

CÁNCER DE OVARIO HEREDO FAMILIAR

A PROPÓSITO DE UN CASO

ANNE SAINT SURIN, JORGE ÁLVAREZ, OMAIRA IBARRA, DORIS DIGIANMARCO, JOEL FILIPPINI

HOSPITAL VARGAS DE CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: El síndrome de cáncer familiar es una entidad de cáncer colorrectal asociado a cáncer de endometrio principalmente, sin embargo, puede estar asociado también a cáncer de ovario y otros adenocarcinomas, teniendo un patrón de herencia autosómica dominante con penetración variable que puede llegar al 50 % en aquellos familiares de primer grado. **MÉTODOS:** Se presenta el caso de una paciente de 45 años quien ingresa al servicio de ginecología del Hospital Vargas de Caracas por presentar fibromatosis uterina sintomática y un tumor parauterino derecho de probable origen ovárico. **RESULTADOS:** Se le realiza laparotomía ginecológica, exéresis de tumor con biopsia perioperatoria que nos reporta un cáncer epitelial de ovario, se procede a realizar protocolo oncológico completo de ovario. La biopsia definitiva concluye que es un carcinoma de ovario tipo células claras de patrón clásico y mesonefroide en un 50 % y patrón túbulo-papilar y de células oxifílicas, se clasificó como estadio IB. **CONCLUSIONES:** En vista del tipo histológico se decide dar quimioterapia; después del quinto ciclo se le diagnostica un tumor en recto medio, cuya biopsia evidencia adenocarcinoma moderado a pobremente diferenciado T1N0M0 estadio I. Completa quimioterapia 6 ciclos y es llevada a quirófano donde se realiza resección anterior baja, proctectomía anterior y colorrectoanastomosis. La biopsia definitiva reporta adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello moderada a pobremente diferenciado que infiltra toda la pared incluyendo la serosa T3N0M0 estadio IB, concluyéndose el caso como síndrome de ovario heredo familiar.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, colorrectal, ovario, quimioterapia.

SUMMARY

OBJECTIVE: The syndrome of family cancer is mainly an entity of cancer colorrectal associated to endometrial cancer; however it can be associated also to ovary cancer and other adenocarcinomas, having a pattern of inheritance dominant autosomic with variable penetration that can arrive to 50 % in a family of first grade. **METHODS:** The case is presented of patient of 45 years who enters to the service of Gynecology of the Hospital Vargas of Caracas to present symptomatic uterine fibromatosis and a tumor right Para uterine of probable ovarian origin. **RESULTS:** She is carried out gynecological laparotomy, tumor exeresis with biopsy perioperatoria that report cancer ovary epithelial is carried out complete oncological protocol of ovary. The definitive biopsy concludes that is a carcinoma of ovary type cells clear pattern classic mesonefroide in 50 % and patron tubule papillary and of cells oxifílicas, classified how stadium IB. **CONCLUSIONS:** In view of the type histological we decides chemotherapy, after the five cycle tumor is diagnosed in half rectum whose biopsy report moderate adenocarcinoma evidences poorly differentiated T1N0M0 stadium I. It completes chemotherapy 6 cycles and it is taken to surgical where she is carried out low previous resection, previous proctectomía and colorrectoanastomosis. The definitive biopsy reports adenocarcinoma mucinoso with cells in stamp ring moderated to poorly differentiate that it infiltrates the whole wall including the serous T3N0M0 stadium IB, it is being concluded the case like how a syndrome of ovary inherits family.

KEY WORDS: Cancer, colorectal, ovary, chemotherapy.

Recibido: 19/02/2007 Revisado: 22/03/2007
Aceptado para publicación: 23/04/2007

Correspondencia: Dra. Omaira Ibarra.
San Francisquito a Monte Carmelo. Esquina El
Recodo, San José. Apdo. 1010, Caracas. Venezuela.
e-mail: omairaibarras@hotmail.com
Teléfono: 00 58 0416 4157114.

INTRODUCCIÓN

Los avances producidos en las últimas décadas en el tratamiento quirúrgico y oncológico del cáncer colorrectal han permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes, aunque estos sólo produjeron un escaso impacto en la sobrevida a 5 años que se ubica aproximadamente entre el 50 % y el 60 %. Esto es debido a que con el diagnóstico habitual, es decir, con presencia de síntomas nos encontramos con una enfermedad avanzada, localmente o a distancia en el 63 % de los casos. Cuando el diagnóstico se realiza en etapas tempranas la probabilidad de curación se eleva hasta el 80 % a 90 %⁽¹⁾.

