

28 SEP 2006



ENVEJECIMIENTO Y CANCER GINECOLÓGICO

AGING AND GYNECOLOGIC CANCER

Arturo A. Arrighi

ABSTRACT

The interrelation between cancer and ageing in women is emphasized, on its increased incidence, in their molecular background, into the particular biological characteristics of the different tumors and the effects of ageing in the affected women.

RESUMEN

Se destaca la relación entre el cáncer y el envejecimiento en la mujer, en su aumentada incidencia, en los diferentes aspectos moleculares que la sustentan y las características biológicas propias de los distintos carcinomas y aquellas vinculadas al avance de la edad en la mujer huésped.

En una reciente publicación de la IARC (International Association for Research in Cancer) se destaca la muy significativa vinculación entre el envejecimiento y la malignidad al precisar que la incidencia de los cánceres más habituales se cuadruplica en las mujeres mayores de 65 años. Los más frecuentemente hallados en ese grupo de mayor edad fueron el carcinoma de la mama, del recto-colon y del pulmón, aunque con muy marcadas variaciones geográficas en su incidencia (1).

Se ha comprobado además que dicho incremento parece estar limitado exclusivamente a los carcinomas (malignidades epiteliales), no observándose en los cánceres mesenquimáticos ni en los de los órganos hematopoyéticos.

En las malignidades más habitualmente observadas en la clínica ginecológica también la edad es uno de los factores de riesgo más significativo. Se ha podido comprobar así que la eventualidad de desarrollar un carcinoma de la mama entre los 20 y 40 años es del 0,49% mientras que entre los 65 y 85 años la misma alcanza al 5,48% (2), y que la incidencia anual por 100.000 mujeres que es 68,6 a los 40 años se eleva a 502 entre los 75 y 79 años (3). En relación al carcinoma del ovario se ha observado que la incidencia anual por 100.000 mujeres es del 9,4 entre las menores de 65 años y del 54,8 entre las mayores de esa edad, mientras que la del carcinoma del endometrio se cuadruplica desde los 40 a los 70 años y la del carcinoma de la vulva se sextuplica entre los 40 y 70 años (4). En cambio dicha tendencia no ha podido ser demostrada en los carcinomas del cuello uterino que se desarrollan más frecuentemente en la madurez genital, quizá por la significativa participación que tiene la habitualmente precoz infección por el HPV virus en su inducción (5).

Se admite que esa incidencia tardía en la vida de la mujer está en gran

parte vinculada a la naturaleza del proceso biológico de la carcinogénesis. Al respecto se acepta en la actualidad que diferentes etiologías operan a través de un mecanismo común: la alteración genética y desde allí se postula que el cáncer es el resultado de la gradual acumulación de mutaciones en diferentes genes que determinan finalmente el fenotipo tumoral. Este paradigma fue postulado por Niels Bohr "el cáncer es una enfermedad de los genes, un tumor sin algún daño en el genoma no existe"; desde la cuidadosa documentación de la responsabilidad de las alteraciones genéticas en la progresiva determinación del fenotipo en determinados carcinomas por ej. recto-colónico y melanoma maligno: múltiples genes en sucesivos pasos (6). Su aceptación implica admitir que la mutación de los genes, con todas las variedades que el término significa, determina el desarrollo tumoral.

También se considera en la actualidad la responsabilidad de la eventual ocurrencia de alteraciones epigenéticas post-transcripcionales como determinantes de una inadecuada expresión de los genes; con lo que resultaría que el cáncer puede ser asimismo una enfermedad de la regulación y diferenciación de los genes.

Se sostiene que todos los cánceres sólidos en humanos son monoclonales, existiendo al respecto alguna evidencia de que la mayoría de los mismos se originarían en una o pocas células progenitoras de diferentes tejidos. Su desarrollo a partir de allí incluye un proceso prolongado y complejo que involucra múltiples cambios en genotipo y fenotipo. Durante el mismo una célula y sus descendientes sufren y acumulan mutaciones con una progresiva selección de variantes, favoreciéndose aquellas que faciliten su supervivencia. Es lo definido como evolución o expansión clonal (7).

El prolongado tiempo requerido para este proceso explica la tardía aparición de la mayoría de los carcinomas en los humanos, la que expresa el tiempo fisiológico necesario para la carcinogénesis y puede evidenciar además la acción de alguno de los cambios del envejecimiento sobre este proceso.

