

Carcinogénesis de ovario, antecedentes endócrinos y reproductivos

Prof. Dr. Juan Sardi

Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires

Resumen

La etiología y los eventos precoces en el desarrollo y progresión del cáncer epitelial del ovario se hallan entre los menos comprendidos de todos los tumores que afectan a la especie humana. Una de las razones para ello es que la mayoría de las veces se diagnostican en estadios avanzados, donde la posibilidad de estudiar su desarrollo se hace prácticamente imposible.

El objetivo de este resumen es presentar algunos problemas especiales y las limitaciones que han impedido el proceso de comprensión de su carcinogénesis. Es por ello que en primer lugar se presentan los conocimientos epidemiológicos, y luego el estado actual de las investigaciones experimentales en cultivo de tejidos del epitelio superficial del ovario, origen de los mismos.

Abstract

The precocious etiology and events in the development and progression of the epithelial cancer of the ovary are between the less understood of all the tumors that affect the human species. One of the reasons is that most of the times they are diagnosed in advanced stages, where the possibility of learning about its development is practically impossible.

The objective of this summary is to present some special problems and the limitations that have prevented the process of understanding of their carcinogenesis. For that reason in the first place appears the accepted nowadays epidemiologist knowledge and then the present state of the art in the experimental investigations in tissue cultures of superficial epithelium of the ovary, departure point of the development of such malignancies.

Introducción

En el mundo desarrollado, donde existen estadísticas ciertas, el cáncer epitelial del ovario es la cuarta o quinta causa de muerte entre todos los tipos de cáncer de la mujer, y la primera entre los tumores malignos del aparato genital. Sin embargo, pese a esta importancia, su carcinogénesis se encuentra entre la más ignorada y menos comprendida de todos los tumores que sufre la mujer. Existen sobradas razones para tal grado de desconocimiento.

El cáncer epitelial del ovario nace del epitelio superficial del ovario (ESO), que es una cubierta mesotelial compuesta por una sola hilera de células y por ello delgada, sin ninguna característica saliente y con escasas funciones conocidas. Por estos motivos los cambios fisiológicos y sus mínimas anormalidades continúan siendo no detectados.

Esto contrasta con tumores de otros órganos, donde el tejido normal que los origina está bien definido y su fisiología e influencias oncogénicas se hallan totalmente estudiadas y comprendidas.

Epidemiología y factores de riesgo en el cáncer epitelial del ovario

a.- Historia familiar

Al menos el 10% de los mismos revelan una historia familiar común en el nivel de primer grado, con un riesgo relativo de entre 1,9 y 2,5 según diferentes estudios. Las pacientes con una fuerte historia familiar de primer grado (dos o más casos) tienen un riesgo relativo incrementado de 7,18, declinando de 16,0 en las mujeres menores de 50 años a 4,38 en las mayores de esa edad.

También se ha demostrado una relación con el cáncer de mama, siendo el riesgo relativo en ese caso entre 1,6 y 2,3.

Los síndromes hereditarios se transmiten con un patrón autosómico dominante y representan aproximadamente el 1% de los casos. El síndrome hereditario del cáncer de mama – ovario debido a las mutación del gen BCRA 1 y 2 es la mayor causa de cáncer de ovario hereditario. Pero no es igual para ambos: por ejemplo, el riesgo relativo de una mujer de 70 años es del 39% para la mutación del BCRA1 y del 11% para el BCRA2¹.

b.- Factores menstruales y reproductivos

Respecto de la edad de la menarca, existen estudios que han generado resultados conflictivos, y también existen datos que no demuestran una relación significativa. Cuando se considera la edad de la menopausia, resulta evidente que cuando más se extiende la vida hormonal de la mujer, existe un riesgo mayor, mientras una menopausia anticipada tiene un efecto protector (RR 0,6). Asimismo, parecería que una menopausia quirúrgica (histerectomía con conservación de los anexos), también resultaría en un riesgo menor².

