



Detección oportuna del cáncer de ovario epitelial

Dolores Gallardo-Rincón, Antonio Bahena-González, Gabriela Alamilla-García, Raquel Espinosa-Romero y Elizabeth Montes-Servín

Instituto Nacional de Cancerología, SS, Ciudad de México, México

Introducción

México está ubicado en la segunda región de mayor frecuencia de cáncer de ovario epitelial (COE) en el mundo,¹⁻³ después de EE.UU., Canadá y la Unión Europea, y junto con los países de la antigua Unión Soviética, Australia, Uruguay y Bolivia.

El COE no está incluido a nivel mundial dentro de los tipos de cáncer que pueden ser detectados de manera precoz. En el mundo, la proyección de casos nuevos es de 4,500 anuales (cifra que podría ir en incremento, según datos del Globocan 2015)². En nuestro país, se reconoce que su diagnóstico se realiza en etapas avanzadas (III y IV) en al menos el 75% de la población. Esta situación no se considera reversible.

Para este tipo de cáncer no existe una alerta dirigida hacia la mujer para que cuide del estado de salud de sus ovarios, razón por la cual su diagnóstico sorprende a la paciente y al propio médico de atención primaria, entre los que se encuentran: médicos generales, médicos especialistas como el ginecólogo, el gastroenterólogo (ya que la mujer con cáncer de ovario frecuentemente se queja de síntomas gastrointestinales, principalmente colitis), el mismo oncólogo y los centros especializados en oncología^{4,5}.

Para la admisión de las pacientes en estos centros de tercer nivel de atención en oncología se les exige un reporte de enfermedad que especifique el diagnóstico del cáncer. Cuando existe únicamente un diagnóstico de sospecha de malignidad, mediante un estudio de ultrasonido es suficiente.

Todo esto se traduce en un retraso importante para el diagnóstico y el tratamiento, pues pueden transcurrir entre seis meses y un año antes de que la paciente reciba una atención adecuada en un hospital de tercer nivel que cuente con un servicio de oncología. (Fuente: Encuestas de las pacientes que acuden al programa de cáncer de ovario del INCan 2011-2014).

Es importante reconocer el riesgo que puede tener una mujer de desarrollar cáncer de ovario^{6,7}:

- Entre la población en general es del 1.8%, que se considera dentro del rango promedio.
- Cuando existe una historia familiar aislada de cáncer de ovario o mama, éste se incrementa en un 5%, el cual es considerado un rango de riesgo intermedio.
- Finalmente, se considera de riesgo alto cuando existe un patrón hereditario, consistente en que haya dos miembros de la familia de línea directa con cáncer de mama u ovario y en donde además se demuestre la mutación del gen *BRCA1* o *BRCA2*. En este caso, el riesgo para desarrollar cáncer de ovario se incrementa: a) en el caso del *BRCA1*, entre un 35 y 45%, y b) en el caso del *BRCA2*, entre un 15 y 25%^{8,9}. En el caso de las mujeres que tengan dos familiares de línea directa con cáncer de mama u ovario a quienes no se haya determinado con las mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, o se les determinen y resulten negativos para las mutaciones, éstas deben ser consideradas dentro del rango de alto riesgo, ya que puede haber deleciones o genes asociados al *BRCA1* y *BRCA2* mutados que no se hagan aparentes^{6,9,10}.

Otros factores de riesgo para cáncer de ovario son: la infertilidad, que incrementa el riesgo relativo 2.6 veces más que la población en general^{11,12}; el síndrome de ovario poliquístico, 2.5 veces más¹³; la endometriosis, 1.04-3.05 veces más¹⁴; y el tabaquismo, 2.1 veces más¹⁵. Por otro lado, los considerados como factores protectores (FP) son: el uso de anticonceptivos orales por un lapso de tres años, ya que disminuye el riesgo 0.73 veces más que el promedio en la población en general¹⁶; la lactancia por un periodo mayor de 12 meses, con un FP de 0.73¹⁷; y el embarazo, con un FP del 0.6¹⁸.

Los criterios que se siguen para que un tipo de cáncer sea susceptible de realizar una detección oportuna

son: que sea un tipo frecuente entre la población, constituir un problema mayor de salud pública, tener una fase preclínica que permita una detección oportuna y ser significativamente curable.

