

Diagnóstico y prevención del cáncer de ovario.

Dra. Ma. Mercedes Poveda Ayora *, Dra. Elizabeth Gamarra Cabezas **, Dr. Guillermo Paulson Vernaza ***,
Dr. Jaime Sánchez Sabando****.

* Médico Internista

** Médico Radioterapeuta

*** Médico Oncólogo Clínico

**** Médico Cirujano Oncólogo

ABSTRACTO

El cáncer de ovario es considerado la quinta causa de muerte entre los tumores ginecológicos que afectan a las mujeres en todo el mundo. La incidencia de cáncer de ovario se ha incrementado a lo largo de los últimos 10 años, con un riesgo de presentarse en vida del 1.8%.

La mayor parte de las muertes por cáncer de ovario están dadas por un diagnóstico tardío, en el que el tratamiento quirúrgico y quimioterápico no ofrecen buenos resultados. Por el contrario, en las pacientes cuya enfermedad es detectada en estadios tempranos o cuando la misma se halla confinada a los ovarios, la cirugía es capaz de ofrecer efectos de tipo curativo. Pocos son los avances que se han obtenido en el tratamiento de la enfermedad avanzada, tales como la adición de taxanos a la quimioterapia basada en platinol. Sin embargo, junto a estos hallazgos logrados en la quimioterapia, actualmente la enfermedad obtiene una mejor perspectiva de tratamiento gracias a un mejor entendimiento de la misma; de su etiopatogenia y predisposición, así como a un diagnóstico temprano los cuales lograrían prevenir la enfermedad en estadios avanzados.

Palabras claves: Cáncer de Ovario, Incidencia, Prevención.

ABSTRACT

Ovarian cancer is considered the fifth cause of death among the gynecological tumors that affect women in the entire world. The incidence of ovarian cancer has increased during the last 10 years, with a lifetime risk of 1.8%.

Most of the deaths for ovarian cancer are given by a late diagnosis, in which the surgical and chemotherapeutic treatment cannot offer good results. On the contrary, in the patients whose disease is detected in early-stages or when the disease is confined to the ovary, surgery is able to offer curative effects. Few are the achievements that have been obtained in the treatment of the advanced disease, such as the addition of taxanes to the platinum-based chemotherapy. However, along with the discoveries achieved in chemotherapy, this disease obtains a better treatment perspective thanks to its better understanding; its etiology and predisposition, as well as to an early diagnosis which would be able to prevent the disease in advanced stages.

Key words: Ovarian Cancer, Incidence, Prevention.

INTRODUCCIÓN

Uno de los cánceres ginecológicos más frecuentes es el cáncer de Ovario. Su incidencia ha ido en incremento a lo largo de los últimos 10 años, con un riesgo aproximado de vida del 1.8%. Sin embargo, pese a los avances médicos y quirúrgicos recientes, la sobrevida a 5 años de mujeres con carcinomas epiteliales de ovario en estadio III y IV ha permanecido invariable durante los últimos 40 años (12%). La sobrevida pobre global y la morbilidad considerable del carcinoma epitelial de ovario han sido relacionadas a la dificultad en detectar la enfermedad en estadios tempranos (estadio I), y debido al desarrollo de quimio resistencia. La identificación del riesgo y el desarrollo de métodos de detección precoz permiten

una mejor identificación del cáncer de ovario así como una mejor sobrevida en estas pacientes. (1)

Origen y Precusores del Cáncer de Ovario.

Hoy en día se conoce que muchos cánceres pueden ser originados de numerosos tipos de células provenientes del ovario, la gran mayoría sin embargo, se originarían de células que cubren la superficie ovárica. El proceso de transformación maligna de estas células estaría dado en gran parte por la excesiva proliferación celular y la posterior pérdida del mecanismo normal de regulación del crecimiento. Esta pérdida del control del crecimiento ocurre por la mutación de genes cuyos productos son considerados reguladores. (2-5) Tresserra y col. describieron estas alteraciones al estudiar los cambios que se daban de ovarios extirpados en mujeres con alto riesgo hereditario para presentar cáncer de ovario. Algunos de estos hallazgos histológicos incluían 2 o más de las siguientes características patológicas: pseudoestratificación, papilomatosis,

Correspondencias y Separatas:

Dr. Jaime Sánchez S.