Para mejor explicar la probable responsabilidad del envejecimiento en la cancerización conviene recordar que con el progreso de la edad se ha comprobado un aumento lineal en el número de mutaciones mal llamadas espontáneas, las que han sido observadas en diferentes tejidos (8). Ellas ocurren en ausencia de mutágenos exógenos o ambientales y están determinadas por la acción de agentes originados en los normales procesos metabólicos (grupos alquilos, lípidos activados, cationes metálicos y muy especialmente radicales libres que se admite inducen más de 10.000 eventos con posibilidad de daño por día). El observado aumento de las mutaciones es la expresión numérica del tiempo fisiológico transcurrido, desde que este implica un mayor número de replicaciones, por lo que con el avance de la edad cabe esperar un incremento de las mismas.

Pero como coincidentemente operan los muy eficientes y sofisticados mecanismos de mantenimiento y de reparación de los daños en el DNA, el número de mutaciones observadas en las células somáticas normales es muy reducido, estimándose que cada célula acumula solamente un gene mutante durante toda la vida de un individuo. Es difícil aceptar entonces que se pueda gradualmente alcanzar el elevadísimo número de mutaciones hallado en las células malignas. A partir de ello se postula que en el desarrollo de la malignidad se establece inicialmente un importante e imprescindible cambio denominado fenotipo mutador (9). causado por mutaciones que inactivan aquellos genes responsables de la estabilidad del genoma, las que

por azar ocurrirían muy temprano en el proceso de la carcinogénesis y que por su esencia tienen un efecto multiplicador sobre el ulterior desarrollo de otras mutaciones. El incremento de las mutaciones determina un aumento de la inestabilidad del genoma que suele expresar un muy amplio espectro de alteraciones responsables del eventual desarrollo maligno.

Se ha comprobado experimentalmente que con el envejecimiento disminuye la capacidad para reparar el daño que por diferentes causas puede sufrir el DNA durante la replicación. En humanos senescentes se ha observado en algunos tejidos la inactivación por mutación del gen supresor tumor P53 que normalmente expresa moléculas encargadas de la reparación del DNA y otras vinculadas a la inhibición del ciclo (14); también la inactivación de los MMRG (miss match repair genes) muy vinculados a la corrección de la inestabilidad microsatelital y además se ha comprobado que la capacidad de reparación del daño del DNA está netamente disminuida en las mujeres con carcinoma mamario (10).

Asimismo y vinculado a la relación entre envejecimiento y malignidad se ha observado que específicos mecanismos moleculares que operan precozmente para el mantenimiento de la normalidad del genoma, pueden tardíamente sufrir cambios que determinan un muy diferente efecto (pleotropismo negativo). Un ejemplo típico es la senescencia replicativa que integra los mecanismos del arsenal celular que impide que el DNA alterado o dañado pase a la ulterior generación celular, con lo que se evita la inducción de un clon genéticamente alterado. Durante el normal proceso replicativo la senescencia celular es inducida por el acortamiento del telómero, el que en cada replicación pierde desde 50 a 150 pb, operando como un reloj biológico del ciclo celular (11). Cuando el telómero llega a un nivel crítico, anatómico o

funcional, se activan la p53 y la Rb/p16ink4 y con ello se inhibe la continuidad del ciclo celular. La célula no replica más y adquiere particulares rasgos somáticos y funcionales que permiten definirla como senescente. Pero si estos genes son ulteriormente mutados, la célula reinicia su actividad replicativa, se continúa acortando el telómero y pierde así su capacidad protectora de los extremos terminales de los cromosomas, los que desde dicha carencia se fusionan (fenómeno TAS) y se establece una translocación no recíproca, es decir un puente anormal, que en ulteriores mitosis se fractura, dando lugar a la ocurrencia de groseras anormalidades citogenéticas (genotipo maligno). La mayoría de las células mueren durante la crisis celular, pero como la mutación de la p 53 y de la Rb/p16ink4 induce también en algunas células la hTert (sub-unidad transcriptasa), se determina la expresión de la enzima telomerasa, presente en prácticamente todas las células malignas, capacitada para reparar en cada replicación la pérdida telomérica y desde allí responsable de la inmortalización de dichas células previamente malignizadas. Se sostiene que este es el mecanismo operante en la carcinogénesis epitelial responsable del más frecuente desarrollo de los carcinomas con el envejecimiento (12).

