos de riesgo, lesiones precursoras, vías de propagación, alteraciones moleculares durante la carcinogénesis, respuesta a la quimioterapia y pronóstico.

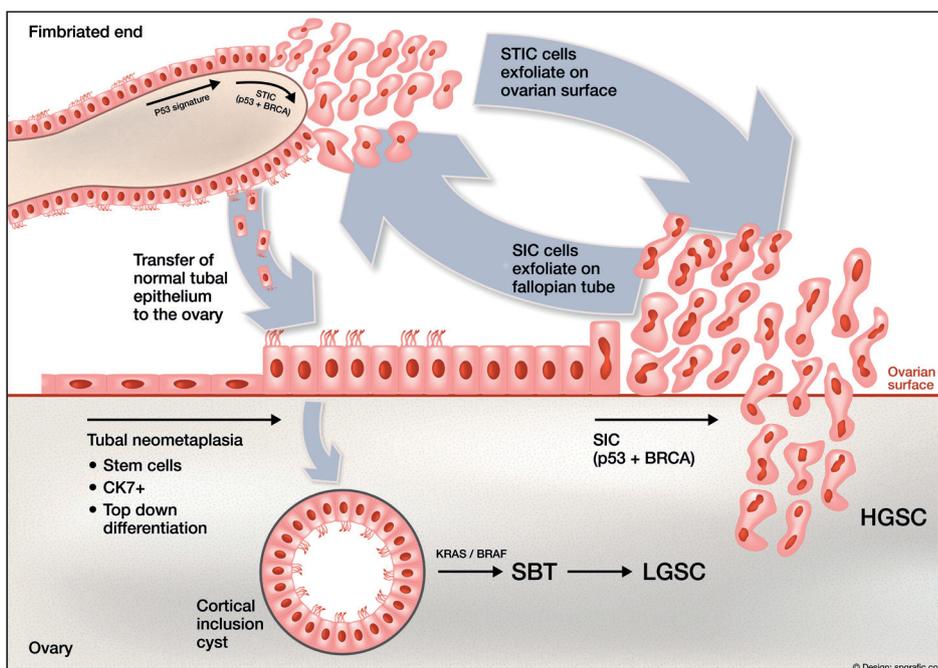


Fig. 1. Origen de los carcinomas serosos de alto y bajo grado (17). HGSC: carcinoma seroso de alto grado; LGSC: carcinoma seroso de bajo grado; SBT: tumor seroso borderline; STIC: carcinoma seroso tubárico intraepitelial; SIC: carcinoma seroso intraepitelial.

Tabla I. Tipos principales de carcinoma de ovario

	Seroso de alto grado	Seroso de bajo grado	Mucinoso	Endometriode	De células claras
Estadio en el momento del diagnóstico	Avanzado (III)	Temprano o avanzado	Temprano (I)	Temprano (I)	Temprano (I o II)
Tejido de origen / lesión precursora	Metaplasia en inclusiones epiteliales del epitelio de superficie (mesotelio) Trompa de Falopio Carcinoma intraepitelial	Tumor seroso <i>borderline</i>	Progresión de adenoma-borderline-carcinoma; teratoma	Endometriosis, adenofibroma	Endometriosis, adenofibroma
Riesgo genético	<i>BRCA1/2</i>	?	?	HNPCC	?
Alteraciones genéticas significativas	Vías p53 y pRb	<i>B-RAF</i> o <i>K-RAS</i>	<i>K-RAS</i>	<i>PTEN</i> , β -catenina, <i>ARID1A</i> <i>PIK3CA</i>	<i>HNF-1β</i> <i>ARID1A</i> <i>PIK3CA</i>
				<i>K-RAS</i>	
				Inestabilidad de microsatélites	
Proliferación	Alta	Baja	Intermedia	Baja	Baja
Respuesta inicial a la quimioterapia	80 %	26-28 %	15 %	?	15 %
Pronóstico	Desfavorable	Favorable	Favorable	Favorable	Intermedio

En esta revisión se presentan los avances recientes en genética molecular que han contribuido a conocer mejor la biopatología del cáncer epitelial de ovario y a ampliar el número de opciones terapéuticas.

CARCINOMA SEROSO DE ALTO GRADO

Los carcinomas serosos de alto grado son los cánceres ováricos más frecuentes. En aproximadamente el 80 % de los casos las pacientes se presentan con enfermedad en estadio avanzado. Microscópicamente, los carcinomas serosos de alto grado son más heterogéneos de lo que se pensaba. El tipo clásico muestra un crecimiento papilar y sólido con luces glandulares en forma de hendiduras. Las células tumorales son de tamaño intermedio, salvo algunas células mononucleares gigantes que aparecen dispersas y muestran una gran variabilidad en el tamaño nuclear (Fig. 2A). En raras ocasiones los carcinomas serosos de alto grado están constituidos por masas celulares compactas y recuerdan a los carcinomas endometrioides o a los de células transicionales. Estos tumores se clasifican actualmente como la variante SET (sólida, pseudoendometriode y transicional) del carcinoma seroso de alto

grado (18-21). En comparación con el tipo habitual de carcinoma seroso de alto grado, los tumores de tipo SET muestran una mayor cantidad de linfocitos intratumorales y un índice mitótico más alto.

El estadio FIGO (Tabla II) es, sin duda, el factor pronóstico más importante en el cáncer de ovario (22). La mayoría de los cánceres de ovario son carcinomas serosos de alto grado que se presentan en estadio IIIC en el 84 % de los casos (23). Estos tumores característicamente se diseminan a lo largo de las superficies peritoneales que afectan tanto al peritoneo pélvico como al abdominal. Menos del 10 % de los carcinomas de ovario que se extienden más allá de la pelvis, afectan exclusivamente los ganglios linfáticos retroperitoneales. Varios estudios han confirmado que estos casos tienen mejor pronóstico que los tumores que invaden el peritoneo abdominal (24,25). En la versión más reciente de la estadificación FIGO del cáncer de ovario, trompas de Falopio y peritoneo (18), los carcinomas en estadio III con metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales, pero sin diseminación intraperitoneal se asignan al estadio IIIA1. Las metástasis linfáticas retroperitoneales tienen que confirmarse mediante biopsia o punción-aspiración.

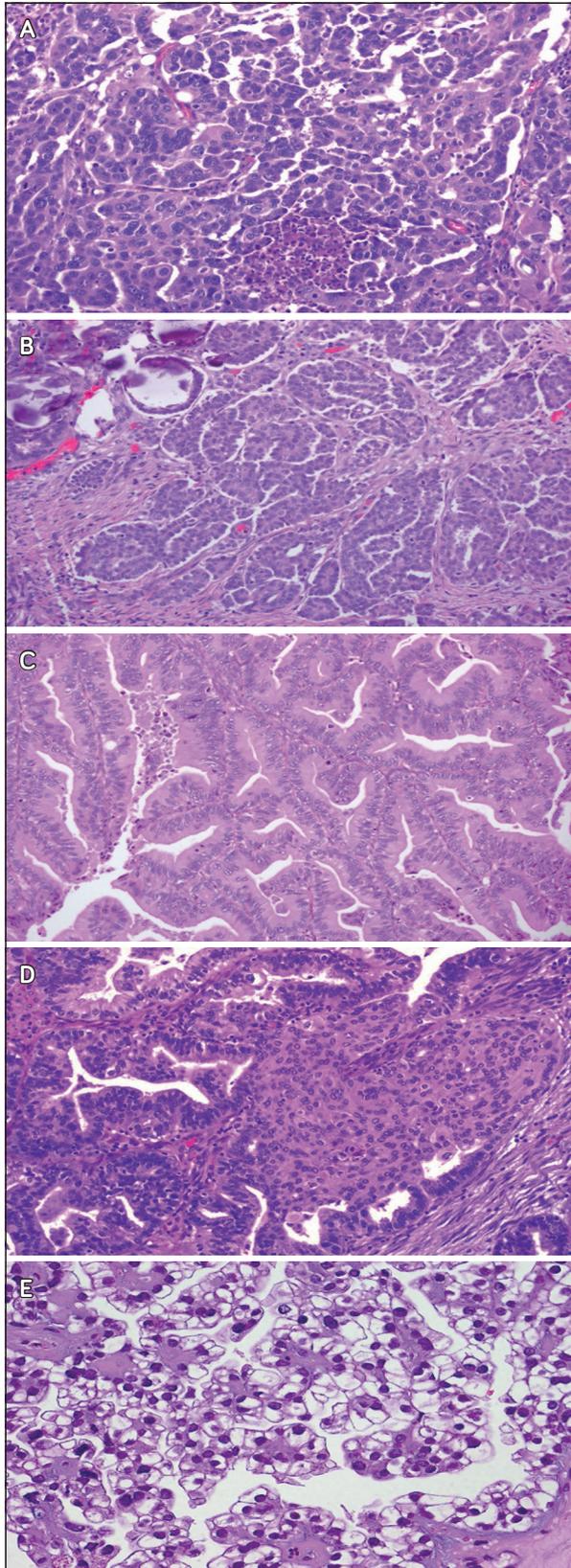


Fig. 2. Imágenes microscópicas representativas de los cinco tipos principales de carcinoma de ovario que, en conjunto representan el 98 % de los casos (17): A. Carcinoma seroso de alto grado. B. Carcinoma seroso de bajo grado. C. Carcinoma mucinoso. D. Carcinoma endometriode. E. Carcinoma de células claras.

El proyecto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) ha identificado mutaciones de *TP53* en casi todos los carcinomas serosos de alto grado (96 %) (26). Además se encontró que los genes *BRCA1* y *BRCA2* estaban mutados en el 22 % de los tumores tras combinar las mutaciones somáticas y germinales. Aparte de las mutaciones de *TP53*, otras mutaciones somáticas son raras (26).

Las mujeres con mutaciones germinales de *BRCA1* o *BRCA2* tienen un riesgo de desarrollar cáncer de ovario, principalmente carcinoma seroso de alto grado, del 30 % al 70 % a lo largo de su vida (27). Además de las mutaciones germinales, la inactivación de la vía BRCA puede deberse a mutación somática en *BRCA1* o *BRCA2* (28), o hipermetilación del promotor de *BRCA1* (29). La recombinación homóloga defectuosa (HRD) resultante de la inactivación genética o epigenética de los genes de reparación de roturas de la doble cadena del ADN (*double strand breaks* o DSB), tales como *BRCA1/2*, ocurre en aproximadamente el 50 % de los carcinomas serosos de alto grado (26). Esta frecuencia elevada de alteraciones genéticas y/o epigenéticas en los genes de reparación del ADN puede explicar la gran prevalencia de alteraciones del número de copias somáticas (SCNA) (30) en los carcinomas serosos de alto grado.

El modelo descrito por Bowtell (31) propone la siguiente secuencia de acontecimientos primarios: la pérdida temprana de *TP53*, seguida de la inactivación de *BRCA*, impediría la reparación de las roturas de la doble cadena del ADN debido a una insuficiente recombinación homóloga, lo que desencadenaría inestabilidad cromosómica (caos genético) y cambios generalizados en el número de copias. A continuación, los acontecimientos secundarios y terciarios causarían cambios generalizados en la expresión de los genes seguidos de mutaciones para facilitar la progresión tumoral.

El descubrimiento de carcinoma tubárico seroso intraepitelial (STIC) en las piezas de salpingooforectomía profiláctica procedentes de mujeres con mutaciones *BRCA* conocidas o con historia familiar de cáncer de ovario, dio lugar a una extensa investigación sobre el papel de las trompas de Falopio en la carcinogénesis serosa pélvica (7-12). Para procesar las muestras de salpingooforectomía profiláctica, se propuso el protocolo SEE-FIM (*Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End*) (10).

El carcinoma tubárico seroso intraepitelial (STIC) no es una lesión precursora, sino un carcinoma completamente desarrollado —aunque limitado al epitelio— que puede desprender células tumorales y producir metástasis. Por tanto, cabría esperar que en las trompas de Falopio ocurriesen lesiones precursoras del STIC; y, de hecho, se han descrito lesiones tubáricas serosas intraepiteliales o le-

Tabla II. Clinical staging of cancer of the ovary, Fallopian tube and peritoneum^a

I Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)
IA- Tumor limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube, no tumor on ovarian or fallopian tube surface. No malignant cells in the ascites or peritoneal washings
IB- Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes. No tumor on ovarian or fallopian tube surface. No malignant cells in the ascites or peritoneal washings
IC- Tumor limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following: IC1- Surgical spill intraoperatively IC2- Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface IC3- Malignant cells in the ascites or peritoneal washings
II Tumor involves one or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim)
IIA- Extension and/or implants on the uterus and/or fallopian tubes/and/or ovaries
IIB- Extension to other pelvic intraperitoneal tissues
III Tumor involves one or both ovaries, fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with microscopically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
IIIA- Metastasis to the retroperitoneal lymph nodes with or without microscopic peritoneal involvement beyond the pelvis: IIIA1- Positive retroperitoneal lymph nodes only. Microscopically proven: IIIA1 (i)- Metastasis ≤ 10 mm in greatest dimension IIIA1 (ii)- Metastasis > 10 mm in greatest dimension IIIA2- Microscopic extrapelvic (above pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive peritoneal lymph nodes
IIIB- Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvic brim 2 cm or less in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
IIIC- Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes ^b
IV Distant metastasis excluding peritoneal metastases
IVA- Pleural effusion with positive cytology
IVB ^c - Metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside the abdominal cavity)

^aThe Primary site should be designated as ovary (OV), fallopian tube (FT), peritoneum (P), or cannot be assessed ("undesignated") (FIGO 2015; REF).

^bIncludes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ. ^cParenchymal metastases are stage IVB.

siones tubáricas intraepiteliales en "transición" (32). Inicialmente se describieron pequeñas hileras de células epiteliales tubáricas citológicamente normales, pero intensamente reactivas para p53 (8). Estos grupos se encontraban sobre todo en la porción distal de la trompa y se designaron "firma p53". Las "firmas p53" representan probablemente expansiones clonales precoces que son insuficientes para la proliferación neoplásica (31) y, curiosamente, se encuentran con igual frecuencia en mujeres con o sin mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* (10-38 % y 17-33 %, respectivamente) (8). La mutación de *TP53* es un evento temprano en la génesis del carcinoma seroso de alto grado que ocurriría en los focos de "firma p53" y daría lugar a carcinoma seroso intraepitelial en la región más

distal de la trompa. La mutación del gen *BRCA1* también ocurre pronto en el desarrollo del carcinoma seroso intraepitelial, pero después de la mutación del gen *TP53* (31).

A raíz del gran número de publicaciones sobre STIC que aparecieron hace una década (8-12,33-43), surgió la idea de que "todos" los carcinomas serosos de alto grado se originaban en las trompas de Falopio. Sin embargo, en nuestra experiencia y en la de otros investigadores, el STIC no se encuentra en la mayoría de los carcinomas serosos de alto grado, tanto en mujeres con o sin mutaciones de *BRCA* (44,45). De hecho, uno de los grupos de investigación que más ha apoyado el origen tubárico del carcinoma seroso de alto grado, ha pasado de afirmar

en 2007 que prácticamente todos los carcinomas serosos de alto grado tienen STIC (9), a admitir en 2015 que solo se encuentra en el 40 % (33) e incluso a reducir la incidencia al 17 % en 2022 (46). Por otro lado, la presencia de una mutación *TP53* idéntica, tanto en el STIC tubárico como en el carcinoma seroso de alto grado coexistente en el ovario, no descarta que una lesión histológicamente semejante a STIC pueda ser en realidad una metástasis de carcinoma ovárico en lugar de un tumor primario de la trompa de Falopio. Además, en modelos experimentales de HGSC en ratones, se ha demostrado una progresión tumoral directa a partir de células precursoras en el ovario (47). Así mismo, investigaciones recientes en ratones y organoides han sugerido un origen dual del carcinoma seroso de alto grado, mediante el cual, tanto las células epiteliales de la superficie ovárica como las células de la trompa de Falopio con las alteraciones genéticas apropiadas, tienen la capacidad de iniciar el carcinoma seroso de alto grado (48,49). Por último, y más importante, ni la incidencia ni la mortalidad del cáncer de ovario han disminuido significativamente desde el año 2003, cuando comenzaron a realizarse sistemáticamente salpingectomías bilaterales profilácticas en casos de cirugía ginecológica benigna (Fig. 3).

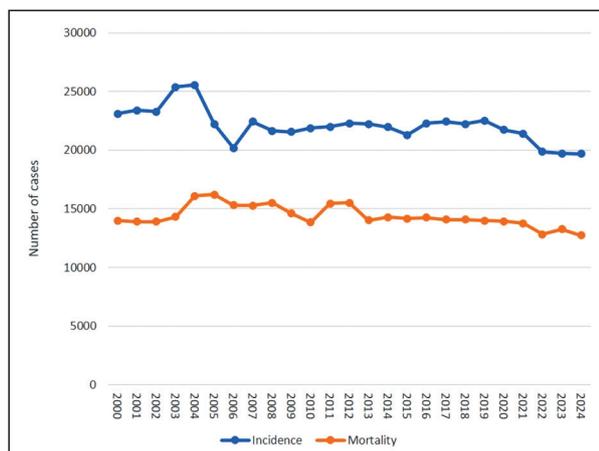


Fig. 3. Incidencia y mortalidad del cáncer de ovario en los EE. UU.

La patogénesis del carcinoma seroso de alto grado parece ser más compleja de lo que se ha pensado hasta ahora. Los carcinomas serosos de alto grado con morfología SET (sólido, pseudoendometriode, transicional) (19) muestran STIC con menos frecuencia que los carcinomas serosos de alto grado con morfología clásica; además, los carcinomas serosos de alto grado con morfología SET se asocian con mutaciones de *BRCA*, las pacientes son más jóvenes y el pronóstico es mejor (9,44). Por tanto, parece que el carcinoma seroso de alto grado (*BRCA* mutado y *BRCA wild-type*) no es una enfermedad homogénea. Ciertas variables, como la edad, el tipo histológico (clásico versus SET), STIC +/- y el pronóstico diferente, per-

miten distinguir dos grupos de tumores (9): a) pacientes más jóvenes con mutación de *BRCA*, sin STIC y con pronóstico más favorable; y b) pacientes de mayor edad sin mutación de *BRCA*, con STIC y pronóstico desfavorable (9). Las 2 vías difieren en cuanto a la respuesta a la quimioterapia y a los inhibidores de PARP (polimerasa poli [ADP-ribosa]). Los tumores SET tienen mejor respuesta a la quimioterapia que los tumores clásicos.

En conclusión, incluso utilizando el protocolo SEE-FIM para el estudio microscópico detallado de las trompas de Falopio, la mayoría de carcinomas serosos de alto grado parece originarse sin la participación de las trompas de Falopio. No está claro si estos tumores se asocian a una siembra precoz en el ovario de células epiteliales secretoras de la fimbria tubárica o si el carcinoma es verdaderamente de origen ovárico (9). Para desarrollar nuevas estrategias de prevención se requiere un mejor entendimiento del origen del tumor.

El tratamiento convencional del cáncer de ovario consiste en cirugía citorrreductora y quimioterapia basada en platino. Cuando es posible la resección macroscópica completa del tumor, la primera opción es la cirugía primaria citorrreductora; y si no es posible la resección completa, se realiza quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorrreductora de intervalo. Los inhibidores de la polimerasa poli (ADP-ribosa) (PARPi) representan una opción terapéutica en pacientes con recombinación homóloga defectuosa o con respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino (50). Cuando los inhibidores de PARP se administran a células deficientes en la recombinación homóloga (por ejemplo, células con mutación en *BRCA*), el efecto es la muerte celular por letalidad sintética (51) (Fig. 4). Los estudios recientes sugieren que es beneficioso agregar inhibidores del PARP como parte del tratamiento inicial, ya sea en combinación con el tratamiento quimioterápico o como tratamiento de mantenimiento (50,52,53). También se ha demostrado beneficio cuando se utilizan como monoterapia en el tratamiento neoadyuvante (The NOW trial; NTC03943173) (54). En casos de enfermedad recidivante, la sensibilidad al platino predice la respuesta a los inhibidores del PARP, que se pueden utilizar como terapia de mantenimiento de segunda línea o monoterapia en tratamientos posteriores (55,56).

CARCINOMA SEROSO DE BAJO GRADO

Los carcinomas serosos de bajo grado son poco frecuentes (menos del 5 % del total) (57). Suelen mostrar un componente seroso *borderline* (es decir, no invasivo) con o sin arquitectura "micropapilar" y, probablemente,

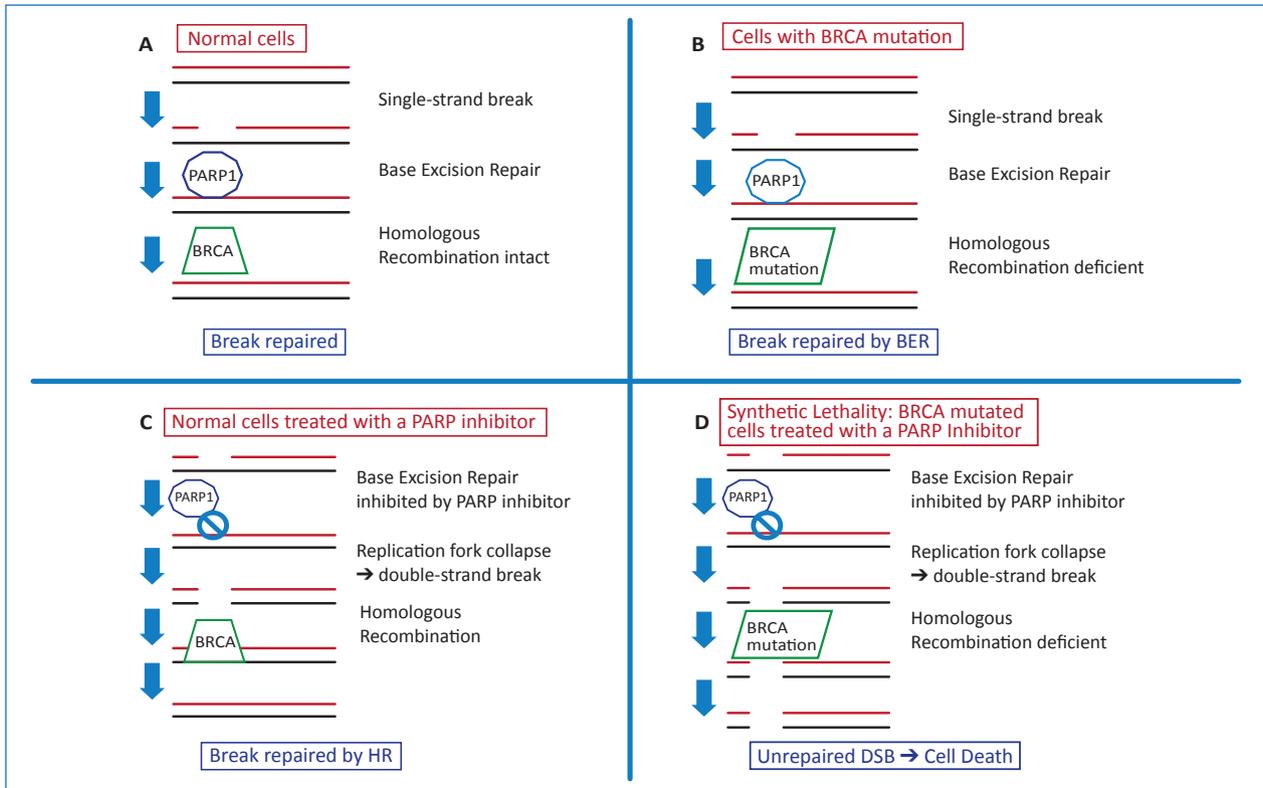


Fig. 4. Muerte celular por letalidad sintética: inhibición de PARP en células con deficiencia en la recombinación homóloga (homologous recombination, HR) (51). A. En las células normales, los mecanismos de reparación, incluidos la reparación por escisión de bases (base excision repair, BER) y la recombinación homóloga, están intactos. Las roturas monocatenarias del ADN (single-strand breaks, SSBs) se reparan mediante el sistema BER, con la participación de PARP1. Las roturas de la doble cadena del ADN (double-strand breaks, DSBs) se reparan mediante el sistema de HR con la participación de BRCA1 y BRCA2. B. Células con mutaciones en BRCA1o BRCA2 tienen deficiencia en la HR. Los demás sistemas de reparación, como el sistema BER, son capaces de minimizar el número de lesiones con roturas de la doble cadena del ADN. C. Células normales tratadas con inhibidores del PARP muestran defecto del sistema BER. Por tanto, las roturas monocatenarias del ADN no se reparan y, durante la replicación, estas se transforman en roturas de doble cadena. La recombinación homóloga repara sin errores estas roturas de doble cadena del ADN. D. Cuando una célula con déficit en la recombinación homóloga (por ejemplo; célula con mutación de BRCA) es tratada con inhibidores del PARP, se produce muerte celular por letalidad sintética. La inhibición del sistema BER por los inhibidores del PARP produce numerosas roturas monocatenarias del ADN que se convierten en roturas de doble cadena. Estas roturas de doble cadena no pueden ser reparadas por el mecanismo de recombinación homóloga y, por tanto, se produce la muerte celular (PARP, poly(ADPribose) polymerase).

representan progresión de los tumores serosos *borderline* (TSB). Sin embargo, la mayoría de los TSB mantienen sus características microscópicas en las recidivas y generalmente no progresan a carcinoma francamente invasivo (58,59). La transformación de un TSB en carcinoma seroso de bajo grado ocurre solo en el 6-7 % de las pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad (60). Cuando se encuentra exclusivamente en el ovario, el carcinoma seroso de bajo grado se asocia a un pronóstico excelente; sin embargo, las pacientes con enfermedad en estadio avanzado tienen peor pronóstico. No obstante, el tumor suele seguir un curso relativamente indolente.

Histológicamente el tumor muestra pequeñas papilas de células tumorales con núcleos pequeños y uniformes separadas por estroma hialino que contiene cuerpos de

psamoma (Fig. 2B). La uniformidad de los núcleos es el principal criterio para distinguir entre un carcinoma seroso de bajo grado y un carcinoma seroso de alto grado. Los carcinomas serosos de bajo grado rara vez progresan a carcinoma de alto grado.

Los carcinomas serosos de bajo grado tienen mutaciones *BRAF* y *KRAS* (30 % y 35 % respectivamente en un estudio clásico [61] y 5 % y 40 %, respectivamente en otro [62]). Las mutaciones de *ERBB2* son muy raras y ocurren en menos del 5 % de los casos (63). Puede haber mutaciones de *NRAS* en un pequeño número de casos (64). Los carcinomas serosos de bajo grado no tienen inestabilidad cromosómica ni presentan las anomalías genéticas complejas características del carcinoma seroso de alto grado. Tampoco se asocian con mutaciones de los genes *BRCA* en la línea germinal.

Para distinguir un tumor seroso *borderline* de un carcinoma seroso de bajo grado, la arquitectura “micropapilar” por sí misma no es suficiente para justificar el diagnóstico de carcinoma en ausencia de invasión del estroma. Cuando se encuentran focos invasivos que ocupan menos de 10 mm², el tumor se considera *borderline* con microinvasión, pero si existe un componente invasivo de mayor tamaño se clasifica de carcinoma seroso de bajo grado. Los implantes peritoneales invasivos asociados a tumores serosos *borderline* son lesiones histológicamente idénticas a los carcinomas serosos de bajo grado y solo se distinguen de ellos por el momento evolutivo de la enfermedad en que se desarrollan y por el volumen tumoral. Los implantes invasivos son lesiones precoces superficiales, de tamaño microscópico o macroscópico pequeño ($\leq 1-2$ cm), mientras que el carcinoma seroso de bajo grado suele ser de mayor tamaño (*bulky disease*) y se presenta frecuentemente como carcinomatosis peritoneal. Por tanto, mantener la terminología de implantes invasivos es importante para el manejo de las pacientes. Por ejemplo, los focos microscópicos de implantes invasivos asociados a tumores serosos *borderline* no se comportan de la misma manera que un carcinoma seroso de bajo grado con carcinomatosis peritoneal, aunque ambas enfermedades estén agrupadas en la misma categoría en la última clasificación de la OMS (5). Aunque el origen peritoneal de los implantes invasivos no puede excluirse por completo, es decir independientemente de los tumores serosos *borderline* ováricos, hemos encontrado las mismas mutaciones de los genes *BRAF* y *KRAS* e idénticas LOH en una serie de tumores serosos *borderline* y en los implantes peritoneales correspondientes. Nuestro hallazgo apoya el origen monoclonal de estos tumores y la naturaleza metastásica de los implantes (65).

Los carcinomas serosos de bajo grado son resistentes a la quimioterapia y la cirugía es fundamental en el tratamiento, incluso cuando la resección completa sea difícil de conseguir. Las pacientes con carcinoma seroso de bajo grado pueden beneficiarse también de un tratamiento hormonal. Los inhibidores de la aromatasa parecen ser más eficaces que el tamoxifeno (66). Varios estudios han evaluado la eficacia de las terapias génicas, específicamente los inhibidores de MEK (MEKi), dirigidos a alteraciones en las vías RAS o RAF. Los datos de los primeros ensayos clínicos han demostrado que el trametinib es bien tolerado y tiene eficacia en mujeres con carcinoma seroso de bajo grado recidivante (67).

CARCINOMA MUCINOSO

Si se excluyen las metástasis ováricas de los adenocarcinomas mucinosos, sobre todo los originados en el tracto gastrointestinal, solo el 3-4 % de los carcinomas de ova-

rio son de tipo mucinoso. El estadio FIGO es el factor pronóstico más importante y las pacientes con carcinoma mucinoso en estadio I tienen un pronóstico excelente. Sin embargo, el pronóstico en los casos con diseminación extraovárica es muy malo (68,69). Los carcinomas mucinosos ováricos primarios suelen ser unilaterales y de gran tamaño (> 13 cm), mientras que las metástasis son típicamente bilaterales y más pequeñas. Los carcinomas mucinosos primarios tienden a permanecer en el ovario sin extenderse a la superficie y no se asocian a pseudomixoma peritoneal.