Estudios genéticos experimentales y epidemiológicos sugieren que el cáncer colorrectal resulta de la compleja interacción entre la susceptibilidad genética y distintos factores ambientales y biológicos. La historia natural del cáncer colorrectal nos muestra que más del 90 % de los cánceres están precedidos por lesiones premalignas (adenomas) y su progresión resulta un proceso en etapas, con alteraciones genéticas y en oncógenes desarrollados lentamente durante varios años⁽¹⁾.

La secuencia adenoma-carcinoma se calcula para pólipos de menos de 1cm en 10 a 15 años, tiempo suficiente para interceder en la misma diagnosticando y tratando lesiones premalignas o detectando tumores en etapas tempranas. Está demostrado que la secuencia adenoma-carcinoma implica la adquisición de múltiples mutaciones (al menos 6), y si bien se conocen muchos detalles biomoleculares, todavía existen varias interrogantes⁽²⁾.

Existe evidencia científica cuantiosa que demuestra que la prevención primaria y secundaria (a través de programas de pesquisa) son las armas más efectivas para reducir significativamente la incidencia y la morbi-mortalidad de esta enfermedad. La prevención

primaria tiene como objetivos identificar los factores de riesgo de la dieta (rica en grasas animales y pobre en fibras) y en el estilo de vida, para intentar modificarlos a través de la educación de la población. Además de reconocer fenotipos y genotipos familiares en base al interrogatorio y confección de árboles genealógicos⁽³⁾.

El cáncer colorrectal es desde hace muchos años el modelo sobre el cual se basó la mayor parte del conocimiento de la carcinogénesis y probablemente el más relevante dado sus implicaciones prácticas. Aproximadamente el 75 % de los casos de cáncer colorrectal son esporádicos, es decir, se desarrollan en personas que no presentan factores de riesgo, en el 90 % de los casos se producen en personas mayores de 50 años. El resto (25 %) se desarrolla en personas con riesgo incrementado debido a antecedentes personales de adenomas, cáncer o enfermedad inflamatoria intestinal o antecedentes familiares de pólipos adenomatosos o cáncer colorrectal. Alrededor del 4 % al 8 % representan formas hereditarias^(3,4).

Las implicaciones quirúrgicas, médicas, psicológicas y legales relacionadas con la identificación de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal, justifican estar informados sobre sus principales características.

El cáncer colorrectal sigue siendo el más común del tubo digestivo, en los hombres ocupa el tercer lugar precedido por el de pulmón y próstata, y en las mujeres es sólo superado por el cáncer de mama. En EE.UU, se reportó hasta el año de 1998, una casuística de 140 000 casos nuevos de cáncer colorrectal, alrededor de 60 000 personas fallecerán a consecuencia de la enfermedad. Afecta sobre todo a individuos de edad avanzada, su frecuencia aumenta de manera estable a partir de los 50 años, hasta alcanzar un máximo a los 80 años. La edad promedio de diagnóstico es de 67 años. Cerca del 6 % a 8 % de los cánceres colorrectales se diagnostican antes de los 40 años⁽¹⁻⁵⁾.

Dentro del término general de cáncer colorrectal se identifican varias entidades, las cuales es posible diferenciarlas entre sí atendiendo a su cuadro clínico, histológico, etc. Un aspecto que caracteriza a un grupo de neoplasias de colon es su carácter hereditario, una de las cuales se conoce como síndrome de Lynch, el cual representa el 10 % de todos los cánceres colorrectales hereditarios.

En 1978 Lynch describió una forma particular de cáncer colorrectal, actualmente conocida como cáncer hereditario familiar no polipósico o síndrome de Lynch, señalando como sus principales características:

1. Aparición del cáncer colorrectal en edades tempranas, alrededor de los 44 años de edad.
2. Predilección por el colon derecho, aproximadamente el 70 % en el ángulo hepático.
3. Exceso de tumores colorrectales sincrónicos y metasincrónicos.
4. No es una poliposis.

Los portadores tendrán de por vida el 80 % de riesgo de padecer cáncer colorrectal y entre el 71 % y el 79 % estarán afectados a los 47 años de edad como promedio. Estos portadores tienen adenomas con la misma frecuencia que la población general, pero con la diferencia de que aparecen a edades más tempranas. Se cree que los adenomas pudieran ser una lesión precursora de cáncer en este síndrome, que histológicamente serían adenocarcinomas poco diferenciados, mucinosos y de células en anillo⁽⁶⁾.