Servicio de Ginecología Oncológica

ION Solca Guayaquil

Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)

Guayaquil - Ecuador

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer



invaginación cortical profunda de la superficie epitelial, quistes de inclusión epitelial, y actividad estromal anormalmente incrementada en un 85 a 75% de los casos estudiados. (6) Recientemente, Leitaó y col. reportaron la expresión genética pre-neoplásica del fenotipo en las células de los quistes de inclusión, teoría que aún se halla en estudio. (7) (Fig. 1, 2 y 3).

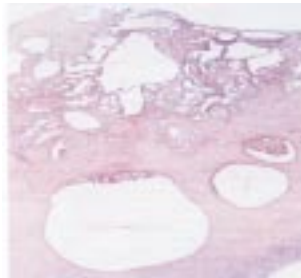


Fig.1 Quistes de Inclusión Ovárica



Fig.2 Invaginación Ovárica

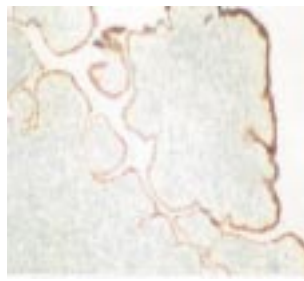


Fig.3 Papilomatosis Ovárica

Identificación de población en riesgo

Los factores epidemiológicos relacionados al cáncer de ovario incluyen la nuliparidad, la historia personal de cáncer de mama, historia familiar de cáncer de mama u ovario (riesgo de 4 a 7% con familiar de primer grado hasta los 70 años en comparación al 1.8% de la población general), así como el reconocimiento previo de un síndrome de malignidad heredado (5 al 10%). Actualmente gran importancia recae sobre la identificación de las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 relacionados a la susceptibilidad genética del cáncer de mama y ovario. El reconocimiento de esta susceptibilidad genéticamente expresada debe ir acompañada de una evaluación formal y de una adecuada consejería genética. Deberán incluirse además en esta evaluación: mujeres con diagnósticos de cáncer de mama o epitelial de ovario antes de los 50 años, historia familiar significativa de cáncer de mama (especialmente en mujeres premenopáusicas), o de cáncer ovárico (familiares en primer grado), y mujeres con familiares en donde hayan sido reconocidas las mutaciones BRCA 1 y BRCA 2. (8,9)

Los beneficios de la evaluación genética incluyen la identificación de los individuos con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama u ovario, la individualización de medidas de seguimiento que permitan una detección precoz, así como la consideración de cirugías profilácticas (mastectomía y/o salpingo-ooforectomía bilateral), y el inicio de terapia quimiopreventiva (tales como anticonceptivos orales o tamoxifeno), además de la inclusión de estas pacientes en

ensayos clínicos y el reconocimiento del potencial de heredar la mutación a sus generaciones futuras. (10)

Métodos de detección temprana

Los estudios de screening que se plantean en la actualidad deben contar con una alta sensibilidad y especificidad, siendo esta última la de mayor interés en los carcinomas epiteliales dado que la mayoría de mujeres con resultados positivos requerirán de diagnósticos imagenológicos y consecuentemente intervenciones quirúrgicas.

