

502 M.T. Martín<sup>a</sup>  
J. Civetta<sup>b</sup>

## Carcinogénesis genitomamaria

<sup>a</sup>Consultora de los Servicios de Ginecología y Oncología. Miembro del Comité de Tumores del Hospital J.R. Vidal. Corrientes. <sup>b</sup>Servicio de Cirugía Oncológica. Consultor del Servicio de Oncología. Miembro del Comité de Tumores del Hospital J.R. Vidal. Corrientes. Argentina.

**Correspondencia:**  
Dra. M.T. Martín de Civetta.  
Rivadavia, 1150. 3400 Corrientes. Argentina.

Fecha de recepción: 06/03/03  
Aceptado para su publicación: 02/05/03

### *Genito-mammary carcinogenesis*

M.T. Martín y J. Civetta. *Carcinogénesis genitomamaria.*

#### RESUMEN

Numerosos informes de investigadores demuestran que, en los mecanismos de la carcinogénesis del tracto genitomamario, participan eventos moleculares comunes a la carcinogénesis en general, tanto en las etapas de iniciación (alteraciones del genoma), como en la promoción y progresión (factores de crecimiento, enzimas que degradan las matrices, angiogénesis, etc.). No obstante, existen algunos aspectos particulares que son propios de determinadas localizaciones en los órganos del tema que nos ocupa. Existen factores clínicos de riesgo en la carcinogénesis mamaria, como la obesidad, la diabetes, el estatus hormonal y la paridad, donde los investigadores han logrado desentrañar los mecanismos moleculares que participan en cada una de estas condiciones clínicas. En relación con la predisposición hereditaria, se destaca la mutación de los genes *BRCA 1* y *BRCA 2*, que en su estado normal participan en la reparación del genoma dañado. La acción hormonal, especialmente de los estrógenos, se vincula a la transcripción de genes que codifican para factores de crecimiento. Se ha demostrado que algunos de estos factores y carcinógenos ambientales se excretan a través de la

leche durante la lactación, pudiendo ocasionar daños genómicos en los ductos mamarios. En lo que respecta al cáncer cervical, la infección por el virus del papiloma humano, en sus tipos 16 y 18, representa un factor etiológico ampliamente reconocido. Las infecciones bacterianas del tracto genitourinario inducen a la formación de nitrosaminas, que representan un importante carcinógeno químico al igual que los metabolitos del tabaco. En el cáncer de ovario esporádico se pudo constatar mayores mutaciones en los genes *K-ras*, *erb-B2* y *p53*, en tanto que en los hereditarios predominan las mutaciones de los genes *BRCA 1* y *BRCA 2*. La hormona foliculostimulante (como factor de crecimiento) se ha involucrado en la génesis de esta afección, por lo que podría significar un factor de riesgo en las terapias inductoras de ovulación. El cáncer endometrial, en el 70% de los casos, es hormonodependiente, especialmente en mujeres jóvenes con niveles elevados de receptores a estrógenos y a la hormona luteinizante/gonadotropina coriónica humana. El tamoxifeno ejercería su acción proliferativa (estrógeno-agonista), induciendo la expresión del gen *C-fos*. La escasa expresión de los genes

supresores *h.MLH1*, *p16* y *PTEN*, en estadios avanzados de endometriosis, representa un factor de riesgo para la transformación maligna. En cuanto al carcinoma de la vulva, existe una importante asociación con la presencia de tipos virales de AR del virus del papiloma humano, especialmente en mujeres jóvenes, en tanto que en las añosas, el liquen escleroso representa la enfermedad asociada con más frecuencia.

#### **PALABRAS CLAVE**

Carcinogénesis del tracto genitomamario. Aspectos moleculares.

#### **SUMMARY**

In genital tract and mammary gland, many reports have demonstrated that molecular changes took place as part of carcinogenic mechanisms, which are common with general carcinogenesis events, even in the initiation (genomic alterations), as well as in the promotion and progression steps (growth factors, matrix degradation enzymes, angiogenesis, etc.). Even though, there are some particular aspects that are specific for certain tissues, and we will try to describe them.

There are clinical risk factors in women breast carcinogenesis such as: obesity, diabetes, hormonal status and number of children, in which researches have elucidated the molecular events that participate in each one of these clinical conditions. Related to hereditary predisposition, it can be found mutations in *BRCA 1* and *BRCA 2* genes (which in normal status behave as part of the DNA damage repair system). Hormonal action, specially estrogens activity, can be related to transcription of genes coding for growth factors. It has been demonstrated that growth factors and environmental carcinogens are secreted through maternal milk causing genomic damage in mammary ductus. In relation to cervical carcinoma, papilloma virus infection, especially types 16 and 18, are etiological agents widely recognized. Bacterial infections of female genital tract induce nitrosamines formation, which are chemical carcinogens as well as tobacco metabolites.

In sporadic ovarian cancer, it could be shown mutations in *K-ras*, *erbB2* and *p53* genes. On the other hand, familial carcinomas, predominantly exhibit mutations in *BRCA1* and *BRCA 2*. Follicle stimulating hormone (FSH) (as a growth factor) has been involved in the initiation of pathology, hence, the use of ovulation induction therapies, may represent a risk factor.

