

Casos Clínicos

Carcinoma de ovario en paciente con mutación del gen BRCA1. Diagnóstico tras biopsia de adenopatía cervical, en el contexto de un síndrome paraneoplásico cutáneo.

Sara Rojo Novo¹, Manuel Pantoja Garrido¹, Zoraida Frías Sánchez², Alfredo Polo Velasco¹, Manuel La Calle Marcos¹, Álvaro Gutiérrez Domingo³.

¹ Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España

² Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital general Santa María del Puerto (Cádiz), España

³ Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España

RESUMEN

El cáncer epitelial de ovario representa uno de los tumores ginecológicos más letales ya que más del 75% de las pacientes son diagnosticadas en estadio avanzado. Aún no se ha demostrado que la realización de pruebas y exámenes pélvicos rutinarios haya reducido la mortalidad, no existiendo actualmente, un cribado eficaz para su diagnóstico precoz. Aunque la sintomatología metastásica extraperitoneal más común es el derrame pleural, las linfadenopatías neoplásicas a nivel supraclavicular aparecen hasta en el 4% de casos, generalmente asociándose a un mal pronóstico. La identificación de una adenopatía supraclavicular se relaciona hasta en un 58-83% de los casos, con el hallazgo de una tumoración maligna. Por otro lado, la dermatomiositis del adulto puede tener un origen paraneoplásico en un 15-25% de las ocasiones, siendo el cáncer de mama y de ovario la etiología más frecuente en la población femenina. Las pacientes portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 tienen un aumento del riesgo de padecer neoplasias de mama y ovario. En aquellas afectas de un cáncer de ovario y portadoras de una mutación en los genes BRCA, no se debería plantear una cirugía profiláctica de rutina sobre la mama, al menos en los primeros 5 años tras el diagnóstico de la neoplasia ovárica. Presentamos el caso de una paciente portadora de una mutación germinal del gen BRCA 1, que debuta con un cáncer de ovario, tras el estudio de una adenopatía neoplásica de cuello, biopsiada en el contexto de un síndrome paraneoplásico cutáneo.

PALABRAS CLAVE: BRCA, metástasis supracervical, cáncer de mama, cáncer de ovario, mastectomía profiláctica, cáncer hereditario, dermatomiositis.

ABSTRACT

Epithelial ovarian cancer represents one of the most lethal gynecological tumors, since more than 75% of affected women are diagnosed at an advanced stage. However, studies have not demonstrated yet that performing routine pelvic exams and tests had reduced mortality in ovarian cancer, and currently there is no effective screening for early diagnosis. The most common extraperitoneal metastatic symptomatology of ovarian cancer is pleural effusion, but there are other, like neoplastic lymphadenopathies at supraclavicular level, described in up to 4% of cases and generally related to a poor prognosis. The identification of a supraclavicular adenopathy is associated with the finding of a malignant tumor in 58-83% of the cases. On the other hand, adult

dermatomyositis can have a paraneoplastic origin in 15-25% of patients, being breast and ovarian cancer the most frequent etiology in the female population. Patients with BRCA 1 and 2 genes mutations have an increased risk of breast and ovarian malignancies. In those affected by an ovarian cancer and carriers of a mutation in the BRCA genes, routine prophylactic surgery should not be considered on the breast, at least in the first 5 years after the diagnosis of ovarian neoplasia. We present the case of a patient with a germinal mutation of the BRCA 1 gene, who debuts with an ovarian cancer, after the study of a neoplastic adenopathy of neck, biopsied in the context of a cutaneous paraneoplastic syndrome.

KEYWORDS: BRCA, supraclavicular metastasis, breast cancer, ovarian cancer, prophylactic mastectomy, hereditary cancer, dermatomyositis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) es el tumor ginecológico con mayor tasa de mortalidad (1). Se estima que alrededor del 1.4% de las mujeres desarrollará un CO a lo largo de su vida (2). El 90% de éstos corresponden a CO epitelial, desarrollándose principalmente en mujeres postmenopáusicas. Se han descrito distintos factores de riesgo como la edad avanzada, el uso de terapia hormonal sustitutiva, la obesidad o la ganancia ponderal, que pueden aumentar el riesgo de desarrollar esta neoplasia (3). Sin embargo, solo el 10-14% de estos tumores se asocian a factores genéticos; entre los que destacan por su frecuencia las mutaciones de los genes BRCA; que además aumentan el riesgo de desarrollo de otras neoplasias (4-5). A pesar del posible interés del uso de la ecografía transvaginal y el marcador CA 125 para el diagnóstico de CO, alrededor del 60% de casos se diagnostican en estadíos avanzados, ya que las formas precoces cursan frecuentemente de manera asintomática. Generalmente, al diagnóstico encontramos pacientes en estadio metastásico, con síntomas de distensión abdominal, dolor abdominopélvico, saciedad, frecuencia o urgencia miccional, etc...; en las que se suele identificar una masa pélvica, asociada a signos de ascitis y de distensión abdominal (3). Es más rara la identificación inicial de una adenopatía cervical o el debut secundario a un síndrome paraneoplásico (3-6). A pesar de que se han estudiado distintos métodos diagnósticos como son la ecografía transvaginal y el marcador tumoral CA125, ninguno es lo suficientemente efectivo como para conseguir un diagnóstico precoz de este tipo de neoplasias, registrándose supervivencias a largo plazo limitadas en pacientes afectadas, en torno al 45% a los 5 años del diagnóstico (3). Dada la complejidad que supone el CO en estadio avanzando, su tratamiento sigue representando hoy en día un dilema clínico (7), persistiendo la cirugía como el

abordaje principal para el estadiaje y tratamiento de esta neoplasia, junto a la quimioterapia adyuvante (3).

A continuación, presentamos el caso de una paciente diagnosticada de cáncer de ovario (CO) tras el estudio de una adenopatía neoplásica de cuello, biopsiada en el contexto de un síndrome paraneoplásico cutáneo. Tras una terapia combinada de quimioterapia y cirugía, se objetiva en el estudio genético una mutación germinal del gen BRCA 1, completándose posteriormente el tratamiento con una mastectomía bilateral profiláctica.