A continuación, explicamos las razones por las cuales el COE es susceptible al funcionamiento de programas de detección oportuna:

- Prevalencia: el COE es una neoplasia considerada menos prevalente en relación con los cánceres más comunes (mama y cérvix)¹; sin embargo, tiene mayor letalidad que éstos, aunado a que entre la población de mujeres de 50 años o más la incidencia es de 55 por 100,000 habitantes y que es más frecuente, como ya lo hemos señalado, entre la población con historia familiar de cáncer de mama y cérvix, con un 1.2-5%. Además, el riesgo para mujeres que tienen un familiar de primer grado con cáncer de mama u ovario aumenta un 5%, y el riesgo para desarrollar cáncer de ovario se incrementa hasta un 46% cuando la mujer es portadora de la mutación del *BRCA1* y un 20% cuando es portadora del *BRCA2*.
- El COE representa un problema de salud pública mayor por las siguientes razones: afecta en un 63% a mujeres entre 40 y 59 años, que es una edad muy productiva (datos obtenidos del programa de cáncer de ovario del INCan 2011-2014), pudiendo significar la pérdida de entre 20 y 30 años de vida para la mujer que padece esta enfermedad. Además, debido a que hasta hace poco no se reconocía una forma de prevención para este tipo de cáncer, ahora se sabe que, para pacientes con historia familiar de cáncer de mama u ovario que debuten a los 40 años o menos y que demuestran mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, existe la posibilidad de ofrecer salpingooforectomía bilateral (SOB) como medida preventiva¹⁹⁻²³.
- La fase preclínica larga es muy variable en el caso del COE, ya que hay cinco tipos²⁴. El más frecuente es el seroso papilar de alto grado. Su fase preclínica suele ser corta y es el que más se asocia con la mutación del gen *BRCA1* o *BRCA2*²⁵⁻²⁸. Nace con frecuencia de un cáncer *in situ* de la trompa de Falopio, aunque también puede ser de un quiste de inclusión de la superficie del ovario^{28,29}; su diseminación transcelómica es temprana, y en un periodo de seis meses puede haber implantes en el peritoneo. Para este subtipo de COE se aplica el concepto de hacer el diagnóstico de enfermedad menos avanzada y con menor volumen tumoral posible en el peritoneo³⁰, ya que la supervivencia no es igual para las distintas etapas clínicas. La etapa IIIa tiene enfermedad microscópica posterior a la laparotomía diagnóstica,

estadificadora y citorreductora primaria; la etapa IIIb es en la que quedan implantes residuales < 0.5 cm después de la cirugía primaria, y la etapa IIIc es la que tiene carcinomatosis peritoneal³¹, que, en la mitad de los casos, por lo avanzado de la enfermedad, es susceptible de quimioterapia de inducción para disminuir carga tumoral y luego realizar una laparotomía de citorreducción de intervalo³². Los cuatro tipos de COE restantes pueden tener una fase preclínica más larga y un crecimiento lento; éstos son: seroso papilar de bajo grado y mucinoso (que tienen como lesión precursora la enfermedad limitrofe), endometriode y de células claras (que se asocian con endometriosis atípica)³³. Además, la variedad endometriode se asocia con cáncer de colon no polipósico familiar^{14,34}.

- El COE puede ser un tumor curable cuando se diagnostica en etapa temprana^{35,36}, aunque se producen muy pocos casos de diagnóstico oportuno, especialmente en lo que se refiere a las pacientes con la variedad seroso papilar de alto grado.

Hasta la fecha, los estudios de tamizaje realizados en cáncer de ovario y sus resultados han causado mucha controversia, en parte porque se diseñaron en una época en que se sabía poco sobre los subtipos histológicos y moleculares, así como sobre los diferentes comportamientos biológicos de los mismos. Además, en estos estudios están incluidos los cinco tipos histológicos con comportamiento molecular y de crecimiento diferente³⁴, aunado a que en ellos se mezcla el estudio de ultrasonido pélvico (USP) y el ultrasonido transvaginal (USTV), que ahora sabemos que es el más útil.

