

Rosa María Álvarez Gómez, Gabriela Alamilla García y Paulina Núñez Martínez



# Cáncer de ovario: herencia, diagnóstico y prevención

De los casos de cáncer de ovario epitelial, 15% es de origen hereditario, asociado con alteraciones genéticas que confieren predisposición al cáncer. Las pacientes con cáncer de ovario a edad temprana (menores de 50 años) y antecedentes familiares de cáncer de ovario, mama, próstata, colon y endometrio tienen mayor posibilidad de que el origen de su enfermedad sea hereditario, por lo que requieren consulta genética.

## Prevención

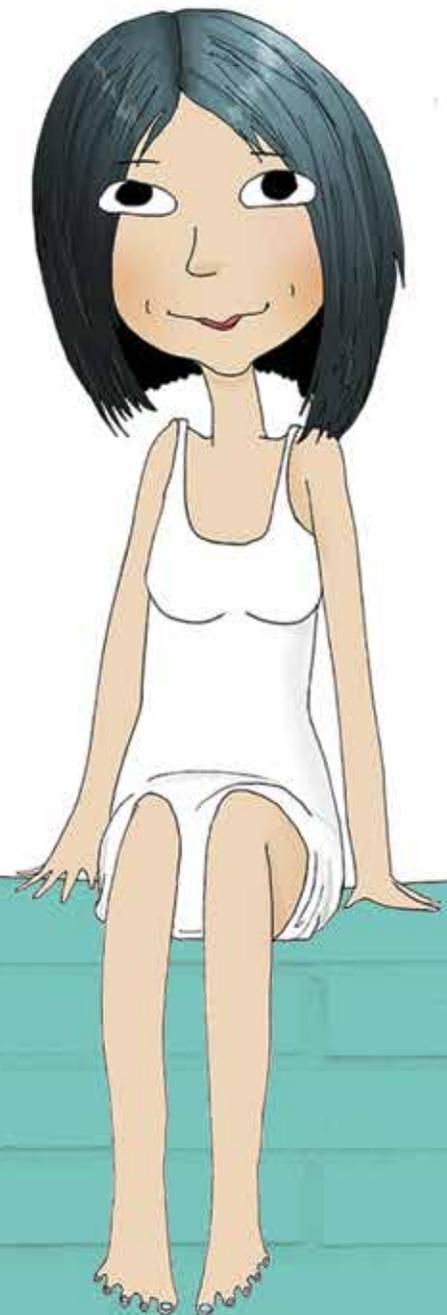
### *¿Existe la prevención para el cáncer de ovario?*

La inquietud por conocer y entender lo que ocurre en nuestro entorno es un rasgo inherente al ser humano. El caso del cáncer no es la excepción. Una persona interesada en el tema tendrá preguntas iniciales acerca del origen, el curso de la enfermedad y el pronóstico de la misma. De manera notable, dentro de dicha curiosidad se encontrará la expectativa de saber cómo prevenirlo. En la actualidad, se reconoce que el cáncer de ovario epitelial es el cáncer ginecológico más letal, por lo que la investigación en el tema busca identificar medidas que se puedan aplicar a la detección temprana, al tratamiento efectivo y a identificar medidas de prevención.

Para el mejor entendimiento del origen del cáncer de ovario epitelial, resulta indispensable distinguir dos grandes grupos de pacientes. En el primero se encuentran los casos esporádicos, es decir, mujeres que padecen cáncer como un evento ligado a múltiples factores, como pueden ser la edad avanzada, la edad temprana a la primera menstruación, la edad avanzada al inicio de la menopausia, la infertilidad, entre otros. En estos casos, no existe un riesgo particular de cáncer en los miembros de la familia de una mujer afectada (como sus hijas o sus hermanas). Esta explicación es pertinente para 85% de los casos de cáncer de ovario.

En tanto, en el segundo grupo encontramos a las pacientes con cáncer de ovario epitelial cuyo origen recae en la alteración de un gen (mutación), misma que se encontrará presente en cada célula del cuerpo. Dicha mutación les confiere a estas mujeres una alta predisposición para desarrollar una neoplasia maligna (tumor) de ovario, en comparación con el resto de las mujeres de la población. Estas pacientes constituyen el grupo de cáncer de ovario hereditario, el cual engloba 15 por ciento de los casos. En algunas poblaciones, como la mexicana, se estima que la proporción de casos hereditarios podría ser aún mayor, de hasta 20 por ciento. Por lo tanto, identificar a las mujeres con cáncer de ovario epitelial hereditario permite otorgarles una atención multidisciplinaria que potencialmente será benéfica para familias enteras.