• Ultrasonido:

Constituye hoy en día la mejor modalidad diagnóstica para la evaluación de los anexos. Sin embargo, múltiples estudios han reportado las limitaciones en la identificación de estadios iniciales en mujeres asintomáticas. La mayor limitante del screening de la arquitectura transvaginal es que el carcinoma epitelial puede desarrollarse de ovarios de tamaño, estructura y apariencia normal. La ultrasonografía tridimensional transvaginal en escalas de gris y el Doppler transvaginal tridimensional han logrado superar durante la última década las imágenes previamente ofrecidas por la ultrasonografía bidimensional, particularmente en cuanto a la diferenciación de patologías benignas y malignas de ovario. Los beneficios reportados de los estudios tridimensionales incluyen una mejor visualización de la arquitectura interna de las masas localizadas en los anexos que contienen componentes quísticos. El doppler tridimensional permite además la evaluación de masas complejas con vascularidad anormal en tres diferentes planos. (11,12,13)

El Instituto Nacional de Detección Precoz de Cáncer de Ovario Americano establece que las mujeres en etapa premenopáusica deberán realizarse de forma rutinaria ultrasonidos transvaginales, y en etapa postmenopáusica transvaginales o transabdominales. Los estudios de Doppler se realizarán en aquellas pacientes en las que se identifiquen masas abdominales. Las masas observadas deberán catalogarse como quistes multiloculados, complejos o sólidos. Se catalogan a las masas como sugestivas de malignidad basándose en la apariencia morfológica o la presencia o ausencia de vascularidad central. Los quistes simples y de apariencia hemorrágica en mujeres premenopáusicas deberán ser estudiados nuevamente con intervalos de 6 a 8 semanas. (14,15)

• Marcadores séricos:

El mejor entendimiento de los procesos de carcinogénesis genética, molecular y bioquímica que dan lugar al cáncer de ovario, ha logrado la identificación de genes, proteínas y lípidos exclusivamente relacionados con este tipo de cáncer. (16) El cáncer de ovario reúne aberraciones que afectan el control del ciclo celular, la apoptosis, la adhesión, la angiogénesis, el señalamiento transmembrana, la reparación del ADN y la estabilidad genómica. Las aberraciones específicas asociadas al cáncer de ovario incluyen la amplificación y/o sobreexpresión de varios genes y proteínas, incluyéndose la oncoproteína ErbB2. (17,18)

CA125

Uno de los marcadores más utilizado ha sido por décadas el CA125, una proteína de superficie expresada en el 80% de los cánceres no mucinosos epiteliales de ovario. Su óptima aplicación clínica es hoy empleada para la monitorización de la respuesta terapéutica

de los cánceres epiteliales metastásicos, en cánceres peritoneales primarios, y para la vigilancia de pacientes. (19)

El CA125 no es específico del cáncer de ovario, ya que esta proteína puede ser liberada de la superficie celular de las trompas de Falopio, el endometrio, el endocervix, peritoneo, pleura, pericardio y bronquios. Niveles elevados del CA 125 pueden ser también observados en otros tipos de cáncer (endometrio, trompas de falopio, páncreas, estómago, mamas, pulmón y colon), o incluso elevarse falsamente en condiciones ginecológicas no neoplásicas tales como: embarazo, enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis, quistes benignos de ovario y menstruación. Aunque el CA125 no es considerado un método de screening para la detección precoz en la población en general o con alto riesgo, sin embargo, el hallazgo de un nivel elevado CA125 en una mujer post menopáusica acompañado de una imagen ecográfica de masa abdominal tiene un 80% de riesgo de positividad para un cáncer de ovario. Los estudios realizados actualmente en el Reino Unido evalúan la utilidad de los estudios imagenológicos en asociación al estudio del CA125 como herramienta útil para la detección precoz del cáncer de ovario. (17-19)

Acido Lisofosfatídico

Algunos fosfolípidos han sido reconocidos recientemente como potenciales biomarcadores serológicos útiles para la detección precoz del carcinoma epitelial de ovario. Estos fosfolípidos actúan extracelularmente para la activación celular a través de receptores específicos de membrana los cuales se relacionan con la inducción de la proliferación de células cancerosas de ovario y mama. Mills y col reportaron la elevación del Acido Lisofosfatídico (LPA) la cual inducía a un incremento rápido y transitorio en el calcio libre citosólico, estimulando la fosforilación de la tirosina y dando como resultado la activación de la proteína kinasa mitogénica activada.