Seventy percent of endometrial cancers are hormone dependent, specially young women bearing high levels of estrogens and LH/hCG receptors. Tamoxifen acts as a growth promoter (estrogen-agonist) inducing the expression of *c-fos* gene. The low expression of tumor suppressor genes (*hMLH1*, *p16* and *PTEN*) in advanced endometriosis represents a risk factor for malignant transformation. In relation to vulvar carcinoma, there are an association between high risk types of papillomavirus, especially in young women, whereas in older ones, the liquen sclerosus represents the most frequent associated pathology.

#### **KEY WORDS**

Carcinogenesis. Genital tract. Mammary gland. Molecular events.

#### **INTRODUCCIÓN**

En la primera parte de este trabajo presentamos una revisión de los mecanismos moleculares que participan en la iniciación, promoción y progresión del cáncer en general; en esta segunda parte nos referiremos selectivamente a los informes de la bibliografía consultada en relación con la carcinogénesis de los órganos del complejo genitomamario que podrían resultar de utilidad para los profesionales interesados en la oncología ginecológica.

#### **ALGUNOS ASPECTOS DE LA CARCINOGENESIS MAMARIA**

Entre los factores de riesgo de padecer esta afección, se mencionan: la obesidad, los trastornos metabólicos, como la diabetes, el estatus hormonal, la poca paridad y la lactancia. A estos factores clínicos

504 deben agregarse aquellos relacionados más estrechamente a la biología molecular, como la expresión de oncogenes, genes supresores, factores de crecimiento y citocinas, aunque veremos que estos últimos presentan estrecha relación con los primeros.

La influencia de la obesidad está vinculada a varios factores asociados con la misma, de los cuales señalaremos algunos. La leptina es una citocina producida por los adipocitos, que en el sistema nervioso central (SNC) (hipotálamo) actúa sobre los receptores OB, como un neurotransmisor, regulando los mecanismos que controlan la saciedad. Esta citocina aplicada en cultivos de células mamarias normales y neoplásicas (línea T-47) ha demostrado ejercer una acción proliferativa, especialmente sobre las células cancerosas<sup>1-5</sup>.

También en las pacientes obesas debe tenerse en cuenta que en el tejido graso abunda la enzima aromataasa, que metaboliza los andrógenos a estrógenos, por lo que el tejido adiposo, incluso de la propia glándula mamaria, constituye una fuente permanente de esta hormona<sup>1</sup>.

También en el sobrepeso se han demostrado mayores valores de insulina sérica (por falta de receptores tisulares, como en la diabetes tipo 2), y es reconocido el efecto proliferativo de esta hormona<sup>3</sup>.

A continuación se señala la participación hormonal en los estados proliferativos: en lo que respecta los estrógenos, esta hormona siempre se ha relacionado como un factor de riesgo, por sus efectos proliferativos sobre los órganos hormonodependientes, como en el caso de la mama y del endometrio, correlacionándose con la menarquia temprana, la menopausia tardía y a la poca paridad, situaciones que crean mayor tiempo de exposición a esta hormona de origen ovárico. De la misma manera, la terapia hormonal sustitutiva (THS) y los anovulatorios de uso prolongado han demostrado influir en esta enfermedad, y algunos reportes mencionan que los estrógenos ambientales originados de fuentes electromagnéticas, de la industria del plástico o de derivados de compuestos pesticidas policlorados e incluso ciertos fitoestrógenos (todos ellos denominados ecoestrógenos) ejercen acción proliferativa sobre células con receptores a esta hormona<sup>6</sup>.

En relación con la THS, numerosos informes dan cuenta del incremento del riesgo de cáncer mamario y endometrial con el uso prolongado de dichos compuestos; por su parte, Chen et al<sup>7</sup>, entre los años 1980 y 1994, evaluaron a 44.187 mujeres posmeno-

páusicas, de las cuales 1.722 presentaron carcinoma mamario. Tomando como referencia los casos controles, la THS durante más de 5 años demostró un riesgo relativo (RR) de 1,32; en las mujeres que además consumían más de 200 ml de alcohol diario, el RR fue de 1,99.

Desde el punto de vista molecular, los estrógenos estimulan la transcripción de genes que codifican para factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de transformación (TGF) alfa, e incluso activan receptores de membrana para la oncoproteína Herr/2 Neu, que activa el ciclo de las cinasas, acelerando la duplicación celular.

Esa acción proliferativa puede ejercerse no solamente por la vía de los receptores alfa o beta de dicha hormona con acción sobre el genoma, sino también a través del adenosín monofosfato (AMP) cíclico, acelerando el proceso replicativo.

La conversión metabólica del E<sub>2</sub> en 4-hidroxiestradiol puede derivar, por acción de la 4-hidroxilasa, en quinonas y semiquinonas reactivas, que poseen efecto genotóxico. Los estrógenos también estimulan la secreción de prolactina, que ejerce un efecto proliferativo sobre el tejido mamario<sup>32</sup>. Por otra parte, siempre se ha considerado que la única fuente de prolactina era la glándula hipofisaria, pero se ha demostrado su producción por parte del tejido mamario. La prolactina activa el ciclo celular e inhibe la apoptosis<sup>26</sup>.