De acuerdo con los dos grupos que se han delineado, se han establecido acciones diferenciales con un enfoque preventivo. Para cualquier mujer con cáncer de ovario epitelial de origen multifactorial y esporádico, las primeras medidas preventivas generales se centran en el uso de anticonceptivos orales y la ligadura de las trompas de Falopio (tubas uterinas), ambos comúnmente usados como métodos de planificación familiar (véase el Cuadro 1).

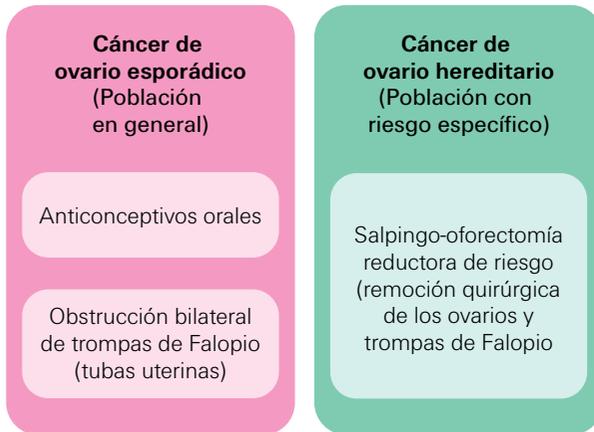




**Tumor límite o limítrofe**

Cuando alguno de los subtipos de cáncer de ovario presenta una baja malignidad. Su característica principal es que no invade la profundidad del ovario. Más frecuente en mujeres jóvenes, con un pronóstico favorable en la mayoría de los casos.

**Cuadro 1.** Medidas de prevención en cáncer de ovario



Los anticonceptivos orales disminuyen entre 50 y 60% el riesgo de padecer cáncer de ovario epitelial. El efecto profiláctico (protector) se observa para todos los tipos de cáncer de ovario epitelial, sólo a excepción del subtipo **mucinoso**. Entre mayor sea el tiempo de uso del anticonceptivo, mayor será la disminución del riesgo; se ha documentado que el efecto protector puede prolongarse hasta 15 años después de retirar su uso. Aparentemente, no existe alguna diferencia entre las formulaciones actuales de anticonceptivos –las cuales usan microdosis (dosis muy bajas) hormonales– en comparación con las dosis altas de las primeras píldoras anticonceptivas.

Sin embargo, es importante considerar que no todas las mujeres son candidatas a usar los anticonceptivos orales; se trata de medicamentos con efectos secundarios, por lo que su uso debe ser indicado por un médico. Por ejemplo, las mujeres con antecedente de tabaquismo tienen un riesgo incrementado de trombosis (formación de un coágulo de sangre en el interior de un vaso sanguíneo o en el corazón), por lo que no se indican los anticonceptivos orales en estos casos. Por lo tanto, es fundamental que toda mujer interesada cuente con una consulta ginecológica y un seguimiento médico periódico durante el uso de este método.

Por otra parte, la ligadura de las trompas de Falopio (tubas uterinas), conocida como obstrucción tubárica bilateral o salpingoclasia, también tiene un efecto protector. Consiste en una cirugía menor, en la

que se cortan y ligan dichas estructuras, para impedir la fecundación. Actualmente es el método anticonceptivo quirúrgico más popular a nivel mundial, debido a su relativa simplicidad y las pocas complicaciones del procedimiento. La hipótesis más aceptada para entender su efecto protector contra el cáncer de ovario epitelial radica en la disminución del flujo sanguíneo hacia los ovarios después de la ligación. Esto repercute en la disminución de la producción hormonal y de factores de crecimiento y, por lo tanto, en la exposición del tejido ovárico a los mismos. La disminución del riesgo se ha reportado hasta en 35%, donde resalta la falta de relación para los subtipos mucinoso y **limítrofe**.