Los carcinomas mucinosos ováricos son típicamente heterogéneos y, en el mismo tumor, pueden coexistir componentes aparentemente benignos, *borderline*, carcinoma no invasivo (intraepitelial) y carcinoma francamente invasivo. Este espectro sugiere progresión desde tumor benigno a *borderline* y a carcinoma. Por ello es necesario realizar una toma de muestras extensa (68). Los tumores mucinosos no invasivos con áreas inferiores a 10 mm² con características citológicas inequívocamente malignas se designan mucinosos *borderline* con carcinoma intraepitelial (69). Estos tumores tienen un riesgo de recidiva inferior al 5 % (70).

Los tumores mucinosos *borderline* microinvasivos con invasión estromal < 10 mm² en forma de células aisladas o en pequeños grupos con atipia nuclear leve deben distinguirse del verdadero carcinoma microinvasivo constituido por células tumorales de alto grado (G3). Mientras que los primeros se asocian con un pronóstico favorable, el carcinoma mucinoso microinvasivo es capaz de metastatizar (68).

Los tumores mucinosos *borderline* de tipo intestinal recidivan menos frecuentemente que los tumores serosos *borderline*, pero cuando lo hacen suele ser en forma de carcinoma invasivo (71). En pacientes con tumores mucinosos *borderline* tratados mediante salpingooforectomía unilateral, las recidivas en el ovario contralateral probablemente representan tumores mucinosos primarios independientes con componente benigno, *borderline* y carcinoma en el mismo tumor.

Arquitectónicamente, se distinguen dos categorías de carcinomas mucinosos: a) los de aspecto expansivo, sin invasión aparente del estroma, pero con glándulas malignas distribuidas *back-to-back* o con amplias zonas glandulares desprovistas de estroma (> 10 mm²) (Fig. 2C); y b) los carcinomas obviamente infiltrativos que muestran invasión desordenada del estroma en forma de glándulas, nidos celulares, o células individuales, y estroma fibroso cicatricial (desmoplásico) (68,69). Los carcinomas de crecimiento expansivo tienen un pronóstico mucho más favorable que los infiltrantes. Una característica única de los tumores mu-

cinosos es el hallazgo ocasional de nódulos murales de carcinoma anaplásico o incluso de sarcoma de alto grado. Cuando dichos nódulos se localizan en la pared de un quiste intacto, el pronóstico puede ser favorable, aunque dichos tumores pueden recurrir y hacerlo como el componente anaplásico (68,72).

El perfil de expresión génica de los carcinomas mucinosos es distinto del de los carcinomas serosos, endometrioides y de células claras. Las mutaciones de *KRAS* son frecuentes tanto en los carcinomas mucinosos (64 %) como en los tumores mucinosos *borderline* (78,8 %) y representan un fenómeno precoz en la tumorigénesis mucinosa (73,74). Por el contrario, se ha encontrado sobreexpresión/amplificación de *HER2* en el 18,8 % de los carcinomas mucinosos y en el 6,2 % de los tumores mucinosos *borderline* (73). Las mutaciones de *KRAS* y la amplificación de *HER2* son mutuamente excluyentes. Aproximadamente el 34 % de los carcinomas mucinosos no tienen ni amplificación de *HER2* ni mutación de *KRAS* y estos casos se asocian con un mayor riesgo de recidiva o muerte. Utilizando secuenciación de nueva generación (NGS en inglés), las mutaciones de *KRAS* siguen siendo la alteración genética más frecuente de los carcinomas mucinosos y de los tumores mucinosos *borderline* (92,3 %) (75). La mutación de *TP53* se ha encontrado más frecuentemente en los carcinomas mucinosos (68 %) que en los tumores mucinosos *borderline* (20 %) (75). Actualmente se investiga el uso de terapias génicas dirigidas en los carcinomas mucinosos quimiorresistentes; por ejemplo, la administración de trastuzumab en tumores con amplificación de *HER2*; sin embargo, se trata de resultados preliminares (76,77).

CARCINOMA ENDOMETRIOIDE

Los tumores endometrioides del ovario son muy semejantes a los del cuerpo uterino y los carcinomas endometrioides representan aproximadamente el 10 % de todos los carcinomas ováricos. Ocurren con mayor frecuencia en las mujeres en edad perimenopáusica y la mayoría se presenta en estadio precoz (4). El carcinoma endometrioide es el carcinoma de ovario con mejor pronóstico debido a que la mayoría son de bajo grado (Fig. 2D) y se encuentran limitados al ovario. En el 17 % de los casos son bilaterales y en 15-20 % se asocian a carcinomas del cuerpo uterino (5,78). Se originan frecuentemente en quistes endometrióticos y suelen tener áreas de adenofibroma endometrioide o tumor endometrioide *borderline*. La endometriosis se encuentra en el ovario ipsilateral o en la pelvis hasta en el 42 % de los casos (4,5). La mitad de los carcinomas endometrioides muestra diferenciación escamosa (4). Por otra parte, los carcinomas endometrioides de alto grado son morfológicamente indistinguibles de los carcinomas serosos de alto

grado y a menudo expresan WT1. Por si esto fuera poco, los perfiles de expresión génica son similares, lo cual sugiere que el carcinoma endometrioide de alto grado no es un tipo de carcinoma bien definido.

La presencia de mutaciones del gen supresor *AT-rich interactive domain 1A (ARID1A)* en carcinomas endometrioides (30 %) y en los de células claras (50 %) (79) así como en la endometriosis adyacente ha renovado el interés por las alteraciones moleculares que ocurren en las lesiones precursoras.

Las mutaciones somáticas del gen de la beta-catenina (*CTNNB1*) y del gen supresor *PTEN* son las alteraciones genéticas más comunes de los carcinomas endometrioides de ovario (13,80,81). En comparación con el carcinoma endometrioide uterino, el de ovario tiene una frecuencia similar de alteraciones de beta-catenina, pero una frecuencia menor de inestabilidad de microsatélites (MI) y de alteraciones de *PTEN* (81). Las mutaciones del gen *CTNNB1*, que se producen en el 38 %-50 % de los casos, se asocian a diferenciación escamosa, bajo grado tumoral y pronóstico favorable.

Los carcinomas endometrioides son los cánceres ováricos más frecuentes en las pacientes con síndrome de cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC). La frecuencia de inestabilidad de microsatélites en los carcinomas endometrioides varía entre el 12,5 % y el 19 % (82). Al igual que ocurre con los carcinomas endometrioides de endometrio, los carcinomas endometrioides de ovario con inestabilidad de microsatélites siguen el mismo proceso de metilación del promotor del gen reparador MLH-1 y mutaciones "frameshift" en microsatélites codificantes (81).

La inactivación del gen supresor *PTEN* da lugar a la activación de la vía de señalización PI3K-AKT que inhibe la apoptosis. El gen *PTEN* está mutado en aproximadamente el 20 % de los carcinomas endometrioides ováricos. El hallazgo de mutaciones somáticas de *PTEN* en quistes endometrióticos adyacentes a carcinomas endometrioides con alteraciones genéticas similares, proporciona evidencia adicional sobre el papel precursor de la endometriosis en la carcinogénesis ovárica. Alternativamente, la vía PI3K-AKT puede activarse en el carcinoma endometrioide por mutaciones del gen *PIK3CA*, que codifica la subunidad catalítica p110 de PI3K. Se han identificado mutaciones de *PIK3CA*, en los exones 9 y 20, en 20 % de los carcinomas ováricos endometrioides y de células claras, pero solo en el 2 % de los carcinomas serosos de alto grado (83). Las mutaciones de *PIK3CA* se asocian a factores pronósticos desfavorables (84) y, en teoría, representan dianas terapéuticas abordables con inhibidores de mTOR como everolimus y temsirolimus (85). Sin embar-

go, los datos son muy limitados y basados en estudios preclínicos o ensayos clínicos con pocas pacientes (86).

Según la genética molecular y las características inmunohistoquímicas, los carcinomas endometrioides se clasifican en 4 subgrupos diferentes: ultramutados (5 %) con mutaciones *POLE* en las regiones *hotspot*; hipermutados (13 %) con pérdida inmunohistoquímica de cualquier proteína reparadora del ADN; p53 alterada (9-13 %) definido por inmunotinción aberrante de p53; y ningún perfil molecular específico (NSMP) (69-73 %) (87-89). Mientras que algunos investigadores hallaron un valor pronóstico en esta clasificación molecular (88), otros no han encontrado una correlación pronóstica significativa (89). Recientemente, otro grupo ha detectado una tendencia hacia un mejor pronóstico en los tumores con mutación *POLE* y hacia un peor pronóstico en los carcinomas con p53 alterada (87).

En el 15-20 % de los casos de carcinoma endometrioide ovárico y en aproximadamente el 5 % de los uterinos se desarrollan carcinomas endometrioides simultáneamente en ambos órganos (4,5). Aparte de las implicaciones pronósticas, se requiere un diagnóstico preciso (carcinomas primarios independientes o metástasis) para la correcta estadificación y para la aplicación de un tratamiento adecuado. En la mayoría de los casos, la distinción entre tumores primarios independientes y metástasis es posible mediante la evaluación de las características patológicas convencionales de los tumores, tales como tamaño, tipo y grado histológico, forma de crecimiento tumoral, invasión vascular y coexistencia o no de hiperplasia atípica del endometrio o de endometriosis ovárica (4,5).

El análisis de clonalidad mediante LOH y mutaciones genéticas es útil para distinguir los carcinomas primarios independientes de los carcinomas metastásicos, siempre que el diagnóstico no se base exclusivamente en un solo resultado molecular y los resultados moleculares se interpreten a la luz de los hallazgos clínicos y patológicos. La frecuencia de inestabilidad de microsatélites y de mutaciones de *PTEN* es mayor en los carcinomas sincrónicos, tanto en los tumores independientes como en los metastásicos, que la que se observa en los tumores esporádicos únicos (78). En un estudio comparativo, la inmunorreacción nuclear de β -catenina y las mutaciones del gen *CTNIB1* se encontraron exclusivamente en los carcinomas primarios independientes, pero no en las metástasis. Estos resultados se correlacionaron con el pronóstico de las pacientes (78). Recientemente, sin embargo, la secuenciación masiva paralela del exoma completo realizada en 23 pacientes con carcinomas endometrioides sincrónicos de ovario y endometrio reveló que ambos tumores tenían alteraciones moleculares similares (90,91). Estos resultados apoyan que los carcinomas endometrioides sincrónicos esporádicos del endometrio y

ovario estén relacionadas clonalmente y probablemente constituyan diseminación de un sitio a otro. Sin embargo, una explicación alternativa sería que los carcinomas endometrioides ováricos se originen de forma independiente a partir de células madre endometriales que llegaron al ovario a través del reflujo menstrual.

CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

Los carcinomas de células claras representan aproximadamente el 10 % de los carcinomas ováricos y suelen presentarse en estadio I o II. Los tumores son rara vez bilaterales y se asocian a un pronóstico desfavorable cuando se presentan en estadios avanzados. Como ocurre con los carcinomas endometrioides, los de células claras también se asocian con endometriosis y, en estos casos, el pronóstico es mejor que el de los carcinomas sin endometriosis aparente (92).

Frecuentemente, los carcinomas de células claras tienen un componente *borderline* y la mayoría de los tumores *borderline* de células claras son adenofibromas que muestran atipia en el epitelio glandular sin invasión del estroma. Los quistes o glándulas tumorales están revestidos por células en clavo (*hobnail*) o células aplanadas con citoplasma claro o eosinofílico.

La presencia de células claras, por sí misma, no es un criterio suficiente para establecer el diagnóstico de carcinomas de células claras, porque tanto los carcinomas serosos de alto grado como los carcinomas endometrioides pueden tener células con citoplasma claro. En los carcinomas de células claras, además de la presencia característica de células claras o en forma de clavo (*hobnail*) con núcleos excéntricos, redondeados y bulbosos, el diagnóstico se basa en los rasgos arquitectónicos y citológicos siguientes: a) numerosas papilas complejas; b) material hialino denso de tipo membrana basal que expande el estroma de las papilas (Fig. 2E); y c) cuerpos hialinos, que se encuentran en aproximadamente el 25 % de los casos. Las mitosis son menos frecuentes que en otros tipos de carcinomas de ovario (por lo general menos de 5/10 campos de gran aumento).

Se ha encontrado pérdida de expresión de *PTEN* en el 40 % de los carcinomas de células claras en estadios tempranos y mutaciones inhibitoras en el 8 % de los casos. Por otro lado, las mutaciones activadoras en *PIK3CA* ocurren en el 33 % de los casos (93,94). Casi la mitad de los carcinomas de células claras (46-57 %) tienen mutaciones del gen supresor *ARID1A* y carecen de la proteína BAF250 (79). Dichas mutaciones, así como la pérdida de expresión de BAF250a, se encontraron también en la endometriosis adyacente al tumor; sin embargo, no ocurrió lo mismo en la endometriosis distante. Este hallazgo su-

giere que la inactivación de *ARID1A* es un fenómeno temprano durante la transformación maligna de la endometriosis (79). Las mutaciones en *KRAS* están presentes en algunos carcinomas de células claras pero su frecuencia es muy baja. La mutación de *TP53* ocurre en alrededor del 10-17 % de los carcinomas de células claras.

A diferencia de los carcinomas endometrioides, las mutaciones somáticas de la beta-catenina (*CTNNB1*) e inestabilidad de microsatélites no suelen identificarse en los carcinomas de células claras (95). Sin embargo, la inestabilidad de microsatélites se ha descrito recientemente en un pequeño número de casos de CCC (< 10 %) de pacientes con síndrome de Lynch. Esto solo ocurre en aproximadamente el 1-2 % de todos los carcinomas de ovario, la mayoría de los cuales son carcinomas endometrioides o de células claras (96,97). Por ello, se recomienda realizar pruebas de inestabilidad de microsatélites en todos los carcinomas endometrioides o de células claras para identificar a pacientes con síndrome de Lynch. Hay que destacar que estas pacientes pueden tener un pronóstico favorable incluso si los carcinomas se encuentran en un estadio avanzado (98,99).

Desde el estudio inicial del TCGA (*The Cancer Genome Atlas*, 2013) en el cáncer de endometrio, varios grupos de investigación han demostrado que la mayoría de carcinomas de células claras de ovario pertenecen a los grupos NSMP y p53 alterada (grupos 3 y 4 respectivamente), mientras que los carcinomas *POLE* ultramutados (grupo 1) y los hipermutados (grupo 2) son muy raros. Además, esta clasificación molecular tiene valor pronóstico (100,101).

Al igual que ocurre con los carcinomas ováricos endometrioides, los datos sobre terapias dirigidas son limitados en los carcinomas de células claras. Un ensayo de fase II de un solo grupo realizado en Japón estudió temsirolimus en combinación con trabectedina en un total de 17 pacientes con CCC recurrente. Los resultados del ensayo llevaron a los investigadores a concluir que se necesitaban más estudios clínicos en un ensayo de fase III (102).

Curiosamente, los perfiles genéticos de los carcinomas de células claras son similares a los de los carcinomas de células claras renales y endometriales, lo que sugiere que algunas alteraciones genéticas moleculares pueden ser comunes a los carcinomas de células claras independientemente del órgano de origen (103,104).

Aunque tradicionalmente se considera un carcinoma de alto grado, las pacientes con tumores en estadio IA tienen un pronóstico relativamente favorable con una supervivencia a los 5 años del 80 % al 90 % (105,106). Los tumores en estadio avanzado se asocian con un pronóstico desfavorable (107). Sin embargo, como se indicó anteriormente, los pacientes con CCC en estadio avanzado asociado a inestabili-

dad de microsatélites y/o síndrome de Lynch pueden tener una supervivencia sorprendentemente larga (98) y esto puede reflejar la inmunogenicidad del tumor con un papel potencial de la inmunoterapia en tales casos (99).

CONCLUSIONES

Los cinco tipos principales de cáncer de ovario (en orden descendente de frecuencia: carcinoma seroso de alto grado, endometriode, de células claras, mucinoso y seroso de bajo grado) representan el 98 % de los carcinomas de ovario, puede diagnosticarse de forma reproducible y son, esencialmente, enfermedades distintas que difieren en cuanto a factores de riesgo, alteraciones genéticas moleculares, historia natural y respuesta a la quimioterapia.

Aunque el origen tubárico del cáncer de ovario no puede excluirse por completo, principalmente en pacientes con mutaciones de *BRCA* en la línea germinal, la mayoría de carcinomas serosos de alto grado no están asociados a carcinoma seroso tubárico intraepitelial (STIC). De hecho, desde que se recomendó la extirpación sistemática de ambas trompas en mujeres, sin historia familiar de cáncer de mama/ovario, que se intervienen por lesiones benignas como leiomiomas o prolapso uterino, ni la incidencia ni la mortalidad del cáncer de ovario han disminuido significativamente. Por ello, hoy creemos que la gran mayoría de carcinomas serosos de alto grado se origina en el ovario y, en consecuencia, los términos “trompa uterina y peritoneo” sobran en el título de la futura estadificación. Su inclusión en 2014 se debió a una decisión mayoritaria del comité de Ginecología Oncológica de la FIGO.

Aunque la endometriosis es esencialmente una enfermedad benigna, comparte algunas características con el cáncer, tales como el potencial metastásico y la monoclonalidad. Mientras que la frecuencia de tumores malignos originados en endometriosis ovárica es mínima, la coexistencia de endometriosis con ciertos tipos de cáncer de ovario, como el carcinoma endometriode y el de células claras es casi constante.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024.
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74(1):12-49. DOI: DOI: 10.3322/caac.21820
3. Barakat R, Berchuck A, Markman M, Randall ME. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
4. Prat J. Pathology of the ovary. Philadelphia: Saunders; 2004. pp. 83-109.
5. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. (4th edition). IARC: Lyon 2014. (Chapter 1: Tumours of the ovary). pp. 11-40.

6. Crum CP, Herfs M, Ning G, Bijron JG, Howitt BE, Jimenez CA, et al. Through the glass darkly: intraepithelial neoplasia, top-down differentiation, and the road to ovarian cancer. *J Pathol* 2013;231:402-12. DOI: 10.1002/path.4263
7. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001;195:451-6. DOI: 10.1002/path.1000
8. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211:26-35. DOI: 10.1002/path.2091
9. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161-9. DOI: 10.1097/01.pas.0000213335.40358.47
10. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:230-6. DOI: 10.1097/01.pas.0000180854.28831.77
11. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:127-32. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.109
12. Folkins AK, Jarboe EA, Saleemuddin A, Lee Y, Callahan MJ, Drapkin R, et al. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations. *Gynecol Oncol* 2008;109:168-73. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.01.012
13. Obata K, Morland SJ, Watson RH, Hitchcock A, Chenevix-Trench G, Thomas EJ, et al. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res* 1998;58:2095-7.
14. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 2000;60:7052-6.
15. Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol* 2009;40:1213-23. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.04.017
16. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012;460:237-49. DOI: 10.1007/s00428-012-1203-5
17. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol* 2018;80:11-27. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.06.018
18. Soslow RA, Han G, Park KJ, Garg K, Olvera N, Spriggs DR, et al. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Mod Pathol* 2012;25:625-36. DOI: 10.1038/modpathol.2011.183
19. Köbel M, Kalloger SE, Lee S, Duggan MA, Kelemen LE, Prentice L, et al; Ovarian Tumor Tissue Analysis Consortium. Biomarker-based ovarian carcinoma typing: a histologic investigation in the ovarian tumor tissue analysis consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1677-86. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0391
20. Cuatrecasas M, Catusus L, Palacios J, Prat J. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2009;33:556-67. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318188b84c
21. Ali RH, Seidman JD, Luk M, Kalloger S, Gilks CB. Transitional cell carcinoma of the ovary is related to high-grade serous carcinoma and is distinct from malignant Brenner tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:499-506. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31824d7445
22. Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:1-5. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.10.001
23. Heintz AP, Odcino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S161-192. DOI: 10.1016/S0020-7292(06)60033-7
24. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Mishima M, Nakagawa S, Yamada M, et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to Stage I/II patients and superior survival to other Stage III patients. *Cancer* 1998;83:1555-60. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19981015)83:8<1555::AID-CNCR10>3.0.CO;2-R
25. Baek SJ, Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Stage IIIC epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIC epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2008;19:223-8. DOI: 10.3802/jgo.2008.19.4.223
26. Cancer Genome Atlas Research Network: Integrated genomic analysis of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474 609-15. DOI: 10.1038/nature10166
27. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1694-706. DOI: 10.1093/jnci/djj465
28. Geisler JP, Hatterman-Zogg MA, Rathe JA, Buller RE. Frequency of BRCA1 dysfunction in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:61-67. DOI: 10.1093/jnci/94.1.61
29. Esteller M, Silva JM, Dominguez G, Dominguez G, Bonilla F, Matias-Guiu X, et al. Promoter hypermethylation and BRCA1 inactivation in sporadic breast and ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:564-9. DOI: 10.1093/jnci/92.7.564
30. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, Garsed DW, George J, Fereday S, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521:489-94. DOI: 10.1038/nature14410
31. Bowtell DD. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10:803-8. DOI: 10.1038/nrc2946
32. Chen EY, Mehra K, Mehrad M, Ning G, Miron A, Mutter GL, et al. Secretory cell outgrowth, PAX2 and serous carcinogenesis in the Fallopian tube. *J Pathol* 2010;222:110-6. DOI: 10.1002/path.2739
33. Howitt BE, Hanamornroongruang S, Lin DI, Conner JE, Schulte S, Horowitz N, et al. Evidence for a dualistic model of high-grade serous carcinoma: BRCA mutation status, histology, and tubal intraepithelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39:287-93. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000369
34. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IeM, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol* 2010;34:1407-16. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ef7b16
35. Morrison JC, Blanco LZ Jr, Vang R, Ronnett BM. Incidental serous tubal intraepithelial carcinoma and early invasive serous carcinoma in the nonprophylactic setting: analysis of a case series. *Am J Surg Pathol* 2015;39:442-53. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000352
36. Gilks CB, Irving J, Kobel M, Lee C, Singh N, Wilkinson N, et al. Incidental nonuterine high-grade serous carcinomas arise in the fallopian tube in most cases: further evidence for the tubal origin of high-grade serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2015;39:357-64. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000353
37. Hirst JE, Gard GB, McIlroy K, Nevell D, Field M. High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:826-9. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a1b5dc
38. Rabban JT, Garg K, Crawford B, Chen LM, Zaloudek CJ. Early detection of high-grade tubal serous carcinoma in women at low risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome by systematic examination of fallopian tubes incidentally removed during benign surgery. *Am J Surg Pathol* 2014;38:729-42. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000199
39. Tang S, Onuma K, Deb P, Wang E, Lytwyn A, Sur M, et al. Frequency of serous tubal intraepithelial carcinoma in various gynecologic malignancies: a study of 300 consecutive cases. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:103-0. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31822ea955

40. Falconer H, Yin L, Grönberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(2):dju410. DOI: 10.1093/jnci/dju410
41. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, Tone AA, Rozenberg N, Swererton KD, et al. Ovarian Cancer Research Program of British Columbia: Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:471.e1-471.e11.
42. Kuhn E, Meeker A, Wang TL, Sehdev AS, Kurman RJ, Shih leM. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2010;34:829-36. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181dcede7
43. Perets R, Wyant GA, Muto KW, Bijron JG, Poole BB, Chin KT, et al. Transformation of the fallopian tube secretory epithelium leads to high-grade serous ovarian cancer in Brca;Tp53;Pten models. *Cancer Cell* 2013;24:751-65. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.10.013
44. D'Angelo E, Espinosa I, Felicioni L, Buttitta F, Prat J. Ovarian high-grade serous carcinoma with transitional-like (SET) morphology: a homologous recombination-deficient tumor. *Hum Pathol* 2023;141:15-21. DOI: 10.1016/j.humpath.2023.08.010
45. Byun JM, Cho HJ, Lee DS, Yoon HK, Kim YN, Im DH, et al. Frequency of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in patients with high grade serous ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2023;62(1):107-11. DOI: 10.1016/j.tjog.2022.09.006
46. Yoon JY, Chapel DB, Goebel E, Qian X, Mito JK, Horowitz NS, et al. Genomic catastrophe, the peritoneal cavity and ovarian cancer prevention. *J Pathol* 2022;257(3):255-61.
47. Kim J, Coffey DM, Ma L, Matzuk MM. The ovary is an alternative site of origin for high-grade serous ovarian cancer in mice. *Endocrinology* 2015;156:1975-81. DOI: 10.1210/en.2014-1977
48. Löhmußsaar K, Kopper O, Korving J, Begthel H, Vreuls CPH, van Es JH, et al. Assessing the origin of high-grade serous ovarian cancer using CRISPR-modification of mouse organoids. *Nat Commun* 2020;11:2660. DOI: 10.1038/s41467-020-16432-0
49. Zhang S, Dolgalev I, Zhang T, Ran H, Levine DA, Neel BG. Both fallopian tube and ovarian surface epithelium are cells-of origin for high-grade serous ovarian carcinoma. *Nat Commun* 2019;10:5367. DOI: 10.1038/s41467-019-13116-2
50. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
51. Rowe BP, Glazer PM. Emergence of rationally designed therapeutic strategies for breast cancer targeting DNA repair mechanisms. *Breast Cancer Res* 2010;12(2):203. DOI: 10.1186/bcr2566
52. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962
53. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2403-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1909707
54. Westin SN, Michael V, Fellman BM, Meyer L, Taylor T, Alvarado T, et al. Neoadjuvant window trial in newly diagnosed BRCA mutant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2023; 176:S2-S3. DOI:10.1016/j.ygyno.2023.06.467
55. Swisher E, Lin K, Oza A, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high grade ovarian carcinoma (Ariel2 Part 1): an international multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lanc Onc* 2017;18:75-87. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9
56. Mirza M, Monk B, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310
57. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, Coleman RL, Sood AK, Malpica A, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2006;108:361-8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000227787.24587.d1
58. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1111-28. DOI: 10.1097/00000478-200209000-00002
59. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors): A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996;78:278-86. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960715)78:2<278::AID-CNCR14>3.0.CO;2-T
60. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:707-23. DOI: 10.1097/01.pas.0000164030.82810.db
61. Singer G, Oldt R 3rd, Cohen Y, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:484-6. DOI: 10.1093/jnci/95.6.484
62. Tsang YT, Deavers MT, Sun CC, Kwan SY, Kuo E, Malpica A, et al. KRAS (but not BRAF) mutations in ovarian serous borderline tumour are associated with recurrent low-grade serous carcinoma. *J Pathol* 2013;231:449-56. DOI: 10.1002/path.4252
63. Jones S, Wang TL, Kurman RJ, Nakayama K, Velculescu VE, Vogelstein B, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. *J Pathol* 2012;226:413-20. DOI: 10.1002/path.3967
64. Emmanuel C, Chiew YE, George J, Etemadmoghadam D, Anglesio MS, Sharma R; Australian Ovarian Cancer Study (AOCS): Genomic classification of serous ovarian cancer with adjacent borderline differentiates RAS pathway and TP53-mutant tumors and identifies NRAS as an oncogenic driver. *Clin Cancer Res* 2014;20:6618-30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1292
65. Sieben NL, Roemen GM, Oosting J, Fleuren GJ, van Engeland M, Prat J. Clonal analysis favours a monoclonal origin for serous borderline tumours with peritoneal implants. *J Pathol* 2006; 210:405-11. DOI: 10.1002/path.2074
66. Tang M, O'Connell RL, Amant F, Beale P, McNally O, Sjoquist KM, Grant P, et al. PARAGON: A Phase II study of anastrozole in patients with estrogen receptor-positive recurrent/metastatic low-grade ovarian cancers and serous borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2019;154(3):1-538. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.06.011
67. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, Paul J, Carty K, Rodgers W, Millan D, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet* 2022;399(10324):541-53. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02175-9
68. Rodriguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26:139-52. DOI: 10.1097/00000478-200202000-00001
69. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1447-64. DOI: 10.1097/00000478-200011000-00001
70. Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, Seidman D, Prat J, Ronnett BM, et al. Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum Pathol* 2004;35:910-7. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.03.003
71. Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, Goudy S, Bendifallah S, Cortez A, et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Ann Oncol* 2014;25:1312-9. DOI: 10.1093/annonc/mdl139
72. Provenza C, Young RH, Prat J. Anaplastic carcinoma in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic study of 34 cases emphasizing the crucial impact of stage on prognosis, their histologic spectrum, and overlap with sarcomalike mural nodules. *Am J Surg Pathol* 2008;32:383-9. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181451b93
73. Anglesio MS, Kommoss S, Tolcher MC, Clarke B, Galletta L, Porter H, Damaraju S, et al. Molecular characterization of mucinous ovar-

