

Reporte de caso

Cáncer de ovario pediátrico. Serie de casos

Yesid Sánchez Jiménez^a, Angie Patricia López Murillo^b, José Andwbar Murillo Medina^b, Daniel Alejandro Cardozo Herrán^c

a. Coordinador del Semillero de Investigación en Oncología (SION); Universidad del Tolima. Ginecólogo-oncólogo del Hospital Federico Lleras Acosta de Ibagué – Tolima

b. Médicos Investigadores del Semillero de Investigación en Oncología (SION), Universidad del Tolima.

c. Médico General del Hospital Federico Lleras Acosta de Ibagué – Tolima

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 11 de octubre de 2021

Aceptado: 30 de septiembre de 2022

Editor Jefe

Fernando Suárez-Obando

Palabras clave:

Cáncer pediátrico

Tumor germinal

Tumor estromal

Dysgerminoma

Lactato deshidrogenasa

Alfa feto proteína

Keywords:

Pediatric cancer

Germ cell tumor

Stromal tumor

Dysgerminoma

Lactate dehydrogenase

Alpha fetus protein

R E S U M E N

Antecedentes: El cáncer de ovario en edades pediátricas se presenta en tipos histológicos germinales y estromales, aunque los de tipo epitelial no son los más comunes también existen casos. **Serie de casos:** el presente estudio, describe seis casos de mujeres entre los 10 y 15 años en su gran mayoría tumores germinales con estadios iniciales entre IC a IIIC; un tiempo entre la primera consulta y el diagnóstico de cáncer, entre 1 día y 3 años, con elevación de niveles de LDH (lactato deshidrogenasa) y de alfa feto proteína, como marcadores tumorales, un caso con metástasis pulmonar, así como tratamiento con manejo quirúrgico y quimioterapia. En la aparición de esta enfermedad se ven involucrados factores de riesgo como la obesidad, nuliparidad, antecedentes de endometriosis, así como mutaciones en genes BRCA-1, BRCA-2, MSH-2, MLH-1 o MSH-6. **Conclusiones:** Las pacientes que se diagnosticaron tempranamente tuvieron una mejor respuesta al tratamiento y mayor sobrevida. El tratamiento quirúrgico permite conservar útero, vagina y ovarios funcionales en la mayoría de los casos, sin embargo, ante recaídas o enfermedad avanzada, se debe considerar terapias adyuvantes como la aplicación de quimioterapia y radioterapia.

Pediatric ovarian cancer. Cases series

A B S T R A C T

Background: Ovarian cancer in pediatric ages occurs in germ and stromal histological types; although the epithelial type is not the most common, there are also cases. **Case series:** the present study describes six cases of women between 10 and 15 years of age, the vast majority of which are germ cell tumors with initial stages between IC and IIIC; a time between the first consultation and cancer diagnosis, between one day and three years, with elevated

*Autor para correspondencia. Daniel Alejandro Cardozo Herrán

Correo electrónico: daniel95cardo@gmail.com

levels of LDH (lactate dehydrogenase) and alpha-fetoprotein, as tumor markers; one case with pulmonary metastasis, as well as treatment with management surgery and chemotherapy. Risk factors include obesity, nulliparity, history of endometriosis, and mutations in BRCA-1, BRCA-2, MSH-2, MLH-1, and MSH-6 genes, which are involved in the onset of this disease. **Conclusions:** Patients diagnosed early had a better response to treatment and a more prolonged survival time. Surgical treatment allows the preservation of a functional uterus, vagina, and ovaries in most cases; however, in the event of relapses or advanced disease, adjuvant therapies such as the application of chemotherapy and radiotherapy should be considered.

Introducción

Aunque los principales cánceres infantiles no hacen referencia a los ginecológicos, se ha observado que los tumores de ovario se presentan en 2.6 por cada 100 000 niños, de estos, los tipos con mayor malignidad son los tumores de origen germinal o del estroma, al contrario que los tumores epiteliales observados en el adulto (1). Estos tumores presentan una evolución rápida y cierto potencial metastásico si no se inicia un tratamiento a tiempo. En el departamento del Tolima (Colombia) es poca la información que se tiene acerca de las cifras epidemiológicas de este grupo de enfermedades. Este tipo de tumor pueden representar una localización secundaria de una leucemia o de un linfoma, que si hacen parte de los principales cánceres que pueden afectar en edad pediátrica. Los tumores germinales representan cerca del 80 % de estos tumores en el niño, aparecen mayoritariamente entre los 10 a 15 años, la incidencia anual de los tumores germinales malignos de ovario en mujeres menores de 20 años es de 2.6 por millón de mujeres (2), pero la distribución de los subtipos varía en función de la edad.

Mediante la revisión de historias clínicas se plantea el análisis de este tipo de cáncer en el departamento del Tolima para establecer cifras epidemiológicas y estimar la efectividad de los tratamientos, evaluando los distintos factores que intervienen en la eficacia de estos.

