

DetECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE OVARIO

El cáncer epitelial de ovario es la cuarta causa de muerte por cáncer en la mujer y la etiología más frecuente de muerte por cáncer ginecológico en el mundo desarrollado. Alrededor del 80% de los casos son diagnosticados en estadios finales de la enfermedad, con lo que la supervivencia se sitúa alrededor del 15% a los 5 años, porcentaje que por otra parte no se ha modificado en los últimos 30 años. Sin embargo, el carcinoma epitelial de ovario diagnosticado en el estadio I de la enfermedad presenta un porcentaje de supervivencia del 90% a los 5 años, de ahí la importancia de una detección precoz de la enfermedad. El interés en la detección precoz de esta enfermedad ha crecido con el descubrimiento de los marcadores tumorales asociados con el cáncer de ovario, en especial el CA125, y con una precisión diagnóstica mejorada día a día de la ecografía pélvica.

**A. Calvo Cebrián^a, N. Monge Ropero^b
y R. Gómez Moreno^c**
Medicina Familiar y Comunitaria. ^aÁrea 6. Madrid.
^bSegovia. ^cMallorca. España.

El mayor porcentaje de los tumores de ovario es de origen epitelial, que incluye los siguientes tipos: seroso, mucinoso, endometriode y el tumor de células claras. Hay un subgrupo de tumores epiteliales, los tumores *borderline*, caracterizados por un pronóstico mucho más favorable que los anteriores. También pueden derivar de otros tipos de estirpes celulares, tales como: tumores de células sexuales, tumores del estruma sexual y tumor de células mixtas. El ovario también puede ser localización de metástasis, sobre todo de neoplasias de mama o el tumor de Krukenberg del tracto gastrointestinal.

La mayoría de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario presenta algún síntoma poco específico, como por ejemplo: molestias o presión hipogástrica, hinchazón, diarrea, ciclos irregulares, dolor lumbar, fatiga, disuria y dispareunia. En la enfermedad más avanzada pueden aparecer distensión abdominal, náuseas y anorexia debidas a la presencia de ascitis o metástasis en intestinos u omento.

Se conoce poco sobre el mecanismo o los tiempos de progresión desde la enfermedad localizada a la enfermedad diseminada. Se han descrito modelos de progresión de enfermedad unifocal a enfermedad difusa y diseminada, pero también puede debutar con múltiples focos intraabdominales, incluso tras la extirpación de ovarios normales.

Factores de riesgo

La identificación de las mujeres que más riesgo tienen de desarrollar un cáncer de ovario puede ayudar para la selección del grupo que más se beneficiaría de las estrategias de detección precoz.

Raza: la raza caucásica desarrolla cáncer de ovario casi 1,5 veces más frecuentemente que la raza negra en EE.UU.

Factores reproductivos: la infertilidad de modo independiente y por sí sola parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de un cáncer de ovario, sin embargo los tratamientos para la infertilidad no parecen incre-

mentar el riesgo por sí solos. El uso prolongado de anti-conceptivos parece disminuir el riesgo de desarrollo de un cáncer de ovario. Los datos epidemiológicos sugieren un efecto protector de la multiparidad en el riesgo de cáncer de ovario. La terapia hormonal sustitutiva parece que puede incrementar el riesgo tras más de diez años de tratamiento, aunque no hay ensayos clínicos al respecto.

Factores ambientales

Se ha relacionado el uso de talco en los genitales con el desarrollo de cáncer de ovario, pero en grandes series prospectivas se ha visto que esta relación no es estadísticamente significativa. Parece ser que la ligadura de trompas o la histerectomía reducirían el riesgo de cáncer de ovario.

Factores genéticos

En los estudios poblacionales se identifica la historia familiar como uno de los factores de riesgo más influyentes en el desarrollo del cáncer de ovario. Este riesgo genético se divide en cáncer de ovario familiar y cáncer de ovario hereditario. Las mujeres con un familiar afectado tienen un riesgo de desarrollar la enfermedad del 5%, mientras que entre las que tienen dos familiares éste aumenta al 7%. Por el contrario, las mujeres con un síndrome de cáncer de ovario hereditario, que se define como la presencia de al menos dos familiares de primer grado con cáncer de ovario, tienen una probabilidad de un 25-50% de desarrollar un cáncer de ovario durante su vida.