- ian tumours supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 19% of carcinomas. *J Pathol* 2013;229:111-20. DOI: 10.1002/path.4088
74. Cheasley D, Wakefield MJ, Ryland GL, Allan PE, Alsop K, Amarasinghe KC, et al. The molecular origin and taxonomy of mucinous ovarian carcinoma. *Nat Commun* 2019;10:3935. DOI: 10.1038/s41467-019-11862-x
 75. Mackenzie R, Kommoss S, Winterhoff BJ, et al. *BMC Cancer* 2015;15:415.
 76. Nugawela D, Gorringer KL. Targeted therapy for mucinous ovarian carcinoma: evidence from clinical trials. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(1):102-8. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003658
 77. Gorringer KL, Cheasley D, Wakefield MJ, Ryland GL, Allan PE, Alsop K, Amarasinghe KC, et al. Therapeutic options for mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2020;156(3):552-60. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.12.015
 78. Irving JA, Catasús L, Gallardo A, Bussaglia E, Romero M, Matias-Guiu X, et al. Synchronous endometrioid carcinomas of the uterine corpus and ovary: alterations in the beta-catenin (CTNNB1) pathway are associated with independent primary tumors and favorable prognosis. *Hum Pathol* 2005;36:605-19. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.03.005
 79. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARI-D1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010;363:1532-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1008433
 80. Palacios J, Gamallo C. Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1998;58:1344-7.
 81. Catasús L, Bussaglia E, Rodriguez I, Gallardo A, Pons C, Irving JA, et al. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol* 2004; 35:1360-8. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.07.019
 82. Gras E, Catasús L, Argüelles R, Moreno-Bueno G, Palacios J, Gamallo C, et al. Microsatellite instability, MLH1 promoter hypermethylation, and frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer* 2001;92:2829-36. DOI: 10.1002/1097-0142(20011201)92:11<2829::aid-cnrcr10094>3.0.co;2-3
 83. Campbell IG, Russell SE, Choong DY, Montgomery KG, Ciavarella ML, Hooi CS, et al. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64:7678-81. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2933
 84. Catasús L, Gallardo A, Cuatrecasas M, Prat J. PIK3CA mutations in the kinase domain (exon 20) of uterine endometrial adenocarcinomas are associated with adverse prognostic parameters. *Mod Pathol* 2008;21:131-9. DOI: 10.1038/modpathol.3800992
 85. Banerjee S and Kaye S. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Amr Assc for Cancer Res* 2013;19:961-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2243
 86. Liu P, Cheng H, Roberts TM. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8:627-44. DOI: 10.1038/nrd2926
 87. Leskela S, Romero I, Rosa-Rosa JM, Caniego-Casas T, Cristobal E, Pérez-Mies B, et al. Molecular Heterogeneity of Endometrioid Ovarian Carcinoma: An Analysis of 166 Cases Using the Endometrial Cancer Subrogate Molecular Classification. *Am J Surg Pathol* 2020;44:982-90. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001478
 88. Parra-Herran C, Lerner-Ellis J, Xu B, Khalouei S, Bassiouny D, Cesari M, et al. Molecular-based classification algorithm for endometrial carcinoma categorizes ovarian endometrioid carcinoma into prognostically significant groups. *Mod Pathol* 2017;30:1748-59. DOI: 10.1038/modpathol.2017.81
 89. Cybulska P, Paula ADC, Tseng J, Leitao MM Jr, Bashashati A, Huntsman DG, et al. Molecular profiling and molecular classification of endometrioid ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2019;154:516-23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.07.012
 90. Schultheis AM, Ng CK, De Filippo MR, Piscuoglio S, Macedo GS, Gatiús S, et al. Massively Parallel Sequencing-Based Clonality Analysis of Synchronous Endometrioid Endometrial and Ovarian Carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):djv427. DOI: 10.1093/jnci/djv427
 91. Anglesio MS, Wang YK, Maassen M, Horlings HM, Bashashati A, Senz J, et al. Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: evidence of clonality. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):djv428. DOI: 10.1093/jnci/djv428
 92. Komiyama S, Aoki D, Tominaga E, Susumu N, Udagawa Y, Nozawa S. Prognosis of Japanese patients with ovarian clear cell carcinoma associated with pelvic endometriosis: clinicopathologic evaluation. *Gynecol Oncol* 1999;72:342-6. DOI: 10.1006/gyno.1998.5284
 93. Kuo KT, Mao TL, Jones S, Veras E, Ayhan A, Wang TL, et al. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol* 2009;174:1597-601. DOI: 10.2353/ajpath.2009.081000
 94. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Iwaya K, Tamai S, Matsubara O. PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *J Pathol* 2011;225:189-94. DOI: 10.1002/path.2940
 95. Willner J, Wurz K, Allison KH, Galic V, Garcia RL, Goff BA, et al. Alternate molecular genetic pathways in ovarian carcinomas of common histological types. *Hum Pathol* 2007;38:607-13. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.10.007
 96. Folkins AK, Longacre TA. Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. *Histopathology* 2013;62:2-30. DOI: 10.1111/his.12028
 97. Chui MH, Ryan P, Radigan J, Ferguson SE, Pollett A, Aronson M, et al. The histomorphology of Lynch syndrome associated ovarian carcinomas: towards a subtype-specific screening strategy. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1173-81. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000298
 98. Stewart CJR, Bowtell DDL, Doherty DA, Leung YC, Long-term survival of patients with mismatch repair protein-deficient, high-stage ovarian clear cell carcinoma. *Histopathology* 2017;70:309-13. DOI: 10.1111/his.13040
 99. Howitt BE, Strickland KC, Sholl LM, Rodig S, Ritterhouse LL, Chowdhury D, et al. Clear cell ovarian cancers with microsatellite instability: a unique subset of ovarian cancers with increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-1/PD-L1 expression. *Oncoimmunology* 2017;6:e1277308. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1277308
 100. Irshaid L, Costigan DC, Dong F, Matulonis UA, Nucci MR, Kolin DL. Molecular Landscape of Mullerian Clear Cell Carcinomas Identifies The Cancer Genome Atlas-like Prognostic Subgroups. *Mod Pathol* 2023;36(5):100123. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100123
 101. Parra-Herran C, Bassiouny D, Lerner-Ellis J, Olkhov-Mitsel E, Ismiil N, Hogen L, Vicus D, Nofech-Mozes S, p53, Mismatch Repair Protein, and POLE Abnormalities in Ovarian Clear Cell Carcinoma: An Outcome-based Clinicopathologic Analysis. *Am J Surg Pathol* 2019;43(12):1591-9. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001328
 102. Takano M, Kouta H, Ikeda Y, et al. Combination chemotherapy with temsirolimus and trabectedin for recurrent clear cell carcinoma of the ovary: A phase II single arm clinical trial. *J Clin Onc* 2014;32:5517.
 103. Tan DS, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *J Clin Pathol* 2007;60:355-60. DOI: 10.1136/jcp.2006.040030
 104. Ji JX, Wang YK, Cochrane DR, Huntsman DG. Clear cell carcinomas of the ovary and kidney: clarity through genomics. *J Pathol* 2018;244:550-64. DOI: 10.1002/path.5037
 105. Bennett JA, Dong F, Young RH, Oliva E. Clear cell carcinoma of the ovary: evaluation of prognostic parameters based on a clinicopathological analysis of 100 cases. *Histopathology* 2015;66:808-15. DOI: 10.1111/his.12514
 106. Hoskins PJ, Le N, Gilks B, Tinker A, Santos J, Wong F, et al. Low-stage ovarian clear cell carcinoma: population-based outcomes in British Columbia, Canada, with evidence for a survival benefit as a result of irradiation. *J Clin Oncol* 2012;30:1656-62. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1646
 107. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000;88:2584-9.

Epidemiología e historia natural del cáncer de ovario

Ovarian cancer: epidemiology and natural history

Ana Pertejo Fernández, Jorge Pedregosa Barbas, Beatriz Castelo Fernández, Andrés Redondo Sánchez

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

El cáncer de ovario (CO) es una entidad compleja, diagnosticada fundamentalmente en mujeres posmenopáusicas, pero que puede desarrollarse a cualquier edad. La mayoría se origina en la superficie epitelial del ovario (90 %), donde la histología más frecuente es el seroso de alto grado (70 %). Es la neoplasia ginecológica más letal, con una incidencia global estimada para 2022 de 6,7 por cada 100 000 mujeres/año y una mortalidad de 4 casos cada 100 000 mujeres/año. La mayoría se diagnostica en estadios avanzados, lo que contribuye a su pronóstico sombrío. Sin embargo, avances recientes han conseguido mejorar las cifras de supervivencia.

Aunque la etiología del CO no está completamente esclarecida, investigaciones recientes apuntan a la presencia de un nicho de células madre tumorales indiferenciadas responsables de la iniciación, del crecimiento y de la progresión del tumor. Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo del CO se han dividido entre establecidos (edad, genética, ovulación mantenida y endometriosis) y controvertidos. La principal vía de diseminación del CO se produce mediante la siembra peritoneal y la invasión de órganos adyacentes; la hematológica es muy infrecuente.

Palabras clave:

Cáncer de ovario.
Epidemiología.
Factores de riesgo.
Etiología. Historia natural.

Abstract

Ovarian cancer (OC) is a complex disease, mostly diagnosed in postmenopausal women, but it can be developed at any age. The majority of OC arise from the epithelium of the ovary (90 %), where the high-grade serous histology is the predominant (70 %). OC is the deadliest gynecological cancer. Globally, the incidence in 2022 was 6.7 per 100,000 and mortality rate was 4 per 100,000 women per year. Unfortunately, the majority of patients are diagnosed at late stages, contributing to its poor prognosis. Nevertheless, recent advances have led to an improvement in these survival rates.

Although etiology and precursor lesions are multifactorial and still unclear, recent studies point toward a cancer stem cell model, where tumor initiation, growth and progression are driven by those undifferentiated stem cells. Risk factors for OC can be divided into probable (older age, genetics, incessant ovulation, endometriosis) and controversial. The biology of OC differs from other solid tumors as it metastasizes by direct extension to neighboring organs or by peritoneal seeding, whereas hematological spread is really uncommon.

Keywords:

Ovarian cancer.
Epidemiology. Risk factors. Etiology.
Natural history.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Pertejo Fernández A, Pedregosa Barbas J, Castelo Fernández B, Redondo Sánchez A. Epidemiología e historia natural del cáncer de ovario. Rev Cáncer 2024;38(4):149-155

DOI: 10.20960/revcancer.00087

Correspondencia:

Ana Pertejo Fernández. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid
e-mail: pertejo.ana@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) es la neoplasia ginecológica más letal, con unas tasas de supervivencia íntimamente relacionadas con el estadio al diagnóstico, con > 90 % de supervivencia a los 5 años para los estadios IA, pero que desciende a < 30 % para los estadios avanzados. Sabiendo que > 70 % debutan como enfermedad avanzada, es una entidad con una elevada tasa de mortalidad (1).

El cáncer de ovario se considera un grupo complejo y heterogéneo de neoplasias, puesto que pueden desarrollarse a cualquier edad y originarse de cualquiera de las diferentes líneas celulares del ovario. Se constituye desde el punto de vista histológico por tres grupos principales: los tumores epiteliales o carcinomas, que representan el 90 % de las neoplasias de ovario, los tumores germinales de ovario y los tumores malignos del estroma de los cordones sexuales (SCST). Dentro de los tumores epiteliales se distinguen a su vez tumores benignos, *borderline* y malignos.

El grupo principal del carcinoma epitelial de ovario (CEO) engloba los subtipos seroso de alto grado (70 %), seroso de bajo grado (< 5 %), de células claras (10 %), endometriode (10 %), mucinoso (3 %) y, los más infrecuentes, Brenner y seromucosos, de acuerdo a la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los carcinomas de ovario, de trompa de Falopio y de peritoneo deben considerarse como una misma entidad debido a que comparten características histológicas, comportamiento biológico y mismo abordaje terapéutico (2-4).

Por lo general, en este artículo se hará mención al CEO por ser el grupo mayoritario, con especial atención al carcinoma seroso de alto grado, por ser el subtipo más frecuente. Cuando sea necesario, se hará mención a las características distintivas entre los diferentes subtipos histológicos.

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo a las estimaciones de Globocan (5), realizadas por la International Agency for Research on Cancer (IARC), en el año 2022, a escala mundial, el cáncer de ovario ocupaba la séptima posición en cuanto a la forma más común de cáncer entre las mujeres, con una incidencia de 6,7 por cada 100 000 habitantes y una mortalidad de 4 por cada 100 000 habitantes. Existen diferencias geográficas en cuanto a su incidencia, de tal manera que esta es claramente menor en los países en vías de desarrollo (4,9-6,4 por cada 100 000 habitantes) frente a los países occidentales (7,5-9,3, por cada 100 000 habitantes), donde representa el segundo tumor ginecológico más frecuentemente diagnosticado. Las tasas más elevadas de incidencia

se dan en Norteamérica, Europa central y el este de Asia. Dentro de Europa, existen también variaciones geográficas, con tasas más altas en Letonia, Lituania y Polonia. España tiene una incidencia inferior a la tasa promedio de Europa: representa el octavo tumor sólido más frecuentemente diagnosticado en mujeres, con una incidencia estimada para 2024 de 3716 nuevos casos, según los últimos datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (6).

Además de las geográficas, existen también diferencias raciales, de manera que en los países desarrollados la incidencia es mayor en la raza blanca que en la raza negra. Las mujeres afroamericanas son un 40 % menos propensas a desarrollar cáncer de ovario que las mujeres americanas de raza blanca. Estas diferencias étnicas y raciales tienen que ver no solo con factores genéticos y la diferente prevalencia de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2, sino también con factores socioculturales, de natalidad, hábitos de vida y alimentación. Las mutaciones en BRCA1 son más frecuentes en las mujeres de raza blanca (2,9 %) y askenazí (10,2 %) que en la raza negra (1,4 %). Las mutaciones en BRCA2, por el contrario, son ligeramente más prevalentes en la raza negra (2,6 %) que en la blanca (2,1 %) (7).

Respecto a la mortalidad global por cáncer en mujeres, ocupa la quinta posición, por detrás del cáncer de pulmón, mama, colon y páncreas, y es el tumor ginecológico más letal en los países desarrollados (5). En España representa la sexta causa de muerte por cáncer entre mujeres, con 2106 pacientes fallecidas por esta causa en 2022 (6). Las tasas de mortalidad se ven influenciadas también por la raza, ya que el pronóstico de las pacientes afroamericanas es peor aun ajustando por edad, estadio e histología, frente al resto de grupos étnicos (8). En comparación con la raza blanca, las mujeres afroamericanas tienen una tasa de mortalidad un 56 % superior (HR 1,56; IC 95 %, 1,01-2,39) y la hispana, un 41 % también superior (HR 1,41; IC 95 %, 0,98-2,04), mientras que las mujeres asiáticas tienen una supervivencia un 11 % más alta que las mujeres de raza blanca (HR 0,89; IC 95 %, 0,61-1,31) (7,9,10).

La supervivencia global (SG) por cáncer de ovario ha aumentado en los países desarrollados a lo largo de las últimas tres décadas gracias a los avances en el conocimiento de la biología molecular, las técnicas quirúrgicas, la quimioterapia y al impacto positivo que ha tenido la llegada de los antiangiogénicos y los inhibidores de inhibidores de la poli(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP), tanto en el tratamiento de primera (11) como de segunda línea (12) en el cáncer de ovario avanzado (13-19). Esta mejora se refleja también en las cifras de nuestro país, donde la SG a 5 años estandarizada por edad, en las pacientes diagnosticadas durante el periodo 2002-2007, fue del 37,5 %, algo inferior que la observada para el periodo 2008-2013, con un 40,9 % de SG a 5 años (20).

Datos de registros más recientes sitúan la SG a 5 años en un 45 % aproximadamente, algo superior para algunos subtipos más infrecuentes, con medianas de SG a nivel nacional de 40,6 meses (1). Análisis más recientes de vida real nos muestran también que en los últimos 15 años ha habido una disminución en la incidencia del cáncer de ovario en general (más acusada en el periodo 2015-2019) y también en la mortalidad, fundamentalmente a expensas de la histología epitelial (21).

Aunque por lo general el cáncer de ovario es inicialmente asintomático, y la mayoría de los diagnósticos se realizan en etapas avanzadas, los diagnósticos en etapas más precoces han aumentado en los últimos 15 años (porcentaje de cambio anual [PCA]: + 0,83 %) y los diagnósticos en etapas más avanzadas han disminuido (PCA: - 2,11 %). Pero no solo eso, sino que la mortalidad ajustada por incidencia también se ha visto reducida, tanto para estadios precoces (PCA: - 7,19 %) como para los avanzados (PCA: - 2,28 %). Estos diagnósticos más iniciales se deben en parte al incremento de ciertos tipos de cirugía (histerectomías, ligadura de trompas, salpingectomías oportunistas y ooforectomías).

Respecto a histologías menos frecuentes, como tumores germinales o del estroma ovárico, la incidencia se ha mantenido estable en los últimos 15 años (7,21). Esta tendencia a una menor incidencia y a un descenso de mortalidad para el cáncer de ovario es compartida en el resto de Europa occidental y Norteamérica. Sin embargo, la incidencia y la mortalidad del cáncer de ovario están en aumento en algunos de los países en vías de desarrollo, sobre todo en aquellos que están experimentando una transición económica, probablemente relacionadas con una evolución a estilos de vida más occidentales, un descenso en las cifras de natalidad y un aumento de la esperanza de vida (7).

ETIOLOGÍA

El cáncer de ovario es un grupo complejo y heterogéneo de neoplasias que pueden desarrollarse a partir de las diferentes líneas celulares del ovario, incluyendo los ovocitos, las células de la granulosa, las células de la teca intersticial o estromales y las células epiteliales superficiales.

Su etiología y sus lesiones precursoras son multifactoriales, en parte por esa histología compleja que hace que no sea posible tener una única explicación biológica (7). Los carcinomas serosos de alto grado, más agresivos y con mayor inestabilidad genómica, en su mayoría con mutaciones en TP53, parecen provenir de la superficie epitelial del ovario o de la trompa de Falopio, donde se originan de *novo*, sin claras lesiones precursoras. El resto de CEO, de más lento crecimiento, parecen provenir de lesiones benignas o *borderline* precursoras; todos ellos son genéticamente más estables y *TP53 wild-type*.

Los carcinomas serosos de bajo grado, los de células claras, endometrioides y seromucinosos suelen originarse sobre tejidos que habitualmente no están presentes en el ovario, como la trompa de Falopio, quistes de inclusión müllerianos, endometriosis, endosalpingiosis o los adenofibromas/cistoadenomas.

El origen del carcinoma mucinoso no está bien establecido, aunque se postula que puede tener su origen en las células germinales. Los tumores malignos de Brenner parecen provenir del epitelio transicional. Los tumores SCST provienen de las células precursoras del estroma gonadal, rodeando los ovocitos y que incluyen células de la granulosa, teca, Sertoli, Leydig y fibroblastos. Los tumores de células germinales son un grupo histológico muy heterogéneo y tienen su origen en las células germinales primitivas (3,22,23).

La etiología del CEO no está claramente esclarecida. Durante muchos años se apoyaba la teoría de que el origen del cáncer de ovario tenía su origen en la metaplasia y posterior malignización del epitelio que recubre la superficie del ovario. Sin embargo, investigaciones recientes apuntan a la presencia de un nicho de células madre tumorales (*cancer stem cells* [CSC]) en la zona de transición entre la trompa y el ovario, de las que se originaría el tumor. El modelo de las CSC propone que la iniciación, crecimiento, progresión y quimiorresistencia del cáncer de ovario están promovidos y mantenidos por estas células tumorales indiferenciadas, dotadas con capacidad para la autorrenovación y la diferenciación. Teniendo en cuenta su biología, comportamiento y curso clínico, el cáncer de ovario representa un ejemplo de enfermedad promovida por las CSC. Se han identificado pequeñas células madre en el tejido ovárico de mujeres sanas y se ha propuesto que estas provienen del epiblasto embrionario y permanecen latentes en la vida adulta. En su mayoría se localizan en el epitelio que recubre la superficie del ovario para regenerar el tejido dañado, pero bajo determinadas circunstancias pueden transformarse en CSC, involucradas en la carcinogénesis. Numerosos estudios apuntan a que la carcinogénesis está asociada con la transición epitelio mesénquima (TEM), y cada vez más trabajos señalan que quizá las pequeñas células madre presentes en la superficie epitelial del ovario induzcan la TEM al crecer y transformarse en células madre mesenquimales, involucrando diferentes señales del microambiente tumoral en una red de interacciones que activan la TEM (4,24).

FACTORES DE RIESGO

Diferentes factores de riesgo se han asociado con el desarrollo del cáncer de ovario. Uno de los principales factores relacionados con la etiopatogenia es la ovulación mantenida, porque parece que el estímulo constante

de la superficie ovárica puede predisponer a la transformación maligna de las células (25). Por este motivo, son factores protectores frente al cáncer de ovario el embarazo, la multiparidad, la lactancia, el uso de anticonceptivos orales o dispositivos intrauterinos y algunas intervenciones quirúrgicas ginecológicas, como la ligadura de trompas, la histerectomía simple o la salpingooforectomía bilateral (5,8,26). Los diferentes factores de riesgo pueden clasificarse según la evidencia disponible en factores de riesgo establecidos y factores de riesgo controvertidos o menos claramente establecidos (7).

Factores de riesgo establecidos

Edad

La incidencia del CEO aumenta con la edad. Es más frecuente a partir de la quinta década de la vida, con una mediana de edad al diagnóstico de 63 años (7). El riesgo aumenta un 2 % por año en mujeres < 50 años y un 11 % en mujeres ≥ 50 años (27). En las pacientes menores de 20 años predominan los tumores de células germinales, mientras que los tumores *borderline* suelen ocurrir en torno a los 30-40 años y el CEO es el predominante a partir de los 50 años (28,29). La edad media al diagnóstico de aquellas pacientes con un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer suele ser más precoz, con edades comprendidas según las series entre los 43 y los 49 años para el síndrome de Lynch y entre los 54 y los 59 años para las portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*, respectivamente (30-32).

Menarquia precoz, menopausia tardía y nuliparidad

Todos ellos son factores relacionados con un mayor número de ciclos ovulatorios. La menarquia precoz (antes de los 12 años) se ha asociado con un ligero incremento de riesgo de CEO en algunos estudios. La menopausia después de los 52 años también parece incrementar el riesgo de CEO (RR 1,46; IC 95 %: 1-06-1,99) en comparación con aquellas mujeres que tienen la menopausia antes de los 45 años. El riesgo de CEO parece incrementarse un 2-7 % por cada año adicional de ovulación (RR 1,07; IC 95 %: 0,05-1,08). Parece que las ovulaciones repetidas pueden provocar daños menores en el epitelio del ovario, que potencialmente podrían transformarse en lesiones malignas. Las hipótesis que respaldan estas teorías son que, aquellos factores que provocan la supresión de la ovulación, como el embarazo, la lactancia materna o el tratamiento oral anticonceptivo, se asocian con una menor incidencia de CEO (27,33,34).

Factores genéticos

El riesgo de cáncer de ovario también está determinado por factores genéticos y familiares. Se estima que entre un 10 y un 20 % de los CEO, según las series, se deben

a variantes patogénicas en línea germinal, especialmente en el subtipo seroso de alto grado (7). Se conocen varios síndromes hereditarios asociados a alto riesgo de desarrollo de CEO, que suelen asociarse a distintas variedades histológicas específicas y que, por lo general, presentan un patrón de herencia autosómico dominante. El más frecuente y conocido es el síndrome de cáncer de mama y de ovario hereditario (SCMOH), que afecta a genes que participan en el sistema de reparación del ADN por recombinación homóloga, en el que los genes *BRCA1* y *BRCA2* son los de más alto riesgo y los más frecuentes, pero también se incluyen otros genes, como *BRIP1*, *RAD51C*, *ATM*, *RAD51D* y *PALB2*. El riesgo de desarrollo de CEO a lo largo de la vida, especialmente seroso de alto grado, depende de la mutación, de manera que para las portadoras de *BRCA1* oscila entre un 39 y un 58 %, mientras que para las portadoras de *BRCA2*, entre el 13 y el 29 %. Estos genes han cobrado especial importancia por su relación con el pronóstico y la predicción de respuesta a platino e inhibidores de PARP (35).

El síndrome de Lynch se caracteriza por variantes patogénicas en los genes de reparación de los errores de apareamiento del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EPCAM*). Al igual que el SCMOH, el CEO asociado al síndrome de Lynch aparece a edades más tempranas, se asocia con una mayor frecuencia con casos sincrónicos de cáncer de endometrio, suele diagnosticarse en estadios más localizados y tener mejor supervivencia. Fundamentalmente se asocia a CEO endometriode, pero también a CEO de células claras, mucinoso y seroso de bajo grado. El riesgo es mayor para las mutaciones en *MSH2* (36,37).

Otros síndromes menos conocidos, pero también relacionados con un mayor riesgo de CEO, son el síndrome de déficit de la polimerasa *POLE*, con mutaciones en el dominio exonucleasa del gen *POLE*, de manejo similar al síndrome de Lynch (38) y que se asocia a CEO endometriode; el síndrome de Peutz-Jeghers, causado por mutaciones en el gen *STK11/LKB1* (39), que se asocia a CEO mucinoso y *borderline*, y el síndrome de tumores rabdoi-des 2 asociado a *SMARCA4* (40), que incrementa el riesgo de CO de células pequeñas con hipercalcemia, muy agresivo y de aparición a temprana edad.

La maniobra reductora de riesgo más efectiva para las pacientes portadoras de mutaciones que favorecen el riesgo de CEO es la salpingooforectomía bilateral profiláctica. La edad de realización varía según el gen responsable, dado que los métodos de diagnóstico precoz no han demostrado beneficio en SG. Se considera una maniobra coste-efectiva cuando el riesgo vital acumulado a 75 años es ≥ 4 %, aunque siempre hay que tener en cuenta los potenciales efectos secundarios en función de la edad de la paciente y valorar en conjunto el riesgo-beneficio (41-45).

Endometriosis

La endometriosis es un factor de riesgo para algunos subtipos de CEO (fundamentalmente de células claras, pero también endometriode y, en menor medida, seroso de bajo grado y seromucinoso), aunque el riesgo global estimado es bajo, de en torno a un 1 % para mujeres premenopáusicas y de un 1-2,5 % para mujeres posmenopáusicas, según las series (22,46). El diagnóstico de endometriosis en la superficie ovárica incrementa el riesgo de desarrollo de cáncer de ovario (riesgo de malignización del 2,5 %), con un mayor riesgo para el desarrollo de carcinoma de células claras (OR: 3,05), endometriode (OR: 2,04) y seroso de bajo grado (OR: 2,11) (22,46).

Aunque la vía exacta de malignización se desconoce, se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la asociación de la endometriosis con el cáncer de ovario: la endometriosis atípica como precursora de malignidad, alteraciones genéticas, el estrés oxidativo persistente y el consiguiente daño en el ADN inducido por el hierro libre, la inflamación crónica con el consecuente desequilibrio de citocinas y un ambiente hormonal hiperestrogénico. Todo ello favorece un desequilibrio de señales de supervivencia y factores de crecimiento que favorecen la malignización (23,24,46). Se han postulado como mecanismos moleculares de transformación de la endometriosis la activación de los oncogenes *KTAS* y *PI3K*, así como la inactivación de los genes supresores tumorales *PTEN* y *ARID1A* (47,48).

Factores de riesgo controvertidos, menos claramente establecidos

El resto de factores de riesgo presenta una evidencia no tan establecida respecto al riesgo de desarrollo de CEO. Entre ellos se encuentra un elevado índice de masa corporal (IMC) (≥ 30 kg/m²), que se ha relacionado con un ligero incremento de riesgo del cáncer de ovario (OR: 1,1-1,3) (49). Sin embargo, no hay evidencia de calidad en cuanto al tipo de alimentación y el riesgo de cáncer de ovario. No se ha encontrado una clara relación de riesgo y existen datos controvertidos entre los diferentes trabajos (50). Tampoco parece haber una clara relación con el consumo de café o alcohol o con la actividad física, aunque respecto a este último factor cada vez hay más trabajos que apuntan al sedentarismo como posible factor de riesgo. El tabaco, sin embargo, sí se ha visto que puede aumentar el riesgo de desarrollo de CEO mucinoso, pero no para el resto de histologías, con un RR de 2,1 (IC 95 %: 1,7-2,7) (51).

Hay datos controvertidos con respecto a la terapia hormonal sustitutiva (THS) utilizada para combatir los síntomas climatéricos, aunque parece que puede incrementar

mínimamente el riesgo de cáncer de CEO (RR: 1,14; IC 95 %: 1,10-1,19) (52). Aunque históricamente la infertilidad y sus tratamientos se han asociado con cierto incremento de riesgo de CEO, la realidad es que no parecen ser factores de riesgo independientes, sino ligados más bien a la nuliparidad o a la endometriosis. No hay evidencia sólida que respalde la hipótesis de que los fármacos utilizados en tratamientos de infertilidad para inducir la ovulación aumenten claramente el riesgo de cáncer de ovario. Algún trabajo reporta un ligero incremento de riesgo (RR: 2,63; IC 95 %: 1,04-6,64) para el desarrollo de tumores serosos *borderline* de ovario, pero ningún trabajo analizado en la revisión más reciente aporta evidencia y certezas suficientes como para considerarlo factor de riesgo. En cuanto al ovario poliquístico, los estudios aportan datos no concluyentes por la presencia de factores de confusión, tales como la obesidad y la nuliparidad en relación a la infertilidad (53,54).

En cuanto al asbesto, un metaanálisis encontró una asociación entre su exposición y un incremento de riesgo de muerte por CEO (RR: 1,77; IC 95 %: 1,37-2,28). Es cierto que el talco puede contener asbesto, pero no hay datos concluyentes que apoyen la asociación entre el uso de talco genital y el desarrollo de CEO (55).

Antecedentes de irradiación pélvica pueden incrementar el riesgo de CEO, aunque la evidencia también es controvertida. En una cohorte de pacientes estudiadas, tratadas con irradiación pélvica por cáncer de recto, se vio un cierto incremento en el riesgo de desarrollo CEO frente a las pacientes que no recibieron radioterapia (HR: 2,08; IC 95 %: 1,22-3,56), con un período de latencia de 5 años (56).

