

## El cáncer de ovario. ¿El nuevo reto en oncología ginecológica?

El cáncer de ovario se ha convertido en un problema de salud importante, lo mismo por su frecuencia como por la complejidad de su diagnóstico y tratamiento. El grupo heterogéneo de neoplasias que engloba el cáncer de ovario representa 4% de todos los cánceres diagnosticados y son causa de 5% de las muertes por cáncer en el mundo.<sup>1</sup> México no es ajeno a estas estadísticas, en la última actualización del Registro Histopatológico de las Neoplasias se identificaron cerca de 4,000 casos nuevos de cáncer de ovario, la edad de presentación fue entre los 50 y 70 años de edad.<sup>2</sup> Debido a su mortalidad, las neoplasias malignas del ovario constituyen (desde hace varios años) el grupo de tumores ginecológicos de mayor impacto económico y social en México, desplazando incluso a los tumores del cuello uterino. Ante esta realidad, el Instituto Nacional de Cancerología de México se ha sumado a los esfuerzos internacionales para contener este fenómeno. Ello incluye cómo lograr un mejor conocimiento de la biología tumoral, y así iniciar mejores medidas de detección y tratamiento.

La dificultad para la detección temprana de los tumores malignos del ovario es quizá la característica más importante que ha influen-

ciado las estadísticas de morbi-mortalidad de dichos tumores, ya que difícilmente son diagnosticados en forma temprana, debido fundamentalmente a síntomas inespecíficos, de larga duración y su presentación (simulan alteraciones benignas del tubo digestivo). Por ello, 70-80% de las pacientes con cáncer de ovario se diagnostican en etapas avanzadas.<sup>3</sup> En el mundo entero, los programas de tamizaje del cáncer de ovario no han mostrado tener un impacto real en la sobrevida de las pacientes, ya que los métodos de evaluación no son lo suficientemente sensibles y específicos, dentro de los que destaca el marcador tumoral sérico llamado CA-125; la elevación de los niveles séricos de este marcador es asociada con cáncer de ovario epitelial (casi en 80% de los casos), sin embargo, puede presentarse también en condiciones benignas (como la endometriosis, la insuficiencia cardíaca congestiva y la cirrosis, entre otras), lo que limita su especificidad para diferenciar una lesión benigna de una maligna.<sup>4</sup>

En la actualidad se encuentran en evaluación algunos otros marcadores tumorales, como el He4, con resultados promisorios. Sin embargo, hasta ahora no han demostrado alguna superioridad en relación con el CA-125, tanto en

distinción entre lesiones como en el seguimiento de aquellas pacientes ya con diagnóstico de cáncer.

Los métodos de imagen, como el ultrasonido pélvico transvaginal, han mostrado ser la mejor alternativa cuando se intenta evaluar las lesiones pélvicas; alcanzan valores de sensibilidad y especificidad hasta de 80%. No obstante, las indicaciones para la realización del mismo no se encuentran universalmente aceptadas, a excepción del grupo de pacientes con alguno de los síndromes genéticos asociados con cáncer ginecológico, como son las pacientes con mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, o en casos de síndrome de mama-ovario, en los que el riesgo de desarrollar un tumor maligno del ovario puede ser de hasta 50%.<sup>5</sup>

Además de la utilización del ultrasonido pélvico, la tomografía computada es de utilidad para la evaluación de otros sitios anatómicos como los ganglios retroperitoneales, el hígado y las bases pulmonares. En conjunto con los datos clínicos, el estado funcional de las enfermas y los niveles de CA-125 son de utilidad para diferenciar pacientes susceptibles de realizar un procedimiento quirúrgico inicial de aquellas en las que el manejo con quimioterapia puede ser la mejor alternativa.