Descripción de estudios de tamizaje realizados en cáncer de ovario epitelial (Tabla 1)

El estudio más importante y el más referido por la literatura médica para el efecto de tamizaje sobre la mortalidad en cáncer de ovario es el PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian*)³⁷. Se inició en el año 1993 y concluyó en 2001, y analizó a 78,237 mujeres entre 55 y 74 años, de las cuales a 34,253 se les realizó determinación de CA 125 por seis años más USTV por cuatro años, mientras que 34,304 se mantuvieron en observación, con un seguimiento de 13 años. Durante estos años hubo una pérdida del 25% de las mujeres y se diagnosticaron 212 casos, lo que correspondió a una proporción de 5.7 mujeres-año por 10,000 habitantes; mientras que en el grupo de observación el resultado fue de 176 mujeres-año por 10,000 habitantes. El diagnóstico de EC IV en el grupo de intervención se

Tabla 1. Estudios de tamizaje

Estudio	Población	Grupos	Método	Casos	ECT	
Japón Kobayashi (1985-1999)	Posmenopáusicas, asintomáticas	– 41,668 – 40,799	USP + CA 125 anual	27 vs. 32	63 vs. 38%	p = 0.2
Universidad de Kentucky (1987)	Posmenopáusicas/historia familiar = Evaluación de quistes	37,293	USTV anormal cada 4-6 meses Quiste complejo = Cirugía	111 cirugías	47 casos 70% EC I, II	Supervivencia 5 años 84 vs. 53% Estudio positivo
NOCEDEP (National Ovarian Cancer Early Detection) (1990, 1996, 1999)	Historia familiar o personal de cáncer de ovario o mama	– 4,526 premenopáusicas – 2,610 posmenopáusicas	USTV cada 6 meses	98 casos de tumor anexial	Cirugía en 49, 12 malignos: – EC IA: 1 – EC IIIA, B: 6 – EC IIIC: 5	Poco valor para ECT I, II; bueno para EC IIIA, B
UKCFOCS 2002-2009	Historia familiar	5,000	USTV + CA 125 anual seguido de cada 4 meses			SOB para mujeres de alto riesgo
ROC (1993)	Mujeres con riesgo bajo, intermedio o alto	– 5,213: bajo – 1,228: intermedio – 144: alto	Riesgo alto: USTV	16 cirugías, 11 casos benignos, 1 caso <i>borderline</i>	4 casos EC I, II	Especificidad: 99.8% VPP: 19% Estudio positivo
UKCTOCS	Posmenopáusicas asintomáticas	– 101,359: riesgo bajo – 50,640: MMS – 48,230: ultrasonido	MMS: multinodal CA 125 > 35 = USTV	97 MMS: cirugía 845 US cirugía 42/45 casos de cáncer	MMS = mejor para detectar ECT (estudio en curso)	MMS: Sensibilidad: 89.4 Especificidad: 99.8 VPP: 43.3 vs. USTV: Sensibilidad: 84.9, Especificidad: 98.2 VPP: 5.3 (p > 0.0001)
ROCA (2001)	Posmenopáusicas asintomáticas	– 4,051 – Riesgo bajo: sin intervención – Riesgo intermedio: CA 125 cada 3 meses – Riesgo alto: USTV	Riesgo intermedio: 5.8% Riesgo alto: 0.9%	10 cirugías EC IA: 1 EC IC: 2 EC IIB: 1 2 pacientes con cáncer de bajo grado	10 casos	Especificidad: 99.9 VPP: 40%
INCan (2015)	431 ultrasonido + CA 125			2 casos EC IA, IC	2 casos	

realizó en 43 pacientes, mientras que en el grupo control fue de 54, sin que tuviera valor estadístico. Hubo 118 muertes por cáncer de ovario en el grupo de intervención, lo cual correspondió a una proporción de 3.1 decesos por 10,000 mujeres-año, y 100 muertes en el grupo de observación, lo cual correspondió a 2.6 mujeres-año por 10,000. Hubo 3,285 de casos de falsos positivos en el grupo de intervención, mismos que corresponden a un 9.5%, en los cuales se practicaron

1,080 cirugías. Hubo 163 mujeres que experimentaron al menos una complicación seria (cifra equivalente al 15%). El estudio concluyó que el tamizaje con CA 125 y USTV comparado con el grupo de observación no redujo en reducción en la mortalidad.