En las células del cáncer de ovario, el LPA incrementa la proliferación celular, la sobrevida celular, la resistencia al cisplatino, y la producción del factor vascular de crecimiento endotelial, la interleuquina-8, la uroquinasa activadora de plasminógeno y su receptor, y el mismo LPA.

Los niveles de LPA plasmáticos se elevan en los pacientes con carcinomas epiteliales de ovario, incluyéndose en el 90% de los estadios I, por lo cual su utilidad como acertado método de detección precoz sigue en desarrollo. (20,21)

Factor de Crecimiento Epidérmico

La sobreexpresión de los receptores ErbB1, ErbB2, y ErbB3, miembros de la familia de receptores de crecimiento epidérmico, han sido comúnmente hallados en las líneas celulares derivadas del carcinoma de ovario en humanos, jugando un papel importante en la etiología tumoral y su progresión. (22)

Osteopontin

Glicofosfoproteína ligada al calcio, de contenido ácido, presente en todos los tejidos corporales y en los componentes de la matriz extracelular cuyos niveles se elevan frente a la presencia del carcinoma de ovario, con una sensibilidad del 80.4% en la enfermedad en estadio temprano y del 85.4% en la enfermedad avanzada. (23-27)

• Pap de Ovario

El Papanicolaou cervical identifica cambios premalignos del cuello y provee de un efectivo método para la detección precoz del cáncer de cérvix uterino, por lo tanto la identificación de este tipo de lesiones premalignas en ovario ofrecería un gran valor. Utilizando técnicas de microcirugía, el epitelio ovárico podría ser fácilmente obtenido en pacientes ambulatorias. La citología de ovario ha logrado discernir entre el epitelio maligno del epitelio normal. La evaluación del epitelio ovárico que semeja normalidad en el estudio patológico permite actualmente la aplicación de la taxonomía molecular del cáncer a través de nuevas tecnologías que detectan las expresiones aberrantes de los genes, proteínas y procesos de metilación relacionados a la presencia del cáncer de ovario. (28)

Prevención del Cáncer de Ovario.

Para las mujeres con riesgo heredado de cáncer de ovario, la ooforectomía profiláctica ha logrado reducir marcadamente el riesgo en vida de presentar la enfermedad, riesgo que varía desde 0% al 25-50%. La ooforectomía profiláctica protege además a las mujeres con alto riesgo individual de presentar cáncer de mama. Sin embargo, algunas desventajas de la ooforectomía (la cual está destinada a mujeres que han culminado su etapa reproductiva o menores de 35 años) son asociadas al impacto psicológico de la pérdida de los ovarios y al riesgo asociado a la inducción de una menopausia quirúrgica temprana, inestabilidad vasomotora, cambios atroficos mamarios y a nivel del tejido genital, la osteoporosis, y la enfermedad cardiovascular asociada con la menopausia quirúrgica, que requiere un reemplazo hormonal prolongado. La ooforectomía, además, no reduce el riesgo de carcinomatosis peritoneal en mujeres de alto riesgo. (29)

La efectiva quimioprevención requiere de del uso de compuestos químicos específicos para prevenir, inhibir, o revertir la carcinogénesis, así como de la obtención de productos quimioterápicos de bajo perfil tóxico. La habilidad de los anticonceptivos orales en reducir el riesgo del cáncer de ovario ha sido estimada en un 40% durante su utilización, aún en mujeres portadoras de la mutación BRCA1 y BRCA2, lamentablemente en estas mujeres puede incrementarse a su vez el riesgo de cáncer de mama.