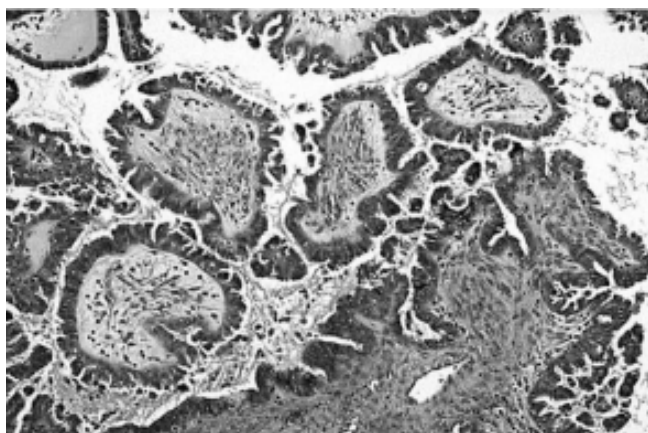


Figura 1. Corte histológico de un adenocarcinoma papilar seroso.

El diagnóstico histopatológico de las neoplasias, complementado con técnicas de biología molecular, es fundamental para la planeación adecuada del tratamiento. Los carcinomas de ovario tienden a subdividirse en dos tipos de acuerdo con el comportamiento biológico y a la presencia de algunas mutaciones, principalmente asociadas a los genes p53 y Kras. Es de vital importancia identificar estos subgrupos para individualizar el tratamiento de las pacientes. Estos grupos son tipo I y tipo II; los primeros se refieren a los carcinomas de bajo grado, clínicamente indolentes sin alteraciones de p53 y en algunos casos con mutaciones en Kras, los cuales incluyen los carcinomas serosos papilares de bajo grado, los adenocarcinomas endometrioides G1 y G2 (FIGO) y los carcinomas mucinosos. Dentro del tipo II se incluyen aquellos tumores con mutaciones en p53, como los carcinomas serosos papilares de alto grado (Figura 1), carcinomas endometrioides G3, carcinomas indiferenciados y carcinosarcomas. Los tumores del grupo I muestran generalmente transición con tumores limítrofes; en cambio, los tumores del grupo 2 generalmente son *de novo*.<sup>6</sup>

Para el patólogo, el diagnóstico de este tipo de tumores puede ser un reto, ya que es un hecho conocido la sobreposición de características histológicas entre los diferentes tipos de carcinomas. También existe dificultad para diferenciar entre carcinomas primarios y metastásicos, principalmente en los adenocarcinomas mucinosos. Sobre estos últimos, un reciente estudio fase III del grupo de carcinomas mucinosos del *Gynecologic Oncology Group*,<sup>7</sup> que incluyó pacientes estadios III y IV, al reevaluar los casos diagnosticados como adenocarcinomas mucinosos primarios de ovario, 70% fueron reclasificadas como adenocarcinomas mucinosos metastásicos al ovario, lo cual da una idea de la dificultad del diagnóstico y de la importancia de la colaboración entre el patólogo y el equipo multidisciplinario que atiende a las pacientes.

Si bien el estadio clínico es el factor pronóstico más importante en ambos grupos, la sobrevida global y la respuesta a los tratamientos basados en platino son diferentes. Por lo que el estudio de estos tumores por subtipo proporcionaría las herramientas para un tratamiento personalizado y efectivo.

Aunque la cirugía continúa siendo la piedra angular del tratamiento de estos tumores, con el tiempo ha presentado cambios conceptuales, especialmente en la cantidad de tumor residual; en la actualidad, la ausencia de enfermedad visible es el mejor marcador de citorreducción, aunque en nuestro medio tener tumor residual < 1 cm aún es una práctica aceptada. Del mismo modo, el abordaje quirúrgico ha tenido modificaciones con el advenimiento y mayor utilización de la cirugía de mínima invasión.

En México, la mayor parte de las ocasiones se realizan procedimientos quirúrgicos de forma abierta. Las instituciones realizan un esfuerzo permanente en la adquisición y capacitación del personal para desarrollar procedimientos de vanguardia, que si bien no han mostrado ser superiores a la cirugía tradicional, sí tienen algunas ventajas para las pacientes. Ello incluye menores tiempos de estancia hospitalaria, incisiones más pequeñas, así como no retrasar el inicio del tratamiento con quimioterapia en aquellas pacientes en las que no es posible realizar cirugía citorréductora.

