

Alto Riesgo en Cáncer Ginecológico

Presentado en el Cursillo Avances en Obstetricia y Ginecología,
organizado por la Asociación Antioqueña de
Obstetricia y Ginecología

Medellín, Junio 10, 11 y 12 de 1982

Dr. Elmer Pinilla Galvis *

Generalidades

Durante sus etapas primigenias las enfermedades malignas cursan de manera silenciosa porque carecen en absoluto de signos y de síntomas. Con la excepción de la citología vaginal, no contamos todavía con métodos de detección de los estados preinvasores de los tumores malignos del aparato reproductor femenino, que sean a la vez inocuos, confiables, seguros, baratos, sencillos, que sirvan para todas las mujeres y que se puedan emplear con la frecuencia deseada.

La mayoría de los cánceres ginecológicos se descubren en etapas avanzadas, cuando las tasas de curación y de supervivencia que se obtienen con los actuales métodos terapéuticos no son las anheladas. El resto, es decir, las lesiones preinvasoras y las etapas iniciales de invasión, se descubren casi siempre de manera casual con el estudio histológico rutinario de especímenes que parecían benignos.

Como las enfermedades malignas no respetan edad, sexo, raza, estado socio-económico, ni estado civil, todos los seres humanos están en riesgo potencial de desarrollar algún tipo de ellas. Sin embargo, cada una tiene tendencia a aparecer bajo la interacción de unas ciertas condiciones favorables de ambiente, edad, sexo, herencia, hábitos, estado endocrino, sustancias carcinógenas, inmunodepresiones.

Tal tendencia es lo que constituye la Epidemiología del cáncer, con cuyo conocimiento es posible descubrir ciertos grupos humanos que están en mayor riesgo que la población general de desarrollar una enfermedad maligna en un determinado órgano. Sobre esos grupos es sobre los cuales se debe usar todo el armamentario diagnóstico disponible en programas específicos de detección de las etapas preinvasoras asintomáticas, que son las que se pueden curar. Si el médico en general y el ginecólogo en particular aplican los conocimientos en epidemiología del cáncer ginecológico, están dando el primero y más importante paso en la detección de las etapas iniciales de las enfermedades malignas,

* Profesor Asociado 600 Hospital Universitario
San Vicente de Paúl, Medellín.

en aquellas pacientes que les consultan por amenaza de aborto, incontinencia urinaria o relajación del piso pélvico, por ejemplo, que a primera vista parecen libres de sufrir en un futuro de un cáncer.

I Cáncer de Mama

En la génesis del cáncer mamario intervienen varios factores como predisposición genética, medio hormonal adverso, inmunodepresiones, exposición a cancerígenos y condiciones demográficas adversas. La mayoría de ellos son muy bien conocidos y facilitan la identificación de las mujeres de riesgo y su inclusión en programas específicos de detección precoz. Los factores de riesgo en cáncer de mama se dividen en "de alto riesgo" y "de riesgo moderado".

A. Factores de alto riesgo

1. Edad. Todos los factores concuerdan en que, al menos en los países en los que el cáncer de mama es un problema de salud pública, el factor predictivo más importante es la edad. Antes de los 30 años el cáncer de mama se presenta en un 15% de los casos y en un 85% lo hace después de los 45.
2. Historia Familiar. No se sabe cuál es el factor genético relacionado con el cáncer mamario pero se conocen ciertas características. Se ha sugerido una sustancia extracromosómica contenida en la leche, como sucede en las mujeres del grupo étnico Parsis de Bombay, en las cuales se encuentra una partícula viral y en las que el cáncer de la mama es muy frecuente. Si las gemelas idénticas hijas de una madre que sufrió de cáncer mamario llegan a padecer de dicha enfermedad, lo hacen al mismo tiempo, en el mismo cuadrante y con el mismo aspecto histológico. Es conocida la anécdota de que en cinco generaciones de la familia de la esposa

del célebre cirujano y arqueólogo francés Paul Broca, hubo 38 casos de cáncer mamario.

En general el riesgo aumenta a medida que el parentesco es más cercano. Se sabe también que ese mismo riesgo aumenta con el hecho de que la paciente hubiera presentado el cáncer en la premenopausia. El cáncer mamario hereditario se presenta en una edad 10 años menor que la edad en que la madre lo sufrió, y tiende a ser bilateral.