En cuanto a la progesterona, se le reconoce cierta acción antiproliferativa como antiestrógeno (especialmente en el endometrio), pero en la mama la THS combinada ha demostrado mayor riesgo, comparando el uso exclusivo de estrógenos (RR: 1,47) con aquellos que agregan Pg (RR: 1,61); al mismo tiempo, Pascualini et al<sup>32</sup> demostraron que ciertos tipos de progestínicos ejercen acción proliferativa sobre el tejido mamario, aunque tal efecto también se vincularía a su administración discontinua.

La progesterona induce la angiogénesis (uno de los mecanismos en la progresión neoplásica) a través del factor de crecimiento originado en el endotelio vascular (VEGF). Hyder et al<sup>8</sup> estudiaron cultivos de células de cáncer mamario (línea T-47-D) que fueron expuestos a esta hormona y luego al antiestrógeno ICI-182, constatando que este compuesto bloqueó la acción de la Pg, como inductor de la angiogénesis.

En lo que se refiere a las gonadotropinas coriónicas, Russo et al demostraron que esta hormona induce la diferenciación de la glándula mamaria, pero al mismo tiempo Kuroda et al informaron que la GnC induce la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), que constituye un factor de proliferación celular<sup>18-32</sup>.

En los párrafos anteriores hemos mencionado algunos factores de riesgo vinculados a aspectos clínicos y metabólicos de la mujer. A continuación haremos una rápida consideración a los factores genéticos (oncogenes y genes supresores), factores de crecimiento y algunas citocinas que participan en el complejo mecanismo de la carcinogénesis.

En lo que respecta a los oncogenes y genes supresores, son varios los comprometidos en su función y estructura, especialmente los cromosomas 3, 8, 13 y 17. La presencia de microsatélites en algunos de ellos compromete la integridad del genoma, haciéndolo más vulnerable a los carcinógenos<sup>19</sup>.

El receptor de membrana Her2/neu, codificado por el oncogén *erb-B2*, es sensible a los factores de crecimiento, por lo que la sobreexpresión de esta proteína está francamente vinculada a mayor proliferación (peor pronóstico). El Her2/neu y los receptores del EGF (EGFr) se evaluaron mediante inmunohistoquímica en tumores mamarios, correlacionándose ambos receptores con mayor aneuploidía y agresividad tumoral<sup>42</sup>.

La sobreexpresión del gen *R.ras* demostró participar en la conversión de las células de los cultivos de la línea CMF-7, que son estrógeno positivos, a estrógeno negativos, concluyendo que este gen induce la hormonoindependencia celular, lo que se vincula con una mayor agresividad tumoral<sup>48</sup>.

En la primera parte de este trabajo, al referirnos a la carcinogénesis en general, mencionamos que las mutaciones de las proteínas p-57 (del Cr 17) y p-Rb (del Cr 13) implican un importante factor de riesgo en la transformación neoplásica, porque en esas circunstancias pierden su capacidad de guardianes del genoma. Por otra parte, la sobreexpresión tumoral de la p-53 mutada constituye un factor pronóstico negativo.

Nos referiremos ahora al cáncer mamario hereditario, que representa de un 10 a un 15% de las neoplasias mamarias, siendo las más afectadas las mujeres judías. En general, los cambios mutacionales se presentan con mayor frecuencia en los genes supre-

sores o antioncogenes, que funcionan como anticlinas o reparadores del genoma dañado.

En la década de los noventa tomaron relevancia dos genes supresores, estrechamente vinculados a cánceres familiares, especialmente de mama y ovario. Se trata del *BRCA-1* (localizado en el Cr 17) y del *BRCA-2* (en el Cr 13). Su identificación y secuenciación se logró mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación, y en la actualidad constituyen un parámetro de evaluación de riesgo en mujeres con familiares portadoras de cáncer mamario.

El *BRCA-2* controla la función de la enzima RAD-51, que actúa en el mecanismo de reparación del genoma, por lo que la mutación de este gen implica la falla en la detección de alteraciones en la duplicación del ADN, lo que significa que los daños del genoma pueden ser heredados y acumulados en las células hijas<sup>27</sup>. En ratones con *BRCA-2* nulo ocurren defectos en el desarrollo embrionario y muerte intrauterina, porque la falla del gen permite la acumulación de defectos del ADN, lo que produce la inviabilidad del embrión.

El cáncer inflamatorio de la mama constituye una de las formas tumorales de mayor agresividad, y en estos casos se ha podido comprobar una alta incidencia mutacional del gen *BRCA-2* y de la proteína p53<sup>41</sup>.

También el gen *BRCA-1* normal actúa como un antioncogén y participa en los mecanismos de reparación del genoma dañado. Kawai et al<sup>14</sup> demostraron que, además, el *BRCA-1* bloquea la acción del receptor alfa estrogénico, que induce la angiogénesis al activar al factor de crecimiento originado en el endotelio vascular, por lo que la mutación de este gen supresor facilitaría la angiogénesis en la etapa de progresión tumoral.

En la sobreexpresión de oncogenes, como en la represión de genes supresores, pueden existir mecanismos epigenéticos, que no se vinculan con la herencia de genes mutados o con genes afectados por carcinógenos que se incorporan en la alimentación o de contaminantes ambientales.

Estos mecanismos epigenéticos dependen de acciones enzimáticas que participan en la expresión de los productos codificados por genes vinculados a la transformación neoplásica. La acetilación, la metilación, la oxidación sobre el citocromo P-450, etc., controlan químicamente dichas acciones.