Historia natural

Tras el crecimiento tumoral local, bien sea en la superficie del ovario, en la trompa de Falopio o en el peritoneo, el carcinoma de ovario puede diseminarse tanto por extensión directa a las estructuras pélvicas adyacentes como por siembra peritoneal y vía linfática y ganglionar y, menos frecuentemente, por vía hematológica. La diseminación por siembra peritoneal es la principal y más característica del cáncer de ovario. La exfoliación tumoral provoca el desprendimiento de células tumorales a la cavidad peritoneal, que quedan flotando en el líquido ascítico para posteriormente adherirse al peritoneo e implantarse, lo que induce cambios en el microambiente tumoral, entre los que se incluye la angiogénesis. La diseminación peritoneal es un proceso dinámico, ya que desde las primeras lesiones metastásicas estas pueden metastatizar nuevamente vía peritoneal. La siembra peritoneal extensa se relaciona con el desarrollo de ascitis debido, principalmente, a la obstrucción de los vasos linfáticos abdominales, lo que impide

la adecuada reabsorción del líquido peritoneal. Además, esta condición se ve agravada por un aumento en la producción de líquido peritoneal, mediado por estímulos inflamatorios provocados por la presencia del tumor (57-59). La gravedad y los movimientos respiratorios y peristálticos generan un flujo repetitivo de movimiento de líquido ascítico desde el hemiabdomen inferior al superior, que es responsable de las principales localizaciones en las que se asientan las metástasis (omento, gotieras paracólicas y el hemidiafragma derecho). Estudios recientes apuntan a que el mesotelio peritoneal pueda actuar como una barrera fisiológica que dificulta la invasión en profundidad de los órganos adyacentes por parte del tumor. La siembra y la carcinomatosis peritoneal ocurren con más frecuencia en el subtipo seroso que en el resto de histologías, en las que se ve con menor frecuencia (mucinosos o endometrioides), o donde la afectación peritoneal ocurre por implantes no invasivos (*borderline*) (59).

La segunda vía más frecuente para la diseminación del cáncer de ovario es la linfática. El trayecto más común es el que sigue el ligamento infudibulopélvico hasta los ganglios paraaórticos. Menos frecuentemente podrían seguir el curso del ligamento redondo o del ligamento ancho y drenar a las cadenas ganglionares inguinales y pélvicas, respectivamente (60).

A diferencia de otros tumores sólidos, la vía hematológica de diseminación es infrecuente, de manera que las metástasis hepáticas, pulmonares, óseas y cerebrales son excepcionales en el cáncer de ovario.

BIBLIOGRAFÍA

- Redondo A, Girones R, Ruiz N, Iglesias M, Mendiola C, Santaballa A, et al. Real-world clinical practice patterns and outcomes for advanced ovarian cancer in Spain (GEICO-42-R study). *Eur J Gynaecol Oncol* 2021;42(6):1116-23. DOI: 10.31083/j/ejgo4206163
- Lacey JV. Ovarian neoplasia. In: Robby SL, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russell P, Anderson MC (eds.). *Robby's Pathology of the Female Reproductive Tract*, 2nd edition. Oxford: Churchill Livingstone; 2009.
- Cree IA, White va, Indave BI, Lokuhetty D. *Female Genital Tumours*. 5th ed. Internal Agency for Research on Cancer (IARC); 2020.
- Suster NK, Virant-Klun I. Presence and role of stem cells in ovarian cancer. *World J Stem Cells* 2019;11(7):383-97. DOI: 10.4252/wjsc.v11i7.383
- International Agency for Research on Cancer. WHO Data Visualization Tools for Exploring the Global Cancer Burden in 2022 [accessed on 24 June 2024]. DOI: <https://gco.iarc.who.int/today>
- Sociedad de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024. SEOM; 2024. p. 1-40. Disponible en: https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf
- Ali AT, Al-Ani O, Al-Ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Prz Menopausalny* 2023;22(2):93-104. DOI: 10.5114/pm.2023.128661
- Levine DA, Gaillard SL, Lin LL, Chi DS, Berchuck A, Dizon DS, et al. *Manual de Oncología Ginecológica. Principios y práctica*. Filadelfia (EE. UU.): Lippincott Williams & Wilkins; 2021. p. 393-8.
- Bandera EV, Lee VS, Rodríguez-Rodríguez L, Powell CB KL. Racial/ethnic disparities in ovarian cancer treatment and survival. *Clin Cancer Res* 2016;22:5909-14.
- Chan JK, Zhang M, Hu JM, Shin JY, Osann K KD. Racial disparities in surgical treatment and survival of epithelial ovarian cancer in United States. *J Surg Oncol* 2008;97:103-7.
- Chan JK, Liu J, Song J, Xiang C, Wu E, Kalilani L, et al. Real-world Outcomes Associated With Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitor Monotherapy Maintenance in Patients With Primary Advanced Ovarian Cancer. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 2023;46(7):314-22. DOI: 10.1097/COC.0000000000001010
- Reid RL, Shi J, Monnette A, Wallace KL, Oncology US, On M. Real-world progression-free and overall survival for patients with advanced ovarian cancer utilizing PARP inhibitor second-line maintenance therapy vs active surveillance. *J Clin Oncol* 2023;40(Suppl.16):10585. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16
- Banerjee S, González-Martín A, Harter P, Lorusso D, Moore KN, Oaknin A, et al. First-line PARP inhibitors in ovarian cancer: Summary of an ESMO Open - Cancer Horizons round-table discussion. *ESMO Open* 2020;5(6):1-10. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-001110
- Disilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, et al. Overall Survival with Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(3):609-17. DOI: 10.1200/JCO.22.01549
- Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402. DOI: 10.1056/nejmoa1910962
- Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023;34(8):681-92. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.05.005
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274-84. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2
- Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA trial. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2968-73. DOI: 10.1200/JCO.18.02238
- Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Carulla M, Chirlaque M-D, et al. Cancer Survival in Adults in Spain: A Population-Based Study of the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). *Cancers (Basel)* 2022;14(10):1-18. DOI: 10.3390/cancers14102441
- Somasegar S, Reddy RA, Karam A. Trends in ovarian cancer incidence and incidence-based mortality: A 15-year population-based analysis. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16):5570-5570. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.5570
- Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, et al. Risk of gynecologic cancer according to the type of endometriosis. *Obs Gynecol* 2018;131(6):1095-102.
- Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: Type I and type II. *Biomed Res Int* 2014;2014. DOI: 10.1155/2014/934261
- Variar L, Sundaram SM, Gamit N, Warriar S. An Overview of Ovarian Cancer: The Role of Cancer Stem Cells in Chemoresistance and a Precision Medicine Approach Targeting the Wnt Pathway with the Antagonist sFRP4. *Cancers (Basel)* 2023;15(4). DOI: 10.3390/cancers15041275
- Kurman RJ, Shih I-M. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory. *Am J Surg Pathol*

- 2010;34(3):433-43. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79
26. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2008. p. 674.
 27. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010;171(1):45-53. DOI: 10.1093/aje/kwp314
 28. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. Cancer.gov. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> [accessed on 30 June, 2024].
 29. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obs* 2021;155(Suppl.1):61-85. DOI: 10.1002/ijgo.13878
 30. Crijnen TE, Janssen-Heijnen ML, Gelderblom H, Morreau J, Nooij MA, Kenter GG, et al. Survival of patients with ovarian cancer due to a mismatch repair defect. *Fam Cancer* 2005;4(4):301-5. DOI: 10.1007/s10689-005-6573-2
 31. Watson P, Bützow R, Lynch HT, Mecklin JP, Järvinen HJ, Vasen HF, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82(2):223-8. DOI: 10.1006/gyno.2001.6279
 32. Khenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402-16. DOI: 10.1001/jama.2017.7112
 33. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011;105(9):1436-42. DOI: 10.1038/bjc.2011.371
 34. Salehi F, Dunfield L, Philips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Env Heal B Crit Rev* 2008;11(3-4):301-21. DOI: 10.1080/10937400701876095
 35. Samuel D, Díaz-Barbe A, Pinto A, Schlumbrecht M GS. Hereditary Ovarian Carcinoma: Cancer Pathogenesis Looking beyond BRCA1 and BRCA2. *Cells* 2022;11(539).
 36. Mitric C, Salman L, Abrahamyan L, Kim SR, Pechlivanoglou P, Chan KKW, et al. Mismatch-repair deficiency, microsatellite instability, and lynch syndrome in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2023;170(133-42).
 37. Leskela S, Romero A, Cristóbal E, Pérez-Mies B, Rosa-Rosa JM, Gutiérrez-Pecharroman A, et al. Mismatch Repair Deficiency in Ovarian Carcinoma: Frequency, Causes, and Consequences. *Am J Surg Pathol* 2020;44(5):649-56.
 38. Palles C, Martín L, Domingo E, Chegwidzen L, McGuire J, Cuthill V, et al. The clinical features of polymerase proof-reading associated polyposis (PPAP) and recommendations for patient management. *Fam Cancer* 2022;21(197-209).
 39. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. 2001 Feb 23 [Updated 2021 Sep 2]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. (editors). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (USA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
 40. Bögershausen N, Wollnik B. Mutational Landscapes and Phenotypic Spectrum of SWI/SNF-Related Intellectual Disability Disorders. *Front Mol Neurosci* 2018;11(252). DOI: 10.3389/fnmol.2018.00252
 41. Kershaw V, Hickey I, Wyld L JS. The impact of risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy on sexual function in BRCA1/2 mutation carriers and women with Lynch syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol* 2021;265:7-17. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.08.001
 42. Sroczynski G, Gogollari A, Kuehne F, Hallsson LR, Widschwendter M, Pashayan N, et al. A Systematic Review on Cost-effectiveness Studies Evaluating Ovarian Cancer Early Detection and Prevention Strategies. *Cancer Prev Res* 2020;13(5):429-42.
 43. Lim N, Hickey M, Young GP, Macrae FA, Kelly C. Screening and risk reducing surgery for endometrial or ovarian cancers in Lynch syndrome: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32(5):646-55. DOI: 10.1136/ijgc-2021-003132
 44. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, et al; EGC. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34(1):33-47.
 45. Liu YL, Breen K, Catchings A, Ranganathan M, Latham A, Goldfrank DJ, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for Ovarian Cancer: A Review and Clinical Guide for Hereditary Predisposition Genes. *JCO Oncol Pr* 2022;18(3):201-9.
 46. Bartiromo L, Schimberni M, Villanacci R, Mangili G, Ferrari S, Ottolina J, et al. A Systematic Review of Atypical Endometriosis-Associated Biomarkers. *Int J Mol Sci* 2022;23(8). DOI: 10.3390/ijms23084425
 47. Grandi G, Toss A, Cortesi L, Botticelli L, Volpe A, Cagnacci A. The Association between endometriomas and ovarian cancer: preventive effect of inhibiting ovulation and menstruation during reproductive life. *BioMed Res Int* 2015;751571. DOI: 10.1155/2015/751571
 48. Angelsio MS, Papadopoulou N, Ayhan A, Nazeran TM, Noë M, Horlings HM, et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N Engl J Med* 2017;376(19):1835-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814
 49. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2007;43(4):690-709. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.11.010
 50. Grosso G, Bella F, Godos J, Sciacca S, Del Rio D, Ray S, et al. Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev* 2017;75(6):405-19. DOI: 10.1093/nutrit/nux012
 51. Præstegaard C, Jensen A, Jensen SM, Nielsen TSS, Webb PM, Nagle CM, et al. Cigarette smoking is associated with adverse survival among women with ovarian cancer: Results from a pooled analysis of 19 studies. *Int J Cancer* 2017;140(11):2422-35. DOI: 10.1002/ijc.30600
 52. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer; Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385(9980):1835-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1
 53. Harris HR, Babic A, Webb PM, Nagle CM, Jordan SJ, Risch HA, et al. Polycystic ovary syndrome, oligomenorrhea, and risk of ovarian cancer histotypes: evidence from the ovarian cancer association consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27(2):174-82. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0655
 54. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract* 2016;2:14. DOI: 10.1186/s40738-016-0029-2
 55. Camargo MC, Stayner LT, Straif K, Reina M, Al-Alem U, Demers PA, et al. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2011;119(9):1211-7. DOI: 10.1289/ehp.1003283
 56. Guan X, Wei R, Yang R, Lu Z, Liu E, Zhao Z, et al. Association of radiotherapy for rectal cancer and second gynecological malignant neoplasms. *JAMA Netw Open* 2021;4(1):e2031661. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.31661
 57. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 2010;177(3):1053-64. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100105
 58. Konishi I, Abiko K, Hayashi T, Yamanoi K, Murakami R, Yamaguchi K, et al. Peritoneal dissemination of high-grade serous ovarian cancer: pivotal roles of chromosomal instability and epigenetic dynamics. *J Gynecol Oncol* 2022;33(5):e83. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e83
 59. Van Baal JOAM, Van Noorden CJF, Nieuwland R, Van de Vijver KK, Sturk A, Van Driel WJ, et al. Development of Peritoneal Carcinomatosis in Epithelial Ovarian Cancer: A Review. *J Histochem Cytochem* 2018;66(2):67-83. DOI: 10.1369/0022155417742897
 60. Kleppe M, Kraima AC, Kruitwagen RFFM, Van Gorp T, Smit NN, Van Munsteren JC, et al. Understanding lymphatic drainage pathways of the ovaries to predict sites for sentinel nodes in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(8):1405-14. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000514

Diagnóstico por imagen del cáncer epitelial de ovario

Diagnostic imaging of epithelial ovarian cancer

Julio Fernández Mata, Clara M. Romero Martínez, Paula Molina Vigara, Paula Orenes Castrillo, Mar Jiménez de la Peña

Departamento de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Universitario QuirónSalud Madrid. Pozuelo de Alarcón, Madrid

Resumen

El cáncer de ovario es una patología agresiva, generalmente de diagnóstico tardío en fases avanzadas de la enfermedad, dada su presentación clínica insidiosa. Las pruebas de imagen son exploraciones claves en el estudio integral del cáncer de ovario, que influyen significativamente en el manejo y en el pronóstico de estos pacientes. La evaluación de las lesiones ováricas suele llevarse a cabo inicialmente mediante ecografía y posteriormente, mediante resonancia magnética (RM) multiparamétrica, que permiten clasificarlas según el riesgo de malignidad mediante sistemas estandarizados de descripción (O-RADS). Por otro lado, la tomografía computarizada (TC) y la RM son las pruebas más utilizadas en la valoración de la afectación peritoneal para el diagnóstico y la estadificación, en la que es recomendable recoger el índice de carcinomatosis peritoneal. Sin embargo, para el análisis de respuesta al tratamiento y la detección de recidivas, la tomografía de emisión de positrones fusionada con TC (PET-TC) sigue siendo la exploración de referencia.

Palabras clave:

Carcinoma epitelial de ovario. Imagen-RM. Imagen-difusión. Imagen-PET. O-RADS.

Abstract

Ovarian cancer is an aggressive pathology, generally diagnosed late in advanced stages of the disease given its insidious clinical presentation. Diagnostic Imaging are key examinations in the comprehensive study of ovarian cancer because of their impact in the management and prognosis of these patients. The evaluation of ovarian lesions is usually carried out by ultrasound and subsequently by advanced magnetic resonance image (MRI) that allows them to be classified according to the risk of malignancy using standardized description systems (O-RADS). On the other hand, computed tomography (CT) and MRI are the most used explorations in the assessment of peritoneal involvement for diagnosis and staging, where it is advisable to determine the Peritoneal Cancer Index. However, for the analysis of response to treatment and the detection of recurrences, PET-CT remains the gold standard imaging investigation.

Keywords:

Epithelial carcinoma ovary. MR imaging. Diffusion imaging. PET imaging. O-RADS.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Fernández Mata J, Romero Martínez CM, Molina Vigara P, Orenes Castrillo P, Jiménez de la Peña M. Diagnóstico por imagen del cáncer epitelial de ovario. Rev Cáncer 2024;38(4):156-169

DOI: 10.20960/revcancer.00093

Correspondencia:

Julio Fernández Mata. Departamento de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Universitario QuirónSalud Madrid. C/ Diego de Velázquez, 1. 28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid
e-mail: julioferma@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Aunque el cáncer de ovario no es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro país (constituye el décimo tipo de tumor en la población femenina), se trata de una patología agresiva. Además, es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico (1).

En función de su origen histológico, se clasifican en tumores epiteliales (serosos, mucinosos, endometrioides, carcinomas de células claras y tumor de Brenner), tumores de células germinales (teratomas maduros e inmaduros, disgerminomas, tumores del seno endodérmico y carcinoma embrionario), tumores del estroma de los cordones sexuales (fibrotecoma, de células de la granulosa, tumor estromal esclerosante y de células de Sertoli-Leydig) y tumores metastásicos (2). Dentro de todos estos subtipos, los epiteliales son contundentemente los más comunes: representan hasta el 90 % de los cánceres ováricos (1); además, son los tumores ginecológicos que presentan una mayor mortalidad, tan alta como la suma de los tumores de cérvix y útero juntos.

Esto se debe a que se trata de tumores mayoritariamente silentes, diagnosticados de forma casual en una revisión rutinaria por una ecografía abdominal o transvaginal, o más frecuentemente en estadios avanzados (3), con un 60 % de pacientes con enfermedad diseminada al diagnóstico, lo que ensombrece notablemente el pronóstico, ya que la resección completa es más complicada, las recurrencias son más frecuentes y las quimiorresistencias, mayores.

Por este motivo el diagnóstico precoz es difícil y tampoco existen métodos de cribado que se hayan demostrado eficaces para prevenir el desarrollo de la enfermedad, lo que compromete su supervivencia.

El abordaje inicial de pacientes con sospecha de cáncer de ovario necesita una evaluación general con anamnesis completa, recopilación de antecedentes, exploración física y, particularmente, ginecológica, así como una batería de pruebas analíticas que incluya marcadores tumorales (fundamentalmente Ca. 125 y proteína HE4).

Por su parte, las pruebas de imagen, como la ecografía, la tomografía computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones (PET), normalmente unida a la TC (PET-TC), y la resonancia magnética (RM) son exploraciones claves tanto en el diagnóstico y en la estadificación del cáncer de ovario como en el seguimiento y en la detección de recidiva.

Cuando los hallazgos ultrasonográficos de una lesión ovárica no son concluyentes para confirmar la ausencia de malignidad o cuando sugieren neoformación de caracte-

terísticas agresivas, la exploración debe ampliarse al resto de la cavidad abdominal, con especial atención al peritoneo. Para ello se utilizan la TC o la RM, con especial relevancia en los últimos años de esta última prueba para la caracterización, la estadificación y la toma de decisiones en los comités ginecológicos. La PET-TC no suele utilizarse en la evaluación inicial de una masa ovárica, pero es una técnica a considerar en la valoración de la diseminación supradiaphragmática, en la respuesta al tratamiento y en la recurrencia.

A continuación se expondrá el papel de cada una de estas técnicas en el diagnóstico, en la estadificación y en el seguimiento del cáncer epitelial de ovario, con enfoque especial a los nuevos sistemas de clasificación de lesiones ováricas por imagen (O-RADS), tanto por ecografía como por RM, y se explicará la utilidad de las secuencias avanzadas de RM en el manejo de estos pacientes, particularmente en la valoración de la enfermedad peritoneal.

ABORDAJE INICIAL: O-RADS ECO + HORMONAS + MARCADORES TUMORALES

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

La ecografía forma parte también de los protocolos de *screening* de cáncer de ovario, como en pacientes con historia personal o familiar de carcinoma de mama o de ovario, o en las pacientes portadoras de genes *BCRA1* y *BCRA2*.

El diagnóstico inicial de pacientes con cáncer de ovario suele tener lugar en dos posibles escenarios. En el más frecuente, las mujeres, con síntomas generales (dolor y distensión abdominal, náuseas, pérdida de apetito, etc.), son diagnosticadas de lesiones abdominopélvicas sospechosas de tumoración ovárica diseminada. Mucho más raramente, el cáncer de ovario se encuentra incidentalmente en revisiones ecográficas rutinarias, como lesiones confinadas y en estadios tempranos.

Así, el estudio de imagen inicial de la masa sospechosa ovárica es la combinación de la ecografía endovaginal con el eco Doppler que, junto con los marcadores tumorales (Ca. 125) y el estado hormonal de la paciente, determinan el índice de riesgo de malignidad (IRM) (2). Los pacientes con dos o más hallazgos ecográficos de malignidad, elevación de Ca. 125 y estado hormonal de posmenopausia tendrán alto IRM, que si supera el valor de 200 indicará un alto riesgo de malignidad y la realización de una TC/RM abdominopélvica para estadificación peritoneal.

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

La introducción de la ecografía transvaginal y el desarrollo de equipos de ecografía de alta resolución y de la ecografía Doppler han favorecido la detección precoz y han mejorado claramente la diferenciación entre lesiones ováricas benignas y malignas, que quedó estandarizada en 2019 cuando el Colegio Americano de Radiología propuso un sistema de descripción y clasificación de riesgo de malignidad (4). Este sistema se conoce como O-RADS, acrónimo derivado del inglés *Ovarian-Adnexal Reporting and Data System* (5), y, de manera simplificada, valora el tamaño de la lesión, la composición (sólida-quística-mixta), el contorno externo e interno y la vascularización mediante la exploración Doppler color con puntaje subjetivo del 1 al 4. Con todo ello, se determinan 5 categorías de riesgo, en las que, a mayor puntuación, existirá una mayor probabilidad de malignidad.

En 2022 se publicó una nueva versión del sistema O-RADS (6) que incluye una nueva terminología más específica para las lesiones benignas y actualiza su manejo, más acorde con las guías propuestas por la Sociedad de Radiólogos de Ultrasonido (SRU) (7). Son signos altamente sospechosos de malignidad (O-RADS 5) masas grandes > 10 cm en mujeres posmenopáusicas, la composición predominantemente sólida, con márgenes irregulares, paredes y septos gruesos (> 3 mm), y la presencia de proyecciones papilares / polos sólidos altamente vascularizados. Otros hallazgos que sugieren agresividad son la ascitis, la afectación ovárica bilateral y la presencia de adenopatías. Por el contrario, existen lesiones ováricas “tradicionalmente benignas” (O-RADS 2), como el quiste simple (convencionalmente < 5 cm en pacientes premenopáusicas y < 2,5 cm en pacientes posmenopáusicas), el quiste hemorrágico, el endometrioma y el quiste dermoide, siempre y cuando sean menores de 10 cm. Lesiones con características intermedias serán clasificadas como O-RADS 3 (bajo riesgo de malignidad) y debe ampliarse el estudio con una RM para tratar de caracterizar la lesión.

Por su parte, para valorar el estado hormonal de la paciente se lleva a cabo un análisis de niveles de estrógenos y de progesterona, que pueden influir en la proliferación tumoral (8) y en otras hormonas (LH y FSH), especialmente relevantes en mujeres posmenopáusicas.

Finalmente, los marcadores tumorales más relevantes en el cáncer de ovario son el Ca. 125 y la proteína epididimal

humana (HE 4). El Ca. 125 es el único biomarcador sérico que ha demostrado utilidad en el diagnóstico inicial, mostrando valores elevados hasta en el 90 % de los casos, y se emplea también para la predicción y el seguimiento de este tipo de tumores (9). La proteína HE 4 resulta más específica en tanto que no suele estar elevada en patologías benignas, aunque generalmente se analiza en combinación con el Ca. 125 (10).

Por tanto, ante cualquier lesión anexial indeterminada o con claros signos de agresividad ecográficamente, debe ampliarse el estudio de la cavidad abdominal con pruebas de imagen como la TC y la RM, ya que la afectación peritoneal en fases precoces es bastante frecuente.

CARACTERIZACIÓN DE LESIONES OVÁRICAS POR TÉCNICAS TRANSVERSALES: TC Y RM

Estadificación tumoral abdominal: TC

Ante una masa ovárica con signos de sospecha ecográficamente, la TC con contraste yodado intravenoso es el método más utilizado en la estadificación abdominal del cáncer de ovario. Esto se debe a su bajo coste, su rapidez, su alta disponibilidad y a la familiaridad con la técnica para radiólogos, ginecólogos y cirujanos.

La TC es útil en la valoración de la afectación peritoneal, pero no en la caracterización de una masa anexial, dada la baja resolución de contraste de tejidos blandos que tiene respecto a la RM. No obstante, sí puede diferenciar entre una lesión benigna y una lesión sospechosa con los mismos criterios de malignidad que los usados en la ecografía: lesiones anexiales complejas sólido-quísticas con necrosis, pared gruesa y proyecciones papilares son sospechosas de malignidad. Así, para el diagnóstico de malignidad en tumores anexiales, la TC presenta la misma sensibilidad que la RM (81 %), mientras que es menos específica que la RM, con especificidades del 87 % y del 98 %, respectivamente (11).

La ascitis loculada peritoneal, principalmente localizada en la región anterior al útero, con o sin implantes peritoneales, la presencia de adenopatías > 10 mm en su diámetro menor en la región pélvica o retroperitoneales o la presencia de lesiones viscerales y óseas, traducen enfermedad avanzada, con una precisión de la TC entre el 70 y el 90 % en todas las etapas de la enfermedad (12) y una amplia brecha de sensibilidad, entre el 25 y el 90 % (13).

Este último contexto suele ser el más común en el carcinoma seroso de alto grado, en el que encontraremos masas complejas ováricas unilaterales o bilaterales, sólidas

do-quísticas, en ocasiones con pequeños focos de calcificación, con polos sólidos y septos gruesos que realzan tras contraste intravenoso. Suelen ir acompañadas de implantes nodulares peritoneales que realzan tras contraste intravenoso, comúnmente en el omento mayor, en el fondo de saco de Douglas, en los canales paracólicos, en el espacio de Morison y en la superficie peritoneal hepática; el saco menor, la raíz del mesenterio y el ligamento hepatoduodenal o gastroesplénico son también localizaciones comunes en fases avanzadas.

Tradicionalmente, y debido a las ventajas previamente mencionadas de esta técnica, la TC ha sido la herramienta de imagen prequirúrgica preferida para determinar la posibilidad de una citorreducción quirúrgica óptima (14); es decir, enfermedad residual macroscópica inferior a un centímetro.

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

No obstante, presenta algunas limitaciones con respecto a la RM en términos de resolución de tejidos blandos, detección de lesiones pequeñas, diferenciación de lesiones benignas y malignas y evaluación de invasión tumoral de estructuras adyacentes. También tiene limitaciones para detectar carcinomatosis de pequeño tamaño (< 1 cm), especialmente en la superficie del intestino delgado o en la raíz del mesenterio. Además, otros factores limitantes en la detección de implantes peritoneales pueden ser la ausencia de ascitis, la localización en sitios “desafiantes”, como el intestino delgado, la escasez de tejido adiposo intraabdominal y la opacificación intestinal inadecuada (15).

Cuando existen dudas de la afectación ganglionar o quiere evaluarse la afectación supradiaphragmática, debe considerarse la opción de estudio PET-TC.

Por otro lado, la TC es una técnica de adquisición rápida, con una excelente resolución espacial y que permite detectar complicaciones como la obstrucción intestinal o la urológica, potencialmente provocadas por la afectación peritoneal o adenopática y susceptibles de valoración clínica inmediata, por lo que su relevancia en el ámbito de las urgencias es evidente.

En los últimos años, el desarrollo de la TC de energía dual (DECT) ha desempeñado un papel innovador al permitir la captura simultánea de una serie de imágenes con diferentes energías radiantes durante una única adquisición de TC (16). Esta técnica aprovecha las variaciones

en la atenuación de baja y alta energía de diferentes tejidos. En el campo de la oncología, mejora la precisión y la exactitud en la identificación de neoplasias, lo que permite un enfoque más específico. Además, ofrece la posibilidad de reducir la dosis de radiación administrada al paciente sin comprometer la calidad de la imagen (16).

En el contexto de la enfermedad avanzada, esta tecnología destaca en la detección de implantes de menos de 1 cm en las regiones subdiafragmática y perihepatoesplénica, que pueden no haber sido explorados quirúrgicamente, lo que demuestra ser un activo valioso para mejorar la eficacia de la estadificación de la enfermedad avanzada (17).

Sin embargo, es esencial la validación externa de un sistema de puntuación radiológica aplicable para evaluar la propagación de la enfermedad y su rendimiento diagnóstico antes de su integración en los algoritmos de diagnóstico.

Finalmente, los últimos estudios han demostrado que las evaluaciones posoperatorias de la enfermedad residual basadas en imágenes difieren según el criterio durante la operación de los cirujanos (18).

En definitiva, actualmente la elección entre TC y RM depende de varios factores, como la disponibilidad de equipos, la experiencia del radiólogo y las necesidades específicas de cada paciente, aunque la RM ha demostrado mayor sensibilidad y similar especificidad que la TC en la detección de la enfermedad peritoneal.

Caracterización de lesiones indeterminadas en ecografía

La ecografía tiene una alta sensibilidad y una alta especificidad en la exclusión de malignidad en las lesiones que presentan características típicas de benignidad, como quiste simple o hemorrágico, quiste dermoide y endometriomas, cuyo riesgo de malignidad es del 0 %.

Sin embargo, en lesiones indeterminadas en ecografía, el valor predictivo positivo (VPP) de cáncer se encuentra en un rango entre el 7 % y el 50 %, y en lesiones con características sospechosas de malignidad, el VPP de cáncer ronda entre el 29 % y el 50 %. La RM incrementa el VPP de cáncer al 71 %, con un valor predictivo negativo (VPN) del 98 %.

Por tanto, la RM aporta una mayor especificidad en las lesiones indeterminadas por ecografía al reducir el nivel de sospecha y, por consiguiente, el número de intervenciones quirúrgicas innecesarias en pacientes asintomáticas.

La principal ventaja de la RM es la gran resolución de los tejidos blandos, lo que permite una caracterización más exacta del verdadero componente de las lesiones, ya sea quístico, quístico complejo (hemático o proteináceo), adiposo, fibroso o sólido.

La presencia de polos sólidos hipercaptantes es el principal marcador de riesgo para malignidad y su ausencia reduce el riesgo de malignidad a prácticamente el 0 %.

Además, la capacidad de obtener imágenes multiplanares permite una adecuada valoración de toda la lesión, independientemente de su tamaño o localización, lo que facilita la identificación de pequeñas excrescencias o polos sólidos y una adecuada valoración de lesiones de gran tamaño cuyo origen anexial es incierto en ecografía. De hecho, un 10 % de las lesiones referidas en RM como lesiones ováricas en ecografía se reclasificaron como no ováricas con una precisión del 97 %.

Por todo ello, los ginecólogos consideran la RM como la referencia estándar no quirúrgica en la clasificación de lesiones anexiales, especialmente útil en la planificación prequirúrgica de cirugías de preservación de fertilidad. Por el contrario, consideran la TC de elección en la estadificación preoperatoria del cáncer de ovario debido a su

menor coste y a su baja disponibilidad; la RM es igual o superior en eficacia siempre que sea evaluada por radiólogos con experiencia.