Los retinoides tienen un rol importante en la prevención del cáncer de ovario, la habilidad de los derivados naturales y análogos sintéticos de la vitamina A en inhibir la proliferación, inducción a la diferenciación, actividad citostática, inhibición de la síntesis del factor de crecimiento y efectos en la inmunidad de la formación de la matriz extracelular son primordiales para la prevención del cáncer de ovario. Su uso se ve limitado por la necesidad de grandes dosis farmacológicas para obtener la eficacia terapéutica deseada, además de sus efectos colaterales bien conocidos. (28, 30, 31)

CONCLUSIONES

La aplicación clínica de los aspectos bioquímicos, genéticos y moleculares de la carcinogénesis e invasión ovárica es requerida para lograr un cambio en la morbilidad y mortalidad de las pacientes con carcinoma epitelial de ovario, así como el desarrollo de métodos

efectivos de detección precoz, quimioprevención acertada y terapias ováricas específicas. Estudios preliminares han demostrado que la expresión de proteínas y genes aberrantes podría ayudar a identificar células malignas a pesar de que su apariencia fenotípica sea normal. La validez clínica de la expresión de genes y proteínas para lograr clasificar el cáncer se halla en constante desarrollo, logrando así que estas nuevas tecnologías aplicadas para la detección precoz del cáncer sea una realidad.

El empleo de nuevas tecnologías moleculares y de imagen ofrece una oportunidad de solucionar paradigmas científicos y promover la identificación biológica de lípidos, proteínas, mutaciones genéticas, aberraciones del ADN y patrones específicos de proteínas de bajo peso molecular que son de interés clínico. Estos nuevos paradigmas de investigación deberán ser respaldados por un enfoque multidisciplinario (clínico, científico y tecnológico) para lograr la detección del cáncer de ovario en fases tempranas.

Bibliografía

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al: Cancer statistics. *Cancer Journal Clinicians* 52: 23-47. 2002.
2. Bishop DT, Devilee P, Easton DF, et al: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *American Journal of Human Genetics* 62:676-689. 1998.
3. Stratton J, Pharoah P, et al: A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *British Journal of Obstetrics Gynaecology* 105:493-499. 1998.
4. Bishop DT, Easton DF, Ford D, et al: Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 343:692-695. 1994.
5. Cronin KA, Weed DL, Connor RJ, et al: Case-control studies of cancer screening: Theory and practice. *Journal of National Cancer Institute* 90:498-504. 1998.
6. Tresserra F, Grases P, Labastida R, et al: Histological features of the contralateral ovary in patients with unilateral ovarian cancer: A case control study. *Gynecology Oncology* 71:437-441. 1998.
7. Leitao MM, Pothuri B, Viale A, Olshen A, et al: Gene expression profiling of ovarian cystic epithelium reveals a quasi-neoplastic phenotype. 34th Annual Meeting Abstract Book, 500. 2003.
8. Schwartz PE, Chambers JT, Taylor KJ: Early detection and screening for ovarian cancer. *Journal of Cell Biochemistry* 23:233-237. 1995.
9. Rosenthal A, Jacobs I: Ovarian cancer screening. *Seminars in Oncology* 25:315-325. 1998.
10. Friedlander ML: Prognostic factors in ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 25:305-311. 1998.
11. Van Nagell JR, Depriest PD, Reedy MB, et al: The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 77:350-356. 2000.
12. Cohen LS, Escobar PF, Scharm C, et al: Three-dimensional power Doppler ultrasound improves the diagnostic accuracy for ovarian cancer prediction. *Gynecology Oncology* 82:40-48. 2001.
13. Fishman DA, Cohen LS: Is transvaginal ultrasound effective for screening asymptomatic women for the detection of early stage epithelial ovarian carcinoma? *Gynecology Oncology* 77:347-349. 2000.
14. Deligdisch L, Einstein A, Guera D, et al: Ovarian dysplasia in epithelial inclusion cysts. *Cancer* 76:1027-1034. 1995.
15. Mittal K, Zeleniuch-Jacquette A, Cooper J, et al: Contralateral ovary in unilateral ovarian carcinoma: A search for preneoplastic lesions. *Journal of Gynecology Pathology* 12:59-63, 1993.
16. Rests L, Russo S, Colucci G, et al: Morphologic precursors of ovarian epithelial tumors. *Obstetrics Gynecology* 82:181-186. 1993.
17. Fei R, Shaoyang L: Combination antigen therapy targeting c-myc and c-erbB(2) in the ovarian cancer COC(1) cell line. *Gynecology Oncology* 85:40-44. 2002.
18. Bast RC, Berek JS: Ovarian cancer screening: The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection. *Cancer* 76:2092-2096. 1995.
19. Berchuck A, Evans AC: Tumor markers, in Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds): *Principals and Practice of Gynecologic Oncology* (2nd ed). Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 40: 177-195. 1987.
20. Mills E, Xu Y, Shen Z, Wiper DW, et al: Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynecologic cancers. *JAMA* 280:719-723. 1998.
21. Petricoin E, Zoon K, Kohn E, et al: Clinical proteomics: Translating bedside promise into bedside reality. *Nature* 415:683-695. 2002.