3. Antecedente Personal. La otra mama es un órgano de alto riesgo que, según Nelson, aumenta dicho riesgo 1% cada año, con un incremento importante si el cáncer aparece antes de los 50 años. En vista de ello, muchos autores recomiendan la mastectomía contralateral profiláctica. En este sentido, Leis informó 16% de cánceres insospechados y 12% adicional de cambios atípicos.

4. Enfermedad Benigna Previa. La enfermedad fibroquística, el papiloma intraductal, la fibroadenoma y la neoplasia lobular aumentan el riesgo tres veces por su potencial de transformación maligna. Lo que Haagensen llamaba noplasi lobular es considerado por otros como un cáncer in situ y por la mayoría como un verdadero cáncer no invasor, más que como una lesión premaligna. Black, citado por Leis, llama "mastopatía precancerosa" al patrón proliferativo de la hiperplasia ductal con atipias y a la metaplasia apocrina con atipia. Haagensen considera "canceroso" el tipo quístico de la mastopatía fibroquística.

5. Paridad. Se ha sostenido que la multiparidad y la lactancia prolongada protegen contra el cáncer mamario. Al parecer, esta entidad es más frecuente entre las solteras y monjas. Ing. citado por Parsons-Sommers, informó en 1977 que había más cáncer mamario en senos

no lactantes de mujeres que solo habían amamantado por un solo pecho. El riesgo aumenta cuando el primer embarazo ocurre después de la edad de 30 años y descende si es antes de los 20.

Todas las mujeres que muestren uno o más factores de alto riesgo deben ser vigiladas estrechamente con los métodos de diagnóstico que tengan indicación.

B. Factores de riesgo moderado

1. Endocrinos. El papel de los factores endocrinos en la génesis del cáncer mamario es extraordinariamente complejo e involucra muchas hormonas: estrógenos, progesterona, andrógenos, prolactina, somatotomina, mineralo y glucocorticoides, tiroxina. El fondo del problema parece radicar en una pérdida del balance de las hormonas entre sí pues, tanto en el cáncer mamario como en las enfermedades benignas, se encuentran alteraciones en las relaciones de las hormonas mencionadas y en sus niveles sanguíneos. El posible papel de los estrógenos se evidencia por:

- a. La rareza del cáncer mamario entre mujeres castradas: antes de los 35 años la ovariectomía bilateral disminuye el riesgo 3 veces.
- b. La actividad menstrual es más larga entre mujeres que desarrollan cáncer de la mama: menarquia antes de los 12 años y menopausia después de los 50.
- c. Hay evidencias de que la administración de estrógenos por tiempo prolongado puede inducir el desarrollo de cáncer del seno en mujeres susceptibles.

En las mujeres premenopáusicas el estríol, que se opone al efecto cancerígeno del estradiol y de la estrona, se

forma del metabolismo de estas dos hormonas; en las pacientes jóvenes que padecen cáncer mamario la relación estradiol-estríol-estrona está en favor de la estrona y del estradiol. En las mujeres posmenopáusicas el cáncer de la mama se relaciona con la función adrenal: no hay formación de estradiol ni de estrona, y la androstendiona suprarrenal se transforma periféricamente en estrona, que tiene alto poder cancerígeno.

Se sabe que el hipotiroidismo puede conducir en alguna forma al desarrollo del cáncer mamario: la tiroxina es considerada como protectora contra dicha enfermedad.

La participación de la prolactina no está aclarada.

2. Estrógenos exógenos. No hay pruebas contundentes de que el amplio uso de los estrógenos exógenos se asocie con aumento del riesgo. Sin embargo, Hoover en 1976 informó en un trabajo de gran casuística y seguimiento de 12 años, que había relación entre el uso prolongado, las dosis y el uso intermitente, con el cáncer mamario.

Leis y Black aconsejan no usar estrógenos en mujeres que tengan factores de alto riesgo. En cuanto a "la píldora", Papaionou afirma que con su uso "no hay ningún aspecto fisiológico que no se altere" y que "la lista de las complicaciones es impresionante y sigue en aumento".

3. Competencia inmunológica. Toda disminución de los mecanismos inmunes aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades malignas: ancianos con insuficiencia inmunológica por atrofia del timo; disminución de los linfocitos T — tumorodependientes: tratamientos prolongados con elementos radiactivos y citotóxicos; las drogas inmunodepresoras.