Estadificación tumoral abdominal: RM

La clasificación O-RADS (*Ovarian-Adnexal Reporting and Data System*) es un sistema de informes y de datos para la evaluación de las lesiones anexiales mediante RM publicado por la American College of Radiology (ACR). Este sistema proporciona un marco estructurado para describir y categorizar las lesiones según su probabilidad de malignidad y ayuda en la estandarización de informes radiológicos de las lesiones anexiales, lo que permite su reproducibilidad. Además, también permite un enfoque clínico-quirúrgico adecuado y homogéneo por parte de los ginecólogos (19) (Tabla I).

Se basa en características radiológicas específicas, como la morfología, los márgenes, la señal en las diferentes secuencias de RM y la captación de contraste, entre otras.

Existen seis categorías de puntuación de riesgo, cada una de ellas con un significado pronóstico y un manejo asociado.

Tabla I. Clasificación O-RADS

Categoría	Definición	Pronóstico (P) y manejo (M)
O-RADS 0	Examen incompleto	
O-RADS 1	Sin lesiones anexiales o con lesiones fisiológicas en mujeres premenopáusicas (folículos funcionales, quistes simples / hemorrágicos > 3 cm y cuerpo lúteo)	P: ovario normal sin riesgo de malignidad M: seguimiento clínico o de imagen según sea necesario, generalmente con RM o ecografía transvaginal
O-RADS 2	Lesión con características benignas	P: baja probabilidad de malignidad. M: Casi con toda seguridad benigno (VPP < 0,5 %) Seguimiento clínico o de imagen, similar a O-RADS 1
O-RADS 3	Lesión con características indeterminadas	P: probabilidad baja de malignidad (VPP 5 %) M: puede requerir seguimiento con RM adicional o evaluación por otros medios, como biopsia o laparoscopia
O-RADS 4	Lesión sospechosa de malignidad con un riesgo intermedio (VPP 50 %)	P: alta probabilidad de malignidad M: evaluación adicional, como biopsia guiada por RM o cirugía, para confirmar el diagnóstico y planificar el tratamiento
O-RADS 5	Lesión altamente sospechosa de malignidad (VPP 90 %)	P: muy alta probabilidad de malignidad M: evaluación urgente y probablemente cirugía inmediata para la confirmación diagnóstica y el tratamiento

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

La afectación anexial bilateral y la presencia macroscópica de datos de afectación peritoneal, como ascitis o implantes nodulares, o la existencia de ganglios aumentados de tamaño (> 1 cm de eje transversal) isointensos en secuencias potenciadas en T2, con hipercaptación tras contraste intravenoso, prácticamente confirmarán el diagnóstico de tumoración maligna, con una sensibilidad y una especificidad del 92 % y del 100 %, respectivamente (20) (Fig. 1).

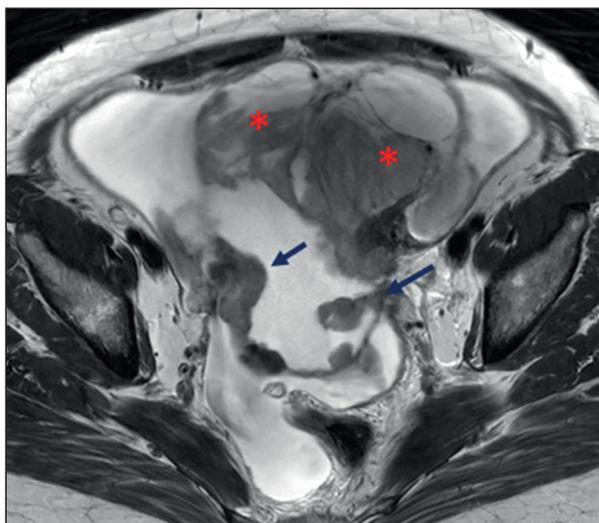


Fig. 1. Anejos aumentados de tamaño con lesiones tumorales sólido-quísticas (los asteriscos) que asocian moderada cantidad de líquido ascítico e implantes peritoneales (las flechas).

En el caso particular de los tumores epiteliales malignos existen algunos datos radiológicos morfológicos que pueden orientarnos hacia su histología. El carcinoma seroso tiene predilección por la afectación bilateral, suele ser de pequeño tamaño y aparece como masas sólido-quísticas con ascitis, microcalcificaciones e implantes peritoneales en el momento del diagnóstico.

El carcinoma seroso primario peritoneal es indistinguible por imagen del carcinoma seroso de ovario. Hallazgos que podrían orientarnos hacia el diagnóstico serían una afectación anexial superficial con ovarios de tamaño normal o reducido, ya que aparece en mujeres posmenopáusicas, y una afectación más lineal que nodular del peritoneo. Los carcinomas mucinosos suelen aparecer como masas grandes, predominantemente quísticas, con varia-

bilidad de la señal en las secuencias potenciadas T1 y T2 en el seno del tumor (*stained glass appearance*) y con polos sólidos que protruyen en los grandes espacios quísticos. El carcinoma endometriode y el carcinoma de células claras son masas complejas, con gran componente sólido. Es frecuente la presencia de focos hiperintensos en secuencias potenciadas en T1, lo que indica focos hemorrágicos, ya que el antecedente de endometriosis es frecuente en estas pacientes. Otro dato interesante es la no infrecuente asociación con trombosis venosa.

El desarrollo de la imagen funcional, principalmente de la secuencia de difusión (DWI) y del estudio dinámico con contraste (EDC), nos aporta información del comportamiento biológico de las lesiones y nos ayuda a determinar su grado de agresividad. Además, esto aporta a la RM una sensibilidad y una precisión superiores con respecto a la TC (RM: 95 % y 88 % frente a TC: 55 % y 63 %, respectivamente) (21,22).

La DWI es una secuencia rápida, sin contraste y totalmente inocua que proporciona información sobre la celularidad tumoral y la integridad de las membranas celulares. Está basada en la movilidad o difusibilidad de las moléculas del agua en los tejidos, que en condiciones normales es constante, aleatoria y se llama *movimiento browniano*. La patología restringe dicho movimiento y estos cambios son captados por la secuencia de DW. Estos cambios pueden cuantificarse con un parámetro llamado *coeficiente de difusión aparente (apparent diffusion coefficient, ADC)*, medido en mm^2/s , que puede representarse en mapas paramétricos en escala de grises.

En cuanto a la caracterización de las lesiones ováricas, la DWI es muy sensible, pero poco específica en la diferenciación entre lesiones benignas de malignas. Las lesiones agresivas, en general, suelen presentar alta celularidad, con hiperseñal en difusión e hipointensas en la secuencia de ADC por la restricción en el movimiento de las moléculas de agua entre las células cancerosas. Esto hace que estas lesiones sean particularmente llamativas y fáciles de ver, con un contraste significativo con respecto al resto de la cavidad abdominal.

El problema es que las lesiones ováricas suelen presentar grandes componentes quísticos que no presentan hiper celularidad y, por tanto, no ofrecen cambios significativos visibles en la imagen de DWI. Asimismo, existen lesiones ováricas benignas muy celulares, como el fibrotecoma o el mioma, o quistes con alto contenido proteico o mucinoso que restringen la difusión, simulando patología agresiva con la imagen de DWI (23).

Los EDC son secuencias ultrarrápidas que permiten evaluar el efecto del paso del contraste sobre la lesión tumo-

ral en diferentes fases: arterial, venosa, intersticial y tardía. Son especialmente útiles, sobre todo en las masas aneúricas, con ausencia de afectación peritoneal o ganglionar, y se ha demostrado su correlación con marcadores tumorales de angiogénesis en el cáncer de ovario, como el VEGFR-2 (22).

Se obtienen curvas de captación de contraste (I, II y III) en función del patrón de captación. En general, las curvas progresivas y mantenidas, de tipo I y II, respectivamente, sugieren lesiones poco agresivas; en cambio, el paso rápido de contraste en una fase arterial y el lavado precoz, curva de tipo III, sugiere lesiones muy agresivas (el contraste pasa a través de capilares de muy baja resistencia, como los vasos tumorales). La ausencia de captación en el seno de la lesión suele indicar que corresponde a una lesión predominante quística o de baja agresividad, como los quistes complejos, abscesos tuboováricos o los tumores *borderline*. Estos últimos en ocasiones ofrecen una leve captación periférica de la pared o de pequeños septos y curvas de tipos I-II. No hay que olvidar, no obstante, que no es infrecuente el alto contenido quístico en lesiones ováricas malignas, aunque siempre asociado a un componente sólido.

DIAGNÓSTICO DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL E ÍNDICE DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL

La carcinomatosis peritoneal es una condición en la que el cáncer se disemina por la superficie peritoneal, comúnmente asociada con cánceres gastrointestinales y ginecológicos, como el cáncer epitelial de ovario.

La RM es una herramienta valiosa en la evaluación de esta condición debido principalmente a la imagen funcional con DWI. Como han confirmado varios estudios en los últimos años, esta secuencia ha supuesto una revolución, lo que ha permitido una estadificación real peritoneal, ya que es capaz de identificar lesiones de 5 mm o menos (23).

La DWI ofrece además información sobre la respuesta a la quimioterapia y nos ayuda a diferenciar entre recurrencia y cambios después del tratamiento, como veremos más adelante (24).

También el EDC es útil en la detección de la afectación peritoneal, principalmente en el revestimiento peritoneal afectado, como un realce tardío.

Sin embargo, la utilidad de la RM sigue siendo limitada por posibles artefactos (por ejemplo, artefactos de movimiento o susceptibilidad magnética), larga duración del estudio, menor disponibilidad, mayores costos, largos tiempos de interpretación y análisis simultáneo del abdo-

men y la pelvis. En cuanto a la sensibilidad y a la especificidad de la RM en la detección de implantes de carcinomatosis peritoneal, Fujii y cols. encontraron valores del 90 % y del 95,5 %, respectivamente, con el uso de secuencias DWI (25).

En comparación con la TC, la RM demostró una sensibilidad y una precisión superiores (RM: 95 % y 88 % frente a TC: 55 % y 63 %, respectivamente) gracias al uso de DWI en valores altos de b y la administración de contraste paramagnético (26).

En cuanto a los tamaños, se demostró que la RM tiene mejor sensibilidad (85-90 %) que la TC en la detección de implantes < 1 cm (27), pero se observaron pocas diferencias en una de las series más grandes, en la que la mayoría de los pacientes (88 %) tenía implantes > 2 cm y presencia de ascitis (sensibilidades de RM y TC, respectivamente, del 95 % y del 92 %) (27,28).

La DW además evidencia claramente la infiltración peritoneal lineal, en placa o continua, no visible con otras técnicas de imagen en localizaciones anatómicas complejas, como el ligamento hepatoduodenal, el diafragma, la raíz del mesenterio o la serosa intestinal (27), lo que indica la escasa posibilidad de una citorreducción quirúrgica óptima.

En los últimos años, el desarrollo de nuevas técnicas, como las imágenes ponderadas por difusión de todo el cuerpo (WB-DWI/MRI), ha mejorado la precisión del diagnóstico (29).

PET-TC

Según la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la PET-TC con 18 F FDG no se recomienda como técnica de imagen para el estudio inicial del carcinoma epitelial de ovario (30).

La principal desventaja de la PET-TC es la resolución espacial limitada (de 5 a 6 mm) en la detección de carcinomatosis de pequeño volumen, especialmente en la serosa del intestino delgado/colon o sus mesenterios; además, los resultados pueden malinterpretarse debido a la actividad metabólica causada por movimientos fisiológicos (por ejemplo, del tracto digestivo) o lesiones no malignas e inflamatorias, lo que da lugar a resultados falsos positivos (31).

Todo ello hace que la valoración de lesiones ováricas mediante PET-TC presente un papel muy limitado, con cifras de sensibilidad y de especificidad del 52-58 % y del 76-78 %, respectivamente (32), y debe correlacionarse con el estado y el ciclo menstrual de la paciente. Esto es así

por la alta tasa de falsos negativos que presenta en adenocarcinomas de bajo grado o tumores *borderline*. Por contra, existen falsos positivos en casos de patología benigna frecuente, como endometriomas e hidrosálpinx, que también pueden mostrar aumento de fijación de radiotrazado; incluso se han descrito casos de mujeres premenopáusicas que presentan folículos ováricos hipermetabólicos y que son erróneamente diagnosticadas de metástasis (33).

La PET-TC aún puede utilizarse para la estadificación como herramienta de resolución de problemas si se detectan hallazgos poco claros en la TC (como afectación indeterminada de los ganglios linfáticos en el retroperitoneo o el mediastino), lo que proporciona en una sola prueba información anatómica y funcional de los implantes de carcinomatosis (Fig. 2).

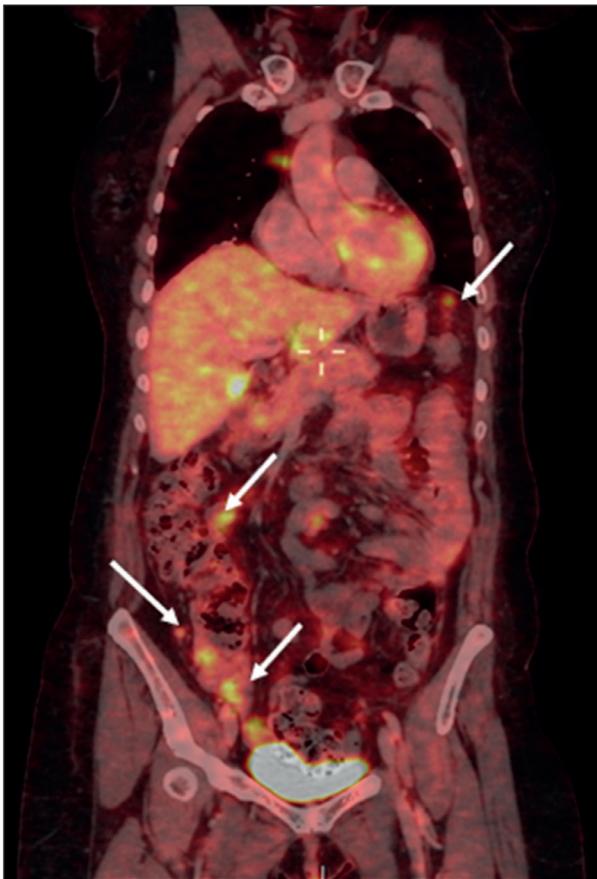


Fig. 2. PET-TC. Implantes peritoneales en espacio subdiafragmático izquierdo, en la fosa iliaca derecha y en la subserosa intestinal, sin líquido ascítico.

PET-MRI

El PET-MRI es una técnica de fusión emergente que, a pesar de los pocos estudios realizados, ha mostrado importantes resultados en la caracterización de cánceres

ováricos gracias al alto contraste de tejidos blandos de la RM junto con la imagen funcional de la captación de FDG. En un estudio piloto, en comparación con la DW-MRI, la PET-MRI resultó tener una mayor sensibilidad para la detección de carcinomatosis en 31 pacientes, especialmente en “sitios desafiantes” (tres de cada cuatro en regiones del intestino delgado) (34).

Patrones de diseminación peritoneal

Los implantes de carcinomatosis peritoneal deben identificarse por diferentes características morfológicas y dimensionales, ya que son extremadamente importantes para la evaluación y la planificación del tratamiento, ya sea quirúrgico o farmacológico.

El número (solitario o múltiple), la densidad o intensidad y la captación o no contraste son otros parámetros a evaluar.

Los nódulos de la carcinomatosis peritoneal pueden dividirse morfológicamente en implantes sólidos, quísticos y mixtos con un componente sólido o un componente quístico, aunque raramente se encuentran lesiones mixtas sólidas y quísticas o puramente quísticas. Además, el cistoadenocarcinoma seroso puede producir depósitos metastásicos peritoneales calcificados.

Algunos implantes quísticos tienen una atenuación alta e imitan el líquido loculado (35).

El patrón micronodular se refiere a manchas lechosas de implantes peritoneales menores de 5 mm que involucran al peritoneo parietal o visceral y a la grasa mesentérica; por el contrario, el patrón nodular se caracteriza por implantes de forma ovalada o pequeñas lesiones coalescentes mayores de 5 mm que involucran de manera difusa a la túnica serosa y mesentérica, y que presentan a veces márgenes espiculados.

Los patrones micronodulares observados en el mesenterio pueden aparecer como un engrosamiento de la raíz con un patrón estrellado.

Las lesiones nodulares que confluyen en engrosamientos irregulares de tejido blando de extensión variable que recubren las vísceras se refieren a patrones similares a placas. Este tipo de lesión se encuentra típicamente en los espacios subdiafragmáticos, que incluyen las superficies del hígado y el bazo, y presenta una atenuación menor que el parénquima en las exploraciones con contraste (Fig. 3).

Las placas grandes que comprenden grasa omental y están rodeadas por tejido fibrótico reactivo se denominan *omental cake*.



Fig. 3. Lesión voluminosa anexial sólido-quística en la pelvis (asterisco azul). Abundante ascitis difusa y diseminación tumoral en la cavidad peritoneal que afecta a ambos hemidiafragmas (flechas naranjas), ambos hipocondrios y a los canales paracólicos (flechas verdes).

Los implantes de varios centímetros resultantes de la confluencia de nódulos más pequeños pueden dar lugar a masas que generalmente se encuentran en la pelvis, y que se denominan “masa bulky” si miden más de 10 cm.

Los nódulos subcutáneos en la pared abdominal anterior pueden ser en ocasiones la primera manifestación clínica de diseminación peritoneal y suelen encontrarse en la región periumbilical.

Un tumor con infiltración difusa o masas focales de tejido blando en la superficie del intestino y el mesenterio puede inmovilizar las asas y enderezar la vasculatura mesentérica, causando eventualmente obstrucción intestinal y dilatación de las asas proximales.

Índice de carcinomatosis peritoneal

El índice de cáncer peritoneal (PCI, por sus siglas en inglés: *Peritoneal Cancer Index*) es un sistema de puntuación utilizado para cuantificar la extensión de la enfermedad peritoneal y guiar el manejo clínico.

Con el objetivo de crear un sistema de evaluación peritoneal útil en el entorno preoperatorio y de seguimiento

conciso, clínicamente relevante y estadísticamente evaluable, Sugarbaker ideó el PCI, un sistema de puntuación determinado por la distribución y el tamaño del tumor dentro de la cavidad abdominopélvica.

Consiste en trazar dos líneas sagitales y dos líneas transversales, dividiendo el abdomen en nueve regiones abdominopélvicas, que están numeradas del 0 al 8, comenzando desde la región umbilical y avanzando en el sentido de las agujas del reloj. El intestino delgado, a diferencia del intestino grueso, que se evalúa en las respectivas regiones abdominales (de 0 a 8), se evalúa por separado y se divide en cuatro regiones adicionales, llamadas de 9 a 12 (9: yeyuno superior; 10: yeyuno inferior; 11: íleon superior, y 12: íleon inferior). Para cada una de estas regiones se indica a continuación el volumen del tumor que la ocupa: V0 indica la ausencia de localización tumoral en la región abdominopélvica descrita; V1 indica la presencia de nódulos con un diámetro < 0,5 cm; V2 indica nódulos con un diámetro de entre 0,5 y 5 cm y V3 indica nódulos con un diámetro > 5 cm (35) (Fig. 4).

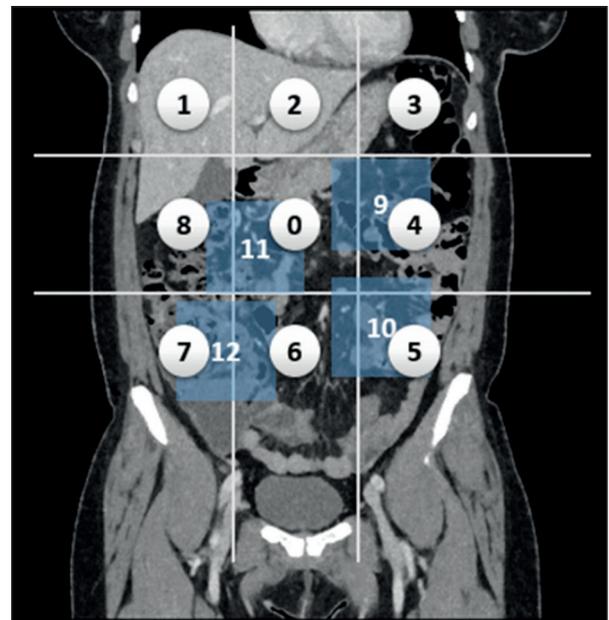


Fig. 4. Índice de carcinomatosis peritoneal.

La puntuación total del PCI se obtiene sumando las puntuaciones de todas las regiones, con un rango posible de 0 a 39.

La PCI se considera un indicador pronóstico de supervivencia en los tumores ováricos y se correlaciona con la probabilidad de enfermedad residual posoperatoria en pacientes sometidos a citorreducción primaria. Es decir, ayuda a determinar la viabilidad de la cirugía citorreductora.

Los pacientes con PCI < 10 muestran una mejor supervivencia que aquellos con PCI > 10, e, incluso excluyendo del análisis a los pacientes en estadio IV, la PCI sigue siendo un índice de supervivencia significativo. En los pacientes con PCI > 10, la carga tumoral es demasiado extensa para una cirugía efectiva y no tienen una supervivencia prolongada y, por lo tanto, se consideran un grupo de alto (36).

En pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado se ha propuesto evaluar la ICP únicamente en las regiones correspondientes al intestino delgado y al ligamento hepatoduodenal (9-12 + 2), ya que se ha demostrado que son más predictivas para una resección completa y para la supervivencia basada en la suma de la ICP total (35).

Se ha visto que el histotipo seroso se asocia significativamente con puntuaciones más altas de PCI y que tiene una mayor prevalencia en las regiones abdominal superior e intestinal que en los otros histotipos (37).

Mikkelsen y cols. (38) compararon la eficacia de DW-MRI, CT y FDG PET-TC en la PCI con la evaluación quirúrgica. Las tres modalidades de imagen subestimaron la PCI quirúrgica con una diferencia media de la PCI quirúrgica de 4,2 (IC 95 %: 2,6-5,8) para TC, 4,4 para DW-MRI (IC 95 %: 2,9-5,8) y 5,3 para FDG PET-TC (IC 95 %: 3,6-7,0) en ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre las tres diferentes modalidades de imagen.

ESTADIFICACIÓN A DISTANCIA

El sistema de estadificación más aceptado en el cáncer de ovario se lleva a cabo mediante el sistema propuesto por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), basado en la evaluación mediante TC, en la que se consideran cuatro estadios de enfermedad:

- Estadio I: tumor confinado a los ovarios.
- Estadio II: afectación ovárica (uni- o bilateral) con extensión pélvica o peritoneal primaria por debajo del anillo pélvico.
- Estadio III: afectación ovárica (uni- o bilateral) o de trompas de Falopio con diseminación peritoneal extrapélvica confirmada histológicamente o citológicamente o adenopatías retroperitoneales.
- Estadio IV: presencia de derrame pleural maligno confirmado citológicamente y metástasis a distancia (excepto peritoneales).

Como es lógico, la detección de enfermedad a distancia es crucial y presenta una gran trascendencia clínica y pronóstica, ya que permite reconocer pacientes en los que el tratamiento quirúrgico óptimo no es posible, que son subsidiarios de quimioterapia preoperatoria.

En cuanto a la evaluación de la afectación extrapélvica, la PET-TC FDG ha demostrado utilidad en la detección de enfermedad a distancia (39).

Por su baja resolución espacial, únicamente detecta implantes peritoneales mayores de 1 cm (véase el apartado de valoración de índice de carcinomatosis peritoneal) y adenopatías superiores a 7 mm. Consecuentemente, la PET-TC es útil para diferenciar pacientes en estadios avanzados (IIIC-IV) de pacientes con estadios más precoces (I-III B). Presenta una especificidad y una sensibilidad del 91 % y del 100 %, respectivamente, frente al 64 % y al 97 % de la valoración únicamente mediante TC (40).

Varios grupos han demostrado la superioridad de la PET-TC en la valoración adenopática, que permite detectar adenopatías morfológicamente normales, no aumentadas de tamaño, pero metabólicamente tumorales (41). Además, un metaanálisis estudió la estadificación *n* según distintas técnicas de imagen y demostró que la FDG es más exacta que la TC (una sensibilidad del 73 % frente al 42 % y una especificidad del 97 % frente al 95 %) o que la RM (una sensibilidad del 55 % y una especificidad 88 %) (42).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Detectar la persistencia de la enfermedad después del tratamiento es clave para reconocer pacientes no respondedores y, consecuentemente, ofrecerles terapias alternativas.

La TC tiene una sensibilidad del 58 % y un 100 % de especificidad en la predicción del resto lesional tras el tratamiento frente a las elevadas cifras que ofrece la RM (sensibilidad del 97 % y 92 % de especificidad) (43).

No obstante, en la práctica habitual, por motivos de menor coste y mayor disponibilidad, la evaluación de la detección de restos lesionales se lleva a cabo mediante TC, junto con la monitorización de los valores séricos de Ca. 125.

Como es de imaginar, los criterios de respuesta a un tratamiento son anatómicos, presuponiendo que una disminución del tamaño tumoral indica que la terapia es eficaz. Esta tarea puede llegar a ser muy compleja, precisamente por la forma de diseminación que tiene el cáncer de ovario con implantes milimétricos y depósitos serosos, difícilmente medibles, y también porque los cambios morfológicos valorables suelen ser lentos (44). No obstante, aunque no se objetiven cambios morfológicos, puede haber una respuesta de grado variable que no sea evidente hasta pasadas varias semanas. Además, en estos pacientes, los cam-

bios fibróticos posquirúrgicos y las adenopatías de carácter inflamatorio son frecuentes y pueden ser mal interpretados mediante esta técnica convencional.

La PET-TC tiene la ventaja sobre las técnicas de imagen convencionales de que es una prueba cuantitativa con valores de captación del radiofármaco y permite evaluar el descenso metabólico de los focos tumorales que responden a un determinado tratamiento, por lo que obtenemos información más precoz y exacta sobre su eficacia, ya que precede a los cambios de tamaño (45).

En líneas generales, la PET-TC es superior al Ca. 125 y a la TC en la detección temprana, con una mayor precisión de la respuesta, lo que puede cambiar el manejo del paciente en cerca del 50 % de los casos (46). Picchio y cols. (47) reportaron la superioridad de la PET-TC respecto de la TC aislada para identificar persistencia de malignidad después de una cirugía de citorreducción y quimioterapia, con una sensibilidad de 82,6 % y una especificidad del 91,7 %.

Mediante la cuantificación de los valores de ADC en el mapa de difusión obtenidos con la RM puede monitorizarse la respuesta al tratamiento.

También se han investigado exploraciones mediante RM con secuencias avanzadas de DWI y EDC que permiten una monitorización de respuesta al tratamiento.

La elevación precoz de los valores de ADC en la afectación ovárica y peritoneal es un indicador general de respuesta. Kyriazi y cols. demostraron la utilidad del aumento de los valores de ADC tras el primer y el tercer ciclo de quimioterapia (48) para identificar pacientes respondedores, incluso con escasa reducción tumoral. Por su parte, Sala y cols. (49) reportaron un aumento de los valores de ADC y del volumen del espacio extracelular extravascular (Ve) en las lesiones ováricas de pacientes que respondían a quimioterapia. Winfield y cols. (50) publicaron una reducción cuantitativa del valor de ADC tanto en el carcinoma epitelial de ovario como en los implantes peritoneales. Comprobaron que un aumento de los valores de ADC en los respondedores se traduce en cambios microestructurales en respuesta al tratamiento y que estos se detectan de manera temprana. Esto debería permitir modificaciones tempranas del tratamiento en los que no responden.

Los EDC también son útiles en la monitorización de la respuesta, ya que indican los cambios inducidos por el tratamiento en la angiogénesis tumoral, lo que puede demostrar precozmente variaciones en las curvas de captación tras contraste en los carcinomas de ovario avanzados tratados con fármacos antiangiogénicos (51), pasando de curvas de tipo III a I.

En ocasiones la respuesta al tratamiento no se traduce en una disminución clara del tamaño, pero sí en una aparición de tejido quístico/necrótico que no se restringe a DWI y que presenta un comportamiento vascular hipocaptante.

RECURRENCIA

La monitorización de marcadores tumorales como el Ca. 125 es también útil en la detección de la recidiva de la enfermedad. No obstante, el hallazgo de valores elevados de este parámetro únicamente nos hace sospechar una recurrencia de enfermedad, sin dar información de la localización de la lesión o de las lesiones. Por esta razón, el estudio debe completarse con pruebas de imagen.

Las recurrencias suelen aparecer en la pelvis menor y en el fondo del saco de Douglas. El 75 % de los pacientes tendrá recidiva en la cavidad retroperitoneal y en los ganglios retroperitoneales.

En el caso de la recurrencia, las cifras son también favorables para la RM frente a la TC, con una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 96 % (52), especialmente por las técnicas funcionales de DWI y los EDC.

En el caso de detección de recurrencia, la DWI, como hemos visto previamente, tiene una gran sensibilidad para la detección de lesiones peritoneales de pequeño tamaño (< 1 cm), pero una moderada especificidad. Esto se debe a que son pacientes sometidas a complicadas y extensas cirugías de citorreducción en las que resulta difícil la diferenciación entre cambios fibróticos posquirúrgicos/posquimioterapia y recurrencia tumoral. Además, en ocasiones la respuesta al tratamiento se traduce con áreas de necrosis tumoral no visible en la secuencia de ADC. Para ello, utilizamos los estudios EDC, en los que podremos encontrar diferencias entre la fibrosis (que presenta captación progresiva del contraste, con curvas de tipo I) y la recurrencia (con curvas II-III) y áreas de hipocaptación en las zonas de necrosis. Por otro lado, la imagen morfológica suele también ser diferente, con las áreas de fibrosis marcadamente hipointensas en secuencias potenciadas en T2 y la recurrencia, que aparece hiperintensa.