En contraparte, están las acciones de prevención para pacientes cuyo cáncer de ovario epitelial tiene un origen hereditario. Como principal medida preventiva se encuentra la salpingooforectomía bilateral, procedimiento quirúrgico mediante el cual se extirpan los ovarios y las trompas de Falopio; esto, con el fin de disminuir la posibilidad de desarrollar un tumor maligno, ya que se retiran los órganos donde podría formarse.

La salpingooforectomía bilateral ha demostrado disminuir la posibilidad de cáncer en ovarios, tubas uterinas o peritoneo hasta en 85 por ciento. Es una medida preventiva altamente efectiva para disminuir la mortalidad por cáncer, y paralelamente disminuye el riesgo de cáncer de mama hasta en 60 por ciento. Lo anterior está relacionado con el retiro de la influencia hormonal en una mujer con riesgo alto de cáncer de mama.

**Cáncer de ovario mucinoso**

Subtipo que se caracteriza por producir mucina (una especie de mucosidad), la cual se extiende por la cavidad peritoneal. Representa hasta 15% de todos los tumores malignos de ovario.



La cirugía se recomienda en mujeres de 35 a 40 años con un riesgo hereditario de cáncer de ovario epitelial por ser portadoras de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Es importante que quienes consideren esta intervención no deseen tener más embarazos, ya que el procedimiento elimina la opción reproductiva. De preferencia, se debe realizar en un entorno multidisciplinario, donde la mujer reciba atención ginecológica, psicológica y asesoramiento genético, que le permitan afrontar una menopausia quirúrgica. Una terapia de remplazo hormonal se indica en las pacientes que se someten a la salpingooforectomía bilateral, con el fin de mejorar su calidad de vida y minimizar los efectos adversos asociados, como el aumento del riesgo cardiovascular y de osteoporosis.

Por otra parte, una alternativa quirúrgica es la salpingectomía bilateral, en donde se retiran únicamente las trompas de Falopio y se preservan los ovarios, los cuales pueden ser retirados en un momento posterior. La salpingectomía ha mostrado utilidad, pues se piensa que en las trompas de Falopio inicia la formación de los tumores de cáncer de ovario epitelial. Esta cirugía puede representar una opción para aquellas mujeres que deseen preservar su fertilidad, al mantener intactos los ovarios para recurrir a la reproducción asistida, o para quienes no desean los efectos secundarios de una menopausia temprana.

### *Detección temprana y diagnóstico*

Otra acción fundamental es la detección temprana del cáncer de ovario epitelial, ya que en la mayor



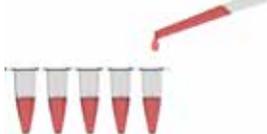
parte de los casos se detecta en etapas clínicas avanzadas (cuando el cáncer se ha diseminado en el cuerpo), lo cual repercute en la supervivencia y calidad de vida de las mujeres afectadas. Contar con estrategias para el diagnóstico temprano cambia favorablemente el pronóstico de las pacientes.

La principal estrategia de detección recae en la realización periódica del ultrasonido transvaginal y la medición sérica del marcador tumoral de ovario denominado CA-125 (en una muestra de sangre se analiza la presencia de esta sustancia; en cáncer de ovario epitelial, generalmente se encuentra en niveles elevados). Nuevamente, las acciones de detección tienen un matiz distinto según el grupo de pacientes al que van dirigidas. Una estrategia utilizada en pacientes de alto riesgo (cáncer hereditario) es la realización semestral de dichos estudios.

En las mujeres de la población en general, debe considerarse la realización de estos estudios una vez al año, en el contexto de una revisión ginecológica integral. A nivel internacional, se ha buscado demostrar la utilidad de estos estudios en el marco de costobeneficio. Por ejemplo, en el Reino Unido, un estudio reciente con 202 638 mujeres de la población abierta demostró el beneficio de realizar por varios años seguidos (de siete a 14 años) el ultrasonido transvaginal y la determinación del marcador CA-125 para diagnosticar de manera oportuna el cáncer de ovario epitelial.

### **Importancia del patrón hereditario**

El cáncer de ovario hereditario se identifica en 15% de los casos. En algunas poblaciones, como la mexicana, se ha reportado una proporción mayor (hasta 20%). La posibilidad de que las pacientes padezcan cáncer hereditario guarda enorme relevancia, ya que el reconocerlas permite tratarlas de una manera específica y dirigida, por el conocimiento de los genes que se encuentran alterados y su función biológica. De igual manera, es posible brindarles opciones de prevención a los familiares de estas mujeres, no sólo para el cáncer de ovario, sino también para otros tipos de tumores, como cáncer de mama, próstata, colon y endometrio.



