

Javier Agüera Ortiz
M. del Mar Mas Morey
Andrés Calvo Pérez

Tumores malignos ginecológicos sincrónicos. Casuística del Hospital de Manacor

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Manacor.
Manacor. Mallorca. Islas Baleares. España.

Correspondencia:

Dr. J. Agüera Ortiz.
Sección de Ginecología. Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital de Manacor.
Carretera Palma-Artá, s/n. 07500 Manacor. Mallorca. Islas
Baleares. España.
Correo electrónico: jaguera@hospitalmanacor.org

Fecha de recepción: 9/10/2006.

Aceptado para su publicación: 7/1/2008.

Synchronous malignant gynecological tumors. Casuistics of the Manacor Hospital

RESUMEN

Objetivo: El presente estudio pretende que el ginecólogo clínico tome conciencia de la existencia de tumores ginecológicos de aparición sincrónica en una misma paciente durante el proceso diagnóstico de una neoplasia ginecológica, sobre todo en casos de antecedentes de cáncer de tipo familiar. Se describen varios síndromes consistentes en la aparición de tumores de tipo familiar que facilitan la presencia de tumores ginecológicos sincrónicos.

Sujetos y métodos: Se analiza la casuística del Hospital de Manacor desde 1997 hasta 2006.

Resultados: Los casos de tumores ginecológicos sincrónicos suponen el 0,83% de los tumores intervenidos en el período estudiado.

Conclusiones: Aunque infrecuentes, estos tumores ginecológicos sincrónicos deben de tenerse en cuenta para que no pasen inadvertidos, sobre todo en pacientes con historia de cáncer familiar o portadoras de algunos síndromes genéticos. Una exploración dirigida a eliminar la presencia de otra

neoplasia, aparte de la que estamos diagnosticando, es conveniente.

PALABRAS CLAVE

Síndrome hereditario. Cáncer de mama. Cáncer de ovario. Cáncer familiar.

ABSTRACT

Objective: To alert clinicians to the possibility of synchronous tumors in patients with gynecological cancer. An important tool in diagnosis is the family history. We describe several familial syndromes involving the development of synchronous gynecological tumors.

Subjects and methods: We studied all cases of synchronous gynecological tumors in the Manacor Hospital from 1997 to 2006.

Results: Synchronous gynecologic tumors represented 0.83% of all gynecological neoplasms treated in our center in the period studied.

312 Conclusions: This kind of tumor is uncommon but should be considered by clinicians, especially in women with a familial history of cancer or in those with certain genetic syndromes. Examination aimed at excluding the presence of synchronous tumors is recommended.

KEY WORDS

Hereditary syndrome. Breast cancer. Ovarian cancer. Familial cancer.

INTRODUCCIÓN

Se denominan tumores primarios sincrónicos a los que se presentan en un mismo sujeto simultáneamente o bien en un plazo inferior a 6 meses tras la cirugía de un primer tumor¹, ya que este segundo tumor podría existir pero no haber sido detectado en un primer momento por estar en fase subclínica.

Los tumores primarios metacrónicos son aquellos que aparecen en un mismo sujeto pero separados en el tiempo¹.

Existen unos criterios para clasificar 2 o más tumores que aparecen en un mismo sujeto como sincrónicos y diferenciarlos de los metacrónicos^{1,2}, como son:

- Exclusión de que un tumor sea metástasis del otro.
- Existencia de patrones definidos de malignidad con histología diferente.
- Presencia de aneuploidías o cariotipos con anomalías genéticas diferentes.
- Ausencia de signos histológicos que indiquen invasión tumoral de una neoplasia en el órgano de asiento de la otra neoplasia.

En la etiopatogenia de los tumores primarios sincrónicos ginecológicos se han implicado diversos factores, fundamentalmente genéticos, pero también algunos ambientales. Entre los factores genéticos, los más importantes entre los identificados son³:

- Mutaciones hereditarias como la del *BRCA1*, *BRCA2*, *MSH2*, *MLH1*, *PMS1* o de los genes que codifican a *p53* o a *p16*. Suelen implicarse en la apa-

rición de tumores sincrónicos de mama, ovario, colon y pulmón.

- Mutaciones adquiridas como las deleciones del gen *p53*, implicadas sobre todo en la aparición de cáncer de mama.

La evidencia de que los factores genéticos son los principales implicados en la aparición de cánceres ginecológicos sincrónicos da lugar a la existencia de determinadas familias en las que era mucho más frecuente la aparición de cánceres que en el resto de la población. Estudiando a estas familias se pudo identificar unos síndromes de cáncer de aparición familiar que se correspondían a alteraciones genéticas halladas en los miembros de esas familias. Entre los síndromes de cáncer familiar⁴⁻¹⁰ que se asocian a la aparición de cánceres ginecológicos sincrónicos figuran: el síndrome de cáncer de colon hereditario no polipósico o síndrome de Lynch tipo II, el síndrome de cáncer de mama y ovario asociados, el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Cowden y el síndrome de asociación de cáncer de ovario y endometrio.