Por otro lado, desde el año 1985 hasta 1999 se realizó un estudio japonés en mujeres posmenopáusicas, con un grupo de intervención de 41,668 mujeres y un grupo de control de 40,799³⁸. A las mujeres del grupo de

intervención se les ofreció USP y determinación del CA 125; a las mujeres con anormalidad en el USP y/o en la determinación del CA 125 se les ofreció cirugía y 27 mujeres con cáncer fueron identificadas, mientras que en el grupo de control hubo 32 casos. La proporción de casos clínicos EC I fue mayor en el grupo de tamizaje (63%) que en el grupo de control (38%), sin que el dato alcanzara significancia estadística ($p = 0.2285$). La conclusión de este estudio fue que la detección de COE en etapas tempranas no fue significativa.

En 1993 en el Reino Unido se observó que una estrategia de tamizaje multimodal con determinación basal del CA 125 de 30 u/ml y USP como prueba secundaria podía lograr una especificidad del 99.8% y un valor predictivo positivo (VPP) del 26.8%, y que su valor seriado hacia el incremento del CA 125 podía predecir la aparición del cáncer, mientras que cuando el nivel del CA 125 se mantenía plano se consideraba sin riesgo. Con base en ello se empleó un modelo estadístico longitudinal retrospectivo que incrementara la sensibilidad para la detección del cáncer de ovario de un 70 a 86%, manteniendo la especificidad del 98%. Las mujeres consideradas de alto riesgo fueron las que presentaron elevación significativa del valor del CA 125 por encima de su nivel basal, siendo referidas a ultrasonido, mientras que las mujeres con un CA 125 plano tuvieron un riesgo normal y se les practicó determinación del CA 125 anual. Para este algoritmo también se consideró la edad.

Con base en ello se diseñó el estudio ROC (*Risk of Ovarian Cancer algorithm*)³⁹, en el que se evaluaron 13,582 mujeres, de las cuales a 6,682 se les realizó determinación de CA 125 basal, partiendo de una determinación basal de 30 u/ml. Se agrupó a las mujeres en el rango de riesgo alto cuando mostraron elevación sostenida del CA 125, y de intermedio o bajo cuando sus niveles se mantuvieron planos o fluctuantes. Del total de mujeres, a 5,213 se les consideró de riesgo normal, a 1,228 de riesgo intermedio y a 144 de riesgo elevado. Todas las mujeres con riesgo elevado fueron referidas a ultrasonido, las que presentaron riesgo bajo se refirieron a CA 125 anual y las de riesgo intermedio pasaron a determinación del CA 125 en pocos meses. La morfología de ovario compleja fue el mejor predictor para encontrar cáncer de ovario en mujeres posmenopáusicas asintomáticas. De las 144 consideradas de alto riesgo, 16 de ellas se sometieron a cirugía, 11 tuvieron enfermedad benigna, una tuvo recaída de cáncer de mama y ovario, otra tuvo un tumor *borderline* y tres tuvieron cáncer invasivo. La especificidad y el VPP fueron del 99.8 y 19.9%, respectivamente.

Este algoritmo se consideró prometedor y fácil de realizar, lo que motivó la realización de un estudio colaborativo para tamizaje: el UKCTOCS (*UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*)⁴⁰.

Este estudio se realizó entre los años 2001 y 2005, evaluando a 202,638 mujeres posmenopáusicas de entre 50 y 74 años; 101,359 fueron asignadas al brazo de control, mientras que a 50,640 mujeres se les realizó CA 125 anual, seguido de USTV en caso de encontrar un valor superior a 30 u/ml (método multimodal [MMS]), y a 48,230 mujeres se les realizó únicamente ultrasonido. La sensibilidad, la especificidad y el VPP fueron del 89.4, 99.8 y 43.3%, respectivamente, cuando se empleó MMS, mientras que cuando sólo se realizó USTV fueron del 89.9, 98.2 y 5.2%, respectivamente. Esto puso de manifiesto que el método MMS era más útil. Este estudio se encuentra en curso, por lo que aún no es concluyente.