En la detección de la recurrencia del cáncer de ovario, la PET-TC está demostrando mayor nivel de confianza diagnóstica que la TC aislada con una sensibilidad del 88,6 % y una especificidad del 90,3 % para la detección de recurrencia de enfermedad (53). De especial interés es el valor predictivo positivo, que oscila del 89 al 98 %, para detectar recurrencia tanto intra- como extrapélvica; no obstante, debe considerarse la posibilidad de falsos positivos por patología inflamatoria.

La capacidad de la RM para detectar recidiva de carcinomatosis peritoneal es incluso superior a la de la FDG; por ello, el PET-TC se utiliza principalmente hoy cuando existe una discordancia entre los valores de Ca. 125 y los hallazgos de imagen en la RM, o cuando existen dudas en la RM, ya sea por tejido fibroso o por afectación adenopática. También es indicativo de PET-TC la sospecha de extensión tumoral extraabdominal.

Recientemente la PET-RM está emergiendo como una prometedora modalidad de imagen que engloba los beneficios de ambas técnicas, con excelente resolución de contraste, ausencia de radiación ionizante y secuencias funcionales para mejorar el diagnóstico de recidivas (34). Probablemente en el futuro se implante como una prueba obligatoria en el seguimiento de estas pacientes.

MIRADA AL FUTURO: IA + RADIOMICS

En la era de la inteligencia artificial, nuevas herramientas diagnósticas están emergiendo como soluciones prometedoras para la detección del cáncer (54). También en el caso de tumores ováricos, en los que están realizándose múltiples estudios tanto para el diagnóstico, la cuantificación y la segmentación de las lesiones como para la predicción de respuesta y evaluación de recidivas.

Estas investigaciones están basadas en el uso de *deep learning* (DL) mediante algoritmos que emplean información acerca de hallazgos radiológicos (en RM, TC o ecografía) e imágenes moleculares y microscópicas junto con otros datos clínico-analíticos para diferenciar entre lesiones benignas y malignas, detectar células cancerosas y predecir la estadificación de la enfermedad (55).

Otras disciplinas recientes, como la radiómica, permiten extraer, analizar e interpretar características cuantitativas (lo que se ha denominado “texturas” en TC) a partir de imágenes diagnósticas, que son potencialmente capaces de clasificar histológicamente los tumores (56). Esta técnica se encuentra más desarrollada en la TC, aunque recientemente ya han aparecido estudios muy prometedores con RM.

En el futuro, descripciones más precisas de los métodos y de la integración de estos modelos pueden conducir a un rendimiento superior en la valoración imagenológica, ofreciendo ayuda complementaria para el pronóstico y la planificación del tratamiento para pacientes con cáncer ovárico (57).

CONCLUSIÓN

Recientemente se han propuesto sistemas de clasificación y de descripción radiológica estandarizados (O-RADS) que permiten categorizar lesiones ováricas y encuadrarlas en grupos de sospecha de malignidad. Estos hallazgos, junto con el estado hormonal y el análisis de marcadores tumorales, permiten estratificar a los pacientes mediante el índice de riesgo de malignidad, y con ello, seguir un plan de manejo protocolizado.

Por otro lado, la descripción zonal del índice de carcinomatosis peritoneal traduce el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario, ofrece una visión global de la situación oncológica de las pacientes antes del tratamiento y permite monitorizar la respuesta al tratamiento, por lo que es aconsejable reflejar esta puntuación en el informe radiológico.

La ecografía sigue siendo la prueba de imagen en la que se diagnostican más lesiones anexas, ya sean benignas o malignas, y si son inespecíficas, debe complementarse con RM.

Las pruebas de imagen más habituales en la estadificación y en el seguimiento del cáncer de ovario son la TC, la PET-TC y la RM, cada una de ellas con sus ventajas e inconvenientes.

La TC abdominopélvica con contraste oral e intravenoso continúa siendo la prueba de elección a realizar en la estadificación del cáncer de ovario por razones de disponibilidad y de costes. No obstante, la RM muestra una clara superioridad en la identificación de lesión tumoral, principalmente por el uso de las secuencias funcionales.

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

Y, por último, actualmente se encuentran en estudio nuevas pruebas prometedoras, como la DECT, el PET-RM, programas de IA y técnicas radiomiómicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM. Sistema. Cáncer de ovario; 2022 [citado el 30 de junio de 2024]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/ovario?start=1>
2. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics* 2002;22(6):1305-25. DOI: 10.1148/rg.226025033
3. Coleman RL, Liu J, Matsuo K, Thaker PH, Westin SN, Sood AK. Carcinoma of the ovaries and Fallopian tubes. En: *Abeloff's Clinical*

- Oncology. Elsevier; 2020. p. 1525-43.e7. DOI: 10.1016/B978-0-323-47674-4.00086-4
4. American College of Radiology. Ovarian-Adnexal Reporting & Data System (O-RADS). Retrieved from acr.org; 2023.
 5. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, et al. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology* 2018;289(3):868-84. DOI: 10.1148/radiol.2019191150
 6. Strachowski LM, Jha P, Phillips CH, Blanchette Porter MM, Froyman W, Glanc P, et al. O-RADS US v2022: An update from the American college of radiology's ovarian-adnexal reporting and data system US committee. *Radiology* 2023;308(3). DOI: 10.1148/radiol.230685
 7. Wang PS, Schoeck OG, Horrow MM. Benign-appearing incidental adnexal cysts at US, CT, and MRI: Putting the ACR, O-RADS, and SRU guidelines all together. *Radiographics* 2022;42(2):609-24. DOI: 10.1148/rg.210091
 8. Anbarasu S, Anbarasu A. Cancer-biomarkers associated with sex hormone receptors and recent therapeutic advancements: a comprehensive review. *Med Oncol* 2023;40(6). DOI: DOI: 10.1007/s12032-023-02044-3
 9. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and ovarian cancer: A comprehensive review. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3730. DOI: 10.3390/cancers12123730
 10. Ahmed AA, Abdou AM. Diagnostic accuracy of CA125 and HE4 in ovarian carcinoma patients and the effect of confounders on their serum levels. *Curr Probl Cancer* 2019;43(5):450-60. DOI: 10.1016/j.cuprprobccancer.2018.12.004
 11. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(2):311-21. DOI: 10.2214/AJR.09.3522
 12. Tempany C, Zou K, Silverman S, Brown D, Kurtz A, McNeil B. Staging of advanced ovarian cancer: Comparison of imaging modalities-report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000;215:761-7. DOI: 10.1148/radiology.215.3.r00jn25761
 13. Qayyum A, Coakley FV, Westphalen AC, Hricak H, Okuno WT, Powell B. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96:301-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.06.054
 14. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 2000;89:1532-40. DOI:10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1532::AID-CNCR17>3.0.CO;2-A
 15. Nougaret S, Addley HC, Colombo PE, Fujii S, Al Sharif SS, Tirumani S, et al. Ovarian carcinomatosis: How the radiologist can help plan the surgical approach. *Radiographics* 2012;32(6):775-800. DOI: 10.1148/rg.326125511
 16. Elsharif SB, Zheng S, Ganeshan D, Iyer R, Wei W, Bhosale PR. Does dual-energy CT differentiate benign and malignant ovarian tumours? *Clin Radiol* 2020;75:606-14. DOI: 10.1148/rg.326125511
 17. Benveniste AP, De Castro Faria S, Broering G, Ganeshan DM, Tamm EP, Iyer RB, et al. Potential Application of Dual-Energy CT in Gynecologic Cancer: Initial Experience. *Am J Roentgenol* 2017;208:695-705. DOI: 10.2214/AJR.16.16227
 18. Heitz F, Harter P, Åvall-Lundqvist E, Reuss A, Pautier P, Cormio G, et al. Early tumor regrowth is a contributor to impaired survival in patients with completely resected advanced ovarian cancer. An exploratory analysis of the Intergroup trial AGO-OVAR 12. *Gynecol Oncol* 2019;152:235-42. DOI: 10.2214/AJR.16.16227
 19. Sadowski EA, Thomassin-Naggara I, Rockall A, Maturen KE, Forstner R, Jha P, et al. O-RADS MRI risk stratification system: Guide for assessing adnexal lesions from the ACR O-RADS committee. *Radiology* 2022;303(1):35-47. DOI: 10.1148/radiol.204371
 20. Hricak H, Chen M, Coakley FV, Kinkel K, Yu KK, Sica G, et al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging-multivariate analysis. *Radiology* 2000;214:39-46. DOI: 10.1148/radiology.214.1.r00ja3939
 21. Bozkurt M, Doganay S, Kantarci M, Yalcin A, Eren S, Atamanalp SS, et al. Comparison of peritoneal tumor imaging using conventional MR imaging and diffusion-weighted MR imaging with different b values. *Eur J Radiol* 2011;80:224-8. DOI: 10.1148/radiology.214.1.r00ja3939
 22. Wei M, Bo F, Cao H, Zhou W, Shan W, Bai G. Diagnostic performance of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for malignant ovarian tumors: a systematic review and meta-analysis. *Acta Radiol* 2021;62(7):966-78. DOI: 10.1177/0284185120944916
 23. Oh JW, Rha SE, Oh SN, Park MY, Byun JY, Lee A. Diffusion-weighted MRI of epithelial ovarian cancers: Correlation of apparent diffusion coefficient values with histologic grade and surgical stage. *Eur J Radiol* 2015;84(4):590-5. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.01.005
 24. Crombé A, Gauquelin L, Nougaret S, Chicart M, Pulido M, Floquet A, et al. Diffusion-weighted MRI and PET/CT reproducibility in epithelial ovarian cancers during neoadjuvant chemotherapy. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2021;102(10):629-39. DOI: 10.1016/j.diii.2021.05.007
 25. Fujii S, Matsusue E, Kanasaki Y, Kanamori Y, Nakanishi J, Sugihara S, et al. Detection of peritoneal dissemination in gynecological malignancy: Evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2008;18:18-23.
 26. Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1708-15. DOI: 10.1016/j.diii.2021.05.007
 27. Tempany C, Zou K, Silverman S, Brown D, Kurtz A, McNeil B. Staging of advanced ovarian cancer: Comparison of imaging modalities-report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000;215:761-7. DOI: 10.1148/radiology.215.3.r00jn25761
 28. Ricke J, Sehoul J, Hach C, Hänninen EL, Lichtenegger W, Felix R. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. *Eur Radiol* 2003;13:943-9. DOI: 10.1245/s10434-014-4041-7
 29. Rizzo S, De Piano F, Buscarino V, Pagan E, Bagnardi V, Zanagnolo V, et al. Pre-operative evaluation of epithelial ovarian cancer patients: Role of whole body diffusion weighted imaging MR and CT scans in the selection of patients suitable for primary debulking surgery. A single-centre study. *Eur J Radiol* 2020;123:108786. DOI: 10.1148/radiology.215.3.r00jn25761
 30. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, González-Martín A, Colombo N, Sessa C. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl.6):vi24-vi32. DOI: 10.1093/annonc/mdt333
 31. Pannu HK, Bristow RE, Cohade C, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT in recurrent ovarian cancer: Initial observations. *Radiographics* 2004;24(1):209-23. DOI: 10.1148/rg.241035078
 32. Pfannenber C, Königsrainer I, Aschoff P, Oksüz M, Zieker D, Beckert S, et al. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1295-303. DOI: 10.1245/s10434-009-0387-7
 33. Kim S-K, Kang KW, Roh JW, Sim JS, Lee ES, Park S-Y. Incidental ovarian 18F-FDG accumulation on PET: correlation with the menstrual cycle. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(7):757-63. DOI: 10.1007/s00259-005-1771-6
 34. Khiewwan B, Torigian DA, Emamzadehfar S, Paydary K, Salavati A, Houshmand S, et al. An update on the role of PET/CT and PET/MRI in ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(6):1079-91. DOI: 10.1007/s00259-017-3638-z
 35. Tentes AAK, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, et al. Peritoneal cancer index: A prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:69-73. DOI: 10.1007/s00259-005-1771-6
 36. Rosendahl M, Harter P, Bjørn SF, Høgdall C. Specific Regions, rather than the Entire Peritoneal Carcinosis Index, are Predictive of Complete Resection and Survival in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(2):316-22. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001173

37. Avesani Arshad M, Lu H, Fotopoulou C, Cannone F, Melotti R, Aboagye E, et al. Radiological assessment of Peritoneal Cancer Index on preoperative CT in ovarian cancer is related to surgical outcome and survival. *Radiol Med* 2020;125(8):770-6. DOI: 10.1007/s11547-020-01170-6
38. Mikkelsen MS, Petersen LK, Blaakaer J, Marinovskij E, Rosenkilde M, Andersen G, et al. Assessment of peritoneal metastases with DW-MRI, CT, and FDG PET/CT before cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(8):2134-41. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.03.239
39. Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, Bennett GL, Brown DL, Dubinsky T, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. *J Am Coll Radiol* 2013;10(11):822-7. DOI: 10.1016/j.jacr.2013.07.017
40. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, Ghi T, Farsad M, Nanni C, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: Correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28(8):589-95. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3281a-fa256
41. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Fukasawa I, Inaba N, 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(10):1912-20. DOI: 10.1007/s00259-008-0890-2
42. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182(1):227-33. DOI: 10.2214/ajr.182.1.1820227
43. Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, Bennett GL, Brown DL, Dubinsky T, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. *J Am Coll Radiol* 2013;10(11):822-7. DOI: 10.1016/j.jacr.2013.07.017
44. Nougaret S, Sadowski E, Lakhman Y, Rousset P, Lahaye M, Worley M, et al. The BUMPy road of peritoneal metastases in ovarian cancer. *Diagn Interv Imaging* 2022;103:448-59. DOI: 10.2214/ajr.182.1.1820227
45. Signorelli M, Guerra L, Pirovano C, Crivellaro C, Fruscio R, Buda A, et al. Detection of nodal metastases by FDG PET-CT in apparent early stage ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2013;131:395-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.022
46. Ghosh J, Thulkar S, Kumar R, Malhotra A, Kumar A, Kumar L. Role of FDG PET-CT in asymptomatic epithelial ovarian cancer with rising serum CA-125: a pilot study. *Natl Med J India* 2013;26:327-31. DOI: 10.1016/j.diii.2022.05.003
47. Picchio M, Sironi S, Messa C, Mangili G, Landoni C, Gianolli L, et al. Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [(18)F]FDG-PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment. *Q J Nucl Med* 2003;47(2):77-84.
48. Kyriazi S, Collins DJ, Messiou C, Pennert K, Davidson RL, Giles SL, et al. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: Assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging-value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Radiology* 2011;261(1):182-92. DOI: 10.1148/radiol.11110577
49. Sala E, Kataoka MY, Priest AN, Gill AB, McLean MA, Joubert I, et al. Advanced ovarian cancer: Multiparametric MR imaging demonstrates response- and metastasis-specific effects. *Radiology* 2012;263(1):149-59. DOI: 10.1148/radiol.11110175
50. Winfield JM, Wakefield JC, Dolling D, Hall M, Freeman S, Brenton JD, et al. Diffusion-weighted MRI in advanced epithelial ovarian cancer: Apparent diffusion coefficient as a response marker. *Radiology* 2019;293(2):374-83. DOI: 10.1148/radiol.2019190545
51. Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, Griffiths JR, Horsman MR, Jackson A, et al. The assessment of antiangiogenic and anti-vascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations. *Br J Cancer* 2005;92(9):1599-610. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602550
52. Chilla B, Hauser N, Singer G, Trippel M, Froehlich JM, Kubik-Huch RA. Indeterminate adnexal masses at ultrasound: Effect of MRI imaging findings on diagnostic thinking and therapeutic decisions. *Eur Radiol* 2011;21(6):1301-10. DOI: 10.1007/s00330-010-2018-x
53. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PETCT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009;71:164-74. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.02.019
54. Bhinder B, Gilvary C, Madhukar NS, Elemento O. Artificial intelligence in cancer research and precision medicine. *Cancer Discov* 2021;11(4):900-15. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0090
55. Sadeghi MH, Sina S, Omid H, Farshchitabrizi AH, Alavi M. Deep learning in ovarian cancer diagnosis: a comprehensive review of various imaging modalities. *Pol J Radiol* 2024;89:30-48. DOI: 10.5114/pjr.2024.134817
56. Wang M, Perucho JAU, Hu Y, Choi MH, Han L, Wong EMF, et al. Computed tomographic radiomics in differentiating histologic subtypes of epithelial ovarian carcinoma. *JAMA Netw Open* 2022;5(12):e2245141. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.45141
57. Hatamikia S, Nougaret S, Panico C, Avesani G, Nero C, Boldrini L, et al. Ovarian cancer beyond imaging: Integration of AI and multi-omics biomarkers. *Eur Radiol Exp* 2023;7:50.

Consejo genético en cáncer de ovario

Genetic counseling in ovarian cancer

Santiago González-Santiago, Rocío Pérez Velasco

Hospital Universitario San Pedro de Alcántara. Cáceres

Resumen

Un porcentaje significativo de los casos de cáncer de ovario (estimado entre el 10 % y el 25 %) tiene un componente hereditario. Los principales genes responsables de la existencia de esta predisposición hereditaria son *BRCA1* y *BRCA2*, por frecuencia y penetrancia. Mutaciones en otros genes, como *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, o los genes *MMR* del síndrome de Lynch, también son una posible causa. Los estudios de paneles de genes por secuenciación masiva en línea germinal o somática están aumentando el número de familias en las que se identifica la causa genética de predisposición al cáncer de ovario. La identificación de una mutación permite el estudio en cascada de familiares sanos que pueden conocer su estado de portadoras y tomar medidas de prevención tras un adecuado proceso de consejo genético. La salpingooforectomía bilateral profiláctica ha demostrado su eficacia para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de ovario y reducir la mortalidad general.

Palabras clave:

Cáncer de ovario.
BRCA1. *BRCA2*.
Consejo genético.
Salpingooforectomía.

Abstract

A significant proportion, estimated at 10-25 %, of ovarian cancer cases has an inherited component. *BRCA1* and *BRCA2* genes are primarily responsible for the existence of this hereditary predisposition by frequency and penetrance. Mutations in other genes such as *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, or Lynch syndrome *MMR* genes are also a possible cause. Gene panel studies by massive germline or somatic sequencing are increasing the number of families in which the genetic cause of predisposition to ovarian cancer is identified. The identification of a mutation allows the cascade study of healthy relatives who can know their carrier status and take preventive measures after an appropriate genetic counseling process. Bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy has been shown to be effective in reducing the risk of developing ovarian cancer and also overall mortality.

Keywords:

Ovarian cancer.
BRCA1. *BRCA2*.
Genetic counseling.
Salpingo-
oophorectomy.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

González-Santiago S, Pérez Velasco R. Consejo genético en cáncer de ovario. Rev Cáncer 2024;38(4):170-178

DOI: 10.20960/revcancer.00099

©Copyright 2024 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).
[Rev Cáncer 2024;38(4):170-178]

Correspondencia:

Santiago González-Santiago. Hospital
Universitario San Pedro de Alcántara. Avda. Pablo
Naranjo Porras, s/n. 10003 Cáceres
e-mail: santigsanti@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) es una enfermedad heterogénea que afecta aproximadamente a 1 de cada 78 mujeres a lo largo de su vida y es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en España (1). Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, un porcentaje significativo, estimado entre el 15 % y el 25 %, tiene un componente hereditario (2). La mayoría de los genes responsables van a estar implicados en mecanismos de reparación del ADN por recombinación homóloga. En este contexto, el consejo o asesoramiento genético desempeña un papel crucial al identificar a las personas en riesgo, brindarles orientación sobre su predisposición genética y proporcionar estrategias personalizadas de manejo y prevención.

El consejo genético implica un proceso multidisciplinar en el que las pacientes y sus familias reciben información sobre la probabilidad de heredar una mutación genética, las implicaciones clínicas de dicha mutación y las posibles intervenciones para reducir los riesgos asociados. Abarca varias etapas:

1. Evaluación del riesgo familiar y personal.
2. Educación sobre genética y cáncer.
3. Realización de pruebas genéticas e interpretación de los resultados.
4. Planificación y manejo del riesgo.
5. Apoyo psicosocial.

El consejo genético es especialmente relevante en CO debido al impacto de las mutaciones hereditarias en la susceptibilidad a la enfermedad. Las mujeres con mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, por ejemplo, tienen un riesgo acumulado de desarrollar cáncer de ovario del 39-59 % y del 11-27 %, respectivamente, significativamente mayor que el de la población general (< 2 %).

El consejo genético permite identificar a las mujeres portadoras de estas mutaciones y les brinda información esencial para la toma de decisiones. Esto incluye la opción de someterse a pruebas genéticas, estrategias de vigilancia intensiva y medidas quirúrgicas preventivas, como la salpingooforectomía bilateral profiláctica, que permite reducir el riesgo de cáncer de ovario en un 90 % (3), o tratamientos farmacológicos específicos, como los inhibidores de PARP. Además, el proceso de consejo genético ofrece apoyo emocional, que es crucial para ayudar a las pacientes a afrontar la ansiedad y el impacto psicológico asociado con un diagnóstico genético.

El consejo genético tiene un impacto transformador en el manejo del CO. Varios estudios han demostrado que las mujeres que reciben asesoramiento genético tienen una mayor probabilidad de someterse a pruebas genéticas, comprender los resultados y tomar medidas preventivas basadas en la evidencia científica (4).

Además, el consejo genético tiene implicaciones para los familiares. Cada descendiente de un portador tiene un 50 % de probabilidades de heredar la mutación genética, lo que permite un enfoque preventivo no solo para la paciente, sino para toda su familia.

No hay que olvidar que el asesoramiento genético plantea desafíos, como su accesibilidad, la confidencialidad o la interpretación de las variantes de significado incierto, que pueden generar incertidumbre en las pacientes.

Actualmente, el consejo genético en CO es un componente esencial del manejo oncológico moderno, especialmente en mujeres con predisposición hereditaria. Su implementación adecuada permite identificar a las personas en riesgo, ofrecerles estrategias preventivas y personalizar su tratamiento. Aunque afronta desafíos éticos y logísticos, su potencial para reducir la incidencia del CO hereditario y mejorar la supervivencia lo convierte en una herramienta indispensable en la oncología actual.

SUSCEPTIBILIDAD A CÁNCER DE OVARIO

Actualmente el cáncer de ovario (CO) es uno de los tumores con mayor tasa de casos hereditarios, ya que, independientemente de la historia familiar o de la edad al diagnóstico, en el 15-25 % de todos los nuevos diagnósticos encontraremos variantes patogénicas (VP) en línea germinal en determinados grupos de genes (5). Gracias a los avances en la metodología genética y molecular (*next generation sequence*, NGS) y estudios pangenómicos (*genome-wide association study*, GWAS) se han identificado gran parte de los locus donde se localizan los alelos de los genes de susceptibilidad al CO. La mayoría de ellos están ligados a alteraciones en los genes que participan en los mecanismos de reparación del ADN durante la replicación en la fase S del ciclo celular previa a la mitosis: la vía de recombinación homóloga (HR) y la reparación del ADN en la vía de Fanconi. Las mutaciones en estos genes condicionan el síndrome de cáncer de mama y de ovario hereditario (CMOH), en cuyo espectro, además del cáncer de mama y del cáncer de ovario, podemos encontrar, aunque con menor frecuencia, otros tumores, como el cáncer de próstata o el de páncreas, según el gen mutado en cada caso.

En menor medida, también se ha identificado mayor susceptibilidad al CO en las alteraciones ligadas a los genes que participan en el mecanismo de reparación de los errores de apareamiento de nucleótidos (*mismatch repair*, MMR) (6).

La predisposición a desarrollar cáncer debido a las mutaciones en estos genes se hereda siguiendo un patrón

de herencia autosómico dominante, de modo que es suficiente con heredar una alteración en heterocigosis (uno de los alelos del gen alterado) para adquirir un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad a lo largo de la vida. Cada gen presenta una penetrancia distinta, por lo que el riesgo de desarrollar CO será diferente con cada uno de ellos.

Las VP en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, cruciales para evitar la inestabilidad genómica activando la vía de reparación HR en sus etapas iniciales, fueron ligadas a un aumento de riesgo de CO por primera vez a comienzos de 1990 (7,8). Desde entonces, se han registrado más de 2900 VP en *BRCA1* y más de 3400 VP en *BRCA2*: el 80 % de ellas generan codones prematuros de parada que impiden la expresión de la proteína, el 10 % se trata de mutaciones *missense* y el 10 % restante deleciones / duplicaciones en el número de copias del gen (9).

En el estudio de *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), del año 2011, que describe alteraciones en los genes de la vía HR en un 50 % de los 489 casos estudiados de carcinoma seroso de alto grado de ovario, las mutaciones en *BRCA1* en línea germinal (*gBRCA1*) están presentes en el 8,5 % y en *gBRCA2*, en el 6,3 % de los casos. Más recientemente, en un metaanálisis que incluyó más de 300 000 pacientes de todos los continentes, la prevalencia de VP en *gBRCA1* en pacientes con CO fue del 13,5 %, mientras que en *gBRCA2* fue del 6,6 %, y combinando las VP en línea germinal y somática, el 22 % de los CO presenta alteraciones en *BRCA1* o *BRCA2*. Además, el patrón de prevalencia de mutaciones es distinto en función de la localización geográfica. Las mutaciones en *gBRCA1* en CO son mayores en Europa (15,1 %), seguida de Asia (13,6 %), América del Sur (12 %) y EE. UU. (11,2 %), y las de *gBRCA2* son mayores en Europa (7,3 %), seguida de EE. UU. (6,8 %) y de Asia (5,4 %) (10).

Las VP identificadas en paneles de secuenciación masiva ligadas a otros genes de la vía HR (*BARD1*, *NBN*, *BRIP1* y *ATM*, y los parálogos *RAD51C/D* de la familia *RAD*) y de los genes de la vía de la anemia de Fanconi (*PALB2*) suponen un riesgo incrementado pero variable de CO, dependiendo incluso de la historia familiar.

Sumado a lo anterior, en los últimos cinco años los grandes estudios pangenómicos (GWAS) han caracterizado algunas variantes genéticas comunes de riesgo (*single nucleotide polymorphism*, SNP) asociadas al cáncer de ovario que corresponden a señales genéticas frecuentes en la población con un bajo riesgo de desarrollo de cáncer. A diferencia de lo anterior, estas SNP no se corresponden con genes concretos asociados a un riesgo determinado, sino con marcadores genéticos de riesgo identificados en estudios de asociación. Así, SNP en *HOXD9* en el locus

2q31.1 se asocia con una mayor susceptibilidad a CO seroso y mucinoso, *TERT* (locus *5p15.33*) se asocia con un mayor riesgo de CO seroso y la SNP en *HNF1B* parece otorgar mayor susceptibilidad a CO subtipo endometrioides. Se prevé que en un futuro los estudios funcionales aprovechen las tecnologías emergentes, como la edición del genoma basada en CRISPR-Cas9, para aportar más información acerca del papel de estas SNP en la susceptibilidad al CO hereditario (11).

GENES IMPLICADOS EN EL CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

Aproximadamente uno de cada cinco casos de CO tiene un componente hereditario. Los genes más comúnmente asociados con el cáncer de ovario hereditario incluyen *BRCA1* y *BRCA2* y otros genes implicados en la reparación por recombinación homóloga del ADN, así como los genes responsables del síndrome de Lynch implicados en el mantenimiento de la estabilidad genómica (Fig. 1).

BRCA1 y BRCA2

Los genes *BRCA1* (*Breast Cancer 1*) y *BRCA2* (*Breast Cancer 2*) son los más comúnmente asociados con el cáncer de ovario hereditario. Ambos genes tienen un papel crítico en la reparación del ADN mediante recombinación homóloga. Las mutaciones en estos genes conducen a la acumulación de errores genómicos que favorecen la carcinogénesis.

El gen *BRCA1* está localizado en el cromosoma 17q21 y sus mutaciones pueden aumentar el riesgo de CO hasta un 39-59 % a lo largo de la vida, en contraste con un riesgo del 1-2 % a lo largo de la vida que presenta la población general (12). Además, las portadoras de mutaciones en *BRCA1* tienen mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama.

El gen *BRCA2*, localizado en el cromosoma 13q12.3, confiere un riesgo algo menor que *BRCA1*, pero sigue siendo significativo. Se estima que entre un 11 % y un 27 % de las mujeres con mutaciones en *BRCA2* desarrollarán CO antes de los 70 años (Tabla I).

Las variantes patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2* se detectan en un 10-15 % de pacientes con cáncer de ovario y representan la mayoría de los casos hereditarios (13,14).

La gran mayoría de las mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* serán diagnosticadas con cáncer

Tabla I. Riesgo acumulado (%) de CO a lo largo de la vida y edad media al diagnóstico según gen mutado en CO hereditario

Gen	Riesgo acumulado CO (%)	Edad al diagnóstico
<i>BRCA1</i>	39-59	51-54
<i>BRCA2</i>	11-27	59-61
<i>BRIP1</i>	5-5.8	61-64
<i>RAD51C</i>	5	> 50
<i>RAD51D</i>	6-12	> 50
<i>PALB2</i>	5	> 50
<i>MLH1</i>	5-20	≈ 50
<i>MSH2</i>	10-24	≈ 50
<i>MSH6</i>	1-11	≈ 50
Población general	1-2	63-65

de ovario seroso de alto grado, con una mediana de edad de 51 y 61 años, respectivamente (15).

Los cánceres de ovario que presentan mutaciones en los genes *BRCA1* y el *BRCA2* se caracterizan por una mejor supervivencia y tasas de respuesta más altas a agentes de quimioterapia con platino. La identificación de mutaciones en estos genes permite estrategias de vigilancia y prevención, como cirugía profiláctica o terapia farmacológica con inhibidores de PARP (*Poly ADP Ribose Polymerase*), que han mostrado eficacia en pacientes con estas mutaciones.