El síndrome de Lynch⁴ es provocado por una alteración de los genes reparadores de ADN (*Mismatch Repair genes* o MMR), de transmisión autosómica dominante, con una penetrancia del 90%. Existen 3 tipos descritos de síndrome de Lynch, de los cuales el tipo II es el único que predispone a las mujeres que lo portan a presentar cáncer ginecológico, además de cáncer colorrectal. Las mujeres portadoras de síndrome de Lynch tipo II tienen un 80% de probabilidades de desarrollar un cáncer colorrectal durante su vida; un 30-60% desarrollará un cáncer de endometrio; alrededor del 10% desarrollará un cáncer de ovario y en menor grado también tienen tendencia a presentar cáncer de mama en edades jóvenes.

En el síndrome de asociación de cáncer de mama y ovario, se ha descrito⁷ una alteración genética que puede afectar al *BRCA1* (en el 50% de los casos), al *BRCA2* (40%) y en menor grado al *p53* y otros genes. Predispone a las mujeres que lo portan a presentar cánceres de mama y de ovario, ya sean sincrónicos o metacrónicos, incluso cánceres bilaterales de mama. Algunos estudios lo implican en el 10% de los cánceres de mama que afectan a mujeres jóvenes.

El síndrome de Li-Fraumeni^{5,6} se produce por una mutación del gen *p53*. Las mujeres portadoras

de esta alteración tienen un 90% de probabilidad de presentar algún tipo de cáncer durante su vida y el 50% lo padecerá antes de los 40 años. El cáncer que aparece con más frecuencia es el de mama, que, en muchas ocasiones, es bilateral.

En el síndrome de Cowden, las alteraciones aparecen en el gen *pTEN* del cromosoma 10. Las mujeres portadoras de esta alteración presentarán un cáncer de mama, con una probabilidad del 25-50%.

Por último, en el caso de asociación sincrónica de cáncer de endometrio y ovario, las alteraciones se producen también en el gen *pTEN* del cromosoma 10 y en el exón 3 del gen de la betacatenina. En general, estos tumores sincrónicos de endometrio y ovario ocurren en mujeres premenopáusicas.

En el presente estudio nos hemos referido a los cánceres ginecológicos de aparición sincrónica y excluido las neoplasias escamosas del tracto genital inferior (carcinomas escamosos de cérvix, vagina o vulva) puesto en estos casos existe un factor etiológico concreto como es el virus del papiloma humano.

Se investigó la existencia de cánceres ginecológicos sincrónicos en las pacientes intervenidas por procesos neoplásicos en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Manacor, desde su apertura en abril de 1997 hasta diciembre de 2006.

Se encontraron sólo 6 casos entre las 720 pacientes intervenidas por procesos oncológicos ginecológicos en nuestro servicio (0,83%). De ellos, 5 pacientes presentaron una asociación sincrónica de cáncer de mama y endometrio, y el caso restante se trató de una asociación sincrónica de cáncer de ovario y endometrio.

CASOS CLÍNICOS

Cánceres de mama y endometrio sincrónicos

En los 5 casos estudiados, los tumores aparecieron en mujeres posmenopáusicas con edades comprendidas entre los 54 y los 84 años.

El síntoma inicial que motivó la consulta fue: en 2 casos, una metrorragia posmenopáusica y en 3 casos, la aparición de un nódulo o masa mamaria.

Sólo se constataron antecedentes oncológicos en la familia en las pacientes que acudieron por metrorragia posmenopáusica; en ambos casos se trataba

de cáncer de colon en una hermana de una de las pacientes y en el padre de la otra.

En estas pacientes que acudieron a consultas por una metrorragia posmenopáusica (2 casos) se descubrió una lesión no palpable en la mamografía solicitada tras la consulta y se confirmó el diagnóstico de neoplasia de mama mediante la realización de una biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por estereotaxia. En los 3 casos en los que el síntoma inicial fue la aparición de un nódulo de la mama, la neoplasia endometrial se sospechó al realizar la ecografía vaginal rutinaria, donde se encontró un endometrio anormal. El diagnóstico se confirmó en los 3 casos mediante la realización de histeroscopia diagnóstica con toma de biopsias.

En las 2 pacientes cuyo síntoma inicial fue la metrorragia posmenopáusica, la estadificación posquirúrgica de los cánceres sincrónicos de endometrio y mama fue:

– Caso 1: adenocarcinoma de endometrio en estadio III + carcinoma ductal infiltrante de mama en estadio I.

– Caso 2: adenocarcinoma de endometrio en estadio I-a + carcinoma ductal infiltrante de mama en estadio I.

En las tres pacientes cuyo síntoma inicial fue la aparición de un nódulo mamario, la estadificación posquirúrgica fue:

– Caso 3: carcinoma ductal infiltrante de mama en estadio III + adenocarcinoma de endometrio en estadio I-a.

– Caso 4: carcinoma ductal infiltrante de mama en estadio I + adenocarcinoma de endometrio en estadio II.

– Caso 5: carcinoma ductal infiltrante de mama en estadio III + adenocarcinoma de endometrio en estadio II.