El presente artículo busca describir y analizar la supervivencia global de las pacientes menores de 18 años diagnosticadas con cualquier tipo de cáncer ginecológico en el departamento del Tolima (Colombia), en el periodo de 2010 a 2016 y su relación con los factores de riesgo descritos en la literatura conocida sobre el tema.

Métodos

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, mediante la revisión de una serie de casos, analizando los registros clínicos de las pacientes de 15 años o menos, con cáncer ginecológico, diagnosticado y tratado oncológicamente entre los años 2010 y 2016 en el hospital Federico Lleras Acosta de Ibagué (Tolima, Colombia).

Se solicitó aprobación al comité de bioética, comité de historias clínicas y a la oficina de docencia e investigación del hospital, la cual fue concedida. Posteriormente se solicitó consentimiento informado de los padres o quienes hicieran las

veces de representantes legales de las pacientes incluidas en esta revisión, para el uso de su información.

Posteriormente se organizó los datos recolectados en una hoja de cálculo de Excel®. En esta se registraron exámenes de laboratorio y procedimientos realizados en las pacientes (incluyendo marcadores tumorales, imagenología, tipo de cirugía, estudio histopatológico, tratamiento complementario, presencia de metástasis y evolución de los pacientes). Por último, se debatió en sesión de grupo de los autores, los datos recolectados y su estadística descriptiva y posteriormente se emitieron conclusiones al respecto.

Resultados

Se encontraron 6 niñas, con edad promedio de 13 años al momento del diagnóstico (Media entre 10 a 15 años) que cumplían con el objetivo estipulado de revisión. Los marcadores que se elevaron inicialmente fueron en cinco pacientes: la deshidrogenasa láctica (LDH) y en 1 paciente: la alfa fetoproteína (AFP).

La toma de muestras tumorales fue llevada a cabo con estudio por congelación durante la intervención quirúrgica y la citoreducción se practicó según el estadio de la enfermedad. Respecto a la estadificación del tipo de cáncer presentado, 2 pacientes se encontraban en estadio III C, 2 pacientes en IC, 1 paciente en IIIB y otra en IIC.

En relación con el tipo histológico se encontró que todas las pacientes presentaban tumores de tipo germinal, y a través de la inmunohistoquímica posquirúrgica, se logró determinar la presencia de disgerminoma en los seis casos, con la particularidad de que en cuatro casos se presentó de manera mixta con marcadores inmunohistoquímicos positivos para fosfatasa alcalina placentaria (PLAP, del inglés: placental alkaline phosphatase) y de CD117 (Del inglés: cluster of differentiation 117).

En cuanto a la diseminación tumoral, un caso presentó metástasis a pulmón y otro a ganglio iliaco común derecho. Por último, en cuanto al desenlace de mortalidad, 2 pacientes fallecieron, una a los seis y otra a los nueve meses después del diagnóstico. El tiempo de supervivencia global osciló entre seis meses y noventa y seis meses (Ver tabla 1).

Tabla 1. Distribución de casos y variables

Caso	Edad	Tipo	Estadio	Tiempo hasta diagnóstico	Marcador tumoral	Metástasis	Quimioterapia	Evolución
1	13	Tumor germinal mixto componente endodérmico y disgerminoma	II C	6 meses	LDH: 854.3 U/L	Pulmón	4 ciclos cisplatino y etoposido posquirúrgico	6 meses-falleció
2	14	Tumor germinal de tipo disgerminoma y seno endodérmico	III C	3 años	LDH: 438 U/L	NO	4 ciclos cisplatino y etoposido posquirúrgico	9 meses-falleció
3	15	Tumor de células germinales tipo disgerminoma	III B	4 meses	LDH: 1.798 U/L CA125:132 U/ml	NO	4 ciclos cisplatino y etoposido posquirúrgico	24 meses
4	13	Tumor germinal de tipo disgerminoma	I C	1 día	LDH: 518 U/L	NO	4 ciclos cisplatino y etoposido prequirúrgico	72 meses
5	10	Tumor germinal teratoma inmaduro	III C	1 mes	AFP: 49 UI/ml	NO	4 ciclos cisplatino y etoposido prequirúrgico	96 meses
6	12	Tumor germinal de ovario mixto con componente de coriocarcinoma y teratoma maduro	I C	3 días	LDH 312.2 U/L	NO	4 ciclos cisplatino y etoposido posquirúrgico	96 meses

Discusión

El cáncer de ovario se asocia a una elevada mortalidad, ya que el diagnóstico en su mayoría se da en estadios avanzados; la estadificación establece el principal factor pronóstico de la enfermedad, en los estadios iniciales el tratamiento indicado es la cirugía (3), por otro lado, en estadios avanzados el procedimiento quirúrgico se acompaña de quimioterapia adyuvante, la cirugía citorreductora será la primera aproximación terapéutica siempre que sea posible (4), seguida de quimioterapia.

El esquema de tratamiento estándar debe tener al menos un platino y un taxano, la eficacia podría incrementarse con la administración semanal de paclitaxel o la adición de bevacizumab a la quimioterapia (5). En la recaída, la quimioterapia será el tratamiento principal.