El reconocimiento de otro tipo de camino en la secuencia adenoma-carcinoma estuvo directamente relacionado con la caracterización del síndrome de Lynch. Actualmente se reconocen dos tipos de inestabilidad genética: la inestabilidad cromosomal y la inestabilidad microsatélite. Los microsatélites son una parte de los genes sin función conocida, formados

por secuencia de bases cortas repetitivas que están predispuestas a que durante la replicación del ADN se produzcan errores de apareamiento de las bases ("errores de replicación"). Estos errores son reparados por complejos de proteínas codificadas por los denominados genes reparadores (hMLH1, hMLH2, hMLH6, hMSH3, hPMS1 y hPMS2). Cuando estos genes adquieren mutaciones que alteren su funcionamiento, se produce una acumulación de errores que alargan o acortan los microsatélites (inestabilidad microsatélite). La disfunción de los genes reparadores produce un estado de hipermutabilidad en el resto de genes que controlan el ciclo celular y predispone a una secuencia adenoma-carcinoma acelerada. Este fenómeno biomolecular explica porque la secuencia adenoma-carcinoma se ve reducida de 1 a 3 años (mientras que en la esporádica es de 8 a 10 años)^(2,3).

Lynch y col., describieron básicamente dos síndromes de carcinoma familiar: Lynch tipo I y Lynch tipo II (asociado a cáncer de colon hereditario no polipósico). El síndrome de Lynch tipo I es un cáncer hereditario que suele ocurrir en colon proximal, es específico de sitio dentro de una familia afectada y suele ser el único tipo de tumor que presentan estos pacientes. En el 40 % de los enfermos que se vigilan cuando menos 10 años puede desarrollarse un cáncer colorrectal metacrónico. Al parecer el síndrome es autosómico dominante y no se acompaña de un gran número de pólipos en el colon. El síndrome de cáncer familiar o síndrome de Lynch II consiste en una entidad de cáncer colorrectal asociado a cáncer de endometrio principalmente, sin embargo, puede estar asociado también a cáncer de ovario y otros adenocarcinomas: endometrio, intestino delgado, estómago, etc., teniendo un patrón de herencia autosómica dominante con penetración variable que puede llegar al 50 % en familiares de primer grado. Este síndrome se ha relacionado con una eliminación en el cromosoma 18⁽⁷⁾.

No existen marcadores inmunológicos ni bioquímicos que faciliten la identificación del síndrome de Lynch, el control de este tipo de cáncer se facilita por los registros computarizados y vigilancia clínica del grupo de alto riesgo. Sin embargo, se han relacionado defectos múltiples de genes implicados en mecanismos de reparación del DNA.

La afectación se ha estimado en 1 de cada 200 a 2 000 nacimientos, sin conocerse la incidencia de aparición de novo. Los miembros de familias con este síndrome deben seleccionarse a una edad temprana en busca de cáncer de colon y en otras localizaciones frecuentes: gástrico, endometrio y ovario. Una mujer que sea portadora de mutaciones genéticas tiene un mayor riesgo de padecer de cáncer de ovario (1,3 % versus 9,4 %), por lo que incluso se ha recomendado la histerectomía total con anexectomía como profilaxis en pacientes de riesgo, además las mujeres que padecen este síndrome tienen un riesgo muy alto de cáncer endometrial, cerca del 40 % al 60 %^(3,8).

En general, las mujeres que no padecen el síndrome de Lynch tienen entre 1 % y 3 % de riesgo de cáncer endometrial u ovárico durante toda su vida. En un análisis retrospectivo de mujeres con síndrome de Lynch, los investigadores hallaron que ninguna de las pacientes que se sometieron a histerectomías, incluida la extirpación de los ovarios, desarrollaron cánceres ginecológicos. Pero en el grupo de mujeres que no recibieron la cirugía profiláctica, el 33 % desarrolló cáncer endometrial y el 5 % cáncer ovárico. Este estudio incluyó datos de 315 mujeres diagnosticadas con síndrome de Lynch entre 1973 y 2004⁽⁸⁾.