4. Sustancias carcinógenas. Hay partículas viroides en la leche de las mujeres con cáncer de la mama, por lo cual se aconseja que no amamenten a las hijas.

5. Drogas. Los alcaloides de la rawolfia, el alcohol, la metildopa, las fenotiazinas, los antidepresores, los antihistamínicos, están en la lista de las drogas que aumentan el riesgo de cáncer mamario.

6. Radiaciones. Las fluoroscopias a repetición, las radioterapias para tratar mastitis, ginecomastias, secreciones del pezón, cicatrices queloides de la mama, aumentan el riesgo. Actualmente se discute el papel de la mamografía misma para descubrir el cáncer mamario.

7. Factores personales y demográficos. Hay más cáncer en el hemisferio occidental y en los climas fríos, así como en la vida opulenta. También aumenta la frecuencia con los estados de estrés crónico psicológico (por producción de corticoides inmunosupresores); la obesidad, la hipertensión, la diabetes, en las que hay mayor producción de estrona, favorecen el desarrollo del cáncer mamario. Así mismo, el cáncer de otros sitios (colon, endometrio, glándulas salivales), cursa concomitantemente en un alto porcentaje con cáncer de mama. Se han visto anomalías de la cromatina bucal en pacientes con cáncer mamario.

II. Cáncer de Vulva

La vulva es un órgano lleno de surcos, arrugas, depresiones y pliegues en los que se alojan detritus celulares, mugre, esmegma, restos menstruales y urinarios, flujos vaginales y contaminación fecal, con lo que, si la higiene es defectuosa, se favorece el acúmulo de sustancias carcinógenas tanto químicas como virales. Al mismo tiempo, la vulva está sujeta

a la acción trófica de los estrógenos y requiere de una abundante y permanente oxigenación que se oponga al calor y a la humedad propios. Como zona de intensa actividad sexual, es frecuentemente agredida por lesiones de tipo venéreo, por cocos, virus y hongos.

No es fácil establecer claramente los factores de riesgo, pero hay algunos de ellos que parecen tener un papel definido en la génesis del cáncer vulvar. Los de "alto riesgo" son:

1. Edad. El cáncer de la vulva es una enfermedad de las mujeres ancianas: el promedio de edad es de 63 años y menos del 15% aparece antes de los 45 años. La atrofia de los tejidos vulvares por falla ovárica parece favorecer el desarrollo de lesiones malignas al impedir los mecanismos celulares de defensa. Esto parece estar en concordancia con el hecho de que la mayoría de los casos de cáncer vulvar en mujeres jóvenes ocurre en castradas o en menopáusicas precoces. Green encuentra que en 64% de cáncer vulvar hay antecedentes de menopausia precoz.

2. Enfermedades venéreas. Se ha hecho énfasis en los antecedentes de sífilis y enfermedad granulomatosa. Cole en Jamaica, entre mujeres con cáncer de vulva, encontró 66% de relación con linfogranuloma venéreo. Hay 10% de serologías positivas en el cáncer vulvar.

Hay datos de que el herpesvirus II puede ser agente causal.

3. Vulvitis leucoplásica. Tausig y Bonney creen que 50% de las leucoplasias se convierten en cáncer en el término de 10 años y que 50% de los cánceres de la vulva están precedidos de leucoplasia. Estudios prospectivos recientes indican que solamente 5% de las distrofias vulvares crónicas (10% si se

acompañan de displasia atípica), progresan hacia el cáncer. Jeffcoate muestra que 5% de las vulvitis leucoplásicas se acompañan de cáncer y que otro 5% lo hará entre 3 y 25 años después.