La metilación del ADN es un proceso posreplicativo y, en las células normales, los genes activos están hipometilados, mientras que los inactivos están ampliamente metilados. En varias neoplasias, y especialmente en la de mama, se ha constatado hipometilación de genes vinculados a la proliferación celular y el cáncer<sup>37</sup>, así como la hipermetilación (bloqueo) de genes supresores.

Los factores de crecimiento son citocinas elaboradas por las células normales y por las mismas células neoplásicas, que actúan de forma autocrina, paracrina o endocrina. Ya hemos mencionado que el VEGF, que se ha detectado en la leche humana (originado en las células ductales y en el estroma mamario), se presenta en una concentración dos veces mayor que en el suero, especialmente en las primeras etapas de la lactancia<sup>29</sup>.

Por su parte, el IGF-I, que es un potente mitógeno de las células ductales y antiapoptico<sup>3</sup>, también se excreta por la leche durante la lactación. Estos factores de crecimiento cumplirían requerimientos en el crecimiento del lactante, pero al mismo tiempo significarían factores de riesgo proliferativo para el epitelio ductal.

Cabe mencionar también que los carcinógenos ambientales son ubicuos en la leche de las mujeres lactantes y pueden ocasionar daños genómicos en los conductos mamarios.

Todos los pesticidas piretroides inducen proliferación celular en cultivos de la línea MCF-7 de cáncer mamario, en tanto que los organofosforados actúan como ecoestrógenos con acción agonista de los estrógenos; en esos cultivos celulares dichas acciones fueron bloqueadas por el antiestrógeno ICI-182.

#### ALGUNOS ASPECTOS DE LA CARCINOGENESIS DEL CUELLO UTERINO

Los factores de riesgo para el cáncer de cérvix uterino han merecido especial atención, y son numerosos los informes que reportan la participación del virus del papiloma humano (VPH) como uno de los agentes de mayor potencial carcinogénico en la incorporación de sus proteínas E<sub>6</sub> y E<sub>7</sub>, especialmente de los tipos 16 y 18, en sectores que promueven la activación de oncogenes o la supresión de antioncogenes<sup>39</sup>.

Richard et al informaron<sup>30</sup> sobre la presencia del ADN viral en el 80% de las lesiones de alto grado (SIL AG) y en más del 90% en los carcinomas infiltrantes.

El ADN de los tipos virales de alto riesgo también fue detectado en ganglios pelvianos metastásicos<sup>15</sup> y la presencia del VPH conferiría mayor agresividad en la invasión tumoral según estudios realizados por Garzetti et al, en los que se evaluó la expresión de las enzimas que degradan la matriz extracelular.

El estudio de las metaloproteinasas que degradan el colágeno tipo IV se ha correlacionado con la positividad metastásica en ganglios pelvianos, atribuyéndose además este peor pronóstico al compromiso de la respuesta inmune local, que induciría el propio virus.

Durante el embarazo existe una tolerancia inmunológica requerida para el desarrollo embrionario, considerando que la madre podría reconocer como no propio el implante embrionario que es portador de los genes paternos. En estas condiciones, se favorece el desarrollo de las infecciones por VPH. En este sentido, Sethi et al<sup>35</sup> evaluaron los anticuerpos contra péptidos sintéticos derivados de las oncoproteínas E<sub>4</sub>, E<sub>6</sub>, y E<sub>7</sub> del VPH 16, durante el embarazo y el posparto, comparando esos resultados con los obtenidos en mujeres no gestantes. Estos autores observaron una baja seroreactividad en las mujeres gestantes portadoras de esta infección, así como una menor expresión de la respuesta humoral.

Entre los factores de riesgo para el cáncer cervical se mencionan, además, el tabaquismo, la anticoncepción hormonal prolongada y ciertas infecciones bacterianas y parasitarias que ocurren principalmente en mujeres de nivel socioeconómico bajo y con pareja inestable.

Las nitrosaminas son compuestos químicos que se vinculan a la carcinogénesis de diferentes órganos. Pueden incorporarse al organismo a través de alimentos conservados y también como derivados del tabaco, y además son producto de las infecciones por ciertas bacterias anaerobias.

Un trabajo de Prokopyk et al<sup>30</sup> informa sobre la presencia del metabolito metilnitrosamino-piridil-butanone (reconocido carcinógeno químico) en el moco cervical de mujeres fumadoras en relación con las no fumadoras, por lo que este hábito confiere el riesgo antes aludido.

Las frecuentes infecciones del tracto genitourinario (TGI), especialmente las provocadas por agentes anaerobios, constituyen un medio rico en N-nitrosaminas. Existen estudios que vinculan estas infecciones con el mayor riesgo de cáncer cervical<sup>1-25</sup>.

En relación con ciertos mecanismos moleculares implicados en esta enfermedad, Yashida<sup>48</sup> et al evaluaron la actividad de la enzima telomerasa, que se encarga de sintetizar repeticiones de ADN (no codificadoras) y que corresponden a los telómeros, ubicados en los extremos de los cromosomas. El acortamiento de los telómeros limita la replicación celular, por lo que la telomerasa se sobreexpresa en células inmortalizadas, como el cáncer, y además en las embrionarias y *stem cells* somáticas que participan en la reparación fisiológica de los tejidos.