Existen factores de riesgo y factores protectores en el desarrollo tumores ováricos que se presentan en infantes, por un lado, las mujeres que presentan periodos prolongados de supresión de la ovulación tienen una menor incidencia de cáncer de ovario, como ocurre en las múltiparas o en las que tienen historia de menarquia tardía, menopausia precoz, antecedente de toma de anovulatorios (7) y lactancia materna. La ovulación ocasiona un continuo proceso de reparación de la super-

ficie ovárica que podría favorecer los cambios metaplásicos del epitelio y su posterior degeneración maligna.

La endometriosis y la infertilidad son factores de riesgo independientes del cáncer de ovario, describiéndose en el carcinoma de células claras antecedentes de endometriosis hasta en un 35 % de los casos, la obesidad también ha mostrado relación de la incidencia de este tumor. Por último, existen factores genéticos que serán los responsables de un 10 al 15 % de los cánceres de ovario.

Estos factores ocasionarán los síndromes de cáncer de ovario hereditario, siendo el más frecuente, el asociado a las mutaciones de los genes BRCA-1 (Del inglés: *breast cancer 1*) o BRCA-2 (Del inglés: *breast cancer 2*). El riesgo de desarrollar un cáncer de ovario es variable en las diferentes series publicadas, oscilando entre el 40 y el 50 % para las portadoras de mutación en BRCA-1, y entre el 15 y el 25 % para las portadoras BRCA-2 (8).

El síndrome de Lynch tipo II o cáncer colorrectal no polipóidico hereditario, que se desarrolla por una mutación en los genes MSH-2 (del inglés: *MutS homolog 2*), MLH-1 (del inglés: *MutL, E. coli, homolog of, 1*) o MSH-6 (del inglés: *MutS homolog 6*) (9), además de incrementar el riesgo de cáncer de colon o cáncer de endometrio, también ocasiona un aumento del riesgo de cáncer de ovario entre 9 y el 12 %. Además de estos síndromes hereditarios, se ha observado que el riesgo de cáncer de

ovario también se incrementa cuando existen antecedentes familiares de esta neoplasia; se estima un riesgo del 5 % cuando hay un familiar afectado y del 7 al 15 % cuando hay dos o más familiares.

Conclusiones

El tiempo que transcurrió entre la primera consulta y el diagnóstico de cáncer de ovario de las pacientes que fallecieron fue el más largo, hasta de 3 años; las pacientes que se diagnosticaron tempranamente tuvieron una mejor respuesta al tratamiento y mayor supervivencia. El tratamiento quirúrgico conserva sistema reproductor femenino funcional en la mayoría de las pacientes como ocurrió en varios de los casos expuestos, sin embargo, ante recaídas o enfermedades avanzadas se debe considerar terapias adyuvantes como la aplicación de quimioterapia y radioterapia.

Existen factores de riesgo directamente implicados en la aparición de este tipo de enfermedad, así como también factores protectores. Las mutaciones genéticas juegan un papel importante en el desarrollo de las patologías oncológicas evidenciando un porcentaje elevado de probabilidad de padecer específicamente cáncer de ovario con determinados genes mutados. Las edades ayudan a orientar el tipo histológico frente al cual se puede estar.

Conflictos de interés

Los autores del presente estudio declaran no haber tenido ningún conflicto de interés o financiación para el desarrollo de este.

REFERENCIAS

1. Oberlin O, Martelli H. Enfermedades benignas del ovario y tumores malignos de ovario, útero y vagina en la niña y en la adolescente. *EMC - Ginecol-Obstet.* 2011; 47(1):1-8.
2. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(12):1051-8
3. Braungart S, CCLG Surgeons Collaborators, Craigie RJ, Farrelly P, Losty PD. Operative management of pediatric ovarian tumors and the challenge of fertility-preservation: Results from the UK CCLG Surgeons Cancer Group Nationwide Study. *J Pediatr Surg.* 2020;55(11):2425-9
4. Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, Chintagumpala M, Bloss RS, Milewicz AL, et al. Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. *J Pediatr Surg.* 2001; 36(5):693-9.
5. Sánchez AR, Fernández BC, César Gómez Raposo P. Cruz Castellanos Localización: *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* ISSN. 2017;12(34).
6. Young JL Jr, Cheng Wu X, Roffers SD, Howe HL, Correa C, Weinstein R. Ovarian cancer in children and young adults in the United States, 1992-1997. *Cancer.* 2003;97(10 Suppl):2694-700
7. Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med.* 1987;316(11):650-5.
8. Herman JD, Appelbaum H. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome and issues in pediatric and adolescent practice. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23(4):253-8
9. Shanbhogue KP, Prasad AS, Ucisik-Keser FE, Katabathina VS, Morani AC. Hereditary ovarian tumour syndromes: current update on genetics and imaging. *Clin Radiol.* 2021;76(4):313.e15-313.e26.