CASO CLÍNICO

Exponemos el caso de una paciente de 33 años de edad, que consulta a la Unidad de Dermatología por un cuadro de lesiones cutáneas de reciente aparición. Como antecedentes personales de interés presenta una gestación espontánea con 29 años finalizada mediante parto eutócico a término sin complicaciones, no usando posteriormente ningún método de planificación familiar. Entre los antecedentes familiares destacables, refiere que su madre ha padecido un cáncer de mama (CM) con 50 años y dos parientes (una abuela y una tía materna) de segundo y tercer grado, han desarrollado CO; ninguna de ellas fallecida por el proceso oncológico padecido. El motivo de la consulta dermatológica fue un enrojecimiento del dorso de ambas manos, con lesiones purpuriformes palpables en articulaciones interfalángicas, muñecas y zonas de extensión de miembros superiores (de las que no disponemos de documento gráfico), junto a un eritema periocular. Evolucionaron posteriormente hacia un proceso inflamatorio doloroso a la exploración física, junto a la aparición de lesiones exantemáticas confluentes en ambos muslos, postulando como principal sospecha diagnóstica, una dermatomiositis. El cuadro clínico fue empeorando progresivamente en el transcurso de un mes, extendiéndose al resto del cuerpo y asociándose a astenia generalizada y algias musculares intensas,

resistentes a tratamiento médico (deflazacort 30 mg diarios durante 1 semana y posteriormente prednisona 35 mg diarios 3 semanas). Se objetivó una elevación de la creatinquinasa (CK) en 4132U/L, con un fracción 4 del complemento (C4) en 37mg/dl, en el límite superior de la normalidad; además de una elevación considerable de algunos marcadores tumorales, con cifras de antígeno carbohidrato 125 (CA125) de 568U/ml y antígeno carbohidrato 15.3 (CA 15.3) de 343.7U/ml. Dichos hallazgos descritos, junto a la falta de respuesta a las terapias con corticoides hizo sospechar que el cuadro clínico podía estar relacionado con una dermatomiositis de origen paraneoplásico, obligando a realizar una exploración más extensa y exhaustiva, en la que se pudo objetivar una adenopatía laterocervical izquierda (**Figura 1**) y un abdomen ligeramente distendido, con molestias en fosa iliaca derecha, pudiendo estar relacionado con la palpación de una masa a nivel abdominopélvico. Ante los hallazgos anteriormente descritos, se decidió realizar un estudio de extensión mediante tomografía axial computerizada (TAC), valoración ginecológica y punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de la adenopatía cervical, para análisis anatomopatológico. La TAC de tórax y abdomen objetiva la existencia a nivel del margen derecho de la pelvis menor, de una imagen compleja de 10 cm de superficie lisa y heterogénea, con componente quístico multilocular de gran tamaño separado con tabiques finos y un polo sólido de 22mm, que obliga a descartar un posible origen ovárico neoplásico (**Figura 2**). Se observan además, varias adenopatías retroperitoneales interaortocavas, paraaórticas izquierdas, inguinales bilaterales y en cadenas iliacas común y externa. En la ecografía ginecológica transvaginal se evidenció una tumoración retrouterina de 10x6cm, heterogénea, con zonas solido-quísticas, sin poder descartar un componente bilateral. Por otro lado, en la PAAF del ganglio cervical se observan hallazgos indicativos de metástasis de carcinoma pleomórfico de ovario de alto grado (**Figura 3**). Tras este diagnóstico, se decide en el subcomité multidisciplinar de tumores ginecológicos, iniciar tratamiento quimioterápico neoadyuvante (basado en platinos), reevaluándose el caso tras completar 3 ciclos de tratamiento por la buena evolución clínica (incluyendo palpación cervical negativa) y una vez realizada una nueva TAC cervical, torácica y abdominal donde se comprueba una mejoría radiológica significativa respecto al estudio previo, identificando que las adenopatías previamente descritas han disminuido su tamaño significativamente, no superando el centímetro

ninguna de ellas. La masa compleja descrita en pelvis a nivel anexial muestra una disminución significativa de su tamaño (62x52mm), con un componente mayoritariamente quístico con un pequeño foco captante de unos 16mm en su interior (**Figura 4 y 5**). Dichos hallazgos a nivel pélvico fueron contrastados con la realización de una ecografía ginecológica (de la que no disponemos de documento gráfico), que certificó una buena respuesta al tratamiento neoadyuvante, objetivándose un útero de tamaño y morfología normales, con un área anexial derecha de 3x2 cm e izquierda con dimensiones de 4x5cm, sin otras alteraciones reseñables. Desde el punto de vista dermatológico, se produjo una remisión completa de las lesiones cutáneas anteriormente descritas. Se propuso entonces en el subcomité realizar una cirugía de intervalo tras completar los 5 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (QTNA) previstos, dada la buena respuesta al tratamiento (sin realizar nuevos estudios de extensión); llevándose a cabo entonces una laparotomía media supra/infraumbilical con histerectomía total, anexectomía bilateral, omentectomía, apendicectomía y linfadenectomía pélvica bilateral y aortocava; completándose tras la intervención, una citorreducción quirúrgica óptima, sin tumor residual macroscópico. El análisis anatomopatológico de las piezas quirúrgicas, muestran una ausencia de signos histológicos de malignidad en todo el material extirpado (**Figura 6**). El seguimiento postoperatorio transcurrió sin complicaciones mayores, desarrollando la paciente posteriormente, un linfedema de miembro inferior derecho, controlado actualmente por la Unidad de Rehabilitación. Debido al desarrollo tan precoz (menor de 40 años) de una neoplasia ovárica, y dados los antecedentes familiares de CM y CO, se decidió solicitar estudio genético de los genes BRCA 1 y 2 en nuestra paciente, objetivándose una mutación germinal en el gen BRCA 1 (187delAG). Las exploraciones mamarias y los controles ecográficos ginecológicos y mamográficos anuales (**Figura 7**), muestran una ausencia de hallazgos sugestivos de malignidad, al igual que el control seriado semestral de marcadores tumorales con valores dentro de la normalidad desde la cirugía hasta la fecha actual. Se realizan también controles mediante resonancia magnética (RM) mamaria anual y TAC de cuello y abdominopélvico semestrales, que se encuentran también, dentro de la normalidad (sin adenopatías sospechosas ni focos de captación patológicos que evidencien una recidiva local o enfermedad metastásica). Tras una supervivencia libre de

enfermedad (SLE) superior a los 4 años, se decidió completar la cirugía profiláctica mediante la realización, por parte de la Unidad de Cirugía Plástica y Mamaria, de una mastectomía bilateral subcutánea con preservación de complejo areola-pezones y reconstrucción inmediata con tejido heterólogo (prótesis directa), además de desarrollar en el mismo acto quirúrgico una anastomosis linfático-venosa del miembro inferior derecho, como tratamiento del linfedema que presentaba la paciente. El estudio anatómico-patológico de las piezas quirúrgicas confirmó la ausencia de signos neoplásicos en las muestras estudiadas. Actualmente, tras 6 años del diagnóstico de CO, la paciente disfruta de una buena calidad de vida, sin signos clínicos, radiológicos ni analíticos de recidiva.