Estos autores comprobaron que la telomerasa activa se expresó en el 13% de los tejidos cervicales normales, en el 33% en los SIL de BG y en el 62% en los de alto grado. Estos hallazgos representan el incremento de la proliferación celular que incluye la basal y estratos más superficiales<sup>48</sup>.

Las ciclinas son proteínas que se expresan secuencialmente en las distintas fases del ciclo, con predominio del tipo de ciclina, según la fase (la A predomina al final de G1 y la B1 en G2 y mitosis). Estas proteínas forman complejos con las cinasas en la progresión del ciclo celular, pero reguladas por las anticiclinas como la p53 y pRb. Kanai et al evaluaron la expresión de estos complejos, además de receptores a estrógenos y progesterona en lesiones preneoplásicas y neoplásicas, constatando que la baja expresión de ER y la alta expresión de PgR y ciclinas se correlacionaron con lesiones neoplásicas intraepiteliales e infiltrantes del cuello uterino<sup>13</sup>.

La proteína bcl-2 (localizada en la membrana externa de las mitocondrias, en la envoltura nuclear, en la membrana citoplasmática y en el retículo endoplásmico) inhibe la apoptosis, que es un mecanismo selectivo de muerte celular programada, cuando dicha célula acumula alteraciones genéticas que serían heredadas por las células hijas. La determinación por inmunohistoquímica de esta proteína cobra valor pronóstico, ya que su sobreexpresión se correlaciona con mayor agresividad tumoral. Varios investigadores, entre ellos Tjalma et al<sup>40</sup>, han podido determinar esta sobreexpresión en neoplasias del cuello uterino.

El TGF beta es una citocina que ejerce funciones dispares en la zona epitelial o subepitelial. En el primer caso, promueve la diferenciación celular y se ha constatado una acción quimiopreventiva en las infecciones por VPH, donde reduce la transcripción de las oncoproteínas E<sub>6</sub> y E<sub>7</sub>. Por otra parte, la mayor

expresión en el estroma (por inmunohistoquímica) ha demostrado que participa en la angiogénesis, estimula la degradación de matrices y ejerce cierta acción inmunosupresora, por lo que podría participar en la progresión tumoral

### ALGUNOS ASPECTOS DE LA CARCINOGÉNESIS OVÁRICA

El cáncer de ovario tiene la particularidad de ser diagnosticado en un 70% en estadios II a IV, por lo que es el cáncer ginecológico que ofrece menor supervivencia a los 5 años. Entre los factores de riesgo se mencionan la ovulación incesante, que incluye la nuliparidad, menarquia precoz y menopausia tardía.

Las mutaciones genéticas asociadas con esta afección pueden producirse somáticamente, con mayor frecuencia, en los genes *K-ras*, *erb-B2* y *p53*. En un 10-15% de los cánceres ováricos las mutaciones son heredadas a través de la línea germinal y afectan principalmente a los genes *BRCA-1* del Cr 17 y al *BRCA-2* del CR 13, ambos involucrados también con el cáncer de mama hereditario.

La hormona foliculostimulante (FSH) es un factor de crecimiento que puede vincularse a la carcinogénesis ovárica, lo que estaría fundamentando el riesgo de las ovulaciones incesantes (que provocan lesiones y mecanismos fisiológicos de reparación mensual del epitelio ovárico tras cada postura ovular) y al mismo tiempo el riesgo que implican los estimulantes de la ovulación en las terapéuticas de fertilización. Wang<sup>43</sup> evaluó los receptores de FSH en 35 carcinomas epiteliales del ovario, comparándolos con los receptores del epitelio superficial normal. En todos los carcinomas la expresión fue francamente mayor, especialmente en los serosos y en los implantes peritoneales.

En el mecanismo de la carcinogénesis en general, ya se ha mencionado el papel que desempeñan las proteinasas que degradan las matrices y facilitan la migración celular, con la consecuente progresión tumoral.

Scovilar et al<sup>34</sup> evaluaron, en 63 pacientes con carcinoma ovárico, la enzima catepsina D, demostrando que en 42 de ellas (66,7%), donde se constató mayor expresión, existieron recidivas y menor supervivencia a los 7 años de seguimiento.

También en el mecanismo de la carcinogénesis se ha mencionado la participación del TGF beta, cuyo receptor, al igual que en el epitelio del cuello uterino, se encuentra presente en el epitelio superficial del ovario y en el estroma subepitelial. Nilsson et al<sup>24</sup> demostraron que dichos receptores del TGF beta se vinculaban con un efecto antiproliferativo en el epitelio normal, pero la acción era opuesta en los estadios iniciales de la transformación maligna. En relación con el VEGF, ya se ha mencionado anteriormente su participación en la carcinogénesis, en general. Yabushita et al<sup>45</sup> informaron de que este factor y la actividad de las colagenasas que degradan la matriz extracelular (MMP) se encontraban sobreexpresados en tejidos tumorales de ovario y en el líquido ascítico, en los casos de siembra peritoneal.

Por su parte, Peng et al<sup>28</sup> evaluaron los valores séricos del VEGF (al que se reconoce acción angiogénica en la progresión tumoral) en pacientes con cáncer de cérvix, endometrio y ovario. Esta localización reveló los valores más altos, que alcanzaron una media de 479,5 ng/ml en los E III y IV, en relación con los controles, con una media de 218,50 ng/ml.