Entre los factores de riesgo moderado, encontramos:

1. Cáncer en otros órganos. Hay una sorprendente concomitancia entre el cáncer de vulva y los tumores malignos de los epitelios estratificados de vagina y de cérvix. Para Franklin ello ocurre en 20% (en una serie posterior del mismo autor esa concomitancia subió a 40%). También hay asociación con cáncer de ovario y de mama.
2. Estado civil, paridad. Rutledge, Cavanagh, Franklin encuentran que 95% de los casos ocurre en casadas y 25% en nulíparas. Green encuentra 33% entre estas últimas.
3. Estado económico, higiene. El cáncer de vulva es más frecuente en los estratos sociales bajos y por lo general se aprecia que el aseo genital entre mujeres que padecen la enfermedad deja mucho que desear. Muchos autores ven promiscuidad.
4. Exposición a carcinógenos. Los factores ambientales incluyen agentes ocupacionales, como sucedía con las desolladoras, pero hasta hoy no se ha podido identificar un factor ambiental común que sea significativo. El alquitrán de hulla provoca irritación vulvar crónica que puede disparar un cáncer. La exposición a radiaciones en los tratamientos de enfermedades vulvares benignas puede ser otra causa aunque tales enfermedades también lo sean.
5. Otros factores. Con los cánceres vulvares son comunes la obesidad, la diabetes y la hipertensión. Se han encontrado linfocitos T anormales entre las fumadoras de marihuana que padecen

de cáncer vulvar. La media pantalón, al disminuir la aireación perineal y aumentar el calor local, favorece la humedad que provee un medio ideal para el desarrollo de hongos, virus y bacterias. No se debe dejar escapar la importancia de la presencia de lunares y lesiones papilomatosas. Las lesiones que no curan en un tiempo prudencial deben ser objeto de biopsias. Se debe desconfiar de las bartolinitis de las añosas: no practicar en ellas marsupialización sino resección y estudio histológico.

III. Cáncer de la Vagina

Dada su rareza (1-2% de los cánceres del aparato genital femenino) se conoce poco acerca de los factores epidemiológicos. Se describen entre ellos:

1. Edad. Aparece en la sexta década en adelante y no guarda relación con raza, paridad, estado civil, estado social ni herencia.
2. Cáncer en otro sitio. Es frecuente su aparición después del tratamiento, quirúrgico o radioterápico, del cáncer del cérvix.
3. Irritación crónica. No ha tenido éxito la atención que se le ha prestado a las causas obvias de irritación crónica, como los prolapsos y los ya desusados pesarios. Como el sitio de mayor frecuencia es el tercio superior de la pared posterior, se ha postulado que la mayor acumulación allí de sustancias virales, químicas y descamativas puede favorecer la aparición de un cáncer. Ello no explica el desarrollo en otras partes de la vagina.
4. Exposición in utero a esteroides. Está apropiadamente demostrado que la ingestión de dietilestilbestrol y de hexestrol durante el primer trimestre de la gestación, independientemente

de las d6sis, puede provocar la aparici6n de adenosis y de adenocarcinomas vaginales en ni6as y en j6venes hijas de mujeres que recibieron dichas drogas. Sin embargo, el adenocarcinoma de las mujeres a6osas es m6s frecuente y se conocen sus factores desencadenantes.

IV. C6ncer del C6rvix

Pr6cticamente todos los factores que predisponen y desencadenan el c6ncer del c6rvix tienen que ver con la pr6ctica de la actividad sexual, pues su presencia en v6rgenes es extraordinariamente rara. La pr6ctica de la citolog6a vaginal oncol6gica debe indicarse en mujeres que tuvieron o tienen relaciones sexuales. Los factores de la actividad sexual que intervienen en la g6nesis del c6ncer de c6rvix son:

1. Iniciaci6n en edad temprana. Durante la pubertad, y por efecto de los estr6genos producidos por el despertar de la funci6n ov6rica, el epitelio cil6ndrico endocervical avanza hacia el exoc6rvix donde, por la acci6n del PH 6cido vaginal, sufre una metaplasia escamosa. Al iniciarse en 6sta 6poca las relaciones sexuales, ese epitelio se va a ver m6s expuesto a la acci6n traum6tica del coito y de la acci6n irritativa del esmegma y de los dem6s factores onc6genos.

2. Promiscuidad sexual. Se conoce la alta frecuencia del c6ncer del c6rvix entre las prostitutas que, por lo general, iniciaron su actividad sexual en edad temprana y en quienes son frecuentes las infecciones vaginales de todo tipo, siendo las de mayor importancia las causadas por herpesvirus II. Pero la promiscuidad no es s6lo la de la mujer: un marido promiscuo puede transmitirle a su esposa virus y otros factores onc6genos.