Con *patrón hereditario* nos referimos a que las pacientes afectadas presentan alteraciones de la información genética (mutaciones), mismas que se pueden transmitir de padres a hijos, de generación en generación. El mecanismo de herencia para esta transmisión se denomina autosómico dominante. Una característica de este tipo de herencia es la capacidad de reconocer que una persona portadora de una mutación tendrá 50% de posibilidad de transmitirla a cada uno de sus descendientes, independientemente del sexo. Asimismo, sus hermanos tendrán una posibilidad de 50% de ser portadores. Tanto la madre como el padre de una paciente portadora tienen la posibilidad de haber sido los transmisores. Es así que el detectar a una paciente portadora de cáncer hereditario tiene un efecto de cascada, pues permite identificar a otros miembros de la familia con potencial riesgo de padecer algún cáncer; esto ofrece la importante opción de un plan de seguimiento específico y medidas de prevención para dichos riesgos.

Las mutaciones genéticas que se heredan se denominan germinales, pues tienen la capacidad de transmitirse a través de las células vinculadas a la reproducción, es decir, los óvulos y los espermatozoides. En cada célula del cuerpo, una persona portadora presentará dicha mutación en el gen afectado. Los riesgos de padecer cáncer dependerán del gen donde se encuentre la mutación germinal. En el caso del cáncer hereditario, las mutaciones generalmente se encuentran en los genes cuya función recae en evitar la formación de tumores, por lo que se denominan genes supresores de tumor.

En el cáncer hereditario de ovario, principalmente encontramos nueve genes supresores de tumor que presentan mutaciones germinales y que están asociados a cuatro enfermedades, con distintas características clínicas y riesgos para cáncer, denominados síndromes de cáncer hereditario.

#### *Síndromes relacionados con la herencia*

El síndrome más frecuentemente asociado a cáncer de ovario es el denominado síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH). Éste se atribuye a mutaciones germinales de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Con la evidencia actual se conoce que es po-



sible identificar una mutación germinal en los genes *BRCA* entre 15 y 21% de las pacientes con diagnóstico de tumor de ovario **seroso papilar de alto grado**.

Cuando se porta una mutación en *BRCA1* o *BRCA2*, se cuenta con un riesgo de hasta 60% de padecer cáncer de ovario. El riesgo para cáncer de mama puede ser tan alto como 90%. En un riesgo de 10% se encuentran otras neoplasias, como el cáncer de próstata, páncreas, colon y melanoma. Aunque ninguno de los riesgos para padecer cáncer es absoluto (100%), existe una diferencia importante en comparación con el riesgo de cualquier persona en la población que no es portadora de mutaciones. Por su importancia e implicaciones, actualmente se recomienda que toda mujer diagnosticada con cáncer de ovario epitelial acuda a recibir asesoramiento genético y, si es necesario, se realice los estudios moleculares indicados para determinar si es portadora de alguna mutación germinal.

El estudio molecular que permite corroborar una mutación germinal es la secuenciación, tecnología que se ocupa de la lectura de la secuencia de los genes. Además, se complementa con otros análisis, como los realizados para detectar mutaciones, donde se pierden o duplican grandes regiones de genes.

Por su parte, otro síndrome hereditario asociado a cáncer de ovario es el síndrome de Lynch (**cáncer de colon hereditario no polipósico**). Se reconoce que entre 2 y 4% de las pacientes con cáncer de ovario pertenecen a familias con síndrome de Lynch. Se trata de un síndrome caracterizado por un riesgo incrementado para padecer cáncer de colon

#### **Tumor seroso papilar de alto grado**

Principal subtipo de cáncer de ovario, el de mayor frecuencia. Sobre todo se diagnostica en etapas avanzadas, por lo que su pronóstico es desfavorable.

#### **Cáncer de colon hereditario no polipósico**

Subgrupo de esta enfermedad que tiene un componente hereditario. Una característica distintiva es que no se encuentran pólipos o los hay en escasa cantidad (menos de diez). Los pólipos colónicos son una parte de tejido adicional que crece dentro de el intestino grueso o colon.