Aunque con menor frecuencia que los anteriores, otros genes que codifican proteínas que participan en la reparación del ADN por recombinación homóloga pueden presentar mutaciones que predisponen al desarrollo de cáncer de ovario hereditario:

RAD51C y RAD51D

Las mutaciones en *RAD51C* y *RAD51D* están asociadas con un riesgo moderado de cáncer de ovario (hasta un 12 %).

Las mutaciones en el gen *RAD51C* son raras entre las pacientes con cáncer de ovario, con una prevalencia que varía entre el 0,3 y el 1,1 % (16).

El riesgo de diagnóstico de cáncer de ovario durante la vida entre las portadoras de *RAD51C* es aproximadamente del 5 %.

Las variantes patogénicas en el gen *RAD51D* son menos frecuentes entre las pacientes con cáncer ovárico en comparación con las de *RAD51C*, entre un 0,2 y un 0,9 % de las pacientes (17).

Las variantes patogénicas en *RAD51D* se asocian con un riesgo seis veces mayor de cáncer de ovario, por lo que su identificación puede tener gran utilidad clínica.

BRIP1

Las variantes patogénicas del gen *BRIP1* también se asocian a susceptibilidad de cáncer ovárico. Su prevalencia entre las pacientes con cáncer de ovario está entre el 1 y el 2,8 % (18). El riesgo acumulado a lo largo de la vida de cáncer de ovario entre las portadoras de *BRIP1* se ha estimado en 5-5,8 %, con la mayoría de los casos diagnosticados después de la menopausia; la edad media al diagnóstico está entre 61 y 64 años (19). Este elevado riesgo de cáncer de ovario justifica la recomendación de una salpingooforectomía bilateral que reduzca el riesgo entre las portadoras asintomáticas.

PALB2

Aunque más comúnmente asociado con el cáncer de mama, las mutaciones en *PALB2* también pueden elevar modestamente el riesgo de cáncer de ovario.

El gen *PALB2* codifica una proteína clave que trabaja estrechamente con *BRCA1* y *BRCA2* para facilitar la reparación del ADN mediante recombinación homóloga. Su papel en la predisposición al cáncer de mama está bien establecido, sin embargo, la asociación de las variantes patogénicas de *PALB2* con la susceptibilidad al cáncer de ovario sigue siendo contradictoria, ya que la mayoría de los estudios informa de riesgos relativos, que oscilan entre 0,9 y 5,5. En un estudio de 524 familias con mutación en *PALB2*, se estimó que el riesgo de cáncer de ovario alcanzaba el 5 % a los 80 años (19).

Así, para las portadoras de *PALB2*, en la discusión y recomendación de cirugía de reducción de riesgo deben considerarse los antecedentes familiares de cáncer de ovario y que las mutaciones en *PALB2* son muy raras entre las pacientes con cáncer de ovario (menos del 0,5 % de los casos).

Genes MMR

El síndrome de Lynch es una condición hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones en los genes responsables de la reparación de errores de empareja-

miento del ADN (MMR, por sus siglas en inglés). Estos genes incluyen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EPCAM*. Aunque el síndrome de Lynch se asocia predominantemente con el cáncer colorrectal, también incrementa el riesgo de cáncer de ovario.

Aproximadamente el 1 % de todos los casos de cáncer de ovario puede atribuirse a variantes patogénicas en genes de MMR (20).

Las variantes patogénicas de *MSH2* parecen estar asociadas con el mayor riesgo de diagnóstico de cáncer de ovario (10-24 %), seguido por las mutaciones de *MLH1* (5-20 % a la edad de 70 años) (21).

Las mutaciones en *MSH6* confieren riesgos mucho menores, que van del 1 al 11 %, mientras que las mutaciones en *PMS2* no parecen estar asociadas con un riesgo elevado de cáncer ovárico. Una proporción importante de los cánceres de ovario que se desarrollan en el contexto del síndrome de Lynch lo hacen en torno a los 50 años.

Una revisión sistemática del cáncer de ovario en el contexto del síndrome de Lynch mostró que el tipo histológico más frecuente era el adenocarcinoma endometriode de alto grado, que representa más de la mitad de los casos, mientras que el subtipo seroso de alto grado representa el 20 % de los casos; pueden ocurrir tanto histologías de células claras como mucosas (22).

El análisis genético en mujeres con antecedentes familiares de cáncer colorrectal y ginecológico puede ayudar a identificar mutaciones en estos genes, lo que permite una vigilancia temprana y opciones personalizadas de tratamiento.

Otros genes

Las mutaciones germinales en el gen *TP53* son características del síndrome de Li-Fraumeni, que puede incluir el cáncer de ovario entre sus múltiples manifestaciones oncológicas. La prevalencia de las mutaciones asociadas a *BARD1* (< 1 %) y *ATM* (0,6 %) son inusuales, y las asociadas a *NBN* se han descrito principalmente en población del este de Europa, asociadas al CO hereditario, con una prevalencia del 1-1,5 % en algunas series (23).

ESTUDIO GENÉTICO EN CÁNCER DE OVARIO

El estudio genético en cáncer de ovario se ha convertido no solo en un elemento crucial para la detección de familiares sanos portadores de variantes patogénicas (VP) y para la realización de asesoramiento genético y medidas de prevención de tumores malignos en ellos, sino en una

herramienta esencial en el diagnóstico, el pronóstico y la planificación de un tratamiento personalizado en esta enfermedad.

La evaluación inicial y el asesoramiento genético comienza abordando las necesidades iniciales del paciente, la información sobre las implicaciones del test genético, sus dudas y sus objetivos con su consulta. Además, debemos analizar no solo su historia personal, sino realizar un genograma de sus familiares de primer y de segundo grado de al menos tres generaciones para poder estimar el riesgo de su familia (alto, intermedio o bajo), que determinará posteriormente nuestras recomendaciones.

Como hemos descrito previamente, dada la alta tasa de mutaciones patogénicas encontradas en los diagnósticos en el CO y las implicaciones terapéuticas actuales para estas pacientes, con la disponibilidad de tratamientos dirigidos y específicos para estas alteraciones genéticas, las diferentes sociedades internacionales y nacionales (24) coinciden en recomendar el estudio genético en todas las pacientes diagnosticadas de carcinoma epitelial de ovario (no mucinoso), independientemente de la edad y de la historia familiar.

Actualmente, la herramienta diagnóstica en la línea germinal en el cáncer de ovario hereditario es la técnica de secuenciación masiva (NGS), y se recomienda que no solo se incluyan los genes de alta penetrancia, sino también los de moderada, incluyendo al menos los genes *BRCA1* y *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PSM2*, *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D*.

Diferentes plataformas permiten también el estudio genético mediante NGS a nivel somático a partir de una muestra parafinada del propio tumor. Frecuencias alélicas altas (> 20 %) de mutaciones identificadas a nivel somático pueden indicar la presencia de dichas mutaciones también a nivel somático, lo que hace muy recomendable su estudio a partir de muestra de sangre periférica o de saliva.

CIRUGÍA PROFILÁCTICA EN CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

La medida de prevención primaria propuesta para reducir el riesgo de cáncer de ovario entre las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* es la salpingooforectomía bilateral profiláctica (SOBP), ya que se ha demostrado que la vigilancia regular es inadecuada para detectar tumores en una etapa temprana. La SOBP puede reducir el riesgo de diagnóstico de cáncer de ovario hasta en un 96 % (25). Se ha notificado un riesgo residual entre el 1 y el 4,3 % de carcinoma peritoneal primario. Debe considerarse después

de una extensa consulta y discusión con la portadora y, por supuesto, después de completar la maternidad. Idealmente, para las portadoras de *BRCA1* el procedimiento debe realizarse después de los 35 años y antes de los 40. Para las portadoras de *BRCA2* mutado, teniendo en cuenta la menor penetrancia y la edad de diagnóstico posterior, puede realizarse SOBP después de los 40 años y antes de los 45 (26). Manteniendo estos límites de edad para SOBP, se evitará la gran mayoría de los cánceres de ovario que surgen en el contexto de VP de *BRCA1* y *BRCA2*.

En mujeres con mutaciones en genes relacionados con el síndrome de Lynch, aunque el riesgo es menor, la cirugía también puede considerarse en función del contexto clínico, pero generalmente se realiza después de haber completado la paridad.

Según algunas publicaciones, la SOBP también podría reducir el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un 50 % en mujeres premenopáusicas portadoras de mutaciones en *BRCA1-2*, pero este beneficio puede haberse sobreestimado (27). Diferentes estudios han demostrado una reducción significativa en la mortalidad general en mujeres que optan por la SOBP debida principalmente a la disminución en la incidencia de cáncer de ovario y sus complicaciones. La SOBP ha demostrado beneficios tanto en la reducción de la mortalidad como en la mejora de la calidad de vida, aunque debe considerarse cuidadosamente debido a sus implicaciones en la salud general de las pacientes.

Aunque la SOBP es altamente efectiva en la prevención del cáncer, tiene importantes efectos adversos que deben abordarse en el proceso de toma de decisiones.

- Menopausia precoz: la cirugía induce una menopausia inmediata en mujeres premenopáusicas, lo que puede provocar síntomas vasomotores, disminución de la densidad ósea y un aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Puede considerarse la terapia hormonal sustitutiva, si es de corta duración, para mitigar algunos de los síntomas del climaterio.
- Efectos psicológicos: la cirugía puede generar ansiedad relacionada con la pérdida de fertilidad y cambios hormonales, por lo que es fundamental un abordaje integral que incluya asesoramiento psicológico.
- Calidad de vida: a pesar de las implicaciones negativas, muchas mujeres reportan una mejora en la calidad de vida debido a la reducción de la ansiedad asociada con el riesgo de cáncer.

En los últimos años han surgido estrategias alternativas y complementarias para abordar los riesgos asociados a la cirugía de reducción de riesgo del cáncer de ovario here-

ditario, como la cirugía mínimamente invasiva. Los avances en laparoscopia y cirugía robótica han reducido los riesgos quirúrgicos, el tiempo de recuperación y las complicaciones posoperatorias.

La salpinguectomía bilateral seguida de ooforectomía diferida puede considerarse en mujeres jóvenes para retrasar la menopausia inducida quirúrgicamente. Consiste en la extirpación de las trompas de Falopio, donde se cree que comienzan muchos cánceres de ovario, seguida de la extracción de los ovarios en una fecha posterior. Actualmente no se recomienda fuera del marco de un ensayo clínico.

La decisión de someterse a cirugía profiláctica debe basarse en un enfoque multidisciplinario que incluya oncólogos, genetistas, ginecólogos y psicólogos. Es crucial proporcionar a las pacientes información clara sobre los beneficios, los riesgos y las alternativas disponibles.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA TRAS CIRUGÍA REDUCTORA DE RIESGO

Como hemos descrito anteriormente, dado que la cirugía profiláctica en cáncer de ovario se recomienda en portadoras de VP a partir de los 35 años, inevitablemente acarrea el desarrollo de una menopausia precoz, con un consiguiente mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, pérdida en salud ósea, disfunción sexual e impacto en la salud mental y psicosocial, con el consiguiente deterioro de la calidad de vida y aumento de mortalidad por estas causas.

La terapia hormonal sustitutiva (THS), solo basada en estrógenos (E) o combinación de estrógenos y progestágenos (E-P), está indicada para los síntomas del climaterio y evitar las complicaciones del síndrome de menopausia precoz en la población general, pero en diversos estudios poblacionales su uso se ha asociado a un ligero incremento del riesgo de cáncer de mama, en especial la terapia combinada con estrógenos y progestágenos (E-P), lo que ha limitado su uso en pacientes portadoras de VP que predispongan a dicha enfermedad (28).

La evidencia del uso de THS para el tratamiento de los síntomas de la menopausia en pacientes portadoras de VP en *BRCA1* y *BRCA2* y su relación con el incremento de riesgo de cáncer de mama han sido objeto de estudio en numerosos estudios recientemente. En su estudio retrospectivo de una cohorte de 74 portadoras sanas con mutaciones en *BRCA1*, Kotsopoulos y cols. (29) concluyeron que no existía relación entre el uso de THS y aumento de riesgo de cáncer de mama ni para combinación con E (OR 1,0; IC 95 %, 0,62-1,62, $p = 0,11$) ni con E-P (OR 0,65;

IC 95 %, 0,38-1,11, $p = 0,23$). En el estudio prospectivo PROSE (*Prevention and Observation of Surgical Endpoints*), que incluyó a 462 mujeres portadoras de *BRCA 1/2* sin historia personal de cáncer de mama y que se habían sometido a cirugía profiláctica de cáncer de ovario, que recibían THS para tratamiento de los síntomas de menopausia y se comparaba con una cohorte de mujeres que no recibían THS, se concluyó que la cirugía reductora de riesgo para cáncer de ovario se asociaba a una reducción en el riesgo de cáncer de mama (HR = 0,40; IC 95 %, 0,18-0,92) y que el riesgo en ellas de este tipo de tumor era independiente del uso de THS (HR 0,37; IC 95 %, 0,14-0,96) (30). En un reciente metaanálisis de 100 estudios prospectivos y retrospectivos del uso de THS en pacientes portadoras sanas de *BRCA 1 y 2* tras cirugía reductora de riesgo ovárico se concluyó que el riesgo de cáncer de mama no varía con el uso de THS, si bien se prefiere recomendar tratamientos que solo contentan estrógenos.

También puede usarse la THS por vía intravaginal para tratar los síntomas genitourinarios de la menopausia, como la sequedad vulvovaginal y la dispareunia (31).

Con la evidencia disponible, y en consonancia con las guías clínicas, puede valorarse el uso de THS (preferiblemente solo con estrógenos) sin que conlleve un aumento en el riesgo del cáncer de mama para tratar durante un periodo de tiempo limitado los síntomas de la menopausia precoz tras la cirugía reductora de riesgo, aunque debe realizarse una evaluación individualizada del caso (teniendo en cuenta la historia personal y familiar) por un equipo multidisciplinar, y con una evaluación periódica de dicho tratamiento, y en ningún caso debe recomendarse en pacientes con historia personal de cáncer de mama previo (32).

QUIMIOPREVENCIÓN EN CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

Basado en el racional de que los anticonceptivos orales combinados de estrógenos y progestágenos (ACO) reducen en la población sana el riesgo de CO un 20 % por cada 5 años de uso, se han llevado a cabo diferentes estudios de casos-controles y metaanálisis en pacientes portadores de VP en los genes de alto riesgo de CO (*BRCA 1/2*) para extrapolar en ellos dichos datos y ofrecer una alternativa reductora de riesgo en pacientes que no desean su cirugía reductora (Tabla II).

En el estudio de casos-controles de Narod y cols. (casos portadores sanos de VP en *BRCA1* y *BRCA2*, controles familiares sanos no portadores) del año 1998 (33) se estableció por primera vez que el uso de ACO en pacientes

Tabla II. Estudios relacionados con el uso de ACO y la reducción de riesgo de CO en portadoras de VP en *BRCA 1 y 2*

Autor	Estudio	Resultados
Narod y cols. (33)	Caso-control	Reducción de riesgo: - <i>BRCA1</i> : OR 0,5 (IC 95 %, 0,3-0,9) - <i>BRCA2</i> : OR 0,4 (IC 95 %, 0,2-1,1) - En ambos: OR 0,5 (IC 95 %, 0,3-0,8)
Iodice y cols. (39)	Metaanálisis	Reducción de riesgo: - <i>BRCA1</i> : OR 0,51 (IC 95 %, 0,40-0,6) - <i>BRCA2</i> : OR 0,50 (IC 95 %, 0,29-0,89) ($p = 0,88$) - Combinado: OR 0,50 (IC 95 %, 0,33-0,75)
Cibula y cols. (37)	Metaanálisis	Reducción de riesgo: - <i>BRCA1</i> : OR 0,56 (IC 95 %, 0,49-0,69) - <i>BRCA2</i> : OR 0,49 (IC 95 %, 0,32-0,77)
Park y cols. (40)	Metaanálisis	Reducción de riesgo - <i>BRCA1</i> : OR 0,51 (IC 95 %, 0,41-0,64) - <i>BRCA2</i> : OR 0,57 (IC 95 %, 0,41-0,80)
Friebel y cols. (35)	Metaanálisis	Reducción de riesgo asociado al tiempo de uso: - <i>BRCA1</i> : reducción de 33-80 % en uso > 1 año - <i>BRCA2</i> : reducción de 58-63 % en caso de uso

portadoras de VP en *BRCA1* y *BRCA2* conlleva una reducción del riesgo de desarrollo de CO del 50 %. Posteriores y más recientes metaanálisis (34) han concluido similares resultados, aunque la reducción de riesgo en portadoras de mutación en *BRCA1* es ligeramente superior. Respecto al patrón y al tiempo de uso de ACO, la reducción de riesgo puede aumentar hasta el 60-70 % en caso de uso de ACO durante más de 5 años en portadoras *BRCA1* y hasta el 50-60 % en caso de su uso durante más de un año en portadoras *BRCA2*. Además, en un estudio de cohorte retrospectivo del *International BRCA1/2 Carrier Cohort Study*, la reducción de riesgo de CO en portadoras *BRCA1* y *BRCA2* seguía siendo significativa incluso 15 años después del uso de ACO (35,36).

Tanto la metodología y el diseño de estos estudios (la mayoría, retrospectivos; escasos aleatorizados, poblaciones con mayor prevalencia de cáncer de ovario en la familia) como la intervención (en varios estudios el uso de ACO se realizaba en edades en las que este tumor no es clínicamente evidente o los casos se realizaban además de la intervención de cirugía reductora de riesgo ovárico) han sido objeto de discusión y han llevado a que las principales asociaciones y guías clínicas internacionales (NCCN, ESMO y SEOM) recomienden el uso de los ACO de forma individualizada tras una valoración multidisciplinaria como medida reductora de riesgo de CO en portadoras de VP de alto riesgo, teniendo en cuenta siempre que la opción más efectiva es la cirugía profiláctica.

Además de lo anterior, a la hora de proponer la terapia con ACO en portadoras de VP, debemos tener en cuenta el factor de riesgo que suponen para el desarrollo de cáncer de mama, si bien la evidencia de la que disponemos en esta población es heterogénea. En el metaanálisis de Cibula y cols. (37) se reporta un aumento del riesgo de cáncer de mama en el subgrupo de portadoras de *BRCA1* y ajustado por el uso, en especial si comenzaron a utilizar ACO antes de los 20 años, igual que en el metaanálisis de Kotsopoulos y cols. (38), en el que se concluye que aumento del riesgo de cáncer de mama en el uso de ACO antes de los 20 años y en portadoras *BRCA1*. Por el contrario, en el metaanálisis de Iodice y cols. (39) no se encontró un aumento del riesgo de cáncer de mama estadísticamente significativo con el uso de esta terapia en portadores *BRCA1* ni *BRCA2*. En recientes metaanálisis, como el de Park y cols. (40), se describe un incremento del riesgo de cáncer de mama tanto en portadoras de *BRCA1* como de *BRCA2* con el uso de ACO, especialmente si la terapia tiene una duración de más de 5 años.

CONCLUSIONES

El estudio genético en pacientes con sospecha de cáncer de ovario hereditario es fundamental para identificar las mutaciones específicas responsables y la NGS permite ampliar el diagnóstico mucho más allá de las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*. Disponer de esta valiosa información nos da la posibilidad de diseñar estrategias de prevención en familiares sanas.

La salpingooforectomía bilateral profiláctica (SOBP) es una intervención clave para reducir el riesgo de cáncer en mujeres con mutaciones genéticas predisponentes. Teniendo en cuenta la implantación media de las mutaciones en los genes implicados en el CO hereditario (Fig. 1), aproximadamente por cada 3-4 mujeres en las que se realiza la SOBP estamos evitando el desarrollo de un CO en alguna de ellas.

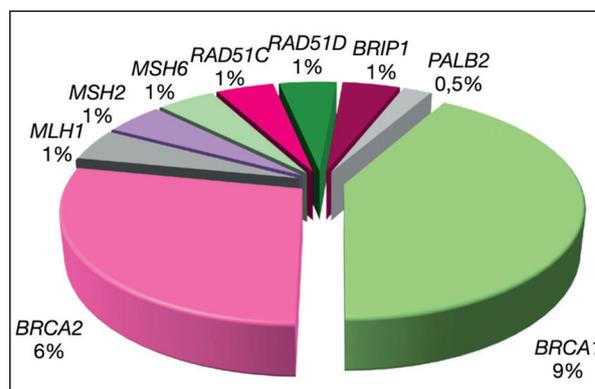


Fig. 1. Frecuencia de mutaciones en genes responsables del CO hereditario.

Aunque esta cirugía ofrece beneficios significativos en la prevención del cáncer y en la mejora de la supervivencia, también puede conllevar efectos secundarios que requieren un manejo integral.

El proceso de consejo genético es esencial para la consecución de estos objetivos. Partiendo de un proceso de comunicación y de consentimiento informado permite a las pacientes de CO y a sus familiares realizar un estudio genético y tomar decisiones sobre su cuidado que pueden cambiar sus vidas y las de generaciones sucesivas.

Garantizar el acceso universal, y en un tiempo razonable, a las pacientes de CO y a sus familiares a las unidades de cáncer hereditario es clave para disminuir la incidencia de este tipo de cáncer de ovario, que afecta a una de cada cinco pacientes diagnosticadas de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144:1941-53.
2. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017;14:9-32.
3. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):80-7.
4. Ladd MK, Peshkin BN, Senter L, et al. Predictors of risk-reducing surgery intentions following genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *Transl Behav Med* 2020;10(2):337-46.
5. Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:18032-7.
6. Nielsen FC, Van Overeem Hansen T, Sørensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *Nat Rev Cancer* 2016;16(9):599-612. DOI: 10.1038/nrc.2016.72
7. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 1994;266:66-71.

8. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-92.
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474(7353):609-15. DOI: 10.1038/nature10166. Erratum in: *Nature* 2012;490(7419):298.
10. Shao C, Wan J, Lam FC, et al. A comprehensive literature review and meta-analysis of the prevalence of pan-cancer BRCA mutations, homologous recombination repair gene mutations, and homologous recombination deficiencies. *Environ Mol Mutagen*. 2022;63(6):308-16. DOI: 10.1002/em.22505
11. Kar SP, Berchuck A, Gayther SA, et al. Common Genetic Variation and Susceptibility to Ovarian Cancer: Current Insights and Future Directions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27(4):395-404. DOI: 10.1158/1055-9965
12. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402-16.
13. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:353-7.
14. Song H, Cicek MS, Dicks E, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet* 2014;23:4703-9.
15. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol* 2018;150:85-91.
16. Lilyquist J, La Duca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol* 2017;147:375-80.
17. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:879-82.
18. Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Res* 2018;20:7.
19. Yang X, Leslie G, Dorozuk A, et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol* 2020;38:674-85.
20. Mills AM, Longacre TA. Lynch syndrome screening in the gynecologic tract: current state of the art. *Am J Surg Pathol* 2016;40:e35-44.
21. Møller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66:464-72.
22. Ryan NAJ, Evans DG, Green K, et al. Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;144:491-5.
23. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women with Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
24. Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 1.2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Acceso: 11 de septiembre de 2024]. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(1):77-102. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0001
25. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15.
26. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32:1547-53.
27. Wang Y, Song Z, Zhang S, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2022;48(6):1209-16.
28. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, et al. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019;153(1):192-200.
29. Kotsopoulos J, Gronwald J, By K, et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among brca1 mutation carriers. *JAMA Oncol*. (2018).
30. Rebbeck TR, et al. PROSE study group, 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.
31. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:111-5.
32. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, et al; SEOM Hereditary Cancer Working Group. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020;22(2):193-200.
33. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group*. *N Engl J Med* 1998;339(7):424-8.
34. Schrijver LH, Olsson H, Phillips KA, et al. Oral contraceptive use and breast cancer risk: Retrospective and prospective analyses from a BRCA1 and BRCA2 mutation carrier cohort study. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2(2).
35. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(6).
36. Xia YY, Gronwald J, Karlan B, et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Contraceptive use and the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol* 2022;164(3):514-21.
37. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16(6):631-50.
38. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(3):579-86.
39. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46(12):2275-84.
40. Park J, Huang D, Chang YJ, et al. Oral contraceptives and risk of breast cancer and ovarian cancer in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis* 2022;43(3):231-42.

Epidemiología del cáncer cervical

Cervical cancer epidemiology

Silvia de Sanjosé^{1,2}, Raquel Ibáñez^{2,3}

¹ISGlobal. Barcelona. ²CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona. ³Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer. Institut Català d'Oncologia. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Resumen

El cáncer de cuello uterino (CCU) es una consecuencia a largo plazo de una infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH), una de las infecciones de transmisión sexual más común. A pesar de ser uno de los pocos cánceres que puede prevenirse mediante la vacunación y la detección precoz de lesiones precursoras de cáncer a través de los programas de cribado, continúa siendo una carga importante de enfermedad, especialmente en regiones con recursos económicos limitados. El factor de riesgo más importante es la no participación en estas actividades preventivas. La historia natural de la enfermedad subraya la importancia de la detección precoz de lesiones precancerosas de alto grado, que pueden tratarse eficazmente antes de que progresen a CCU. Además, el acceso y la cobertura a programas de vacunación son también fundamentales para reducir la incidencia y la mortalidad asociadas al CCU.

En este trabajo se hace un resumen de la carga del CCU, su historia natural, factores de riesgo vinculados a su desarrollo y las estrategias preventivas actuales.

Palabras clave:

Cáncer de cuello uterino. Vacunas VPH. Cribado cervical. Prevención.

Abstract

Cervical cancer (CC) is an uncommon long-term consequence of Human Papillomavirus (HPV), a very common sexually transmitted infection. Cervical cancer is one of the few cancers that can be prevented through vaccination and the detection of precancerous lesions. However, it remains a significant burden in many societies, especially in regions of the world with limited economic resources and is among the most common cancers in women. The most important risk factor is the lack of participation in these preventive activities. The natural history of the disease highlights the importance of early detection of high-grade precancerous lesions, which can be effectively treated before they progress to cervical cancer (CC). Additionally, access to and coverage of vaccination programs are also essential to reduce the incidence and mortality associated with cervical cancer.

In this work, we summarize the global burden of cervical cancer and the risk factors associated with its development.

Keywords:

Cervical cancer. HPV vaccine. Cervical cancer screening. Prevention.

Conflicto de intereses: Raquel Ibáñez declara que el Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer (PREC) del Institut Català d'Oncologia/IDIBELL, al que está afiliada, ha recibido subvenciones por parte de MSD, Roche, Seegene, Vitro, Werfen, Seegene y Hologic con fines de investigación sin restricciones. Asimismo, el PREC está apoyado por subvenciones del Instituto de Salud Carlos III (Gobierno de España) a través de los proyectos PI20/00485, CIBERESP CB06/02/0073 (cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional, FEDER, una manera de hacer Europa), y las subvenciones de la Secretaría de Universidades e Investigación del Departamento de Empresa y Conocimiento de la Generalitat de Cataluña para apoyar las actividades de grupos de investigación (SGR 2017-2021; números de beca 2021SGR1029 y 2021SGR1354). Agradecemos al Programa CERCA / Generalitat de Catalunya su apoyo institucional. Ninguna de estas entidades ha participado en la elaboración de este artículo.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

De Sanjosé S, Ibáñez R. Epidemiología del cáncer cervical. Rev Cáncer 2024;38(4):179-186

DOI: 10.20960/revcancer.00092

Correspondencia:

Silvia de Sanjosé. ISGlobal. C/ Rosselló, 132, 5.º
2.ª. 08036 Barcelona
e-mail: desanjose.silvia@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU) es uno de los pocos tipos de cáncer que pueden prevenirse mediante la vacunación y la detección de sus lesiones precursoras. Sin embargo, a pesar de ser muy prevenible, sigue siendo una carga importante en muchos países, especialmente en aquellas regiones con recursos económicos limitados. El CCU se encuentra entre los cánceres más frecuentes en mujeres a nivel mundial y la carga de la enfermedad no solo afecta a las mujeres, sino también a sus hijos y a su familia extendida.

En este trabajo, se revisa la carga de enfermedad, los factores de riesgo asociados con el desarrollo del CCU y las estrategias preventivas en vigor.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

En el mundo se estima que cada año se diagnostican 662 301 casos de CCU y 348 874 muertes por esta causa (1). La carga de enfermedad está estrechamente vinculada al desarrollo socioeconómico. Se identifica como una enfermedad asociada a la escasez de programas de vacunación y de cribado.

En España, se diagnostican cada año 2020 casos, lo que representa una incidencia bruta de 8,5 casos por cada 100 000 mujeres de cualquier edad y se producen 724 muertes atribuibles a esta enfermedad (1).

La evidencia científica confirma que más del 95 % de los CCU en todo el mundo están causados por una infección persistente de ciertos genotipos del virus del papiloma humano (VPH), los llamados virus de alto riesgo carcinogénico (2,3).

La infección por el VPH es muy común después del inicio de las relaciones sexuales, ya que es la forma más eficaz de transmisión. La mayoría de las infecciones se resuelven espontáneamente en 1-2 años y, aunque la prevalencia es muy alta en la población tras el inicio de las relaciones sexuales, esta desciende progresivamente después de la tercera década de vida. Aproximadamente entre un 5 % y un 20 % de las mujeres (dependiendo del tipo de población) tendrán una infección persistente que puede originar lesiones cervicales precancerosas, que, de no tratarse a tiempo, pueden llevar a un CCU (2).

Estos hallazgos resaltan las oportunidades de prevención a través de la vacunación, que puede evitar la adquisición de las infecciones más agresivas, y mediante el cribado, que permite detectar lesiones precancerosas tratables mediante ablación o cirugía mínima ambulatoria (4).

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El desarrollo de CCU puede esquematizarse en cuatro fases: 1) normalidad, 2) infección aguda por el VPH, 3) desarrollo de lesiones precancerosas asociadas a una infección persistente por el VPH e 4) invasión (2,5) (Fig. 1).