DISCUSIÓN

El CO ocupa el séptimo lugar en incidencia a nivel mundial (con 139000 casos nuevos diagnosticados en 2012) y el quinto en mortalidad (151900 muertes en el mismo año) en la población femenina; lo que supone la mayor tasa de mortalidad de todos los cánceres ginecológicos (8). La probabilidad de supervivencia en el CO aumenta con el tiempo, incrementándose desde un 26% tras el diagnóstico, a un 53% a los 5 años, un 96% a los 10 años y hasta un 98% de supervivencia para aquellas que superan los 11 años tras el diagnóstico (9). Aunque esta neoplasia afecta a mujeres de todos los grupos de edad, el rango más frecuente de aparición oscila entre los 55 y 64 años (3). El CO puede diseminarse por extensión directa, por vía linfática transperitoneal o, más raramente, vía hematogena (1). Como reseñamos anteriormente, el debut de este tipo de neoplasias suele ser tardío, en forma clínica de masa pélvica asociada a ascitis; aunque también son posibles otras manifestaciones menos frecuentes, como la adenopatía cervical aislada o asociada a un cuadro dermatológico paraneoplásico (3), como en nuestro caso. El conjunto de síntomas cutáneos por los que consultó nuestra paciente y su evolución tórpida, hizo que se sospechase una posible etiología neoplásica.

La dermatomiositis es una enfermedad inflamatoria poco frecuente, posiblemente autoinmune, que cursa con una erupción cutánea característica y miopatías proximales simétricas (6). En el adulto, esta dermatopatía puede ser paraneoplásica en torno a un 15-25% de los casos, siendo el CO la neoplasia más asociada a la dermatomiositis paraneoplásica, a nivel europeo. Le

sigue por orden de frecuencia el cáncer de pulmón, mama, colorrectal, estómago y páncreas. Si diferenciamos por sexos, en las mujeres los más frecuentes son el CM y CO, mientras que en los varones son el de pulmón y el colorrectal (6). Hasta la fecha no existe ningún rasgo clínico, histológico o analítico absolutamente específico de paraneoplasia en la dermatomiositis. Ésta puede preceder, coincidir o ser posterior al diagnóstico tumoral (4); aunque en nuestro caso supuso el debut del cuadro clínico, desarrollándose paralelamente a la neoplasia. Se sabe, que durante el primer año tras el diagnóstico de esta dermatopatía existe mayor probabilidad de asociación al desarrollo de un cáncer, disminuyendo posteriormente, aunque nunca llegando a igualarse con la población general (6). Por otro lado, se ha descrito que a nivel analítico suele cursar con niveles bajos de C4 y altos de CK, asociándose a mayor riesgo de etiología neoplásica (6); manifestación analítica que también encontramos en nuestra paciente. En cuanto al tratamiento de la dermatomiositis paraneoplásica, ha de partir del control y tratamiento específico de la neoplasia subyacente, lo que llevará consigo la mejoría de la sintomatología cutánea (6). Como cabría esperar de lo anteriormente enunciado, el cuadro dermatológico de nuestra paciente remitió por completo tras el tratamiento quimioterápico. Sin embargo, cuando el tratamiento oncológico no es posible o no se puede conseguir una respuesta terapéutica completa, los fármacos de elección para el control de esta patología, son los corticoides orales (6). En nuestro caso se utilizaron corticoides orales inicialmente, aunque no consiguieron remitir la sintomatología a nivel cutáneo, debido al origen etiopatológico tumoral, desconocido en ese momento. Por otro lado, tanto en el CO como en otras neoplasias, la información obtenida de la anamnesis y del examen físico completo de la paciente es trascendental para sospechar el diagnóstico tumoral, que posteriormente requerirá de la confirmación mediante estudios de imagen y análisis anatómico-patológicos (1). En nuestro caso, tras la mala evolución de la dermatomiositis a pesar del tratamiento con corticoides, se completó el estudio con una exploración física más exhaustiva detectando la presencia de una adenopatía supraclavicular izquierda, que podría o no, tener relación con la dermatopatía a estudio. Cuando este hecho se asocia a una elevación de los marcadores tumorales, es importante descartar un proceso neoplásico subyacente.

Aunque la mayoría de los ganglios metastásicos del cuello surgen de tumores primarios de la cabeza y el cuello, se debe considerar la posibilidad de una neoplasia primaria en una localización más remota (1). Sabemos también que el CA 125 está elevado en aproximadamente el 80% de los CO epiteliales, pero solo en el 50% de los estadios precoces (3). Cuando existe una sospecha diagnóstica de estas características, las pruebas de imagen pueden ser útiles para orientar el diagnóstico. Por ellos se decidió solicitar una TAC, en la que se objetivó una neoformación a nivel ovárico, que asociada a la elevación de marcadores tumorales CA125 y 19.9 anteriormente descrita, nos hizo pensar que existía una alta sospecha de que el cuadro clínico, tuviera un origen ovárico tumoral. Dado el posible diagnóstico y la accesibilidad de la adenopatía supraclavicular, se decidió iniciar el estudio de la misma para realizar un posterior examen anatomopatológico. La PAAF guiada por ecografía es el método de elección para el estudio de este tipo de lesiones, siendo una técnica fiable, eficaz y sencilla para el diagnóstico de la mayoría de adenopatías sospechosas de malignidad, relegando a un segundo lugar a la biopsia ganglionar escisional amplia, en caso de resultado citológico no concluyente (1). La importancia del análisis histológico ganglionar reside en que el diagnóstico diferencial de la adenopatía supraclavicular es amplio, e incluye entidades tan diversas como la linfadenopatía benigna, el quiste congénito, un proceso infeccioso, una inflamación no específica, la etiología tumoral primaria o la metastásica (3) (diagnóstico más probable en nuestro caso). Por norma general, la presencia de adenopatías metastásicas en los 2/3 superiores del cuello deriva en la mayoría de casos, de tumores primarios de cabeza y cuello (hipofaringe, amígdala y nasofaringe, principalmente (10)), mientras que en el 1/3 inferior del cuello y región supraclavicular, a menudo se asocian a metástasis de tumores de origen infraclavicular, como neoplasias digestivas, del árbol traqueobronquial, mama, tracto genitourinario o glándula tiroidea (10). Sin embargo existen muchas excepciones a esta regla (1). Las neoplasias que se presentan en estas últimas dos regiones anatómicas, suelen corresponder histológicamente a carcinomas de células escamosas, seguido en frecuencia por la etiología linfomatoso, el adenocarcinoma y el carcinoma indiferenciado (10). Por otro lado, las adenopatías no primarias, es decir, metastásicas infraclaviculares son en su mayoría de origen pulmonar, mamario y de cérvix uterino (10). En nuestro caso, el estudio