El estudio ROCA (*Ovarian Cancer Screening Algorithm*) estuvo dirigido a detectar etapas tempranas y demostrar un alto VPP⁴¹. Fue diseñado con base en los dos estudios previos, en los que las variaciones del CA 125 a través del tiempo y la edad pudieron determinar el riesgo para cáncer de ovario en mujeres posmenopáusicas asintomáticas. Cuando hubo bajo riesgo, a las mujeres se les determinó el CA 125 cada año; cuando el riesgo fue intermedio, se repitió el CA 125 cada tres meses, y fueron referidas a USTV cuando el riesgo fue alto. Se estudió a un total de 4,051 mujeres durante 11 años. El porcentaje de mujeres referidas cada tres meses a determinación del CA 125 fue del 5.8%, y para USTV fue del 0.9%. Un total de 10 mujeres se sometieron a cirugía, encontrando cuatro mujeres con cáncer invasivo (una con EC IA, dos con EC IC y una con EC IIB): hubo dos pacientes con cáncer de bajo grado, una con cáncer endometrioide EC I y tres tumores benignos. Esto dio como resultado una especificidad del 99.9%, con un VPP del 40% para la detección de cáncer invasivo.

En la Universidad de Kentucky se realizó un estudio en el año 1987 para evaluar a mujeres con quistes de ovario, incluyendo a 37,293 mujeres de 50 años o más y de 25 años con historia familiar documentada de cáncer de ovario⁴². El promedio de seguimiento fue de 5.8 años realizando USTV, que en el caso de ser normal se repetía al año y en el caso de ser anormal se realizaba a las cuatro o seis semanas. En caso de persistir la anormalidad, se realizaba CA 125 y Doppler; si el quiste se reportaba quístico con un tamaño < 10 cm y con un CA 125 < 35 u/ml, se repetía el USTV a los seis meses, y en el caso de que fuera complejo o mixto, pasaba a cirugía diagnóstica. Se realizaron 111 cirugías por cáncer de ovario detectado, el 70% de 47

casos de cáncer invasivo fueron EC I y II, lo cual resultó en cinco años de supervivencia para las mujeres con cáncer invasivo, en un porcentaje del 84.6 versus 53.7% en el grupo que no se sometió a tamizaje. Aunque los datos reflejan una diferencia a favor del grupo tamizado, éste no fue un estudio aleatorizado; adicionalmente fue el resultado de un centro especializado en ultrasonido y podría no ser reproducible.

Cáncer de ovario epitelial. Índice de síntomas (J Natl Cancer Inst. 2010)

Se corresponden con:

- Dolor abdominal inespecífico.
- Sensación de distensión abdominal.
- Estreñimiento alternado con diarrea.
- Tenesmo rectal.
- Dolor pélvico.
- Sensación de saciedad temprana.

Que ocurren más de 12 veces al mes.

Sensibilidad del 67%, especificidad del 90% y VPP de 9.