El tratamiento del cáncer de ovario representa un reto importante. Aunque más de 60% de las pacientes son quimiosensibles, es todavía una neoplasia ginecológica de difícil manejo. El tratamiento con quimioterapia estándar y el esfuerzo quirúrgico para obtener una citorreducción óptima ha alcanzado respuestas globales y un control inicial de la enfermedad en aproximadamente 80%. Sin embargo, la tasa de supervivencia a cinco años en estas pacientes no supera 30%. A pesar de responder a la quimioterapia, la mayoría de las pacientes tendrá recurrencia y fallecerá por

enfermedad, con tasas de recaída a dos años hasta de 50% de las pacientes. Con este panorama, el conocimiento de la evolución y biología tumoral de la enfermedad es de suma importancia para un manejo adecuado.

Hasta el momento, los factores pronósticos y los indicadores de respuesta al tratamiento con quimioterapia de inducción en el cáncer de ovario avanzado son limitados. En el tratamiento de inducción y quimioterapia posterior a la citorreducción primaria óptima se ofrecen esquemas basados en platinos y taxanos: tres ciclos previos al tratamiento quirúrgico y tres ciclos después de la cirugía o seis ciclos de adyuvancia tras la citorreducción óptima.<sup>8</sup> Los estudios de factores predictivos de respuesta a quimioterapia de inducción han demostrado la utilidad de las concentraciones séricas del marcador tumoral CA-125 en la evolución de la respuesta bioquímica y en la recurrencia. Sin embargo, pese al control tumoral con cirugía inicial y quimioterapia, la mitad de las pacientes evolucionan hacia la progresión.

En el Instituto Nacional de Cancerología se analizan alternativas para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Entre ellas está el estudio del polimorfismo 1673 G→A del gen Mad1. Este gen codifica para una proteína esencial para la respuesta

celular ante el tratamiento con compuestos que dañan el huso mitótico, como los taxanos que son ampliamente utilizados en la quimioterapia contra el cáncer de ovario avanzado. En nuestros estudios iniciales se ha encontrado que la frecuencia del polimorfismo Mad1 1673 G→A es mayor en pacientes con cáncer de ovario avanzado, sugiriendo su uso como posible factor de susceptibilidad al desarrollo de esta neoplasia. Además, el polimorfismo Mad1 1673 G→A altera el funcionamiento del punto de monitoreo del huso mitótico, predisponiendo a las células a la generación de aneuploidias. El polimorfismo Mad1 1673 G→A tiene también una repercusión en la progresión de pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario que reciben quimioterapia de inducción. Las pacientes con genotipo silvestre muestran mayor supervivencia global independientemente de otros factores.

Ahora el diagnóstico y pronóstico del cáncer de ovario no sólo depende de su histología y etapa clínica, sino también de la expresión genética diferencial de las células malignas, la cual es un factor de importancia para su óptimo manejo y control.

#### REFERENCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.

2. Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas 2003.
3. Centers for Disease Control and Prevention US Cancer Statistics: 1999-2005. Cancer incidence and mortality data US Department of Health and Human Services. 2009.
4. Clarke-Pearson D. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(2): 170-7.
5. Russo A, Calo V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, Di Fede G. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 28-44.
6. Auerberg N. The origin of ovarian carcinomas: a unifying hypothesis. *Inter J Gynecol Pathol* 2011; 30(1): 12-21.
7. Zaino RJ, Brady MF, Lele SM, Michael H, Greer B, Bookman MA. Advanced stage mucinous adenocarcinoma of the ovary is both rare and highly lethal: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2011; 117(3): 554-61.
8. Morgan RJ Jr. Ovarian cancer guidelines: treatment progress and controversies. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9(1): 4-5.

David Cantú de León,\*  
Alejandro Mohar,\* Luis A. Herrera\*

\*Unidad de Investigación Biomédica en  
Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología-  
Instituto de Investigaciones Biomédicas,  
Universidad Nacional Autónoma de  
México.

Reimpresos:

**Dr. Luis A. Herrera**  
Dirección de Investigación  
Instituto Nacional de Cancerología  
Av. San Fernando, Núm. 22  
Col. Sección XVI  
14080, México, D.F.  
Tel.: 5628-0425  
Correo electrónico:  
herreram@biomedicas.unam.mx