Cáncer de ovario y endometrio sincrónicos

Se trataba de una mujer de 48 años, premenopáusica, multípara, sin antecedentes de interés, que acudió a consultas por presentar reglas muy abundantes.

La historia familiar mostraba un antecedente de cáncer de colon en un tío (hermano de la madre).

En la exploración física se apreció un útero aumentado de tamaño, posiblemente miomatoso, y una posible masa anexial derecha. La exploración mamaria fue normal. La ecografía vaginal realizada en la misma consulta mostraba un útero aumentado de tamaño, de contornos irregulares, con un endometrio engrosado e irregular de 10,5 mm de espesor y en el ovario derecho una formación heterogénea de 130 mm. El otro anejo aparecía normal.

Se le realizó una citología de triple toma vaginal y una biopsia endometrial con cánula de Corner, y se solicitaron analítica con marcadores tumorales y una resonancia magnética (RM).

Los resultados mostraron una biopsia endometrial compatible con adenocarcinoma de endometrio, unos marcadores tumorales CA-125 y CA-19.9 elevados y una imagen en la RM compatible con procesos neofor-mativos del ovario derecho y el endometrio.

Tras completar el estudio de extensión y el pre-operatorio, se realizó una laparotomía oncológica reglada con biopsia intraoperatoria, consistente en histerectomía abdominal con doble anexectomía, linfadenectomía ilíaca bilateral, apendicectomía, omentectomía y *sampling* ganglionar preaórtico.

El estudio anatomopatológico concluyó que se trataba de 2 tumores diferentes: un carcinoma endometriode, con áreas de células claras en el ovario derecho, en estadio II-a, y un adenocarcinoma de endometrio en estadio I-a que asentaba en la cavidad uterina y sin conexión con el tumor anterior.

DISCUSIÓN

Los cánceres ginecológicos sincrónicos son estadísticamente infrecuentes en la casuística oncológica

de cualquier hospital. El hecho de que algunas pacientes presenten antecedentes familiares en los que se refleje la aparición de ciertos tumores debe de mantenernos alertas acerca de si el motivo de consulta puede ser el síntoma inicial de una neoplasia.

Más aún si hay motivos para sospecha o bien se tiene la evidencia de que nuestra paciente es portadora de algunos de los síndromes genéticos asociados a los cánceres familiares sincrónicos, como el síndrome de Lynch II. En mujeres con antecedente personal de carcinoma colorrectal, o bien con familiares directos con esta afección, deberíamos de investigar la posibilidad de que sean portadoras de algún síndrome genético de este tipo, pues la posibilidad de que presenten durante su vida un cáncer ginecológico es muy importante. Incluso en el caso de que finalmente se diagnostique un síndrome de tipo Lynch II en una paciente en edad fértil con deseo genésico, el consejo genético debería de tenerse en cuenta.

Es difícil establecer una estrategia de detección precoz de un cáncer ginecológico endometrial u ovárico en una paciente que sabemos portadora de un síndrome genético asociado a la aparición de tumores sincrónicos. Tal vez, en estos casos, si que podría estar justificada la realización de ecografía vaginal y la medición del marcador tumoral CA-125 a partir de los 35 años, de manera rutinaria.

Independientemente de la especial atención que deberían de recibir las mujeres con familiares afectados por estos síndromes, o que se sepan portadoras de ellos, creemos que no es mala práctica realizar un estudio sistemático para descartar otro posible cáncer ginecológico en todas las pacientes en que hemos detectado o sospechamos un tumor mamario, endometrial u ovárico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muir Cs, Percy C. Clasificación y codificación de las neoplasias. En: Jense OM, Parkin DM, editores. Registros de cáncer. Principios y métodos. Lyon: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC); 1995. p. 77-98.
2. Peris Bonet R Normas para la identificación de neoplasias múltiples. En: Peris Bonet R, editor. Registro de Tumores de la Comunidad Valenciana. Registro de cáncer en hospital 1992. Valencia: Conselleria de Sanitat i Consum. Generalitat Valenciana; 1994. p. 193-6.
3. British Columbia Cancer Agency. Familial Cancer Syndromes: Autosomal Dominant Disorders. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca>
4. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Cancer*. 1993;71:667-85.

5. Li FP, Faumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasm. A familial syndrome? *Ann Intern Med.* 1969;71:747-52.
6. Li FP, Fraumeni TJ, Mulvinnill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988;48:5358-62.
7. Lustbader DE, Williams WR, Bondy ML, Strom S, Strong LC. Segregation analysis of cancer in families of childhood soft-tissue sarcoma patients. *Am J Hum Genet.* 1992;51:344-56.
8. Fitzgerald MG, Bean JM, Hedge SR, Unsal H, MacDonald D, Markin DP, et al. Heterozygous ATM mutations do not contribute to early onset of breast cancer. *Nat Genet.* 1997;15:307-10.
9. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, Van den Helm B, Frants RR, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet.* 1996;13:114-6.
10. Starink TM, Van der Veen JPW, Arwert F, DeWall LP, Delante GG, Gille JJP, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet.* 1986;29:222-33.