anatomopatológico del ganglio evidenció la presencia de una metástasis de un carcinoma pleomórfico de ovario de alto grado, confirmándose el diagnóstico de sospecha. La linfadenopatía cervical puede presentarse de forma precoz, antes incluso del diagnóstico de CO (1), como sucedió en nuestra paciente. En estos casos, estas adenopatías a nivel cervical se consideran metástasis a distancia y están clasificadas dentro del estadio IV de la FIGO (1). Por lo general, la vía linfática de diseminación del cáncer implica a los ganglios linfáticos pélvicos y aortocavos retroperitoneales (1). Aun así, las metástasis ganglionares a nivel cervical podrían derivar de la extensión linfática de células tumorales a través de ganglios retroperitoneales, ya que estas pacientes tienen similares características clínicas y de supervivencia (1). En el caso que nos compete, la paciente presentaba tanto adenopatías retroperitoneales como a nivel cervical izquierdo. Por norma general, las pacientes con metástasis ganglionares supraclaviculares tienen un pronóstico desfavorable, ya que presentan una baja probabilidad de citorreducción óptima (7); por ello en nuestro caso se consensuó diferir la cirugía a un segundo tiempo tras la administración de QTNA, por la baja probabilidad inicial de alcanzar una citorreducción óptima. Sin embargo, nuestra paciente tuvo una respuesta excelente a la QTNA y pudo completar el tratamiento mediante una cirugía de intervalo con citorreducción quirúrgica óptima (sin evidencia macroscópica de tumor residual) (11). La cirugía de intervalo (realizada en un segundo tiempo tras la administración de QTNA) en el CO persigue disminuir la morbi-mortalidad perioperatoria e incrementar la posibilidad de citorreducción completa, indicándose en pacientes en estadios IIIc y IV, potencialmente irreseables o con baja probabilidad de conseguir una citorreducción óptima inicial (11). Están incluidos en esta técnica la exploración de la cavidad abdominopélvica, así como la toma de citologías y biopsias múltiples, omentectomía, histerectomía y anexectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y paraaórtica (11); sin contemplarse en nuestro caso la extirpación de ganglios a nivel supraclavicular, dada la negativización de las pruebas realizadas (TAC cuello). El mal pronóstico suele estar relacionado con comorbilidades asociadas, como resultado de su estado de enfermedad avanzada, lo que puede tener un impacto negativo en los resultados quirúrgicos (2). En la mayoría de neoplasias (a excepción del cáncer esofágico), no existe evidencia que apoye la disección quirúrgica terapéutica del cuello para el manejo de

metástasis ganglionares, aunque la exéresis de las metástasis resecables cervicales, pueden aportar beneficios para prevenir o minimizar los síntomas locales, en casos seleccionados (1). Solamente se han reportado algunos casos de metástasis en el cuello asociadas a neoplasias ováricas (10). En una serie de 100 autopsias de mujeres que murieron por CO, la linfadenopatía supraclavicular se encontró solo en el 4% de casos (12). Se publicó otra serie de 35 pacientes con linfadenopatía extraabdominal de origen neoplásico ovárico, observándose en 11 de ellas (31%) evidencias de metástasis ganglionares supraclaviculares (13). En raras ocasiones se han reportado linfadenopatías supraclaviculares bilaterales (1). *Chen CW et al.* publicaron una serie de casos con 20 pacientes con CO y que presentaban metástasis ganglionares a nivel cervical. Entre las conclusiones de dicho estudio, se observó que aquellas pacientes con neoplasia limitada a la pelvis, mostraban una supervivencia global mucho mayor que aquellas con diseminación a distancia o metástasis ganglionares cervicales recurrentes de un CO previo (14). Las metástasis de cuello pueden aparecer también como primer signo de recurrencia en el CO, aunque solo en el 4-6% de los casos suponen la única manifestación de la recidiva. Generalmente, el intervalo de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y la recidiva a nivel cervical es largo y variable, de 43 a 124 meses (1). Tras el diagnóstico de una adenopatía cervical en pacientes con enfermedad pélvica inicial sincrónica, la mediana de supervivencia está alrededor de los 42 meses, disminuyendo a 6 meses en el caso de que la adenopatía cervical sea la manifestación de una recidiva primaria (1). Nuestra paciente, que presentaba metástasis ganglionares a nivel retroperitoneal y cervical en el momento del diagnóstico, supera estas estadísticas de recidiva y supervivencia, ya que en la actualidad acumula una SLE de más de 70 meses desde el diagnóstico. En general, los pacientes con metástasis ganglionares retroperitoneales y cervicales tienen mejores resultados (supervivencia a 5 años del 58-84%), que aquellas con carcinomatosis peritoneal (supervivencia a 5 años del 18-36%) (1).

En cuanto al tratamiento administrado, la QTNA no tiene ninguna ventaja en términos de supervivencia sobre la administración posquirúrgica³; aunque sí es importante la cantidad de tumor residual postneoadyuvancia existente, suponiendo en la actualidad un importante factor predictor de recurrencia y pronóstico (7). En nuestro caso se

evidenció una respuesta patológica completa a nivel microscópico tras la neoadyuvancia en las piezas extirpadas en la cirugía de intervalo, ya que en el análisis anatomopatológico de las mismas se objetivó la ausencia de células tumorales, aunque no se realizase la extirpación del ganglio cervical biopsiado inicialmente, por su negativización clínica y radiológica tras la QTNA. Una revisión retrospectiva realizada por *Curtin et al.* reveló que la edad menor de 65 años y la enfermedad residual fueron predictores independientes de resultado negativo en 97 pacientes con CO epitelial en estadio IV (15). Los tipos histológicos de bajo grado presentan una mayor probabilidad de quimiorresistencia, recurrencias tempranas, metástasis a distancia y muerte (1). El tratamiento quirúrgico del cáncer ginecológico tiene como objetivo la curación y contribuir al aumento de la supervivencia del enfermo, aunque implica el posible e hipotético desarrollo de complicaciones derivadas del tratamiento. En nuestro caso, a pesar de que la paciente tuvo una respuesta excelente al tratamiento médico y quirúrgico inicial, desarrolló un linfedema en la pierna derecha tras la cirugía.