Síndromes de cáncer de ovario hereditario

Generalmente se desarrollan diez años antes que los casos esporádicos. Estas neoplasias están descritas como componentes de varios síndromes diferentes: *a)* cáncer de ovario de localización específica; *b)* cáncer de mama-ovario, y *c)* síndrome de Lynch tipo II.

Estudios en familias con cáncer de ovario de localización específica y síndrome de cáncer de mama-ovario llevaron al descubrimiento de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Se han identificado los efectos de estos genes en varias poblaciones, más notablemente en los judíos asquenazí, que un 2,5% de la población es portador de una mutación, frente al 0,5% en la población general. Se han objetivado cientos de mutaciones con distintos fenotipos y grados de penetrancia en estos genes. La proporción de cada caso de cáncer de ovario en la población general atribuible al *BRCA1* es de un 5,7% por debajo de los 40 años, de un 4,6% entre los 40 y los 49 y de un 2,1% entre los 50 y los 70.

Riesgos y beneficios de las pruebas de cribado

El beneficio principal de este tipo de pruebas estaría en su capacidad para una detección del cáncer de ovario en un estadio lo más precoz y localizado posible y que, además, llevaría asociada una reducción de la mortalidad atribuible a la enfermedad.

A la hora de considerar los riesgos hemos de tener en cuenta que aunque el cáncer de ovario es una causa importante de muerte por cáncer, su incidencia y prevalencia son relativamente bajas en la población general. Las enfermedades poco prevalentes presentan problemas con las pruebas de detección precoz al generar falsos positivos, y en especial en el caso que nos ocupa, ya que un test positivo conllevaría la realización de una exploración quirúrgica, una laparoscopia o una laparotomía. Por tanto, un gran número de mujeres sanas sería sometido a procedimientos innecesarios que asocian morbilidad psíquica y física, añadiendo el inconveniente del coste económico que esto supondría.

Las pruebas de cribado

Antes de pasar a describir los diferentes tests que se recogen en la bibliografía, han de considerarse algunas características técnicas de los mismos.

El valor predictivo positivo requerido en un test de cribado para el cáncer de ovario se sitúa arbitrariamente en el 10% (9 mujeres sanas con un resultado falso positivo sufrirían procedimientos innecesarios para cada caso de cáncer de ovario diagnosticado). El valor predictivo positivo de una prueba varía según la prevalencia de la población estudiada y la especificidad de la misma. Un programa de cribado que evaluara a toda la población femenina mayor de 50 años requeriría un test con una especificidad de al menos un 99,6% (asumiendo una sensibilidad del 80%) para alcanzar un valor predictivo positivo del 10%.

Marcadores tumorales

CA125

Los valores de esta glucoproteína se elevan en alrededor del 80% de las mujeres con cáncer de ovario; la sensibilidad de la prueba se acerca al 50% para el estadio I y es del 90% para el estadio II. Ha de tenerse en cuenta que los valores en suero de CA125 también pueden elevarse en otras enfermedades malignas, tales como el carcinoma de endometrio o el carcinoma de páncreas. También se eleva en pacientes con endometriosis, miomatosis uterina, cirrosis hepática, ascitis o enfermedad inflamatoria pélvica, y en el 1% de las mujeres sanas. Los estudios que han evaluado las caracte-

rísticas de esta prueba como test de cribado para el cáncer de ovario determinan que la sensibilidad está en torno al 70-80%. La especificidad se sitúa para estudios realizados en mujeres posmenopáusicas entre un 98,6 y un 99,4%. Sin embargo, en una población con baja prevalencia de la enfermedad, la tasa de falsos positivos resulta inaceptablemente alta (se estiman 30 falsos positivos por cada caso detectado). Por último, el valor predictivo positivo (3%) no alcanza el nivel deseado para una detección precoz en mujeres posmenopáusicas con riesgo moderado.

