

Carcinoma papilar seroso del ovario en una mujer tratada con tamoxifeno durante 11 años

Mireya

Jimeno Ramiro¹

Francesc Alameda²

Assumpta Munne³

Pere Fusté⁴

Ramón Carreras

Collado³

Sergi Serrano

Figueras³

¹Médico residente del Servicio de Anatomía Patológica
²Médico Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica
³Jefe/a de Servicio de Anatomía Patológica
⁴Médico Adjunto del Servicio de Obstetricia y Ginecología
 Servicios de Anatomía Patológica y Obstetricia y Ginecología
 Hospital Universitario del Mar
 Universitat Autònoma de Barcelona

Correspondencia:
 Francesc Alameda
 Servei d'Anatomia Patològica
 Hospital Universitari del Mar

P. Marítim, 25-29
 08005 Barcelona

E-Mail:
 86780t@imas.imim.es

Resumen

Presentamos el caso de una mujer de 75 años tratada con tamoxifeno durante 11 años que desarrolló un carcinoma papilar seroso del ovario. Analizamos la carcinogénesis ovárica en relación con estímulos hormonales, concretamente con la administración de tamoxifeno.

Palabras clave: Tamoxifeno. Ovario. Carcinogénesis ovárica. Carcinoma papilar seroso.

Summary

We present the case of a 75 years old woman treated with tamoxifen for 11 years, who developed an ovarian papillary serous carcinoma. We analyze the relationship between ovarian cancer and hormonal tamoxifen therapy.

Key words: Tamoxifen. Ovary. Ovarian Carcinogenesis. Papillary Serous Carcinoma.

Introducción

El tamoxifeno es un antiestrógeno no esteroideo usado inicialmente como inductor de la ovulación. Como es conocido tiene un efecto inhibitorio sobre los receptores de estrógenos mamarios y se usa como tratamiento coadyuvante en el cáncer de mama, dado que se ha demostrado disminución de la recurrencia y aumento de la sobrevida¹⁻³. Por otro lado han sido descritos un conjunto de lesiones del tracto genital e no principalmente localizadas en el endometrio y el ovario, en relación con la administración de tamoxifeno. En el ovario se han descrito quistes y lesiones relacionadas con la presencia de tejido endometria. Hasta el momento no está claro si el tamoxifeno está relacionado con el cáncer epitelial del ovario¹⁻⁶. Las lesiones ováricas relacionadas con la administración de tamoxifeno son más frecuentes en mujeres premenopáusicas que en postmenopáusicas, probablemente debido a que el tamoxifeno incrementa las gonadotropinas hipofisaria⁷. Conse-

cientemente se produce un incremento del riesgo de cáncer de ovario⁸. Ha sido mostrado que en mujeres postmenopáusicas el tamoxifeno disminuye los niveles de gonadotropinas^{9,10}, lo que llevaría a pensar que el tamoxifeno ejerce un efecto protector en estas mujeres.

Presentamos el caso de una mujer de 75 años con cáncer de mama que desarrolló un carcinoma papilar seroso del ovario después de 11 años de tratamiento con tamoxifeno.

Descripción del caso

Una mujer de 75 años consultó en Julio del 2001 por malestar y pérdida de peso. La paciente era portadora de una mastectomía radical 11 años antes por cáncer de mama. Y por este motivo estaba sometida a tratamiento con tamoxifeno (20 mg/día). Una ecografía transvaginal y una resonancia magnética nuclear (Figura 1) mostraron una masa anexial derecha bien delimitada que desplazaba el útero, acompañada de ganglios linfáticos ilíacos y retroperitoneales.

La paciente fue sometida a histerectomía radical y anexectomía bilateral con disección de ganglios retroperitoneales e ilíacos

Se observó un tumor ovárico derecho multinodular, sólido-quístico (Figura 2) compuesto por células epiteliales malignas de crecimiento papilar (Figura 3a) cuyo estudio inmunohistoquímico demostró actividad proliferativa alta (Ki-67 alrededor del 45%) de las células tumorales (Figura 3b).

El tumor fue diagnosticado como carcinoma papilar seroso del ovario. El ovario izquierdo y los ganglios linfáticos inguinales y retroperitoneales estaban invadidos por el tumor.

Discusión

Desde que el tamoxifeno se usa como terapia coadyuvante para el cáncer de mama se han descrito algunas lesiones ováricas tanto en mujeres pre como postmenopáusicas relacionadas con la ingesta de este fármaco por tiempo prolongado^{1,2,5,7,9}. La mayoría de estas lesiones son benignas, fundamentalmente quistes uni o bilaterales (Foliculares, Luteínicos, endometrioides), cistadenomas serosos y cistadenofibromas. También se han descrito tecomas, tumores de Brenner y carcinomas endometrioides^{5,7,10,11}. Hasta el momento se ha descrito un solo caso de carcinoma papilar seroso del ovario en una mujer postmenopáusica sometida a tratamiento con tamoxifeno por largo tiempo¹.