Ésta es una de las manifestaciones más frecuentes de la afectación del sistema linfático del miembro inferior tras el tratamiento quirúrgico del cáncer ginecológico (16). Sabemos que la linfadenectomía es el procedimiento quirúrgico que más influye en el desarrollo de esta complicación. La incidencia informada de linfedema de miembro inferior en pacientes con CO oscila entre 4.7% y el 40.8%. En la mayor parte de los casos (86.2%) aparece en el primer año tras la cirugía y hasta en el 62.1% persiste más allá de los 6 meses postratamiento. Los factores de riesgo que más se asocian al desarrollo de este cuadro son el mayor número de ganglios linfáticos extraídos, la extirpación de los ganglios linfáticos ilíacos circunflejos y el desarrollo de celulitis. El tratamiento quirúrgico de elección (trasplante de venas y segmentos linfáticos y/o la creación de anastomosis y derivaciones linfático-venosas), se puede plantear en supervivientes de CO en etapas iniciales de linfedema, cuando el tratamiento conservador no ha mejorado el cuadro, y cuando aún no existen cambios tisulares severos en la extremidad afecta, teniendo como objetivo mejorar la velocidad del flujo linfático en la circulación venosa (16).

Es bien conocida la asociación de tumores de mama y ovario con las mutaciones germinales de los genes BRCA 1 y 2 (17). Este tipo de mutaciones confieren un aumento del riesgo de desarrollar estas neoplasias, aunque también se han asociado con una

supervivencia a 5 años mayor que en el caso del CO epitelial esporádico (5). En nuestra paciente, afecta de CO y con importantes antecedentes familiares de CM y CO (razones que justifican la realización de dicho estudio genético), se confirmó la existencia de una mutación a nivel del gen BRCA1. Mutaciones en la línea germinal BRCA se encuentran en el 5% de las pacientes con CM y en el 10% de las afectas de CO (17). El riesgo acumulado a los 70 años de CM y CO asociado a mutaciones en los genes BRCA1 es del 57% y 40-50%, respectivamente. Sin embargo estos riesgos son menores para las portadoras de mutación BRCA2 (49% para el CM, 20-30% para el CO) (17). Típicamente el CM se presenta antes que el CO, especialmente en portadoras BRCA1 (18), aunque en nuestra paciente no fuese así. El riesgo de desarrollar un CO metacrónico (posterior en el tiempo), es mayor en mujeres con CM de aparición temprana (menores de 40 años al diagnóstico) o con antecedentes familiares de CM y/o CO (18). Un estudio de cohorte histórico a gran escala analizó el riesgo a 10 años de desarrollar un CO después de padecer un CM en portadoras de mutación BRCA, siendo éste del 12.7% para BRCA1 y del 6.8% para BRCA2 (18). Por otro lado, la probabilidad de que una portadora BRCA afectada de CO desarrolle un CM metacrónico a los 6 años del diagnóstico es menor del 10% (17), disminuyendo a los 10 años al 8% (13) (12% en BRCA1 y 2% en BRCA2) (18). Diversos estudios también han demostrado que las mujeres con CO y mutación BRCA tienen una mayor supervivencia en comparación con aquellas que desarrollan un cáncer esporádico sin componente genético (18). *Domchek SM et al.*, en un estudio observacional prospectivo, observaron que de todas las pacientes portadoras de mutación BRCA y afectas de CO (164 mujeres) solo el 10.9% de ellas (18 mujeres; 14 portadoras de mutación BRCA1 y 4 de BRCA2) desarrolló un CM metacrónico, en una mediana de tiempo de 108 meses (18). En estas pacientes portadoras de mutaciones BRCA y afectas de cáncer, la quimioterapia (QT) basada en platino es altamente efectiva en el tratamiento oncológico adyuvante (17). En nuestra paciente, este tratamiento consiguió tanto una respuesta clínica completa (tanto dermatológica como a nivel del ganglio cervical supraclavicular), como patológica (desaparición total de células neoplásicas en el material resecado y analizado histológicamente). Se postula que la QT basada en platino para el tratamiento del CO pueda reducir sustancialmente el riesgo de CM mediante la erradicación de la enfermedad microscópica a nivel de

la mama (17). También se ha reportado una disminución de riesgo de CM contralateral tras el tratamiento con QT adyuvante en pacientes BRCA con CM (17). Estos hallazgos hacen que a nivel práctico, se esté planteando un cambio en el seguimiento y guías de actuación en este tipo de pacientes, supervivientes al CO. Las guías recomiendan mamografías (MX) y RM mamaria anuales y exploraciones clínicas semestrales en pacientes portadoras BRCA sanas (17). La sensibilidad de la RM para la detección de CM oscila entre el 77% y 91%, siendo más alta que la MX (33-40%) para mujeres con alto riesgo familiar de CM; además de permitir la detección más temprana de neoplasias mamarias en estas pacientes (17), reduciéndose significativamente la incidencia de CM en estadios avanzados (19). Sin embargo, la MX demuestra un nivel aceptable de detección de carcinoma intraductal (CDIS), y ha demostrado una especificidad más alta que la RM en la población general (17). En un estudio prospectivo reciente de portadoras de mutaciones relacionadas con el CM sometidas a cribado por RM, la incidencia de CM no fue sustancialmente diferente de la observada en el grupo que se sometió a MX únicamente, aunque el estadio del CM en el momento del diagnóstico fue menor con la RM (18). El cribado anual con RM mamaria en pacientes BRCA+ se asocia con una reducción significativa en la incidencia de cáncer invasivo en estadio II a IV (19). *Warner E et al.* objetivaron que el efecto protector de la RM en la detección de CM avanzado es mayor para los portadores de BRCA2 que en BRCA1. La diferencia observada puede deberse al azar, o puede reflejar una tasa de crecimiento más rápida de los tumores en portadores BRCA1 que en BRCA2 (19). Es posible que el intervalo ideal de cribado debiera ser menor en BRCA1 que en BRCA2 (19). Las pautas actuales de detección de CM en pacientes afectas de CO y portadoras de mutación BRCA deben tener en cuenta la etapa del CO en el momento del diagnóstico (5). El riesgo posterior de desarrollar un CM en estas pacientes es bajo, y la RM anual puede no estar indicada, pudiendo la MX anual ser suficiente para el seguimiento de estas pacientes de alto riesgo (17). Se estima que el riesgo de desarrollar un CM en los 5 años tras un diagnóstico de CO en portadoras de mutación BRCA es limitado, y que la supervivencia global depende de la mortalidad relacionada con el CO; existiendo un riesgo menor al 10% a los 10 años de supervivencia al CO (18). Una vez alcanzada una SLE de 12 meses tras el diagnóstico de CO en