c.- Paridad

En este punto existe un gran consenso a través de toda la bibliografía sobre una substancial asociación independiente con el cáncer de ovario. El mismo decrece fuertemente con el número de embarazos a término. Como ejemplo, en un estudio prospectivo llevado a cabo sobre más de un millón de mujeres con tres embarazos a término, el riesgo relativo desciende a 0,56; sin embargo, no se ha demostrado una disminución aun mayor luego del cuarto, pero este dato puntual es controversial en otros estudios. Inversamente, la nuliparidad se asocia con él (RR 1,4), especialmente en mujeres con una historia familiar de cáncer de mama (RR 2,7) ³.

Este aumento del riesgo en las nulíparas ha sido relacionado con la medicación de inductores de la ovulación, estando esto en relación con la teoría de Fathalla acerca de la ovulación incesante. La cuestión de si estas mujeres tienen el riesgo por su infertilidad u otros factores, como la inducción de la ovulación por drogas ha sido un tema de constante estudio. En general, puede afirmarse que considerado el cáncer epitelial invasor los resultados son tranquilizadores, salvo por una asociación observada de desarrollo de tumores de bajo potencial en un par de estudios.

Sin embargo, los estudios en este punto son confusos, porque se han detectado algunas incongruencias como el riesgo aumentado en la asociación de tratamiento con gonadotrofinas y citrato de clomifeno en pacientes tratadas por desordenes no ovulatorios. Otros investigadores no hallan un riesgo aumentado para el cáncer de ovario, pero sí para el de útero, melanoma y linfoma de Hodgkin. Algunos han hallado una displasia en el epitelio superficial del ovario en piezas de ooforectomía de pacientes que han recibido tratamiento con inductores de la ovulación, siendo más severa la displasia cuantos más ciclos terapéuticos habían recibido y cuantos más años habían transcurrido desde el tratamiento. Se ha estudiado la posibilidad de recidiva de tumores borderline del ovario en pacientes que recibieron tratamiento inductor de la ovulación luego de su tratamiento oncológico conservador de la fertilidad, y aún no se pudo demostrar en estas pacientes un aumento del riesgo. Finalmente, existe bibliografía que demuestra que el citrato de clomifeno tiene un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de endometrio, lo cual tiene cierta lógica por su acción parecida al tamoxifeno ⁴.

Su posible asociación con la edad de la primera gestación en la bibliografía internacional es, cuando menos, extremadamente conflictiva y confusa, existiendo datos en uno y otro sentido. Lo mismo puede aseverarse de la existencia de abortos.

Respecto de la lactancia, es uno de los factores que suprime la ovulación y por ello explica su rol favo-

orable en los tumores epiteliales del ovario. El riesgo relativo es 0,7 cuando se compara con aquellas que no han hecho. Además, está relacionada con la duración de la misma, de forma tal que cuanto más larga es ofrece mayor protección. Asimismo podría hallarse relacionada con el tipo histológico de tumor, protegiendo de los no mucinosos. Pero este dato deberá ser corroborado en el futuro.

En relación con el uso de la contracepción hormonal, existe absoluto consenso de su efecto protector. Observaciones epidemiológicas indican que los estrógenos podrían tener un efecto adverso, mientras la progesterona uno beneficioso, con acción directa sobre el epitelio superficial. Por ello, la combinación con altas dosis de progestágenos se asociarían con una reducción más marcada en la reducción del riesgo que aquellos con bajas dosis de progestágenos. La reducción estimada es del 40%, y aumentaría a más del 50% si el uso de los mismos se extiende más allá de los cinco años de uso. Diversos estudios realizados han demostrado que este efecto protector podría extenderse por 15 o 20 años después de su utilización. Existe una duda respecto a si este efecto es igual para todos los tipos histológicos, ya que no reduciría el riesgo para los tumores mucinosos. En consecuencia, los conocimientos actuales permiten afirmar que el efecto protector se debe a la inhibición de la ovulación y al efecto biológico directo de la progesterona ⁵.