Por el contrario, se ha observado que mediciones seriadas de valores de CA125 aumentan la especificidad al 99,9%, esto se demuestra cuando un nivel elevado (> 35 U/ml) dobla su valor en seis meses. Por tanto, un método basado en objetivar los cambios en el tiempo de los valores del marcador podría teóricamente ser válido como test de cribado en la población general de mujeres posmenopáusicas.

Ácido lipofosfatídico

Se asocia con la invasión de la matriz extracelular en el cáncer de ovario. Está elevado en el 96% de las mujeres afectadas, incluyendo el 90% de aquellas en estadio I.

Citocinas

Los valores séricos de interleucina 8 (IL-8) son significativamente más elevados en pacientes con cáncer de ovario respecto a los controles sanos y los quistes benignos de ovario. Casi en el 90% de los cánceres de ovario los títulos de IL-8 estaban elevados y un 53% de los casos tienen títulos elevados de IL-6.

Patrones de proteínas

Recientemente fueron descritos patrones de proteínas en suero que diferencian a las mujeres con cáncer de ovario de las que no lo tienen. Los investigadores otorgan a la prueba una sensibilidad del 100%, una especificidad del 95% y un valor predictivo positivo (VPP) del 94%, lo que justificaría su uso como prueba de detección precoz.

Prostasina

Se trata de una proteína sérica que se sobreexpresa en el caso de padecer un cáncer de ovario. Se ha propuesto su introducción en estudios de cribado para cáncer de ovario, aislada o en combinación con CA125.

Combinación de marcadores

Se han realizado estudios en los que la combinación de distintos marcadores mejora la sensibilidad del test. Se asocian CA125, OVX1 y factor estimulador de colonias de macrófagos, y ninguno de ellos mejoró la sensibilidad del CA125 por separado, pero en conjunto ésta fue de un 85% frente al 80% previo.

Ecografía pélvica

Se describen dos modalidades, una abdominal y otra transvaginal, que permiten una mejor visualización de los ovarios y tiempos más cortos de exploración, independientemente del hábito corporal.

La sensibilidad se estima muy alta (80-100%), al igual que la especificidad (94-99%), pero el VPP es muy bajo (1,5%). Esto nos conduciría a un gran número de complicaciones diagnósticas dado el elevado número de falsos positivos.

Según otros autores, la ecografía transvaginal con Doppler color es una técnica con una buena eficacia diagnóstica (sensibilidad, 79,2%; especificidad, 97,9%, y VPP, 79,2%).

Resonancia magnética nuclear

Recientemente se ha publicado un estudio que conjuga la resonancia magnética con contraste y la medición de marcadores tumorales para el diagnóstico de tumores *borderline*.

Cribado multimodal

La combinación de la determinación de valores séricos de CA125 y la ecografía es la aproximación más prometedora para la detección precoz del cáncer de ovario. Se realizó un estudio sobre 22.000 mujeres, y a todas aquellas con un CA125 \geq 30 U/ml se les realizó una ecografía. Se recomendó cirugía a todas aquellas con hallazgos ecográficos anormales. La especificidad del protocolo se sitúa alrededor del 99% y el VPP en torno al 26,8%. La supervivencia media en el grupo que realizó el cribado fue de 73 meses, mientras que en el grupo que no lo realizó, sólo llegó a los 42 meses.

Recomendaciones

Actualmente contamos como pruebas de detección precoz con el CA125 y la ecografía pélvica, pero los estudios clínicos existentes no tienen soporte técnico suficiente como para justificar la realización de estas técnicas a toda la población de mujeres. Además no existen estudios clínicos aleatorios que hayan finalizado y que demuestren una reducción de la mortalidad tras la realización de las mismas. Las recomendaciones actuales por esta razón se basan en una individualización del riesgo.

Mujeres con riesgo moderado

En la actualidad no son recomendables estrategias de cribado con CA125 o ecografía pélvica en mujeres pre o posmenopáusicas de la población general por bajo

VPP y el consiguiente gran número de falsos positivos que genera. Mientras no existan estudios clínicos que demuestren una reducción de la mortalidad no se utilizarán de forma rutinaria.