estadios iniciales, podría estar indicado el seguimiento de estas pacientes con exámenes mamarios y mamográficos periódicos (17). Aun así, se sabe que la mastectomía bilateral profiláctica en mujeres con CO reduce la mortalidad en un 1.7-4.1%, dependiendo de la etapa y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor inicial (9). En pacientes BRCA con CO estadios I/II, la mastectomía o uso de RM puede ser recomendable tras la finalización del tratamiento (9). Para portadores BRCA con CO estadios III/IV, la mastectomía profiláctica o RM deben limitarse a quienes fueron diagnosticadas antes de los 50 años, y con una SLE de al menos 10 años (9). Algunos autores concluyen que el manejo no quirúrgico de la mama en estas pacientes es una opción planteable (17). Los datos anteriores hacen reflexionar de lo inadecuado o precoz de la realización de una mastectomía bilateral profiláctica en nuestra paciente, quien tan solo contaba con 4 años libre de enfermedad tras el diagnóstico de CO en el momento de dicha cirugía profiláctica.

CONCLUSIONES

Ante cualquier dermatomiositis del adulto resistente a tratamiento, debemos plantear un cribado tumoral, para descartar o confirmar un cuadro paraneoplásico asociado a una neoplasia primaria a filiar. Aunque el CO rara vez metastatiza a ganglios linfáticos cervicales, siempre se debe considerar en el diagnóstico diferencial de una linfadenopatía identificada a nivel del cuello en mujeres adultas. Las pacientes portadoras de mutación BRCA afectas de CO tienen una expectativa de vida reducida, y como resultado, a la mayoría no se les ofrece una mastectomía preventiva y pueden no ser subsidiarias de cribado con RM mamaria. No existen estudios que hayan analizado el riesgo de CM metacrónico tras un CO en portadores BRCA, ni existen guías clínicas para ayudar a los médicos o pacientes en este sentido; por lo que se considera imprescindible aumentar el campo de conocimiento en estos aspectos, dada la gravedad de las patologías relacionadas con estas mutaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- López F, Rodrigo JP, Silver CE, Haigentz M Jr, Bishop JA, Stojan P et al. Cervical lymph node metastases from remote primary tumor sites. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E2374-85.
- Moyer VA. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2014 Feb 18; 160(4): 271-81.
- Doubeni C, Doubeni A, Myers A. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *American Family Physician*. 2016 June; 93(11):937-944.
- Colgan TJ. Challenges in the Early Diagnosis and Staging of Fallopian-Tube Carcinomas Associated with BRCA Mutations. *International Journal of Gynecological Pathology* (22): 109-120.
- Choi MC, Lim MC, Lee M, Kim MK, Suh DH, Song YJ et al. Practice Patterns of Hereditary Ovarian Cancer Management in Korea. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jun;27(5):895-899.
- Requena C, Alfaro A, Traves V, Nagore E, Llombart B, Serra C et al. Paraneoplastic dermatomyositis: a study of 12 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Sep;105(7):675-82.
- Wu WJ, Ding DC, Chao TK, Liu YL, Liu YL, Hwang KS. Metastatic adenocarcinoma of left supraclavicular fossa from occult primary ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;50(1):98-9.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar; 65(2): 87-108.
- McGee J, Giannakeas V, Karlan B, Lubinski J, Gronwald J, Rosen B et al. Risk of breast cancer after diagnosis of ovarian cancer in BRCA mutation carriers: Is preventive mastectomy warranted?. *Gynecol Oncol*. 2017 May;145(2):346-351.
- Ismi O, Vayisoglu Y, Karabacak T, Unal M. Supraclavicular metastases from a sex cord stromal tumor of the ovary. *Tumori*. 2009 Mar-Apr;95(2):254-7.
- González Martín A, Redondo A, Jurado M, De Juan A, Romero I, Bover I et al. GEICO (Spanish Group for Investigation on Ovarian Cancer) treatment guidelines in ovarian cancer 2012. *Clin Transl Oncol*. 2013 Jul;15(7):509-25.

12. Dvoretzky PM, Richards KA, Angel C, Rabinowitz L, Stoler MH, Beecham JB et al. Distribution of disease at autopsy in 100 women with ovarian cancer. *Hum Pathol.* 1988 Jan;19(1):57-63
 13. Euscher ED, Silva EG, Deavers MT, Elishaev E, Gershenson DM, Malpica A. Serous carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum presenting as lymphadenopathy. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28:1217–1223.
 14. Chen CW, Torng PL, Chen CL, Chen CA. Clinical features and outcomes of neck lymphatic metastasis in ovarian epithelial carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2013; 11:255.
 15. Curtin JP, Malik R, Venkatraman, Barakat RR, Hoskins WJ. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997;64(1):9-12.
 16. Biglia N, Zanfagnin V, Daniele A, Robba E, Bounous VE. Lower Body Lymphedema in Patients with Gynecologic Cancer. *Anticancer Res.* 2017 Aug;37(8):4005-4015.
 17. Gangi A, Cass I, Paik D, Barmparas G, Karlan B, Dang C et al. Breast cancer following ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *JAMA Surg.* 2014 Dec;149(12):1306-13.
 18. Domchek SM, Jhaveri K, Patil S, Stopfer JE, Hudis C, Powers J et al. Risk of metachronous breast cancer after BRCA mutation-associated ovarian cancer. *Cancer.* 2013 Apr 1;119(7):1344-8.
 19. Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, Yaffe M et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation undersurveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2011 May 1;29(13):1664-9.
-