d. Terapia hormonal de reemplazo

Durante los últimos años se ha tratado inconsistentemente de ligarla al desarrollo del cáncer ovárico. Un número significativo de estudios caso control han reportado que su uso está relacionado con un discreto incremento, pero algunos otros no hallan ninguna relación. Respecto del tipo de terapia hormonal, la estrogénica sin oposición progestacional podría aumentar el riesgo, pero desaparece en la inversa como en el estudio sueco caso control. Por los datos que disponemos en la actualidad no existe ninguna justificación para abandonar su utilización, sin embargo, es recomendable circunscribirla a aquellas pacientes sintomáticas ⁶.

e. Otros factores

Entre los factores antropométricos la altura, en principio inconsistente, podría cambiar debido a que recientes estudios de estudios prospectivos con gran número de casos sugerirían que aquellas mujeres con más de 175 cm de altura tienen un mayor riesgo (RR 2,17) respecto de aquellos menores a 160. Sería posible que el efecto se realice sobre determinados tipos histológicos, en especial el endometroide, habiéndose detectado una posible asociación entre dicho tipo y la altura. Otros estudios han demostrado alguna relación con los tumores serosos de bajo potencial. En vista de ello creo que se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos.

La obesidad y su relación con los tumores epiteliales del ovario es complicada. De acuerdo con un número importante de estudios, la misma representa un factor independiente de riesgo. Sin embargo, otros estudios, también con gran número de casos, comentan que aumenta sólo cuando se verifica en la adolescencia o en la juventud. Sin embargo, como los datos existentes son conflictivos, no nos permiten llegar a conclusiones válidas.

Respecto de los alimentos, es imposible arribar a conclusiones válidas. Existen un sin número de estudios sobre vegetales, frutas, carne, leche, pescados, huevos y aceites; sobre macronutrientes como grasas mono y polisaturadas, carbohidratos y fibras, y sobre micronutrientes como carotenos, vitaminas y calcio, con resultados híbridos. Lo mismo puede afirmarse sobre el alcohol, la cafeína y el hábito de fumar.

Respecto de la actividad física, la ocupación laboral y el estado socioeconómico de las mujeres, dado que las investigaciones se han realizado sobre un número limitado de casos, no es consistente emitir una opinión al respecto.

Mecanismos iniciales de la carcinogénesis

Debido a su localización y a la falta de síntomas tempranos, el diagnóstico de la neoplasia en sus estadios iniciales es difícil de realizar y, por ende, las investigaciones sobre la interrelación entre el epitelio superficial normal, metaplásico, los tumores epiteliales benignos, los borderline, y los carcinomas verdaderos se han basado, en principio por necesidad, en un número inadecuado de observaciones, que no siempre llevan a conclusiones valideras.

Además, no existen marcadores confiables que indiquen la presencia de carcinomas en estadios iniciales y asintomáticos. Por ejemplo, el Ca 125 está solamente reconocido como útil en el monitoreo de la progresión de un carcinoma de ovario ya diagnosticado.

Adicionalmente, el cáncer epitelial puede expresar fenotipos diferentes, tal vez como ningún otro órgano, y así tener propiedades perteneciente al epitelio tubario (carcinoma seroso o cilioepitelial), al endometrio (tumores endometrioides), al endocervix y al intestino grueso (mucinosos) o al tracto urogenital (tumores de células claras). Estos diferentes tipos histológicos que conocemos tienen una diferente clínica, capacidad de respuesta al tratamiento e incidencia; nada sabemos acerca de los determinantes que sirven de base para estas variaciones.

En realidad, todos los estudios experimentales llevados a cabo en el epitelio superficial del ovario y su carcinogénesis han sido jaqueados por dos problemas. Primero, los animales comunes de los laboratorios de

experimentación no desarrollan cáncer epitelial del ovario y, aunque raros, los tumores de ovarios en estas especies derivan de la granulosa, las células estromáticas o las células germinales. Segundo, este epitelio mesotelial es frágil, difícil de aislar y mantener bajo condiciones experimentales.