(hasta 80%). El riesgo para cáncer de ovario es de 12%; otros riesgos se asocian a cáncer de endometrio (60%), estómago (9%), intestino delgado (4%), tracto urinario (8%), sistema nervioso central (4%) y lesiones sebáceas en piel (9%). Los genes involucrados son *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EPCAM*. Para determinar la necesidad del estudio molecular, se recomienda que además de contar con la sospecha clínica, se realicen estudios en los tumores de colon o de endometrio, para determinar si existe la posibilidad de identificar una mutación germinal.

Con mucha menor frecuencia, encontramos al síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome de Cowden.

El síndrome de Peutz-Jeghers se considera una entidad poco frecuente (incidencia de uno en 200 000), vinculada a mutaciones en el gen *STK11*. Se caracteriza por la presencia de pólipos intestinales, que consisten en lesiones de pigmentación oscura en mucosa y piel; así como el riesgo de tumores, tanto malignos

como benignos, en tracto gastrointestinal, mama, ovario, cérvix y testículo. Para las mujeres, el riesgo de cáncer de ovario recae en la presentación de tumores benignos.

El síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza por el riesgo de padecer una gran variedad de tipos de cáncer, entre los que destacan los tumores de hueso y músculo, tumores cerebrales, tumor de plexos coroides (red de vasos sanguíneos y células en los espacios llenos de líquido del cerebro), tumores suprarrenales y cáncer de mama y ovario. El gen alterado se denomina *TP53*. Se han reportado familias en donde se encuentran tumores de ovario, principalmente los de tipo seroso papilar, germinales y del cordón sexual.

Por su parte, el síndrome de Cowden conlleva un riesgo elevado para tener cáncer de endometrio, tiroides y mama, así como macrocefalia y lesiones cutáneas. A nivel ovárico se pueden identificar fibromas, que son lesiones sin potencial maligno pero que ayudan a realizar el diagnóstico clínico.





■ **Consejo genético**

■ En la actualidad se considera fundamental el acceso a la información, bajo la premisa del poder de la misma, para la toma informada de decisiones. Lo anterior exige que las distintas ramas del conocimiento humano se encuentren accesibles a cualquier persona, como aquellos grupos considerados vulnerables.

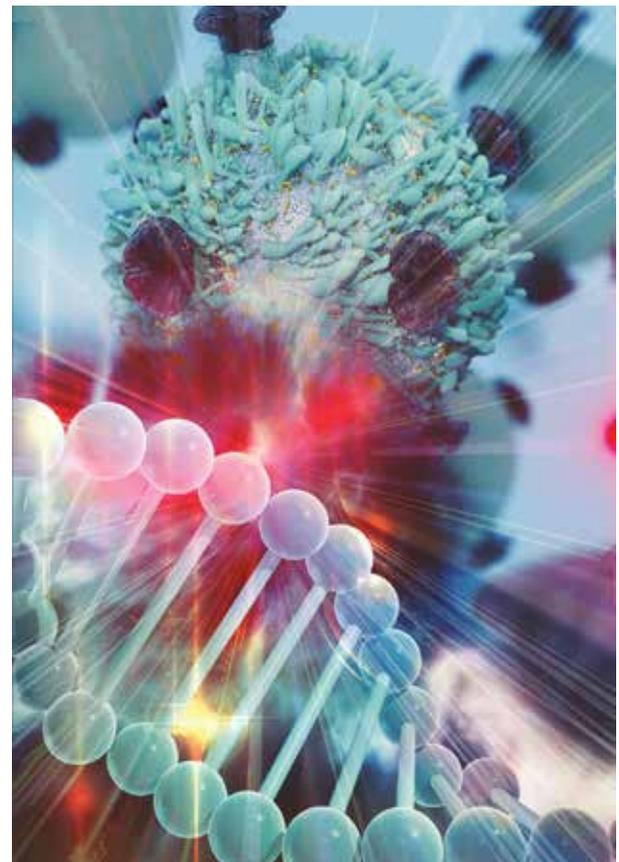
En el caso de la medicina, la relación entre el paciente y el médico significa una interacción constante y clara, donde el médico provee información que permite al paciente entender las implicaciones de su enfermedad, las opciones de tratamiento y las posibles complicaciones. En la atención del paciente con enfermedades de origen genético, una parte fundamental de la relación médico-paciente recae en el asesoramiento o consejo genético.