FIGURAS



Figura 1: Imagen del estudio de la adenopatía cervical

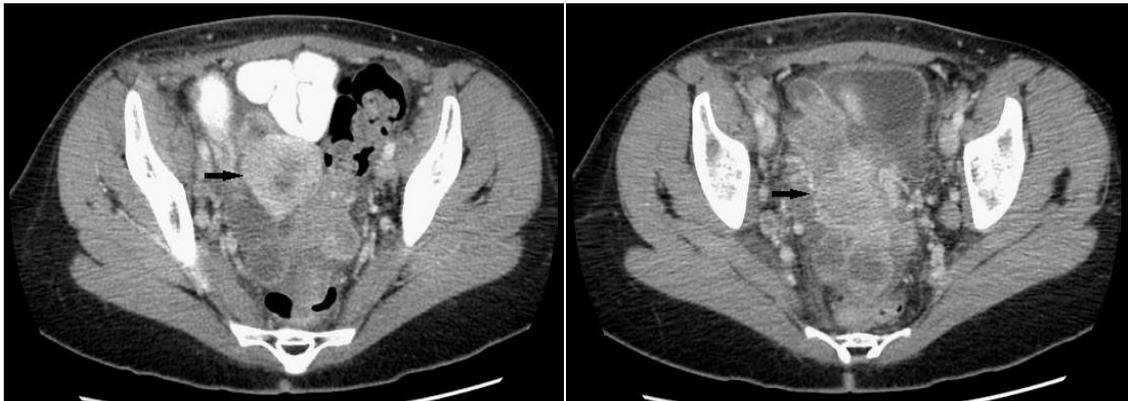


Figura 2: Imágenes de la TAC abdominopélvica en la que se objetiva una masa de posible origen ovárico y características neoplásicas.

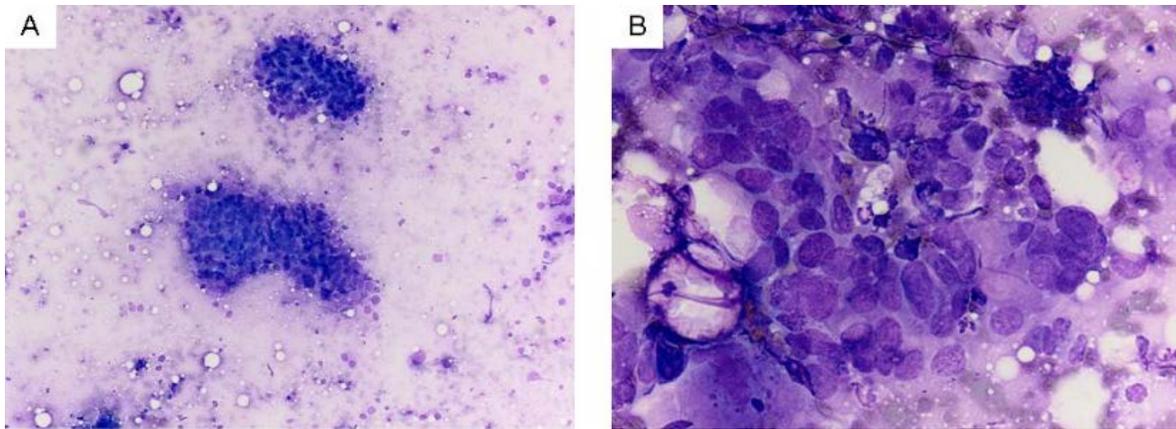


Figura 3: Carcinoma de alto grado. A) Nidos irregulares de células hipercrómicas con desorganización estructural (Ganglio linfático laterocervical. Papanicolaou, 10x). B) A mayor aumento, se observan células epiteliales tumorales, hipercrómicas, redondeadas y alargadas de diferentes tamaños con atipia de alto grado (Ganglio linfático laterocervical. Papanicolaou, 40x).

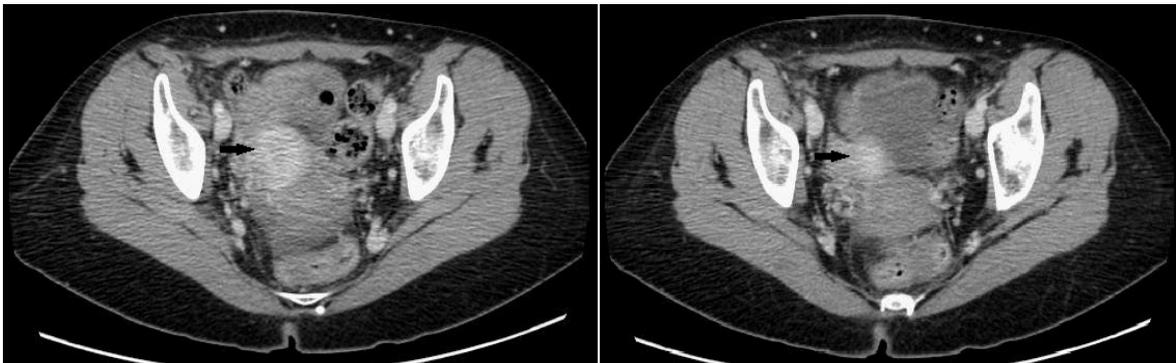


Figura 4: Imágenes de la TAC abdominopélvica realizada tras completar 3 ciclos de QTNA, en la que se objetiva la disminución de la masa ovárica y el foco hipercaptante en su interior.

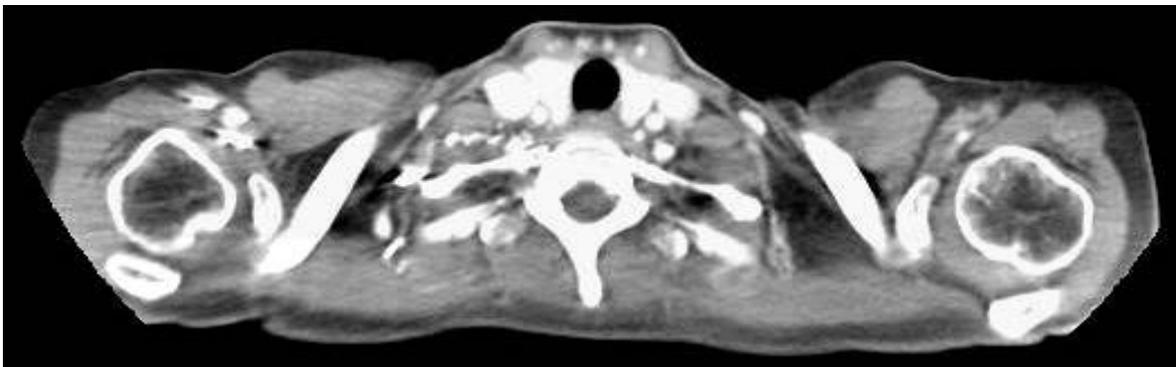


Figura 5: TAC de cuello postneoadyuvancia, en el que se observa la ausencia de ganglios supraclaviculares sospechosos.