Pero, pese a estas dificultades, recientes estudios experimentales han ayudado a comprender la biología de este epitelio y su carcinogénesis.

Biología del epitelio superficial

Brevemente, es en la mujer adulta un simple mesotelio, que expresa un fenotipo mixto epitelio mesenquimático, de forma tal que contiene queratina, mucina, desmosomas, cilias superficiales y una lámina basal como los epitelios y, al mismo tiempo, como las células mesenquimáticas, posee vimentina, N-cadherina y falta de marcadores como el Ca 125.

El mismo, en cultivo de tejido responde modulando desde el fenotipo epitelial al mesenquimático e, interesantemente, con la progresión neoplásica dicha conversión tiende a desaparecer, y las células incrementan su fenotipo y potencial epitelial que incluye la formación de estructuras glandulares y de papilas, adquiriendo moléculas de adhesión epitelial que actuarían como factores de sobrevivencia ante la defensa del huésped. La estabilidad de este fenotipo epitelial, en una gran variedad de condiciones tanto in vivo como "in vitro", refleja una forma de autonomía y de falta de respuesta ante las señales de control de los tejidos circundantes, que es uno de los fundamentos del desarrollo de las células neoplásicas⁷.

Pero las funciones del epitelio deben ser mucho más complejas que aquellas que inferimos de su apariencia histológica, dado que transporta material desde y hacia la cavidad peritoneal, toma parte del ciclo de la ovulación con su ruptura y reparación, segrega y tiene receptores para hormonas, factores de crecimiento, citoquinas con capacidades de diferenciación y crecimiento.

Embriológicamente deriva del epitelio celómico, del cual también deriva el conducto de Müller y sus conductos, que es el antecesor del epitelio del oviducto y del útero. Por esto concluimos que dicho epitelio tiene la capacidad de diferenciarse a través de varios procesos, y se ha especulado que la retención de esta capacidad por el epitelio superficial adulto permite la diferenciación en los distintos tipos de tumores ováricos.

Estudios experimentales

Las ooforectomías profilácticas realizadas en mujeres con historia familiar de cáncer ovárico y en

aquellas portadoras de mutaciones genéticas del BCRA 1 y BCRA 2, no sólo para prevenir sino para detectar cánceres precoces, han sido extensamente estudiados. Han demostrado que la incidencia de cánceres ocultos así como de tumores de la trompa y de la superficie peritoneal no es alta y en algunos casos los estudios patológicos de los mismos han revelado un incremento de las capas epiteliales generando una pseudoestratificación y papilomatosis, incluyendo quistes y falta de continuidad del mismo. Sin embargo, esto no es una constante en otros estudios, salvo que en los núcleos de las células la cromatina se presenta más densa por citometría, tanto en mujeres con mutaciones como en aquellas sin mutaciones pero con historia familiar de neoplasia. Desde el punto de vista inmunohistoquímico no hay diferencias en la expresión de la p53 y del ErbB2⁸.

La mayoría de los mismos se han efectuado en cultivos de tejido epitelial superficial del ovario y el humano difiere del de otras especies, como se explicó más arriba. Sin embargo, existen dos grandes problemas que aun no han sido resueltos: uno es la dificultad de proveer un número adecuado de células, y el segundo es la estandarización de las condiciones bajo las cuales las células son investigadas. Este problema es particularmente importante, porque dicho epitelio es muy sensible a la influencia de variados agentes y, en contraste, con otros tejidos adultos, ha retenido la capacidad de modular su fenotipo en respuesta a los controles y condiciones de las variables del conjunto, incluyendo en esto alteraciones mínimas, aún del propio cultivo. Tampoco se conoce cuál de los obtenidos en los diferentes estadios del ciclo menstrual o las diferentes edades es el más apropiado para el tema que nos ocupa (ovario en reposo o con actividad). Por ello, estas variables son seguramente las responsables de algunas variaciones inexplicables que se obtienen en los diferentes estudios experimentales.