Bibliografía

1. IARC/WHO. GLOBOCAN 2012. <http://www.globocan.iarc.fr>
2. Lacey JV, Sherman ME. Ovarian neoplasia. In: Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al. (ed). Robboy's pathology of the female reproductive tract. 2nd ed. Oxford: Churchill Livingstone Elsevier; 2009:601.
3. Siegel R, Wrd E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):212.
4. Stewart SL, Townsend JS, Puckett MC, et al. Adherence of Primary Care Physicians to Evidence-Based Recommendations to Reduce Ovarian Cancer Mortality. *J Womens Health.* 2016;25(3):235-41.
5. Gott BA, Mandel LS, Melancon CH, et al. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA.* 2004;291(22):2705.
6. Lee JS, John EM, McGuire V, et al. Breast and ovarian cancer in relatives of cancer patients, with and without BRCA mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):359-363.
7. Lancaster JM, Powel CB, Knauff ND, et al. Statement in risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol.* 2007;107:159-162.
8. Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25:1329-1333.
9. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, et al. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. *JAMA.* 2007;297(23):2587.
10. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol.* 2010;221(1):49-56.
11. Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertil Steril.* 1996;66(4):499.
12. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1194.
1. Chittenden BH, Fullerton G, Maheshwari A, et al. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: A systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2009;9:398.
14. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012;13:385-394.
15. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;103:1122.
16. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008;371:303.
17. Ip S, Chung M, Raman G, et al. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med.* 2009;4(Suppl 1):S17.
18. Cibula D, Widschwendter M, Májek O, et al. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: Review and meta-analysis. *Human Reprod Update.* 2011;17:55.
19. Stewart SL, Wike JM, Foster SL, et al. The incidence of primary fallopian tube cancer in the United States. *Gynecol Oncol.* 2007;107:392.
20. Goodman MT, Shvestov YB. Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995-2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(1):132-139.
21. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304:967.
22. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1616.
23. 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(21):1609.
24. Lee K, Tavassoli FA, Prat J, et al. Tumors of the ovary and peritoneum. In: World Health Organization classification of tumors: Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. IARC Press. 2003:117.
25. Singer G, Stöhr R, Cope L, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a multinational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):218.
26. 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.* 2002;95(6):484.
27. Merajver SD, Pham TM, Caduff RF, et al. Somatic mutations in the BRCA1 gene in sporadic ovarian tumours. *Nat Genet.* 1995;9:439.
28. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol.* 2009;16(5):267.
29. Herrington CS, McCluggage WG. The emerging role of the distal Fallopian tube and p53 in pelvic serous carcinogenesis. *J Pathol.* 2010;220(1):5.
30. Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(2):151-60.
31. Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. Springer, 2010.
32. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIc to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4076.
33. Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(3):433.
34. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012;460(3):237.
35. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med.* 1990;322:1021.
36. Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1996;14:2968.
37. Buss SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(22):2295.
38. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(3):414.
39. Menon U, Skates SJ, Lewis S, et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7919-7926.
40. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallet R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: Results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS). *Lancet Oncology.* 2009;10:327-340.
41. Lu KH, Skates S, Hernandez MA, et al. A 2 stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. *Cancer.* 2013;119:3454-3461.
42. van Nagell JR Jr, Hoff JT. Transvaginal ultrasonography in ovarian cancer: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2013;6:25-33.

Cáncer de ovario hereditario

Rosa María Álvarez-Gómez y Dolores Gallardo-Rincón

Instituto Nacional de Cancerología, SS, Ciudad de México, México

Actualmente se reconoce que hasta el 20% de los casos de cáncer de ovario epitelial guardan una etiología hereditaria^{1,2}. Las mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2* explican hasta el 15% de los casos hereditarios^{3,4}.

Se ha encontrado que las pacientes portadoras de mutaciones patogénicas en los genes *BRCA* presentan un riesgo de padecer cáncer de ovario que oscila entre el 20% (mutaciones en *BRCA2*) y el 50% (mutaciones en *BRCA1*)³. La detección de las pacientes portadoras implica la posibilidad de personalizar el tratamiento de acuerdo a la base biológica de la enfermedad, como con el uso de cisplatino o de los inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa 1. a la par de instaurar medidas de seguimiento y reducción de riesgo para otras neoplasias, como es el caso de las cirugías profilácticas^{4,5}. Asimismo, permite ofrecer la detección y prevención a los familiares que se encuentren en riesgo de ser portadores⁵.

Por todo lo anterior se han emitido recomendaciones internacionales con el fin de brindar consejo genético y estudios moleculares a toda paciente diagnosticada con cáncer de ovario epitelial, independientemente de su edad e historia familiar^{6,7}.

Otra entidad de cáncer hereditario a ser considerada es el síndrome de Lynch, en el cual las pacientes portadoras de mutaciones en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EPCAM* presentan un riesgo del 10-12% de padecer cáncer de ovario, además de otros tumores como cáncer colorrectal y de endometrio⁸.

Existen otros genes que se correlacionan con una susceptibilidad hereditaria para presentar cáncer de ovario, como el *BARD1*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD50*, *RAD51C*, *STK11*, *CHEK2*, *MRE11*, *NBN* y *TP53*^{1,2}. Por tanto, en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario es de relevancia contar con la interconsulta del médico especialista en genética, con el fin de encauzar su abordaje molecular y seguimiento.