La infección por el VPH se adquiere mediante el contacto sexual. El CCU suele requerir, para su desarrollo, de un periodo largo de infección persistente por el VPH, durante el que va modificándose progresivamente el hábitat celular y van desarrollándose alteraciones genéticas que favorecen la supervivencia del virus (5). Estas alteraciones pueden llevar al desarrollo de lesiones precancerosas, que pueden regresar de manera espontánea o bien progresar a CCU si no se tratan a tiempo. El CCU invasivo es el resultado final de esta progresión de cambios celulares (Fig. 1).

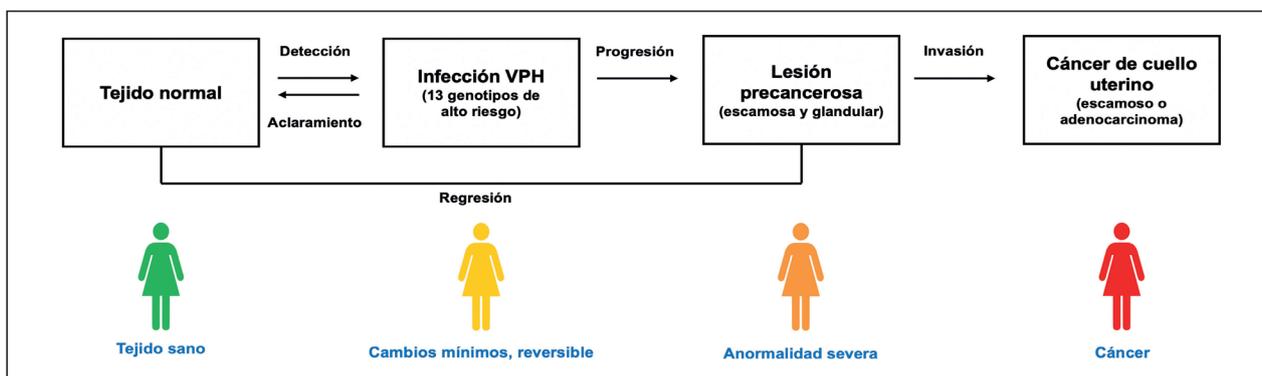


Fig. 1. Proceso de carcinogénesis cervical. Se parte de la normalidad con un tejido sano. Tras las relaciones sexuales puede adquirirse una infección por genotipos carcinogénicos del VPH. Esta infección puede ser eliminada por el sistema inmunitario (aclaramiento), o, en cambio, puede persistir y avanzar hacia el desarrollo de lesiones precancerosas, tanto escamosas como glandulares. Si estas lesiones no regresan ni se tratan, existe el riesgo de que ocurra la invasión y, por tanto, el desarrollo de cáncer de cuello uterino (5).

LA RELEVANCIA DEL GENOTIPO DE PAPILOMA HUMANO (VPH)

Se han descrito más de 200 genotipos del VPH, pero tan solo alrededor de 40 tipos infectan el tracto genital (6). Estos genotipos se clasifican como de “alto riesgo” o “bajo riesgo” según la evidencia epidemiológica, biológica y evolutiva de su asociación con el desarrollo del CCU (7,8).

La revisión más exhaustiva hasta la actualidad sobre la carcinogenicidad del VPH procede de una revisión sistemática que incluye más de 100 000 casos de CCU invasor y compara la detección del VPH en muestras de mujeres con citologías normales. Doce tipos de VPH (VPH16, VPH18, VPH31, VPH33, VPH35, VPH39, VPH45, VPH51, VPH52, VPH56, VPH58 y VPH59) contribuyen al 98,8 % de todos los casos de CCU asociados a VPH. El VPH16 es el genotipo más carcinogénico, implicado en más del 61 % de los casos de CCU (Fig. 2). Estos genotipos deberían ser la diana principal de la prueba de detección del VPH utilizada en el cribado de CCU. Además, existe un pequeño porcentaje de genotipos de VPH con posible potencial carcinogénico que incluye los VPH68, 73, 26, 69 y 82, que son responsables de menos del 2 % de los CCU (9).

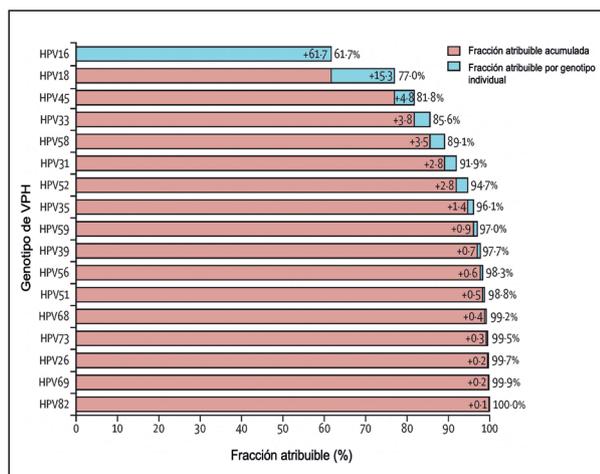


Fig. 2. Fracciones atribuibles al cáncer de cuello uterino de los distintos genotipos de VPH considerados carcinogénicos (9).

Por último, los genotipos VPH 6 y 11 están relacionados con el desarrollo de verrugas genitales externas y se encuentran raramente en muestras de CCU (< 1 %). Se consideran “tipos de bajo riesgo” y no están clasificados como carcinógenos cervicales (7).

Por tanto, no todos los genotipos de VPH generan la misma carga de enfermedad, y es importante considerar la prevalencia de ciertos genotipos con determinados tipos de CCU. Aunque el VPH16 es el más prevalente en todos

los tipos de CCU, en los tipos VPH18 y VPH45, a pesar de ser menos prevalentes que el VPH16, su persistencia está asociada al desarrollo de lesiones glandulares como el adenocarcinoma, un tumor agresivo de difícil detección precoz. Por otro lado, se observa que los genotipos VPH31 y VPH33 son más frecuentes en CCU en Europa, mientras que los genotipos VPH52 y VPH58 lo son en Asia o el VPH35 en África (9).

La evidencia de que el VPH16 y el VPH18 presentan un mayor riesgo ha llevado a la implementación de estrategias en la vacunación y en la detección precoz del CCU basadas en la genotipificación del VPH. Por ejemplo, todas las vacunas profilácticas incluyen protección contra los genotipos VPH16 y VPH18, y en el cribado de CCU, las mujeres a las que se les detecta una infección por estos genotipos son remitidas directamente a colposcopia, sin realizar otras pruebas intermedias, debido al alto riesgo de progresión a CCU (10).

FACTORES ASOCIADOS AL HUÉSPED

Como no todas las infecciones por tipos de VPH de alto riesgo carcinogénico progresarán a CCU, tiene que considerarse la participación de factores adicionales (cofactores) en el proceso de carcinogénesis cervical. La exposición prolongada a tratamientos hormonales que contengan estradiol, paridad elevada y tabaquismo son factores que se han asociado a un aumento del riesgo de desarrollar CCU en personas previamente infectadas por el VPH (11). El riesgo asociado a estos factores suele ser moderado y difícil de prevenir, con la excepción del tabaquismo, cuya supresión siempre es recomendable por muchos aspectos.

Uno de los cofactores más relevante en la carcinogénesis cervical es el impacto que tiene el estado inmunitario del huésped. Bien sea la inmunosupresión adquirida genética, como en la epidermodisplasia verruciforme, o adquirida, como en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o en receptores de órganos sólidos. Las personas con VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres anogenitales asociados con el VPH en comparación con individuos sanos de la misma edad. Las mujeres que conviven con el VIH tienen un riesgo estimado de CCU 6 veces superior al de la población general, las lesiones precancerosas evolucionan más rápidamente a cáncer y hay una menor resolución de las infecciones por VPH (12). Este riesgo aumentado parece disminuir en personas que han recibido tratamiento retroviral en fases tempranas. Sin embargo, no se dispone de una evidencia concluyente que demuestre que un tratamiento retroviral sostenido en el tiempo revierta el riesgo aumentado de CCU.

PREVENCIÓN PRIMARIA: LAS VACUNAS CONTRA EL VPH

La prevención primaria mediante vacunación profiláctica es la intervención más eficaz para el control de las infecciones por genotipos de VPH de alto riesgo, lesiones precancerosas asociadas al VPH y, en última instancia, los cánceres relacionados con el VPH.

Actualmente, son seis las vacunas contra el VPH que están autorizadas (13) (Tabla I) y otras siete se encuentran en ensayos clínicos de fase 3.

Las vacunas profilácticas contra el VPH disponibles actualmente están basadas en partículas similares al virus (VLP) que se ensamblan espontáneamente a partir de la proteína L1 de la cápside mayor (14,15). Las VLP tienen la estructura de la partícula viral nativa, pero no contienen ADN y no son infecciosas. Las vacunas contra el VPH son altamente inmunogénicas e inducen altos títulos de anticuerpos neutralizantes.

Se administran por vía intramuscular, lo que genera una rápida generación de anticuerpos. Contienen adyuvantes para mejorar la respuesta humoral y la memoria. Se observa un pico en el título de anticuerpos en suero cuatro semanas después de la vacunación, seguido de una disminución en los siguientes 12-18 meses antes de estabilizarse. La respuesta serológica a la vacunación es mucho más fuerte (1-4 órdenes de magnitud mayor) que la respuesta tras la infección natural. Las infecciones naturales introdu-

cen el VPH por la vía mucosa con una inflamación limitada. Se cree que los anticuerpos inducidos por la vacuna llegan al sitio de infección a través de la trasudación activa de IgG en el tracto genital femenino (15). Se ha demostrado que las vacunas contra el VPH son altamente eficaces y muestran una alta efectividad en muchos países con alta cobertura. Estas vacunas no son terapéuticas.

Las vacunas contra el VPH se aprobaron originalmente para prevenir lesiones precancerosas cervicales en mujeres adultas jóvenes, así como verrugas genitales y neoplasias anales en hombres. Basada en datos de estudios de puente inmunológico, la indicación de la vacuna se amplió para incluir a niños y adolescentes de ambos sexos (15).

De manera similar, la reducción a esquemas de una o dos dosis también se basa en estudios de puente inmunológico. Una revisión sistemática de estudios que evalúan diferentes dosis de vacunas encontró bajas tasas de infección por VPH16 y VPH18 entre los participantes vacunados, independientemente del número de dosis recibidas. Las tasas de seropositividad de anticuerpos contra VPH16 y VPH18 se mantuvieron altas entre todos los participantes vacunados. Aunque los niveles de anticuerpos fueron significativamente menores, con una dosis en comparación con dos o tres dosis, los niveles con una dosis se mantuvieron estables y sostenidos hasta 11 años después de la vacunación (14,15).

Debido a su alta eficacia, las vacunas Gardasil® y Gardasil9® están indicadas, según ficha técnica, para su uso en personas a partir de los 9 años de edad para la prevención

Tabla I. Vacunas comercializadas contra el VPH hasta septiembre de 2022

Producto (casa comercial y nombre comercial de la vacuna)	Subtipo	Indicación según ficha técnica
GlaxoSmithKline (GSK), Rixensart, Bélgica Cervarix®	Bivalente	Personas a partir de los 9 años
Xiamen Innovax Biotech, subsidiaria de Beijing Wantai, Xiamen, Fujian, China Cecolin®	Bivalente	Mujeres de 9-45 años
Shanghai Zerun, subsidiaria de Yunnan Walvax Biotechnology, Shanghái, China Walrinax® / Wo Ze Hui®	Bivalente	Mujeres de 9-30 años
Merck Sharpe & Dohme (MSD), Rahway, NJ, EE. UU. Gardasil®	Cuadrivalente	Personas a partir de los 9 años
Serum Institute of India, Pune, La India CERAVAC qHPV®	Cuadrivalente	Personas de 9-26 años
Merck Sharpe & Dohme, Rahway, NJ, EE. UU. Gardasil 9®	Nonavalente	Personas a partir de los 9 años

Bivalente: incluye VPH16 y VPH18. Cuadrivalente: incluye VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18. Nonavalente: incluye tipos VPH6, VPH11, VPH16, VPH18, VPH31, VPH33, VPH45, VPH52, y VPH58 (13).

de lesiones precancerosas y cánceres cervicales, vulvares, vaginales y anales causados por los tipos de VPH16, VPH18, VPH31, VPH33, VPH45, VPH52 y VPH58

Tanto Gardasil® como Gardasil9® protegen contra verrugas genitales causadas por los tipos de VPH6 y VPH11 en hombres y mujeres.

Cervarix® ha demostrado una eficacia de ~93 % en la prevención de lesiones CIN2+ relacionadas con VPH16 y VPH18 en mujeres no expuestas al VPH. Se ha observado cierta protección cruzada contra genotipos de VPH no incluidos en la vacuna, como VPH31, VPH33 y VPH45 (~30-50 % de eficacia).

Tanto Cervarix® como Gardasil® han inducido protección parcial contra la infección persistente por genotipos no incluidos en la vacuna (por ejemplo, VPH31). En el ensayo de vacunas de Costa Rica, Cervarix® demostró eficacia contra VPH31, VPH33 y VPH45 (eficacia vacunal = 54,4 %; IC 95 %, 21,0-73,7 %) incluso después de una sola dosis (16).

La mayoría de los países recomienda la vacunación contra el VPH a las niñas de 9 a 14 años de manera prioritaria. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un esquema de una o dos dosis para niñas de 9 a 14 años, un esquema de una o dos dosis para niñas y mujeres de 15 a 20 años y dos dosis con un intervalo de seis meses entre ellas para mujeres mayores de 21 años.

Un mínimo de dos dosis, y cuando sea factible tres dosis, sigue siendo necesario para las mujeres inmunocomprometidas o infectadas por el VIH (15). En cuanto a los niños, se recomienda vacunarlos a partir de los 9 años siempre que haya disponibilidad de la vacuna.

Desde el año 2006 hasta noviembre del 2023, las vacunas contra el VPH se han introducido en los programas nacionales de 140 Estados miembros de la OMS (13). Aunque la cobertura está aumentando, solo el 12 % de la población femenina objetivo ha recibido la vacuna (17). A pesar de que la Alianza Global para Vacunas e Inmunización (GAVI) ha apoyado el costo de las vacunas contra el VPH en muchos entornos con recursos limitados, los problemas logísticos y la infraestructura deficiente siguen siendo barreras para la implementación completa y la sostenibilidad.

Las vacunas actualmente comercializadas en España son Cervarix® (VPH16 y VPH18, con comercialización limitada) y Gardasil9® (VPH6, VPH11, VPH16, VPH18, VPH45, VPH31, VPH33, VPH52 y VPH56), que ha sustituido a la cuadrivalente. En España la cobertura vacunal es de las más altas del mundo: del 91,01 %, según la última reportada por el Ministerio de Sanidad a partir del análisis de Sivamin para una dosis antes de los 15 años (Fig. 3).

En España hemos observado un impacto de las vacunas en el gran descenso de las verrugas genitales (18).

SIVAMIN - cobertura de vacunación						
Vacuna/antígeno: VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO						
Dosis: Dosis 1/15 años /Mujeres						
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
	Cobertura %					
Total España	84,93 %	88,80 %	90,05 %	90,99 %	90,06 %	91,09 %
ANDALUCÍA	73,65 %	80,34 %	86,37 %	89,88 %	92,67 %	93,09 %
ARAGÓN	92,01 %	94,68 %	-	-	90,90 %	81,40 %
ASTURIAS	80,80 %	-	86,83 %	88,17 %	90,30 %	88,54 %
BALEARES	-	-	-	85,22 %	-	69,74 %
CANARIAS	82,24 %	-	84,74 %	87,07 %	86,54 %	86,33 %
CANTABRIA	100,00 %	89,30 %	98,55 %	92,67 %	100,00 %	92,33 %
CASTILLA Y LEÓN	89,96 %	89,41 %	90,10 %	90,15 %	92,01 %	88,58 %
CASTILLA-LA MANCHA	84,72 %	90,00 %	88,42 %	91,69 %	92,11 %	89,10 %
CATALUÑA	79,26 %	88,22 %	87,75 %	88,70 %	89,48 %	92,86 %
COMUNIDAD VALENCIANA	79,58 %	83,32 %	89,71 %	90,44 %	73,45 %	88,67 %
EXTREMADURA	92,29 %	93,67 %	93,19 %	90,52 %	93,93 %	93,06 %
GALICIA	99,30 %	100,00 %	99,87 %	99,99 %	100,00 %	99,99 %
MADRID	99,28 %	95,56 %	94,72 %	94,84 %	96,22 %	94,81 %
MURCIA	89,96 %	92,08 %	93,92 %	90,12 %	83,69 %	94,62 %
NAVARRA	91,09 %	91,59 %	92,53 %	94,84 %	95,36 %	93,05 %
PAÍS VASCO	94,50 %	94,46 %	91,37 %	91,58 %	91,86 %	89,61 %
LA RIOJA	91,10 %	93,75 %	93,45 %	95,83 %	85,85 %	-
CEUTA	-	93,00 %	-	90,00 %	95,71 %	2,93 %
MELILLA	89,92 %	88,83 %	89,82 %	90,73 %	91,91 %	95,40 %

Fig. 3. "Cobertura de la vacuna contra el VPH en España" [acceso: octubre de 2024]. Fuente: <https://estadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/1/sivamin/informe-de-evolucion-de-coberturas-de-vacunacion-por-vacuna>

Existe ya evidencia de que las vacunas están teniendo impacto en la incidencia de CCU. Suecia, Dinamarca, Inglaterra y Escocia han observado un descenso de CCU en mujeres jóvenes vacunadas antes de los 15 años, con impactos del 81 %, 86 %, 87 % y 100 %, respectivamente, en las vacunadas antes de los 17, 16 y 13 años, respectivamente (19-22). El descenso es menos evidente en vacunadas a otras edades más tardías, aunque los datos aún son escasos para poder afirmar qué impacto tendrán estas vacunas en estas mujeres.

Hasta la fecha, se estima que se han evitado aproximadamente 365 000 casos de CCU y 150 000 muertes por esta causa gracias a la vacunación, y casi todos estos casos se han dado en países de ingresos altos con programas de vacunación bien establecidos (17).

Es urgente expandir la vacunación a niñas y niños de menores de 15 años a nivel global para acelerar el control del CCU y evita muertes prevenibles.

PREVENCIÓN SECUNDARIA: EL CRIBADO DEL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO

El cribado es el enfoque más efectivo para la prevención secundaria. El objetivo principal de cualquier programa de cribado es reducir la mortalidad relacionada con la enfermedad. En el cribado de CCU, el resultado clave es la reducción de la mortalidad, precedida típicamente por una disminución en la incidencia de CCU (7). Dada la larga historia natural del CCU y la presencia de lesiones precancerosas, el cribado tiene como objetivo detectar estas lesiones antes de que se conviertan en invasivas (23). El tratamiento de las lesiones precancerosas de alto grado tiene una alta tasa de éxito, particularmente en pacientes inmunocompetentes (24).

A nivel global, el cribado cervical se basa principalmente en la citología cervical, la prueba de VPH de alto riesgo y la inspección visual con ácido acético (IVA); esta última es la prueba más común en entornos con bajos recursos (7). La cobertura del cribado con estos métodos varía aproximadamente del 77 % en países de ingresos altos a menos del 10 % en entornos con bajos recursos (25).

La detección de células anormales en exudados cervicales antes de que se produzca la invasión llevó al desarrollo de frotis de citología cervical teñidos, comúnmente conocidos como *pruebas de Papanicolaou*, en honor a su descubridor. El cribado con citología de Papanicolaou se popularizó en muchos países de ingresos altos durante las décadas de 1960 y 1970. Cuando las pruebas de Papanicolaou se implementaron a nivel pobla-

cional con alta cobertura y un manejo adecuado de los casos positivos, la mortalidad por CCU disminuyó significativamente, hasta un 70 % en los países nórdicos europeos (26). Este enfoque ha tenido éxito en países que pueden sostener la infraestructura necesaria para realizar cribados repetidos y gestionar a las mujeres con citologías anormales, ya que el valor predictivo negativo de una citología de Papanicolaou de alta calidad dura aproximadamente tres años (27).

Alrededor del año 2000, la prueba del VPH se convirtió en una nueva opción para el cribado cervical, mejorando sustancialmente la precisión del enfoque y extendiendo el valor predictivo de la citología (7). En cambio, la detección del VPH fue superior en la reducción de la mortalidad en comparación con el estándar de atención. Posteriormente, evaluaciones mediante grandes ensayos clínicos aleatorizados demostraron que las mujeres con resultados negativos en la prueba de VPH tenían menor riesgo de desarrollar CIN3 y CCU invasivo en comparación con las que se realizaban un cribado con citología (28,29). El cribado con VPH proporciona una protección del 60-70 % mayor contra el CCU que la citología. La incidencia acumulada de CCU fue menor de 5,5 años después de una prueba de VPH negativa que 3,5 años después de una citología negativa, lo que indica que los intervalos de 5 años para la detección de VPH son más seguros que los intervalos de 3 años para la citología (29). Estos hallazgos, junto con múltiples estudios observacionales y de casos y controles, llevaron a la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) y a la OMS a recomendar la detección del VPH como el mejor enfoque de cribado, particularmente para mujeres de 30 a 49 años (24). Este grupo etario es el más coste-efectivo para realizar el cribado de CCU, aunque los países de ingresos altos extienden las recomendaciones hasta los 60 o 70 años (7,24).

Las guías de cribado de CCU no son homogéneas en todos los países y han ido cambiando con el tiempo (30). A nivel mundial, la OMS, en su última guía para la prevención del CCU publicada (24), recomienda la prueba de ADN del VPH como prueba primaria de cribado en lugar de la citología o la IVA. No se recomienda el cotest con citología. Se recomienda iniciar la prueba de VPH a los 30 años, con cribado regular cada 5-10 años en la población general, y comenzar a los 25 años en mujeres con VIH, con cribado cada 3-5 años (24).

La Comisión Europea recomienda el uso de ensayos de VPH clínicamente validados para su uso en el cribado como opción preferente en mujeres entre los 30 y los 65 años, con un intervalo de repetición entre pruebas negativas de al menos cinco años. Sugieren adaptar las edades y los intervalos en función del riesgo individual conside-

rando el historial de vacunación contra el VPH de las personas y ofreciendo la opción de cribarse mediante autotoma, especialmente para aquellas mujeres que no responden a las invitaciones de cribado (31). Sin embargo, a pesar de esta recomendación, se observan diferentes enfoques de cribado entre los países europeos. El cribado poblacional con la prueba de VPH se implementa en el Reino Unido, los Países Bajos y los países nórdicos europeos (32,33), mientras que en la mayor parte de Europa occidental se observan proyectos regionales para la introducción de la prueba de pilotos (34).

En España, la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) recomienda el cribado con citología en mujeres de 25 a 29 años y la prueba del VPH (ADN o ARN) entre los 30 y los 65 años (10). Si los resultados son negativos el siguiente control debe realizarse a los 3 años para la citología y a los 5 años para el VPH. El uso de la autotoma como método de recogida de muestra para la detección del VPH está evaluándose en varias comunidades autónomas (CC. AA). Según el Ministerio de Sanidad, todas las CC. AA deberán tener un cribado de CCU poblacional con invitación a todas las mujeres de la población diana y deberán implementar la prueba de detección de VPH como prueba primaria en mujeres a partir de los 30-35 años (35,36).

La cobertura del cribado en España se estima superior al 70 % en los últimos 5 años (37). Sin embargo, alrededor del 75 % de los casos de CCU suelen ocurrir en mujeres que nunca se han cribado o tienen una historia de cribado insuficiente (38,39).

La campaña de eliminación del CCU de la OMS busca eliminar el CCU como problema de salud pública a nivel mundial. Se enfoca en tres objetivos principales: vacunar al 90 % de las niñas contra el VPH, realizar pruebas de detección al 70 % de las mujeres y tratar el 90 % de los casos de lesiones precancerosas y cáncer invasivo (40). Esta estrategia integral pretende reducir significativamente la incidencia y la mortalidad globales del CCU. España está muy cerca de conseguir estos parámetros de eliminación gracias a un gran esfuerzo de la sanidad pública y de la privada y a la gran participación de la población en las acciones preventivas necesarias.

CONCLUSIÓN

El CCU es uno de los pocos cánceres prevenibles a través de la vacunación y del cribado. Sin embargo, la carga de la enfermedad sigue siendo significativa, especialmente en regiones con recursos limitados. La causa necesaria es una infección por genotipos del VPH de alto riesgo carcinogénico. El factor de riesgo más importante es la no par-

ticipación en estas actividades preventivas. La historia natural de la enfermedad subraya la importancia de la detección precoz de lesiones precancerosas de alto grado, que pueden tratarse eficazmente antes de que progresen a CCU. Además, el acceso y la cobertura de programas de vacunación son también fundamentales para reducir la incidencia y la mortalidad asociadas al CCU.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2:16086.
3. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
4. World Health Organization (WHO). WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition: use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV). Geneva: World Health Organization (editor); 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040434>
5. Campos NG, Demarco M, Bruni L, Desai KT, Gage JC, Adebamowo SN, et al. A proposed new generation of evidence-based microsimulation models to inform global control of cervical cancer. *Prev Med (Baltim)* 2021;144.
6. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006;24(Suppl.1):S1-15.
7. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervical cancer screening 2022;18:1-456.
8. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. Capítulo 1: El VPH en la etiología del cáncer humano. *Vaccine* 2006;3:S3/11-S3/10.
9. Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford G. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *Lancet* 2024;404(10451):435-44.
10. Torné A, Andía D, Bruni L, Centeno C, Coronado P, Cruz Quílez J, et al. AEPCC-Guía: Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado. En: Del Pino M, Torné A (editors). AEPCC; 2022. p. 133. Available from: <https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2022/11/Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022.pdf>
11. Malagón T, Franco EL, Tejada R, Vaccarella S. Epidemiology of HPV-associated cancers past, present and future: towards prevention and elimination. *Nat Rev Clin Oncol* 2024;21(7):522-38.
12. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, De Sanjose S, Mayaud P, Qiao Y lin, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2018;5(1):e45-58.
13. Malvoti S, Soble A, Bloem P, LaMontagne DS, Aggarwal R, Pittisuttithum P, et al. The Global Demand and Supply Balance of the Human Papillomavirus Vaccine: Implications for the Global Strategy for the Elimination of Cervical Cancer. *Vaccines* 2024;12(1):4.
14. Whitworth HS, Mounier-Jack S, Choi EM, Gallagher KE, Howard N, Kelly H, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to multidose vaccination regimens or no vaccination: An updated systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine X* 2024;19:100486. DOI: 10.1016/j.jvax.2024.100486

15. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022. *Weekly Epidemiological Record* 2022;97(50):645-72. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>
16. Tsang SH, Sampson JN, Schussler J, Porras C, Wagner S, Boland J, et al. Durability of Cross-Protection by Different Schedules of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(10):1030-7.
17. Bruni L, Díaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: A pooled analysis. *Lancet Glob Heal* 2016;4(7):e453-63.
18. Brotons M, Monfil L, Roura E, Duarte-Salles T, Casabona J, Urbiztondo L, et al. Impact of a single-age cohort human papillomavirus vaccination strategy in Catalonia, Spain: Population-based analysis of anogenital warts in men and women. *Prev Med (Baltim)* 2020;138:106166. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106166
19. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(14):1340-8.
20. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldán K, López-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet (London, England)* 2021;398(10316):2084-92.
21. Palmer MR, Saito E, Katanoda K, Sakamoto H, Hocking JS, Brotherton JML, et al. The impact of alternate HPV vaccination and cervical screening strategies in Japan: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Reg Heal-West Pacific* 2024;44:101018.
22. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, Baandrup L. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(10):1329-35.
23. Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30(Suppl.5):F24-33.
24. World Health Organization (WHO). WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization (WHO); 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>
25. Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, et al. Articles Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide : a review and synthetic analysis. *Lancet Glob Heal* 2022;10(8):e1115-27.
26. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999;318(7188):904-8.
27. Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;24(Suppl.3):S3/164-70 [cited 2013 Oct 6].
28. Sankaranarayanan R, Nene B, Dinshaw K, Mahe C, Jayant K, Shastri S, et al. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer* 2005;116(4):617-23.
29. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(13):524-32.
30. Rayner M, Welp A, Stoler MH, Cantrell LA. Cervical Cancer Screening Recommendations: Now and for the Future. *Healthcare* 2023;11(16).
31. Council of the European Union. Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC; 2022. Available from: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14770-2022-INIT/en/pdf>
32. The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Cervical Cancer Population Screening in the Netherlands. Factsheet 2021. Available from: https://www.rivm.nl/sites/default/files/2021-07/2021_Framework%20for%20the%20Execution%20of%20Dutch%20Cervical%20Cancer%20Population%20Screening.pdf
33. NKcx Steering and Expert committee. Swedish National Cervical Screening Registry_Analysis. Available from: https://nkcx.se/index_e.htm
34. Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet Glob Heal* 2022;10(8):e1115-27.
35. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Orden SCB/480/2019, de 26 de abril, por la que se modifican los anexos I, III y VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, que establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE Núm. 1, Sec. 1, página 43018; 2019. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/o/2019/04/26/scb480>
36. Grupo de trabajo de Cribado de Cáncer de Cérvix de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud, Pública. Documento de consenso sobre la modificación del Programa de Cribado de Cáncer de Cérvix. Adaptación de inicio del cribado primario con prueba VPH y de la del cribado en cohortes vacunadas; 2023. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoCancer/cancerCervix/docs/DocumentoconsensomodificacionCervix.pdf>
37. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud de España. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm>
38. Ibáñez R, Alejo M, Combalia N, Tarroch X, Autonnell J, Codina L, et al. Underscreened Women Remain Overrepresented in the Pool of Cervical Cancer Cases in Spain : A Need to Rethink the Screening Interventions. *Biomed Res Int* 2015;2015:605375. DOI: 10.1155/2015/605375
39. Castillo M, Astudillo A, Clavero O, Velasco J, Ibáñez R, Desanjós S. Poor cervical cancer screening attendance and false negatives. A call for organized screening. *PLoS One* 2016;11(8):1-9.
40. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública [Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022.