Como ya lo hemos puntualizado se ha comprobado la participación de mecanismos epigenéticos en el proceso de la malignización celular. Uno de ellos es la metilación, que puede ocurrir por acción enzimática luego de la transcripción. La base afectada es la citosina, sin que ello determine la pérdida de su poder de apareamiento, pero el grado de metilación afecta la capacidad de expresión genética y en algunas circunstancias significa la irreversible inactivación de genes. En humanos la metilación está normalmente reservada a la citosina seguida por guanidina (Cy G dinucleótido), que se reconocen como

islas CyG y son habitualmente muy poco frecuentes, excepto en los tejidos malignos, en los cuales se ha comprobado que aproximadamente la mitad de los genes tienen dichas islas. En humanos se ha observado la metilación de genes de supresión tumoral (Rb1; hMLHI; HTLF) en diferentes carcinomas. Se ha comprobado asimismo que el grado de metilación se incrementa con el envejecimiento (13).

Los carcinomas aparecidos tardíamente en la vida de la mujer suelen tener algunos rasgos que los diferencian de los que se desarrollan más precozmente. Entre ellos se incluyen los biológicos propios o sea expresados en la célula tumoral y que permiten suponer su mayor o menor agresividad; y otros dados por la edad de la mujer; que implica cambios en el terreno donde se desarrolla la neoplasia.

La progresión del proceso maligno está limitada por un conjunto de condicionamientos dados por el organismo huésped y que el carcinoma debe superar para continuar su desarrollo. Ellos son: el aporte de oxígeno; la capacidad para inducir factores de crecimiento y angiogénicos, la respuesta inmunitaria y las restricciones dadas por los tejidos adyacentes. La progresión está determinada en última instancia por la aleatoria ocurrencia de mutaciones favorables.

Diferentes modificaciones vinculadas al proceso del envejecimiento pueden de alguna manera afectar la evolución del carcinoma. Los fibroblastos con senescencia replicativa liberan anormales cantidades de metaloproteasas (estromalisina y colagenasa) y fibronectina que alteran la regulación de la matriz intercelular y favorecen la liberación del VEGF con lo cual impulsan la angiogénesis tumoral; y se ha comprobado además que pueden estimular la actividad proliferativa de las células epiteliales mamarias malignas. También con el

envejecimiento se ha observado una neta disminución en el nivel local de las conexinas, con lo que se reduce la vinculación intercelular y su rol regulatorio sobre la proliferación epitelial (14).

Es muy controvertida la responsabilidad del envejecimiento del sistema inmunitario en relación con el desarrollo maligno. Se acepta que en la senescencia tiene lugar una neta disminución de los linfocitos T, especialmente de los naïves (aún no activados) y un leve aumento de los de memoria, determinado por su senescencia replicativa. También se halla un mayor nivel de la IL10 con acción supresora sobre la inmunidad celular, y vinculada a la senescencia de los CD4 (linfocitos helpers) y CD8 (citotóxicos) una pérdida de la proteína co-activadora CD28 que provee la señal requerida para la total activación y proliferación de los mismos (15).

Actualmente se admite que dos variantes de la respuesta inmunitaria celular pueden operar en relación con el cáncer, una adquirida y mediada por las células T que reconocen los antígenos expresados en las moléculas MHC I o II y una respuesta innata no específica a cargo de las "natural killer cells". La eficacia de dichas respuestas parece depender: 1. de la normal o anormal regulación en el procesamiento y presentación de los antígenos tumorales, que pueden no ser o ser reconocidos como propios del individuo por las "natural killers cells", según sean péptidos expresados por genes mutados o no. 2. de la liberación por el carcinoma de sustancias citotóxicas con acción supresora (por ej. TGF β 1) o a la inversa de la secreción de sustancias estimuladoras del crecimiento tumoral por las células inmunocompetentes. 3. de la pérdida de la capacidad de inducir apoptosis en las células malignas. La apoptosis es un mecanismo biológico de evasión ante el cáncer. Se ha comprobado asociación entre cáncer de alta

agresividad e inhibición de la apoptosis inmuno dependiente. 4. en el caso particular del carcinoma mamario se ha observado que las células adquieren con su malignización el ligando FAS, capacitado para reaccionar con la proteína receptora FAS de los linfocitos e inducir su apoptosis; mecanismo que se vincula con la tolerancia inmunológica a dicha malignidad (16).