3. El esmegma. Se le ha achacado a 6ste cierta actividad onc6gena por la poca frecuencia de carcinoma de c6rvix en los grupos 6tnicos en los que la circuncisi6n es ritual.

4. Herpes-Virus II. Parece ya establecido que las lesiones herp6ticas producidas por este virus conducen al desarrollo del c6ncer cervical.

5. Desaseo en la misma forma que para el c6ncer vulvar. La higiene defectuosa del are6a perineal favorece el desarrollo de enfermedades virales y el ac6mulo de sustancias onc6genas.

6. Paridad. El c6ncer del c6rvix es m6s frecuente entre m6ltiparas, pero acaso ello en el fondo sea en funci6n de todos los dem6s factores mencionados.

7. Inmunosupresi6n. Este factor es com6n para los dem6s tipos de enfermedades malignas.

V. C6ncer de Endometrio

Los factores de riesgo involucrados en la g6nesis de esta enfermedad maligna son numerosos y la literatura al respecto "es profusa, compleja, contradictoria y confusa".

1. Obesidad. Es un factor de riesgo principalmente en las mujeres posmenop6usicas. Al llegar a la menopausia, las mujeres tienden a ganar peso, pero para que la obesidad se considere como factor de riesgo, debe ser aquella en la cual la mujer gana m6s del 10% del peso que ten6a antes de la cesaci6n de sus menstruaciones. Se considera que el 50% de las mujeres con c6ncer de endometrio son obesas.

2. Nuliparidad. McMahon encuentra que el 50% de las mujeres son nul6paras. En general, el c6ncer de endometrio

se asocia con baja de la fertilidad por trastornos de la función clínica del ovario.

3. Menopausia tardía. El promedio de edad de menopausia entre las mujeres con cáncer de endometrio es mayor que para la población general. Se debe tener cuidado con las mujeres que aún sangran a los 51 años.

4. Diabetes. Los informes son muy contradictorios pero abundan los que la asocian con el cáncer endometrial. La diabetes se asocia con obesidad, hipertensión y alteraciones endocrinas que, a su vez, se relacionan con el cáncer de endometrio.

5. Hipertensión. Dada la mayor edad de las pacientes, no sorprende que haya asociación entre el cáncer de endometrio y la hipertensión.

6. Poliquistosis ovárica. La frecuencia del cáncer de endometrio entre mujeres con síndrome de Stein-Leventhal es alta (tal vez 25%) y por lo general las mujeres son jóvenes. La forma más común es el adenoacantoma.

7. Tumores funcionantes ováricos. Según Fox, la asociación linda con la mera coincidencia y opina que no es mayor del 6.5%.

8. Cáncer en otro sitio. Hay asociación del adenocarcinoma de endometrio especialmente con los tumores malignos de mama, ovario, colon y cuerpo uterino.

9. Alteraciones endometriales. No se ha logrado demostrar claramente que la hiperplasia glandular quística del endometrio se transforme en adenocarcinoma, pero si se ha logrado comprobar que la forma atípica de la hiperplasia adenomatosa sufre transformación maligna entre 12 y 23%. La malignización de un pólipo endometrial no ocurre

en más del 0.5%, contrariando la creencia que se tenía.

10. Pérdida del balance hormonal. De la misma manera que en el cáncer de la mama, la relación estradiol-estriol-estrona se halla en favor de la estrona se halla en favor de la estrona entre mujeres que padecen de cáncer de endometrio y de hiperplasia adenomatosa. Grattarola encontró entre las mujeres con hiperplasia atípica expresiones aumentadas de metabolitos andrógenos en los exámenes urinarios.

11. Radiaciones. El factor de riesgo más documentado es la exposición a grandes dosis de irradiaciones para tratamientos de enfermedades pélvicas.

12. Estrógenos exógenos. A pesar de los numerosos informes de cáncer de cáncer de endometrio entre mujeres que son tratadas con estrógenos conjugados o estilbestrol por padecer de síndrome de Turner y de sangrados anormales, en ambos casos hay vicios que impiden hacer generalizaciones: en el síndrome de Turner hay anomalías de los genitales, en la constitución cromosómica y en el medio hormonal que no dejan que las enfermas sean modelos adecuados; en el otro grupo se incluyen solamente mujeres que habían sufrido metrorragias. En cambio, no se ha informado aumento de la frecuencia entre mujeres que reciben estrógenos para tratamientos del cáncer de la mama o de los síntomas menopáusicos.