El tamoxifeno actúa compitiendo con los estrógenos para sus receptores e inhibiéndolos. Los receptores de estrógenos poseen dos regiones, TAF 1 y TAF 2. El tamoxifeno es capaz de activar ambos regiones y estas son capaces de activar la transcripción estrogénica, pero la actividad estrogénica se relaciona con la activación de TAF-1 y el efecto antiestrogénico se relaciona con la inhibición de TF-2. El TAF-1 predomina en las células endometriales¹².

Estos datos pueden explicar la patología del endometrio y del ovario en relación con la presencia de tejido endometrial en las pacientes sometidas a tratamiento con tamoxifeno.

Se han postulado dos teorías para explicar la carcinogénesis ovárica:

1. La hipótesis de la ovulación incesante: Esta teoría sostiene que la ovulación repetida traumatiza el epitelio ovárico de superficie llevando a cambios reparativos tejido y creando un medio que predispone a la transformación epitelial maligna¹³. Desde este punto de vista drogas como el tamoxifeno podrían estar relacionadas con la aparición del cáncer epitelial del ovario¹. En ovarios sometidos a estimulación incesante puede observarse incremento de inclusiones epiteliales de superficie que podrían sufrir transformación maligna. Sin embargo, existe fuerte evidencia en la actualidad de que éste no es un mecanismo importante de carcinogénesis¹⁴.

Además, esta teoría no explica la carcinogénesis extraovárica de neoplasias similares como el carcinoma papilar seroso peritoneal.

2. La hipótesis de las gonadotropinas propone que altos niveles de gonadotropinas circulantes incrementan el riesgo de cáncer de ovario, ya



Figura 1.
RMN

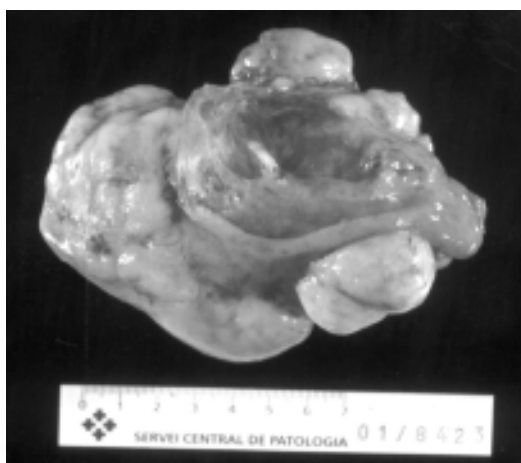


Figura 2.
Aspecto macroscópico

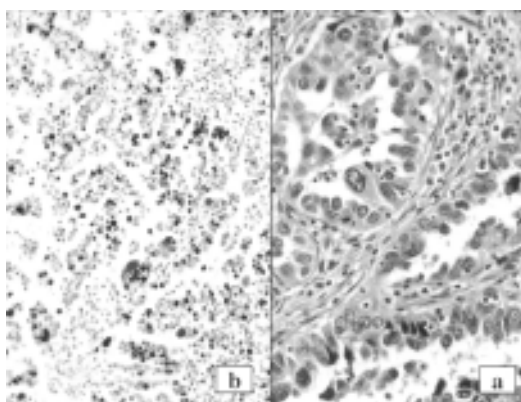


Figura 3.
Aspecto microscópico
Figura 3a. Células malignas de crecimiento papilar HE, x 40.
Figura 3b. Inmunotinción para Ki-67 x 40.

sea por alteración de los niveles de estrógenos o actúa sobre las células ováricas. Se ha observa-

do que el tratamiento con tamoxifeno en mujeres premenopáusicas induce altos niveles circulantes de 17 beta estradiol¹⁵⁻¹⁶, probablemente relacionados con altos niveles de gonadotropinas hipofisarias⁷. Estas mujeres tienen alto riesgo de desarrollar carcinoma ovárico⁸. Las mujeres premenopáusicas podrían tener alto riesgo de desarrollar tumores ováricos proliferantes o carcinomas¹⁷⁻²⁰, especialmente en aquellas tratadas por largo tiempo²¹.

Las observaciones clínicas muestran que el tamoxifeno actúa directamente en las células de la granulosa aumentando la secreción de beta estradiol²².

Sin embargo, en mujeres postmenopáusicas el tamoxifeno disminuye los niveles de gonadotropinas^{9,10} y se ha postulado que el tamoxifeno puede actuar como "protector" para el desarrollo de cáncer de ovario en estas mujeres^{9,10}.

Alteraciones moleculares de K-Ras, MYC o P53 han sido propuestos como base para el desarrollo del carcinoma seroso papilar del ovario, pero el mecanismo exacto permanece oscuro^{23,24}.

La posible relación entre la administración de tamoxifeno y el carcinoma papilar seroso del ovario permanece oscura. Esta asociación, especialmente en mujeres postmenopáusicas, debe ser cuidadosamente monitorizada para detectar su real incidencia y profundizar en su relación.