Se suele aceptar muy simplísticamente que el pronóstico de los carcinomas mejora con el avance de la edad, lo que estaría supuestamente determinado por la menor capacidad agresiva de las células malignas con el progreso del envejecimiento. Ello no ha sido cabalmente demostrado y desde allí se admite que no existe un patrón evolutivo uniforme para los carcinomas que se reconocen durante el envejecimiento. El mismo está asimismo muy condicionado por el efecto de las diferentes patologías asociadas al avance de la edad (enfermedad cardiovascular, diabetes, osteoartritis anquilosante, menor suficiencia renal, fragilidad) que pueden disminuir la ulterior posibilidad de vida de la mujer afectada por el carcinoma y condicionar además la realización de las correctas conductas diagnósticas y terapéuticas.

En relación con las neoplasias más habituales en la clínica ginecológica; se confirman estas consideraciones. Los carcinomas endometriales diagnosticados tardíamente en la post-menopausia, más allá de los 65 años, presentan generalmente un alto grado histológico y una aumentada actividad proliferativa, una mayor invasión miometral y con mayor frecuencia una histología no endometroide (células claras, sero-papilar o indiferenciados); no son hormono vinculados y carecen habitualmente de receptores hormonales tanto para estrógenos como para progesterona.

En concordancia con ello se comprueba una neta disminución de la sobrevida en relación con los que se diagnostican en mujeres más jóvenes (17).

En los carcinomas epiteliales del ovario, los análisis se han efectuado generalmente entre mujeres mayores y menores de 65 años, y los hallazgos no son coincidentes en relación con la influencia de la edad sobre el tipo y grado histológico. Sin embargo la mayoría de los autores aceptan un peor pronóstico para las mujeres de mayor edad, el que en parte estaría vinculado a la realización de terapias menos agresivas, especialmente en cuanto a las dosis de quimioterapia administradas (18) o a un menor estado de desempeño previo a la medicación (Performance Status Scale de Karnofsky). (18). En coincidencia con esas observaciones, en la publicación del NHI de USA entre 1973 y 1988 se ha observado una disminución de la mortalidad del 25% para las mujeres menores de 65 años y coincidentemente un aumento del 16% para las mujeres mayores de esa edad (18).

Con el aumento de la incidencia de los carcinomas mamarios con el progreso de la edad se ha comprobado un marcado incremento de aquellos con receptores estrogénicos positivos desde la post-menopausia en adelante. Coincidentemente se han observado neoplasias con grado histológico más bajo, un menor índice de proliferación y una caída en la positividad del Herb.B-neu (19)(20) expresión de una biología más indolente y que parecería a priori configurar un mejor pronóstico. También se ha encontrado en los grupos de mayor edad una menor frecuencia de recidivas locales luego del tratamiento conservador (21).

En relación con la sobrevida de las mujeres senescentes con carcinoma de la mama hay observaciones muy dispares. En el material compilado en el SEER se ha comprobado una progresiva escalada de la mortalidad

global en los grupos de mujeres con mayor edad, llegándose a su máximo en los grupos de 85 o más años (200 x 100.000) (22). También se ha hallado que la mortalidad ajustada a edad por cáncer de mama disminuyó un 6,8% desde 1989 a 1993 en todos los grupos de edades hasta los 70 años, para mantenerse estable y aún aumentar en las mujeres mayores de 85 años. En cambio en las publicaciones donde se analiza la evolución de mujeres de diferente edad tratadas de manera similar se ha comprobado que la mortalidad específica por carcinoma de la mama no está influida por la edad; mientras que la sobrevida global está determinada muy sensiblemente por la existencia de las enfermedades concurrentes. La presencia de comorbilidades en mujeres senescentes influye además en la terapéutica que se intenta aplicar determinando que no se utilicen terapias completas ni siquiera adecuadas o que hayan probado su eficacia (23) a partir de una no correcta valoración de la expectativa de vida de la mujer afectada. Se ha encontrado además una disminución en la frecuencia de los carcinomas mamarios pesquisados a medida que avanza la edad de las mujeres (24) lo que se ha probado influye en el pronóstico de los mismos (25).