Han provocado sorpresa e interés los recientes informes que mencionan al VPH como un posible agente carcinogénico en varios órganos del tracto genital superior. Ip et al<sup>9</sup> estudiaron 55 casos de adenocarcinoma endometrial y 60 cánceres primarios de ovario, y detectaron ADN de los tipos 18 y 16 en 5 casos (9,1%) de las neoplasias endometriales y en 6 casos (10%) en los tumores ováricos.

En lo que respecta al cáncer de ovario hereditario, la localización tumoral en los familiares puede corresponder al ovario o a otros órganos, como cáncer de ovario y mama, cáncer de ovario y endometrio o cáncer de ovario y colon, y hasta pueden darse en la misma paciente; dichos tumores pueden ocurrir de forma sincrónica o metacrónica.

Los epitelomas serosos son los más frecuentes y se producen a edades más tempranas que los cánceres esporádicos y además tienen mejor pronóstico.

En esta neoplasia de tipo hereditario se encuentran involucrados principalmente los genes *BRCA-1* y *BRCA-2*, cuyas mutaciones son detectadas por técnicas de alta complejidad y se requiere el estudio en varios miembros de la familia, dado que éstas presentan variaciones de acuerdo con la genealogía, por lo que no son válidas las técnicas estándar. No obstante, ya se cuenta con métodos de es-

pectrometría de masas para el reconocimiento de las proteínas codificadas por dichos genes, lo que representa una metodología más simple y avanzada.

Otros genes vinculados al cáncer de ovario hereditario son aquellos que participan en la reparación del genoma y que se localizan en los cromosomas 2, 3 y 7.

Estos tumores presentan además inestabilidad genómica por la frecuencia de microsatélites, que también son habituales en el cáncer colónico hereditario no poliposo (que es el asociado con más frecuencia con el cáncer de ovario).

#### ALGUNOS ASPECTOS DE LA CARCINOGENESIS ENDOMETRIAL

El 60-70% de los cánceres endometriales son hormonodependientes, y afectan preferentemente a mujeres perimenopáusicas o relativamente jóvenes con menopausia de pocos años. Histológicamente, son de bajo grado y de buen pronóstico, y la mayoría de las veces han sido precedidos por hiperplasias complejas o atípicas. En mujeres afeadas la situación es opuesta, y corresponden a tumores hormonoindependientes y de peor pronóstico.

En la mujer posmenopáusica, las glándulas suprarrenales y el ovario son fuentes de andrógenos que se metabolizan a estrógenos por acción de las aromatasas de los propios tejidos hormonodependientes, así como en los músculos y el tejido graso (de ahí el mayor riesgo que provoca la obesidad en estas pacientes).

La hiperplasia del estroma en los ovarios poliúísticos constituye otra fuente androgénica, por lo que no es infrecuente la asociación de hiperplasia y carcinoma endometrial en las mujeres con ovarios poliúísticos<sup>11</sup>.

Las variantes de los receptores de estrógenos que se expresan en el endometrio han sido objeto de numerosos estudios. Un reciente informe de Sasaki et al<sup>33</sup> señala que dichas modificaciones pueden vincularse a la transformación neoplásica de estos tejidos, teniendo en cuenta que afectarían al metabolismo estrogénico induciendo una mayor producción de metabolitos genotóxicos (4-hidroxi-estradiol). Para este estudio, los autores evaluaron el ADN que codifica para dichos receptores en 113 casos de cáncer endometrial, comparando los resultados con 200 casos control.

También han sido objeto de estudio los receptores endometriales de la hormona LH/hCG, y en este sentido, Ji et al<sup>10</sup> evaluaron 50 muestras de tejido, comprobando mayores valores de expresión en las áreas afectadas por la neoplasia que en los tejidos sanos alejados del tumor.

Como se ha mencionado anteriormente, en los tumores existe mayor expresión de la enzima telomerasa, y Nagai et al<sup>23</sup> estudiaron en cultivos de células de cáncer endometrial de la línea HEC-1A la influencia de los agonistas GnRh (utilizando leuprolide) sobre la expresión de dicha enzima. Estos autores comprobaron que la aplicación del leuprolide produjo disminución en la transcripción del gen que codifica para la misma.

El tamoxifeno ejerce, sobre el endometrio, una acción estrogénica agonista, induciendo la expresión del gen *C-fos*. El RR de desarrollar cáncer de endometrio por acción del tamoxifeno es del 6,4, efecto que se correlaciona con la dosis y el tiempo de administración.

Las neoplasias son generalmente de alto grado y los cambios proliferativos (hiperplasias) se producen con mayor frecuencia a partir de los 18 a 24 meses de iniciado el tratamiento<sup>46</sup>.

En párrafos anteriores se ha mencionado que la hipermetilación de los genes supresores (antioncogenes) produce su bloqueo, y recientes estudios de Martini et al<sup>22</sup> han demostrado una mínima expresión de los antioncogenes *h.MLH1*, *p16* y *PTEN* en estadios avanzados de endometriosis, que en un 15-20% evolucionaron hacia la transformación maligna.

El 15-20% de los carcinomas endometriales esporádicos presentan microsátélites en ciertos cromosomas que, como se ha dicho anteriormente, provocan inestabilidad al genoma, defectos en la duplicación del ADN y falla de los mecanismos reparadores, lo que puede conducir a la carcinogénesis.