13. Función hipofisiaria. Brown, con técnicas precisas y fidedignas, demostró que en casos de cáncer de endometrio hay niveles séricos normales de tirotrópina y de adenocorticotropina, pero muy bajos de hormona luteinizante. Así, no habría formación de un cuerpo amarillo adecuado para la adecuada formación de progesterona.

14. Historia de sangrados anormales.

En el 50% de los casos de cáncer de endometrio, las mujeres tienen antecedentes de curetajes a repetición por sangrados patológicos que, en muchas veces, se inician desde la menarquia.

15. Herencia. Según Parsons-Sommers, en 20% de los casos hay historia familiar. Para Hertig ello ocurre en 12%.

VI. Sarcomas Uterinos

Excepto el antecedente de tratamientos pélvicos con irradiaciones, no hay otros factores de riesgo que sean evidentes. La posibilidad de degeneración de un mioma es del 0.1%.

VII. Cáncer de las Trompas

Los tumores malignos de las trompas son extraordinariamente raros: menos del 0.1% de TODOS los tumores malignos del aparato genital femenino. Se desconocen los factores predisponentes y, a pesar de que se ha sugerido la infección crónica, la frecuencia de las salpingitis y la rareza del cáncer están en contra de esa hipótesis.

VIII. Cáncer del Ovario

Como no es una entidad aislada sino el conjunto de muchos tipos, no se ha podido hacer una recopilación precisa de los diferentes factores epidemiológicos y por consiguiente de los factores de riesgo. Los que pueden tener relación son:

1. Cáncer en otro sitio. Hay riesgo doble de sufrir cáncer ovárico entre mujeres que padecen cáncer de la mama y viceversa. Hay además riesgo entre mujeres con cáncer de intestino grueso.

2. Herencia. Hay familias que muestran mayor número de casos de cáncer de ovario que lo esperado para la población general y casi todos son de tipo epitelial celómico.

3. Anomalías genéticas. Las gonadas disgenéticas (especialmente XY) tienen tendencia a desarrollar tumores derivados de célula germinal.

4. Edad y consistencia del tumor. Un factor de riesgo es toda masa ovárica en premenárquica y en posmenopáusicas (pues en esas edades los ovarios son muy pequeños para ser palpados) y toda masa sólida a cualquier edad.

5. Otras asociaciones. Aunque no son altas, se han mencionado las relaciones entre el síndrome de Peutz-Jeghers y el adenoma tiroideo con los tumores del estroma gonadal y con el arrenoblastoma, respectivamente.

IX. Cariocarcinoma

Un factor de riesgo clínico es la subinvolución uterina y el sangrado persistente después de la evacuación de una mola hidatidiforme. Hoy, con los métodos de radio-inmunomedición de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica, durante los seguimientos de las pacientes que tienen molas, es fácil detectar una malignización molar.

Summary

A review of the main risk factors in the development of the female genital malignancies is presented, and the clinical importance of these factors is enhanced.

Bibliografía

1. H.P. LEIS, Jr. The breast. The C. Mosby Co. Saint Louis. 1978 Pág. 37.
2. L. McGOWAN. Gynecologic Oncology. Appleton Century Crofts. NY 1978 Págs. 148, 174, 202, 238, 266, 274, 283, 359.
3. PARSONS-SOMMERS. Gynecology. W.B. Saunders Co. Philadelphia - London - Toronto. 1978. Pág. 278, 289, 527, 1030, 1057, 1152, 1277, 1300, 1514, 1571, 1596, 1638.
4. H.K. BARBER. Manual of Gynecology J.B. Lippincott Co. Philadelphia-Toronto 1980 Págs. 166, 180, 185, 199, 210, 236, 241, 252, 277.
5. A.S. WOODCOCK. Etiología y patología del cáncer de la vulva. Ginecología y Obstetricia. Temas actuales. Interamericana. VIII-76. Pág. 201.
6. T. WADE-EVANS. Etiología y patología del cáncer de la vagina. Idem. Pág. 229.
7. M.C. ANDERSON. Etiología y patología del cáncer del cuello uterino. Idem. Pág. 317.
8. H. FOX. Etiología y patología del cáncer del endometrio. Idem. Pág. 371.