En los carcinomas del cuello uterino no se han hallado diferencias en la prevalencia de HPV DNA o en la distribución de genotipos entre mujeres jóvenes o senescentes (26), siendo además extremadamente similares los tipos de HPV presentes y predominantes (27). Algunos autores han comprobado una disminución de la sobrevida con la mayor edad de la mujer en el momento del diagnóstico. Así p.e. Meawwell y col. (28) en carcinomas estadio IB y con terapia actínica exclusiva observaron una sobrevida global del 71% para las mujeres menores de 40 años, la que se reducía significativamente al 35,8% para aquellas mayores de 70 años en

el momento el diagnóstico. Similar observación ha sido publicada por Chen R.J.(29). Sin embargo la mayoría de las publicaciones describen una menor sobrevida en las mujeres más jóvenes (30).

REFERENCIAS

1. Hansen, J.: *Drugs Ageing* 1998; 13:467-78
2. DePinho, R. A.: *Nature* 2000; 408:248-54
3. Ries, L.A.; Miller, B.A.; Hankey, B.F. et al: *SEER Cancer Statistics Review. 1973-79*. NIH Publication 1994;94-2789.
4. Juan C.Ahumada y col. *El Cancer Ginecológico*. 1953. El Ateneo Bs.As .Tomo 1
5. Pinto, A. P.; Crum, C. R.: *Clin.Obstet.Gynecol.* 2000; 43:352-62
6. Fearon, E.R.; Vogelstein, B.: *Cell* 1990; 61:759-67
7. Nowell, P.; *Science* 1976; 194:23-28
8. Vijg, J.: *Mutation Res.* 2000; 447:117-135
9. Loeb, L. A.; *Cancer Res.* 2001, 61:3230-39
10. Ramos, J.A.; Ruiz, A.; Colen. R. et al. *Cancer* 2004; 100:1352-7
11. Olovnikov, A.M.: *Exp. Gerontol.* 1996; 31:443-8
12. Campisi, J.; Kim, S.; Lim, C. et al: *Exp. Gerontol.* 2001, 36:1619-37
13. Toyota, M.; Issa, J. P.: *Electrophoresis* 2000; 21:329-33
14. Del Monte, U.; Statuto, M: *Exp. Gerontol.* 2003, 39: 273-275
15. Effros. R. B.: *Exp. Gerontol.* 2004; 39:885-90
16. Gutierrez, L.S.; Eliza, M.; Niven Fairchild, T. et al: *Breast Cancer Res. Treat.* 1999, 54; 245-53
17. Kahn, T.; Matsumara, M.; Sakai, K. et al: *Eur. Gynecol. Oncol.* 1996; 17:357-60
18. Ries, L. A.; *Cancer* 1993; 71 (suppl 2) 524-9
19. Ostreicher, N.; White, E. Malone, K. E. et al: *Breast Cancer Res. Treat.* 2004; 85:133-42



20. Diab, S. G.; Elledge, R.M.; Clark, G.M.: J. Nat. Cancer Inst. 2000; 92:550-56

21. Veronesi, V.; Banfi, A.; Salvadori, B. et al: Eur. J. Cancer 1990, 26:668-70

22. Ries, L. A.; Elsner, M. P.; Kosary, C. L. et al: SEER Cancer Statistics Review. 1973-1999. Bethesda. MA. NCI 2000

23. Singh, R.; Hellman, S.; Hellman, R.: Cancer 2004; 100: 1807-17

24. Yancik, R.; Wesley, M. N.; Ries, L. A. et al: JAMA 2001; 285: 885-92

25. Walter, L. C.; Covinsky, K. E.: JAMA 2001; 285: 2750-56

26. Baay, M. F.; Tjalma, W. A.; Weyler, J. et al: Gynecol. Obstet. Invest. 2001; 52: 248-50

27. Gortout, B. S.; Podratz, K. C.; Mc Govern, R. M. et al: Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 179:56-61

28. Meawwell, C. A.; Kelly, K. A.; Wilson, S. et al: BMJ 1988; 296:381-92

29. Chen, R. J.; Lin, Y. H.; Chen, C. A. et al: Gynecol. Oncol. 1999; 73:184-91

30. Leybeert, M. I.; Meerwaldt, J. H.; van Putten, W. L. Radiother. Oncol. 1987; 9:147-51