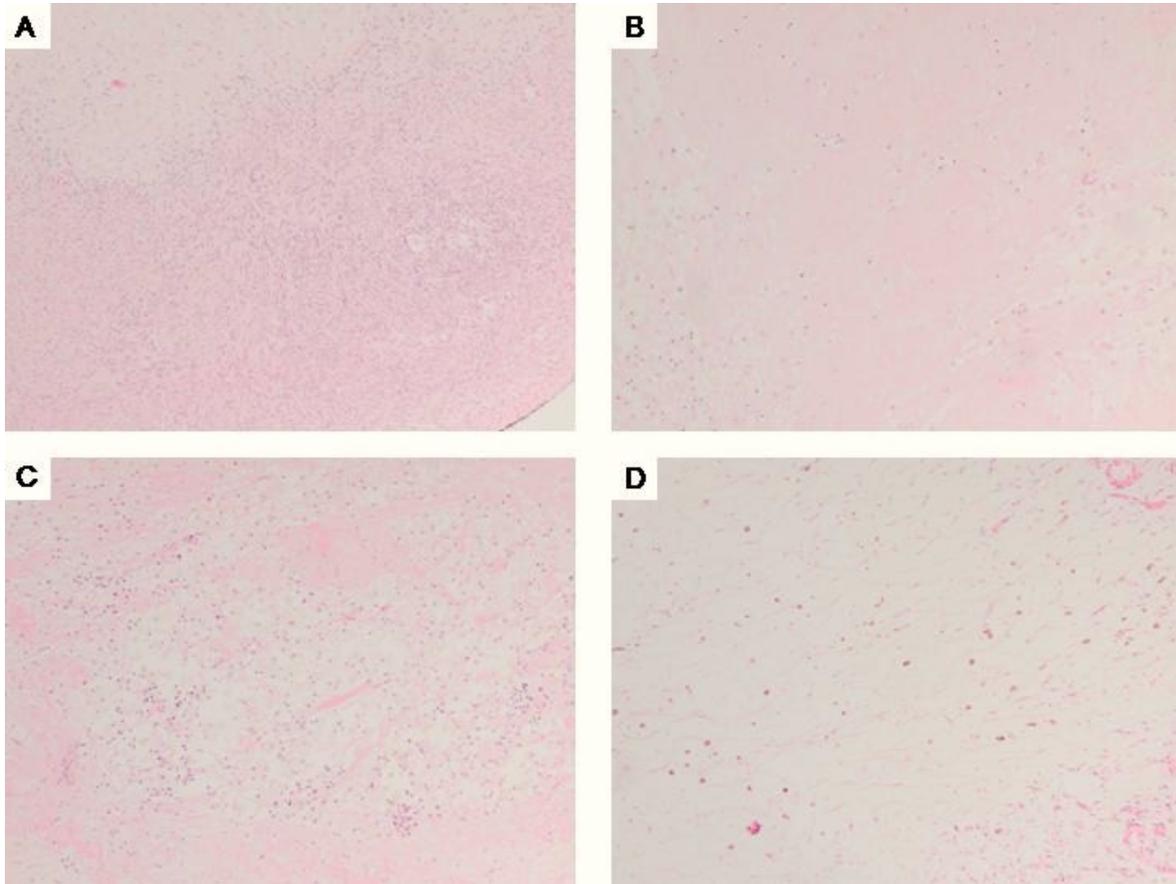


Figura 6: Ovario con respuesta patológica completa y cambios histológicos atribuibles a tratamiento oncológico. A) Foco de parénquima ovárico residual sin signos histológicos de malignidad. Fibrosis (HE, 10x). B) Extensa fibrosis sin signos histológicos de malignidad (HE, 10x). C) Intensa respuesta macrofágica, edema y fibrosis (HE, 10x). D) Foco de edema, fibrosis y depósito de hemosiderina (HE, 10x).

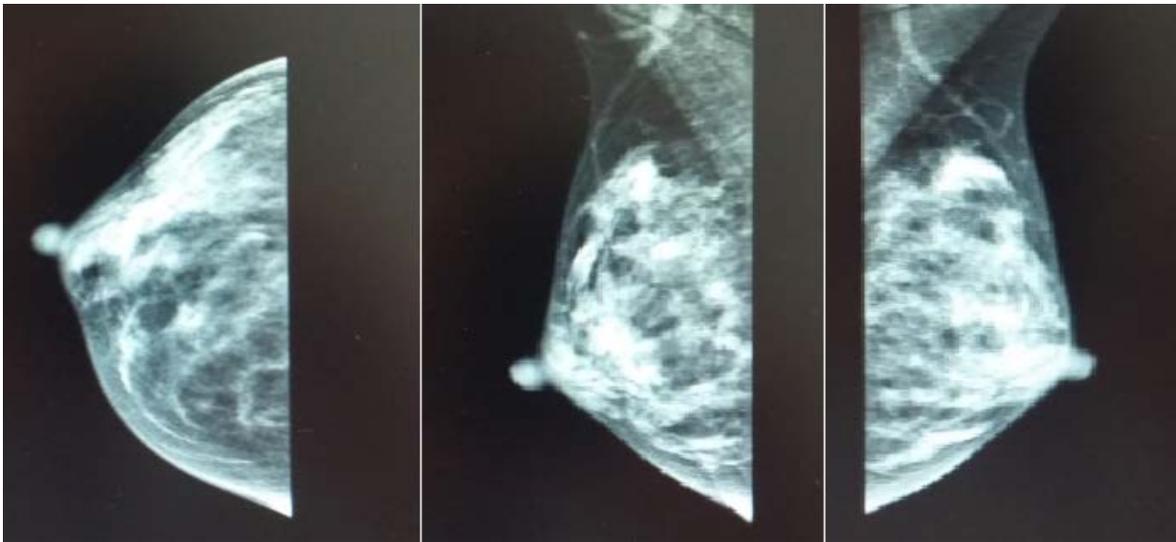


Figura 7: Estudio mamográfico normal