En el cáncer endometrial las mutaciones más frecuentes se producen en el oncogén *K-ras* y en el gen supresor *p53*. También se ha mencionado que esta enfermedad se asocia con otras neoplasias hereditarias, como el cáncer de colon hereditario no poliposo y el cáncer de ovario<sup>1-38</sup>.

También, como se ha mencionado anteriormente, en la progresión tumoral participan factores de crecimiento y el VEGF, con marcado efecto angiogénico, pudo demostrarse en valores elevados en los carcinomas de endometrio, coincidiendo con valores

reducidos de angiostatina, una citocina con efectos contrarios a la angiogénesis<sup>44</sup>.

## ALGUNOS ASPECTOS DE LA CARCINOGENESIS VULVAR

Como factor de riesgo en la carcinogénesis vulvar se consideran dos aspectos vinculados a la edad de la paciente. En las mujeres añosas deben tenerse en cuenta algunas afecciones displásicas como el liquen escleroso (LE), que en algunas ocasiones se asocia con el VPH; en cambio, en las mujeres jóvenes, la asociación viral con el cáncer vulvar es casi una constante, siendo precedidas por lesiones escamosas de alto grado pero con mejor pronóstico que en las del primer grupo<sup>12-21</sup>.

Flowers et al estudiaron a 30 pacientes con carcinoma vulvar, de las cuales 15 eran VPH positivas y 15 VPH negativas. Estos autores investigaron la pérdida de heterocigidad (LHO) en ciertas regiones cromosómicas, encontrando entre las 30 pacientes 7 casos con LHO en el Cr 3 y una en el Cr 17 (vinculada a la *p53*). Lo interesante de este hallazgo fue que la pérdida de heterocigidad fue más frecuente en las neoplasias VPH negativas (mujeres añosas), lo que fundamentaría que, en estos casos, el cáncer vulvar es más agresivo y menos habitual la participación del VPH<sup>1-31</sup>.

El LE, antes de la transformación maligna, ya puede mostrar aneuploidía y elevada expresión de la *p53* mutada. En esta afección, existe una fibrosis hipocelular (esclerosis) y los queratinocitos muestran un fenotipo proliferativo, lo que implicaría cierto riesgo para la transformación neoplásica.

Carson et al estudiaron 49 muestras de cáncer vulvar y 52 muestras de lesiones no neoplásicas (LE) y 9 tejidos sanos. El 88% de las neoplasias presentó asociación con LE, comprobándose aneusomía del Cr 17 concomitantemente con microsátélites en este Cr.

Estos mismos autores, en otro trabajo, estudiaron 140 muestras incluyendo el área del cáncer invasor y de los tejidos adyacentes, encontrando una alta frecuencia de VIN y de LE. Mediante el marcador de proliferación celular, Ki-67, evaluaron la expresión de 2 factores involucrados en la carcinogénesis: la proteína *mdm2* y la *p53* mutada. Pudieron constatar altos valores en el LE, ratificando el concepto de que estas lesiones podrían representar un factor de

510 riesgo importante. Algunas otras inflamaciones crónicas también se han asociado con el cáncer de la vulva, especialmente las localizadas en la zona clitoridea.

Ya se ha mencionado en esta revisión la importancia que los investigadores asignan al VEGF en el mecanismo de la carcinogénesis; en este sentido, Hefler et al<sup>2</sup> estudiaron (mediante técnica de ELISA)

la expresión de este factor en 41 pacientes con carcinoma de vulva y en 130 controles. En estos últimos, la media fue de 210 pg/ml (rango, 0-777) en tanto que en los carcinomas fue de 260 pg/ml (rango, 33-1.216). Los valores extremos en los tejidos neoplásicos tuvieron correlación con el estadio de la enfermedad pero no con el grado de diferenciación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gray G. The underlying basis for obesity relationship to cancer. *J Nutr* 2002;132.
2. Hefler L, et al. Serum concentration of vascular endothelial growth factor in vulvar cancers. *Clin Cancer Res* 1999;2806-9.
3. Herbert Yu, et al. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1472-89.
4. Herman C, et al. Soybean phytoestrogens intake and cancer risk. *J Nutr* 1995;757-70.
5. Hu X, et al. Leptin a growth factor in normal and malignant breast cells and normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst* 2002;1704-11.
6. Hulka B, et al. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2002.
7. Chen WY, et al. Use of post menopausal hormones, alcohol and risk for invasive breast cancer. *Am Intern Med* 2002;798-804.
8. Hyder S, et al. Inhibition of progesterone induced VEGF production in human breast cancer cells by the pure antiestrogens ICI-182-780. *Cancer Lett* 2002;47-53.
9. Ip S, et al. Detection of human papillomavirus DNA in malignant lesions from chinese women with carcinomas of the upper genital tract. *Gynecol Oncol* 2002;104-11.
10. Ji Q, et al. Increased expression of human luteinizing hormone/hormone chorionic gonadotrophin receptor mRNA in human endometrial cancer. *Mol Cell Probes* 2002;269-75.
11. Jongen V, et al. The postmenopausal ovary as an androgen producing gland. Hypothesis on the etiology of endometrial cancer. *Maturitas* 2002;77.
12. Joura E. Epidemiology, diagnosis and treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;39-43.
13. Kanai M, et al. Immunohistochemical detection of six steroid receptors, cyclins and cyclin dependent kinases in normal and neoplastic squamous epithelia of the uterine cervix. *Cancer* 1998;82:1709-19.
14. Kawai H, et al. Directed interaction between BRAA 1 and estrogen receptor regulates vascular endothelial growth factor (VEGF) transcription and secretion in breast cancer cells. *Oncogenes* 2002;7730-9.
15. Kobayashi Y, et al. Presence of human papillomavirus DNA in pelvic lymph nodes can predict unexpected recurrence of cervical cancer in patients with histologically negative lymph nodes. *Clin Cancer Res* 1998;979-83.
16. Korsching E, et al. Cytogenetic alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrity a new model of breast differentiation into cytogenetic pathway of breast carcinogenesis. *Lab Invest* 2002;1525-33.
17. Kubie H, et al. Humoral and cellular immunity to Papilloma Virus in patients with cervical dysplasia. *J Med Virol* 1988; 24:85-95.
18. Kuroda H, et al. Human chorionic gonadotrophin (hCG) inhibits cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells. *Int J Cancer* 1976;6:571-8.
19. Lerebours F, et al. Evidence of chromosome regions and gene involvement in inflammatory breast cancer. *Int J Cancer* 2002;618-22.
20. Lerma E, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva: study of ploidy, HPV, p53 and pRb. *Int J Gynecol Pathol* 1999;191-7.
21. Lie A. Human papillomavirus as a risk factor in carcinogenesis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;2771-6.
22. Martini M, et al. Possible involvement of h-MLH1-p16 and PTEN in the malignant transformation of endometriosis. *Int J Cancer* 2002;398-406.