- | | |
|--|---|
| <p>22. Ardekani A, Fishman D, Fusaro V, et al: Use of pro-teomic patterns in serum to identify ovarian cancer. <i>Lancet</i> 359:572-577. 2002.</p> <p>23. Preston-Martin S, Pike M, Ross R, et al: Increased cell division as a cause of human cancer. <i>Cancer Research</i> 50:7415-7421. 1990.</p> <p>24. Salazar H, Godwin A, Daly M, et al: Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a preneoplastic phenotype in prophylactic oophorectomies. <i>Journal of National Cancer Institute</i> 88:1810-1820. 1996.</p> <p>25. Kruk P, Godwin A, Hamilton T, et al: Telomeric instability and reduced proliferative potential in ovarian surface epithelial cells from women with a family history of ovarian cancer. <i>Gynecology Oncology</i> 73:229-236. 1999.</p> <p>26. Berkowitz R, Cramer D, Feltmate C, et al: Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. <i>JAMA</i> 287:1671-1679. 2002.</p> | <p>27. Mok SC, Chao J, Skates S, et al: Prostatein a potential serum marker for ovarian cancer: Identification through microarray technology. <i>Journal of National Cancer Institute</i> 93:1458-1464. 2001.</p> <p>28. Fishman D, Leiber C, et al: The National Ovarian Cancer Early Detection Program. <i>American Society of Clinical Oncology</i> 2003: 274-282. 2003.</p> <p>29. Nguyen HN, Averette HE, Janicek M: Ovarian carcinoma: A review of the significance of familial risk factors and the role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention, <i>Cancer</i> 74:545-555. 1994.</p> <p>30. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al: A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. <i>Obstetrics Gynecology</i> 80:708-714. 1992.</p> <p>31. Stanford JL: Oral contraceptives and neoplasia of the ovary. <i>Contraception</i> 43:543-556. 1999.</p> |
|--|---|

Del Editor

AUTORES Y AUTORÍA

La paternidad literaria da el crédito y ratifica la responsabilidad total del trabajo realizado y publicado. Significa haber trabajado lo suficiente en la concepción, elaboración del trabajo, análisis de la información y en la escritura del manuscrito. Todas las personas designadas como autores deben calificar para obtener la paternidad literaria. La jerarquía de la paternidad debe ser una decisión conjunta de los coautores. Cada uno de ellos debe haber participado lo suficiente en el trabajo para adquirir responsabilidad pública de su contenido.

El crédito de la paternidad literaria debe basarse en las contribuciones para:

- a.- La concepción, el diseño y el análisis de los datos.
- b.- La elaboración del artículo o la revisión crítica de su contenido intelectual, y
- c.- La aprobación final del material a publicarse.

Los tres tipos de contribuciones tienen que cumplirse. Solo la participación en la recaudación de fondos o de datos no justifica la paternidad literaria. La supervisión en general del grupo de investigación tampoco es suficiente. Los editores pueden solicitar a los autores que describan cada una de las contribuciones proporcionadas, ya que esta información puede ser publicada.

Adaptado de: JAMA 1996; 276:75



**PREVENGA EL CÁNCER
MODERE SU CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS, GRASAS
NO FUME**