Mujeres con riesgo elevado

En el grupo de mujeres con historia familiar de cáncer de ovario, hay que diferenciar entre aquellas con un posible pero poco frecuente síndrome familiar de cáncer de ovario y aquellas con la más frecuente presentación en la familia de un miembro aislado con cáncer de ovario. En este último caso no hay evidencia de un patrón hereditario y es a las mujeres en esta situación a quienes se les debería aconsejar acerca de su riesgo individual (considerando edad, paridad y uso de contraceptivos), de la limitada efectividad de las pruebas de cribado y los potenciales efectos adversos. Las mujeres posmenopáusicas con este tipo de historia familiar serían las candidatas a la realización de pruebas de cribado. Se les realizaría una medición anual de CA125 y si éste es ≥ 30 U/ml se realizaría una ecografía pélvica. Para las mujeres con un síndrome hereditario de cáncer de ovario existen protocolos que incluyen combinaciones de examen pélvico, CA125, otros marcadores, ecografía vaginal y ecografía Doppler color. La ooforectomía profiláctica al finalizar el desarrollo o a los 35 años de edad es recomendada habitualmente para las mujeres con este síndrome hereditario. Las mujeres con mutaciones en *BRCA1* o 2 podrían tener una ganancia media de 0,3 a 1,7 años de vida tras la ooforectomía profiláctica, y esta ganancia decaería conforme se retrasa la cirugía.

Conclusiones

El cáncer de ovario es una causa importante de muerte en la mujer, que generalmente es diagnosticado en estadios avanzados de la enfermedad, lo que hace que no se hayan modificado las tasas de supervivencia en los últimos 30 años.

Queda patente la necesidad de la existencia de tecnologías con la efectividad suficiente para una detección precoz de la enfermedad.

Es importante el conocimiento de los factores de riesgo para individualizar el riesgo y dirigir adecuadamente las estrategias de detección precoz.

Las técnicas disponibles actualmente, si se aplicaran a toda la población, generarían un número enorme de fal-

sos positivos y las correspondientes complicaciones secundarias a cirugías innecesarias.

Existen diferentes líneas de investigación encaminadas al desarrollo de nuevas técnicas que cumplan los criterios de efectividad adecuados.

En el momento actual, se recomienda el cribado de aquellas mujeres con historia familiar de cáncer de ovario, siempre individualizando el riesgo.

Bibliografía general

- Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, Infertility and ovarian cancer risk. *Fertil Steril* 1996;66:499.
- Carlson KJ. Screening for ovarian cancer. www.uptodate.com. UpToDate® Vol. 10 N.º 1.
- Daly M, Orams GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:255.
- Dexeus S, et al. Factores de riesgo, pronóstico y screening en el carcinoma de ovario. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43:341-53.
- Ford D, et al. Estimates of The Gene Frequency of the BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57:1457.
- Garg PP, et al. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma. A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:472.
- Gestig DM, et al. Prospective study of talc use and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:249.
- Hankinson SE, et al. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992;80:708.
- Hankinson SE, et al. Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 1993;270:2813.
- Lynch HT, et al. Hereditary ovarian cancer, Heterogeneity in age at diagnosis. *Cancer* 1991;67:1460.
- Mok SC, et al. Prostatein, a potential serum marker for ovarian cancer: identification through microarray technology. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1458-64.
- Ness RB, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* 2000;11:111.
- Nowak M, et al. Serum cytokines in patients with ovarian cancer and benign ovarian cysts. *Ginekol Pol* 2001;72:1444-8.
- Olson SH, et al. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001;98:212.
- Pecorelli S, et al. Carcinoma of the ovary. Annual Report on the Results of Treatment of Gynaecological Cancer. *J Epidemiol Biostat* 1998;3:75.
- Petricoin EF, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002;359:572-7.
- Struwing JP, et al. The carrier frequency of the BRCA 185delAG is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet* 1995;11:198.
- Takemori M, et al. Clinical evaluation of MRI in the diagnosis of borderline ovarian tumors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:157-71.
- Watson P, Lynch HT. Estracolonic Cancer in Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer. *Cancer* 1993;71:677.
- Whitmore AS, et al. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US. case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancer in white women. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184.