23. Nagai N, et al. GhRh agonist inhibits human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in endometrial cancer cells. *Int J Mol Med* 2002;593-7.
24. Nilsson E, et al. Role of transforming growth factor beta in ovarian cancer. *Reprod Biochem Online* 2002;254-8.
25. O'Farrell N. N-Nitrosamines, trichomoniasis and cervical cancer. *S Afr Med J* 1998;247-8.
26. Park D, et al. Prolactin negatively regulates Caveolin-1-gene expression in the mammary gland during via Ras- dependent mechanism. *L Biol Chem* 2001;276:48389-97.
27. Pellegrini L, et al. Insights into DNA recombination from the structure of RAD 51-BRCA2 complex. *Nature* 2002;287-93.
28. Peng X, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor in sera of patients with gynaecological malignant tumors. *Ai Zheng* 2002;181-5.
29. Pepper M, et al. Regulation of VEGF and VEGF receptor expression in the mammary gland during pregnancy, lactation and involution. *Dev Dy* 2000;507-24.
30. Prokoczyk B, et al. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 1997;12:868-73.
31. Rosenthal A, et al. High frequency of loss of heterozygosity in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) is associated with invasive vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2001;896-900.
32. Russo J. Role hormones and proliferative activity in breast tissue. Breast Cancer Research Laboratory. *Revista de la Federación Latinoamericana de Mastología* 1998;1:9-20.
33. Sasaki M, et al. Polymorphisms of estrogen receptor alpha gene in endometrial cancer. *Biochem Biophys Res* 2002;558-64.
34. Scovilar A, et al. Determination of cathepsin B expression may offer additional prognostic information for ovarian cancer patients. *Biol.*
35. Sethi S, et al. Serologic response to the E4-e6 and e7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:360-4.
36. Silman F, et al. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:300-8.
37. Soares J, et al. Global DNA hypomethylation in breast carcinoma. *Cancer* 1999;85:112-8.
38. Swisher E, et al. Differences in patterns of endometrial carcinomas with or without microsatellites instability. *Cancer* 1999; 85:119-26.
39. Teysse A. Papilomavirus. En: Carballal, Oubiña, editores. *Virología médica: texto*. El Ateneo, 1991; p. 281-93.
40. Tjalma W, et al. Expression of bcl-2 in invasive and in situ carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:113-7.
41. Turpin E, et al. Increased incidence of erb-2 overexpression and p53 mutation in inflammatory breast cancer. *Oncogene* 2002;7593-7.
42. Val J, et al. Cell proliferation nuclear ploidy and EGFR and HER 2/neu tyrosine kinase oncoproteins in infiltrating ductal breast carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;69-72.
43. Wang J. Quantitative analysis of follicle stimulating hormone receptor in ovarian epithelial tumors: a novel approach of ovarian cancer development in secondary müllerian systems. *Int J Cancer* 2003;328-34.
44. Yabushita H, et al. Angiostatin expression in endometrial cancer. *Oncol Rep* 2002;1193-6.
45. Yabushita H, et al. Vascular endothelial growth factor activating matrix metalloproteinase in ascites fluid during peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Oncol Rep* 2003;89-95.
46. Yair D, et al. The effects of tamoxifen treatment on the endometrium. *Fertil Steril* 1996;65:1083.
47. Yamada S. Mitogen activated protein kinase 4 in human ovarian cancer. *Cancer Res* 2002;6717-23.
48. Yashida K, et al. Telomerase activity and expression of its RNA component in cervical lesions. *Cancer* 1998;82:1319-27.
49. Yu T, et al. Involvement of R.ras in estrogen independent proliferation of breast cancer cells. *Oncogene* 2002;7557-68.
50. Zygmunt M, et al. Characterization of human chorionic gonadotrophin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;5290-6.