El asesoramiento genético se refiere al proceso mediante el cual el paciente entiende y se adapta a su enfermedad considerando los mecanismos de herencia, las pruebas diagnósticas relacionadas, las opciones de tratamiento, así como las posibles repercusiones para la salud propia y de la familia. En el mundo se reconoce al asesoramiento genético como una actividad fundamental para el autocuidado y la prevención. A la par, permite sustentar políticas de salud pública y programas de atención a poblaciones con riesgos y contextos específicos.

En México el asesoramiento genético es brindado por médicos con especialidad en genética, quienes dentro de su labor diagnóstica y terapéutica tienen

el deber de generar un entorno de entendimiento y confianza. La misión central del genetista es volver simple lo complejo; es decir, hacer accesible a cada paciente la información asociada a los genes, la herencia y su análisis, considerando el contexto educativo, cultural y social de cada persona. Cada uno de estos factores dictará cómo y en qué cantidad el paciente requiere la información para entender su padecimiento y tomar decisiones, las cuales pueden ser extensivas para el resto de sus familiares. El asesoramiento genético va de la mano con la medicina personalizada, la cual prioriza la condición particular de vida de cada paciente para brindar su diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.

En la práctica oncológica, el asesoramiento genético resulta prioritario para identificar a aquellos pacientes que presentan un riesgo elevado de cáncer. Una persona con riesgo alto presenta el doble o más que la población en general. Dentro de la mayoría de los pacientes con riesgo alto están quienes padecen alguno de los síndromes de cáncer hereditario.



Para poder realizar el diagnóstico de cáncer hereditario es indispensable que el paciente que padece, o padeció cáncer, acuda a recibir un abordaje integral de oncogenética. Durante el mismo, se realizan las consultas médicas necesarias para construir un árbol genealógico con los antecedentes de salud –especialmente de cáncer– en la familia, así como una historia clínica y una exploración física completa y detallada; todo esto permite integrar un diagnóstico de cáncer hereditario e identificar los estudios genéticos que se requieran.

Resulta fundamental remarcar que el paciente recibirá el asesoramiento para entender el diagnóstico y las implicaciones de las pruebas genéticas que pueden realizarse (asesoramiento preprueba), así como las medidas de seguimiento y prevención que pueden implementarse una vez que se confirme el diagnóstico (asesoramiento posprueba). De la mano, se atiende a los familiares con riesgo de cáncer indicando las pruebas moleculares pertinentes y las opciones de prevención disponibles (asesoramiento familiar).

### Rosa María Álvarez Gómez

Instituto Nacional de Cancerología.  
rosamag2@hotmail.com

### Gabriela Alamilla García

Instituto Nacional de Cancerología.  
gabync28@hotmail.com

### Paulina Núñez Martínez

Instituto Nacional de Cancerología.  
pau\_nunez@hotmail.com

### Lecturas recomendadas

- Arts-de Jong, M., G. H. de Bock, C. J. van Asperen *et al.* (2016), “Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: A systematic review”, *European Journal of Cancer*, 61:137-145.
- Daly, M. B., R. Pilarski, J. E. Axilbund *et al.* (2016), “Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2015”, *Journal of National Comprehensive Cancer Network*, 14:153-162.
- Jacobs I. J., U. Menon, A. Ryan *et al.* (2016), “Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial”, *Lancet*, 387(10022):945-956.
- Ledermann, J. A. y F. El-Khouly (2015), “PARP inhibitors in ovarian cancer: Clinical evidence for informed treatment decisions”, *British Journal Cancer*, 113(Suppl 1):S10-16.
- Llort, G., I. Chirivella, R. Morales *et al.* (2015), “SEOM Hereditary Cancer Working Group. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer”, *Clinical Translational Oncology*, 17(12):956-961.
- Norquist, B. M., M. I. Harrell, M. F. Brady *et al.* (2015), “Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma”, *JAMA Oncology*, 2015:1-9.
- Randall, L. M. y B. Pothuri (2016), “The genetic prediction of risk for gynecologic cancers”, *Gynecological Oncology*, 141(1):10-16.
- The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services (2009), *Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals*, Washington: Genetic Alliance. Disponible en: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115563/>>, consultado el 5 de noviembre de 2017.
- Walker, J. L., C. B. Powell, L. M. Chen *et al.* (2015), “Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer”, *Cancer*, 121(13):2108-2120.