Bibliografía

1. Seoud M, Salem Z, Shamseddine A, Khabbaz A, Zaatari G, Khalil A. Papillary serous carcinoma of the ovary following prolonged tamoxifen treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20(3):237-9.
2. McGonigle K, Vasilev SA, Odom-Maryon T, Simpson JF. Ovarian histopathology in Breast cancer Patients receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999;73:402-6.
3. Cohen I, Figer A, Tepper R, Shapira J, Altaras MM, Yigael D, Beyth Y. Ovarian overstimulation and Cystic formation in premenopausal tamoxifen exposure: Comparison between tamoxifen-treated and nontreated breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1999;72:202-7.
4. McCluggage WG, Weir PE. Paraovarian cystic endosalpingiosis in association with tamoxifen therapy. *J Clin Pathol* 2000 Feb;53(2):161-2.
5. McCluggage WG, Bryson C, Lamki H, Boyle DD. Bening, borderline and malignant endometrioid neoplasia arising in endometriosis in association with tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol* 2000 Jul;19(3):276-9.
6. Kuo DX, Jones J, Fields AL, Runowicz CD, Goldberg GL. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and long-term tamoxifen therapy: a coincidence or a cause for concern?. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18(6):457-60.
7. Ludwig Breast Cancer Study Group: A Randomized trial of adjuvant combination chemotherapy with or without prednisone in premenopausal breast cancer patients metastases in one of three axillary lymph nodes. *Cancer Res* 1985;45:4454-9.
8. Simon WE, Albrecht M, Hansel M, Dietel M, Hölzer F. Cell klines derived from human ovarian carcinomas: growth stimulation by gonadotropic and steroid hormones. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:839-45.
9. Lonning PE, Johannessen DC, Lien EA, Ekse D, Fotsis T, Adlercreutz H. Influence of tamoxifen on sex hormones, gonadotropins and sex hormone binding globulin in postmenopausal breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;52:491-96.
10. Kohn EC. Angiogenesis in ovarian carcinoma. A formidable biomarker. *Cancer* 1997;80:2219-21.
11. Gherman RB, Parker MF, Marei CI. Granulosa cell tumor associated with antecedents tamoxifen use. *Obstet Gynecol* 1994;84:717.
12. Biosíntesis, metabolismo y mecanismo de acción de las hormonas. In: *Endocrinología Ginecológica e Infertilidad* (Waverly Hispanica S.A. Madrid, 1999). Spanish translation of: Speroff L, Glass RH, Kase NG.: *Clinical Gynecologic th Endocrinology and Infertility*. 6 edition, 1999.
13. Fathalla M. Incessant ovulation, a factor in ovarian neoplasia (?). *Lancet* 1971;2:163.
14. Scully RE. Pathology of ovarian cancer precursors. *J Cell Biochem Suppl* 1995;23:208-18.
15. Shulman A, Cohen I, Altaras M, Maymor R, Ben-Nun I, Tepper R, Beyth Y. Ovarian Cyst formation in two premenopausal patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Hum Reprod* 1994;9:1427-9.
16. Cohen I, Rosen DJD, Altaras MM, Beyth Y. Tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients may be associated with ovarian over stimulation, cystic formation and fibroid overgrowth. *Br J Cancer* 1994; 69:620-217.
17. Jordan VC, Fritz NF, Langan-Fahey S, Thompson M, Tomey DC. Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long term adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1448-91.
18. Furr BJA, Jordan VC. The pharmacology and clinical uses of tamoxifen. *Pharmacol Ther* 1984;25:127-205.
19. Cook LS, Weiss NS, Schwartz SM, White E, McKnight B, Moore DE, Daling JR. Population based study of the

- tamoxifen therapy and subsequent ovarian endometrial and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1359-64.
20. Groom GC, Griffiths K, Effect of the antiestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal premenopausal women. *J Endocrinol* 1986;70:421-8.
21. Spicer DV, Pike MC, Henderson BE: Ovarian Cancer and long term tamoxifen in premenopausal women. *Lancet* 1991;337:1414.
22. Welsh TH Jr, Jia TL, Jones PB, Zhuang LZ, Jsueh AJ. Disparate effects of triphenylethylene antiestrogens on estrogens and progestin biosynthesis by cultured rat granulosa cells. *Endocrinology* 1984;115:1275-82.
23. Caduff RF, Svoboda-Newmann SM, Ferguson AW, Johnston CM, Frank TS. Comparison of mutations of KIRAS and p53 Immunoreactivity in borderline and malignant epithelial ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 1999 Mar;23(3):323-8.
24. Watson JV, Curling OM, Munn CF, Hudson CN. Oncogene expression in ovarian cancer: a pilot study of c-myc oncoprotein in serous papillary ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1987 Oct;28(2):137-50.