Los cultivos de tejidos efectuados en el epitelio ovárico de mujeres con historia familiar de cáncer ovárico expresan cambios fenotípicos que no tienen relación con la reparación del DNA, cuando se han comparado con aquellos obtenidos de pacientes sin historia familiar. En dichos estudios después de un tiempo las células del epitelio superficial sufren un cambio en su fenotipo epitelio mesenquimático, y como se comentó más arriba, a uno epitelial más persistente, sugiriendo un estado de autonomía intermedia entre un epitelio normal (fenotipo epitelio mesenquimático) y las líneas celulares de cultivo del cáncer ovárico (fenotipo epitelial)⁹.

Otra característica es que los cultivos de mujeres con historia familiar tienden a formar colonias con células de forma irregular, espiraladas y elongadas; esto se observa en más del 50% de los casos, y hoy se lo considera como metaplásico. Sometidas estas células a un proce-

so de inmortalización con antígenos, se observa un acortamiento telomérico que podría ser el inicio del proceso carcinogénico. Esta creciente inestabilidad puede explicar la edad más temprana de aparición de los tumores en pacientes con historia familiar y representa los primeros pasos de la carcinogénesis y debería llevar, con el tiempo y la investigación, a desarrollar posibles marcadores para la detección precoz de los tumores malignos¹⁰.

La conversión neoplásica del tejido superficial del ovario en cultivo de tejido sigue todos los pasos comunes de las células neoplásicas como la inestabilidad, las anomalías en el crecimiento regulado y en las señales de transducción, activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores. Pero además poseen un cambio que es único respecto de otros tumores de la economía, que es su capacidad de diferenciarse desde un epitelio mesotelial a otros tipos que remedan el epitelio de la trompa, endometrio, endocervix y aún el del tracto urinario. Para ello se necesita la aparición del E-cadherin que, además de ser un diferenciador epitelial, que en otros tumores de la economía se comporta como supresor tumoral de aparición tardía en su evolución y que se halla presente en muy altas concentraciones en epitelios normales, va disminuyendo su función a medida que las células neoplásicas se tornan más indiferenciadas e invasivas. En contraste con esta constante, en los cultivos de tejido su presencia es rara en el epitelio normal y va aumentando sus concentraciones en células tumorales benignas y malignas. Agregarla en los cultivos a las células neoplásicas aumenta la diferenciación pero, al mismo tiempo, su independencia, sugiriendo que ayuda a la progresión del mismo¹¹.

Modelos animales

Una larga lista de modelos animales se ha desarrollado para estudiar el epitelio superficial del ovario, pero los más salientes han sido los ratones transgénicos que permitieron el estudio del BCRA1 y BCRA 2, donde se determinó que su inestabilidad favorecía la carcinogénesis a punto de partida del gen p53. Otro modelo interesante fue el de los primates, donde se testeó la hipótesis que la progesterona inducía la apoptosis del DNA alterado en las células del epitelio superficial, que era soportada por la anticoncepción hormonal. Otros, como el de los pájaros, también tuvieron importancia, dado que en ellos se confirmó que la ovulación incesante es la causa que predispone a su existencia.

Conclusiones

En los últimos años se han efectuado considerables avances en la carcinogénesis del cáncer epitelial ovárico, especialmente a través del cultivo del epitelio superficial, que es el precursor indiscutido de los mismos.

Sin embargo, muchas preguntas todavía no han sido respondidas y las incógnitas aún persisten. Por ejemplo, los cultivos del epitelio pueden ser mantenidos en diferentes condiciones que simulan las condiciones in vivo. Pero ¿cuál de ellas es la mejor para estudiar los cambios que promueven las oportunidades para la predisposición de las mutaciones que nos llevan al cáncer? ¿Será el epitelio quiescente de un ovario en reposo, o un epitelio proliferativo como el observado durante el proceso de reparación postovulatorio? ¿Cuál es el fenotipo más apropiado para el estudio de la carcinogénesis? ¿En qué condiciones y/o formas el epitelio superficial es más susceptible a que sus células se hallen más receptivas a los cambio mutagénicos?