Su presentación a edad precoz (media de 45 años), su frecuente localización proximal (65 % en colon ascendente y ciego) y la alta tendencia a la aparición de neoplasias sincrónicas (hasta 40 %, comparado con 8 % y 15 % en casos esporádicos) oscurecen el pronóstico de este cuadro. El pronóstico es mejor que el de las

formas esporádicas; hay alguna evidencia de que estos tumores son relativamente más resistentes a los antineoplásicos habituales. El tratamiento es diferente debido a la alta incidencia de tumores sincrónicos y metacrónicos, es por ello que la resección colónica ampliada (colectomía total o subtotal) está indicada. La vigilancia y seguimiento de los pacientes debe comenzarse entre los 20 y 25 años de edad, con videocolonoscopia total cada 1 a 3 años, examen ginecológico, biopsia endometrial por aspirado, ecografía endovaginal y CA 125 en forma anual^(6,8).

En 1991, se realizó en Amsterdam, Holanda, una reunión internacional, en la cual se aprobaron los siguientes criterios, a tener en cuenta para identificar a las familias con este síndrome:

1. Que existan al menos 3 miembros de la familia con cáncer colorrectal, dos de los cuales serán parientes de primer grado.
2. Que por lo menos 2 generaciones estén afectadas.
3. Que exista por lo menos un individuo con menos de 50 años de edad en el momento del diagnóstico.

Algunos autores consideran a estos criterios bastantes restringidos, ya que familias pequeñas pudieran no poderlo cumplir. Además de que no se le da peso alguno a los cánceres extra colónicos que representan un componente muy importante del síndrome⁽⁸⁾.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente de 45 años IVG IIIP IA FUR 16/07/04 quien ingresa al servicio de ginecología del Hospital Vargas de Caracas en agosto 2004, por presentar fibromatosis uterina sintomática y tumor parauterino derecho de probable origen ovárico. Se realiza laparotomía ginecológica, exéresis de tumor y biopsia per-

operatoria que reporta carcinoma epitelial de ovario, por lo que se realiza protocolo quirúrgico oncológico para cáncer de ovario. La biopsia definitiva concluye: carcinoma de ovario tipo histológico células claras patrón clásico mesonefroide en un 50 % y patrón túbulo-papilar y de células oxifílicas, estadio IB. En vista del tipo histológico se decide quimioterapia con cisplatino y taxol. Después del quinto ciclo de quimioterapia se diagnostica tumor en recto medio, cuya biopsia evidencia adenocarcinoma moderado a pobremente diferenciado se clasifica como T1N0M0 estadio I. Completa la quimioterapia en 6 ciclos y es llevada a quirófano donde se realiza resección anterior baja, proctectomía anterior y colorrecto-anastomosis. Durante el posoperatorio presenta edema en área de anastomosis por lo que es llevada nuevamente a quirófano y se realiza colostomía.

La biopsia definitiva reporta ade-nocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello moderada a pobremente diferenciado, que infiltra toda la pared incluyendo la serosa clasificándose como T3N0M0 estadio IB. Al revisar los antecedentes familiares se constatan tío y abuelo paterno fallecido de cáncer de colon, prima segunda con cáncer de endometrio y primo fallecido de cáncer de estómago.

Si bien la mayoría de los cánceres colorrectales no son hereditarios, es imperativo la formación de grupos interdisciplinarios que incluya cirujanos, clínicos, gastroenterólogos, genetistas y epidemiólogos que brinden el asesoramiento necesario a estas familias para la prevención y el seguimiento que implican las formas hereditarias, y que hacen necesario idear una buena estrategia en el diagnóstico y manejo de esta patología.

REFERENCIAS

1. Cabeza E, Obrador A. Grupos de riesgo del cáncer colorrectal. *Rev Gastroenterol Hepatol.* 1997;20:274-282.
2. Cruz-Bustillo CD. Aspectos moleculares de los cánceres colo-rectales hereditarios. *Rev Act Gastroenterol.* 1998;(1):67-75.
3. Villazon-Sahagun A. ¿Existe una verdadera prevención de los cánceres? *Rev Gac Med Mex.* 1994;131(5,6):556-563.
4. Schwartz SS. *Principios de Cirugía.* 6ª edición. Filadelfia: Lippincott Raven; 1994.
5. Ahnen D. Genetics of colon cancer. Libro resumen de comunicaciones. ASGE Course. 1993.p.335-340.
6. Usandizaga JA, de La Fuente P. *Tratado de Obstetricia y Ginecología.* Madrid, 2ª edición. 1998.
7. Díaz-Rubio E. Cáncer colorrectal. Detección de la recidiva y metástasis. *Oncología.* 1986;9:67-78.
8. Karen L, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecological cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):569-574.