De esta forma, tras la evaluación genética pertinente se podrán distinguir tres grupos de pacientes con cáncer de ovario^{9,10}:

- Alto riesgo: se definen como aquellas pacientes con diagnóstico histológico de un tumor epitelial, predominantemente seroso papilar de alto grado. Asimismo, aquellas que, independientemente de la histología del tumor de ovario, cuenten con historia personal y/o familiar que sustente la sospecha de alguno de los síndromes de cáncer hereditario reconocidos (p. ej., síndrome de Lynch). Estas pacientes son candidatas a estudios moleculares de los genes involucrados según la sospecha clínica, así como a seguimiento y medidas de tratamiento específicas de acuerdo a la confirmación diagnóstica.
- Riesgo moderado: aquellas pacientes con historia familiar oncológica que por su distribución (edades de presentación tardías, grados de parentesco lejanos y/o tipos de tumores reportados) no permitan la integración de algún síndrome de cáncer hereditario. Este grupo de pacientes no será candidato a estudios moleculares, recomendándose un seguimiento clínico periódico por un genetista. Acorde a la historia familiar oncológica, el cáncer de ovario se puede presentar en un 5%.
- Bajo riesgo: son aquellas pacientes cuyo riesgo de padecer cáncer está acorde con el riesgo poblacional. Por lo tanto, no ameritan análisis moleculares en cáncer hereditario ni un seguimiento clínico por un genetista. La aparición de cáncer de ovario se conoce como esporádico y es del 1.7% entre la población general.

Resulta fundamental identificar a aquellas pacientes de alto riesgo para cáncer de ovario con la finalidad de instaurar medidas de detección temprana y prevención¹¹. Dentro de las medidas de intervención reconocidas, particularmente para portadoras de mutaciones germinales en *BRCA1* o *BRCA2*, resaltan la mastectomía reductora

de riesgo, la salpingooforectomía reductora de riesgo y la alternativa de quimioprevención, para cáncer de mama, con tamoxifeno. Asimismo, se debe hacer un seguimiento para la detección temprana de cáncer de mama, con resonancia magnética anual, y detección temprana de cáncer de ovario, con ultrasonido transvaginal y determinación de CA 125 semestral. En varones se debe hacer una determinación anual de antígeno prostático y evaluación urológica a partir de los 35 años, así como revisión clínica oncológica periódica para ambos sexos²⁻⁷.

Las recomendaciones y medidas se personalizan de acuerdo a los antecedentes de cada portadora, por ejemplo, su historia previa de cáncer o si fue detectado como familiar en riesgo (portador asintomático), en el contexto de un equipo multidisciplinario integrado por cirujanos, oncólogos, genetistas, psicólogos y trabajadores sociales^{7,11}.

Recomendación

Es posible identificar un componente hereditario en el 15-20% de las mujeres con cáncer de ovario, por lo que las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario de alto grado, tumor seroso papilar de alto grado y endometriode grado III, deberán recibir consejo

genético y someterse a los estudios moleculares pertinentes. Recomendación 1A.

Bibliografía

1. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(44):18032-7.
2. Kanchi KL, Johnson KJ, Lu C, McLellan MD, Leiserson MD, Wendl MC, et al. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. *Nat Commun*. 2014;5:3156.
3. Burgess M, Puhalla S. BRCA 1/2-Mutation Related and Sporadic Breast and Ovarian Cancers: More Alike than Different. *Front Oncol*. 2014;4:19.
4. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol*. 2015;137(2):343-50.
5. Oosterwijk JC, de Vries J, Mourits MJ, de Bock GH. Genetic testing and familial implications in breast-ovarian cancer families. *Maturitas*. 2014;78(4):252-7.
6. Walker JL, Powell CB, Chen LM, Carter J, Bae Jump VL, Parker LP, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer*. 2015;121(13):2108-20.
7. Daly MB, Pilarski R, Axilbund JE, Buys SS, Crawford B, Friedman S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(9):1326-38.
8. Nakamura K, Banno K, Yanokura M, Iida M, Adachi M, Masuda K, et al. Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review). *Mol Clin Oncol*. 2014;2(6):909-16.
9. Orlando LA, Wu RR, Beadles C, Himmel T, Buchanan AH, Powell KP, et al. Implementing family health history risk stratification in primary care: impact of guideline criteria on populations and resource demand. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166C(1):24-33.
10. Rahman B, Meisel SF, Fraser L, Side L, Gessler S, Wardle J, et al. Population-based genetic risk prediction and stratification for ovarian cancer: views from women at high risk. *Fam Cancer*. 2015;14(1):135-44.
11. Bombard Y, Bach PB, Offit K. Translating genomics in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(11):1343-53.