Los estudios sobre el epitelio normal sugieren, en general, que en términos de su biología y patología, un incremento de la autonomía en los factores de crecimiento, unido a un aumento concomitante a distintos fenotipos epiteliales y/o una disminución a la detección de señales tisulares circundantes, se hallan entre los eventos más precoces de la carcinogénesis del cáncer ovárico.

En mi opinión existe una necesidad urgente de confirmar y definir estos cambios en un mayor número de casos, dado que lo que hasta ahora se ha efectuado sólo involucra un volumen pequeño. El problema práctico es aquí una dificultad en obtener las muestras necesarias de este tejido para efectuar el cultivo de las mismas.

Los modelos experimentales desarrollados a partir de animales han contribuido en una forma decisiva en la comprensión de la biología del epitelio ovárico pero, dado que los epitelios así obtenidos tienen una capacidad de diferenciación y susceptibilidad diferente al de los humanos, los resultados respecto del cáncer pueden diferir; y esto debe ser tenido en cuenta y considerado cuando estos resultados experimentales son extrapolados a los humanos.

La comparación del epitelio superficial del ovario de diferentes especies puede ayudar a dilucidar las razones de porqué la mayoría de los animales no desarrolla cáncer ovárico, pero también puede ayudar a definir los factores críticos requeridos para que esta forma de carcinogénesis ocurra casi exclusivamente en la raza humana.

Los cánceres de ovario son un grupo complejo de neoplasias de mal pronóstico. Existe una necesidad urgente en desarrollar marcadores que los detecte precozmente para que la terapéutica, cualquiera fuere, logre una mayor interacción con las hormonas y los factores de crecimiento con un aumento de la respuesta a las mismas.

Bibliografía

1. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HD, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O,

Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius H, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA 1 and BRCA 2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-30

2. Chiaffaino F, Pellucchi C, Parazzini F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Conti E, Montella M, La Vecchia C. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol* 2001;12:337-41

3. Albrektsen G, Heuch I, Kvale G. Reproductive factors and incidence of epithelial ovarian cancer: a Norwegian prospective study. *Cancer Causes Control* 1996;7:421-7

4. Sanner K, Conner P, Bergfeldt K, Dickman P, Sundfeldt K, Bergh T, Hagenfeldt K, Janson PO, Nilsson S, Persson I. Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden. *Fertil Steril* 2008;91:1152-8

5. Schildkraut J, Calingaert B, Marchbanks P, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:32-8

6. Riman T, Dickman P, Nilsson S, Correia N, Nordlinger H, Magnusson CM, Weiderpass E, Persson IR. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:497-504

7. Peluso J, Pappalardo A, Hess S. Effect of disrupting cell contact on the nuclear accumulation of beta-catenin and subsequent apoptosis in rat ovarian surface epithelial cells in vitro. *Endocrine* 2000;12:295-3

8. Sherman ME, Lee JS, Burks RT, Struewing JP, Kurman RJ, Hartge P. Histopathologic features of ovaries at increase risk for carcinoma. A case control analysis. *Int J Gynec Pathol* 1999;18:151-7

9. Wong AS, Maines-Bandiera SL, Rosen B, Wheelock MJ, Johnson KR, Leung PC, Roskelley CD, Auersperg N. Constitutive and conditional cadherin expression in cultured human ovarian surface epithelium: influence of family history of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1999;81:180-8

10. Goldberg JM, Piver MS, Jishi MF, Blumenson L. Age at onset of ovarian cancer in women with strong family history of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66:3-9

11. Auersperg N, Maines-Bandeira SL, Salamanca CM y col. Induction of premalignant changes in cultured human ovarian surface epithelium. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9:269