

Revisión bibliográfica del cáncer de endometrio

Escalera Alguacil C, García López M, García Schiever J, Díaz Carrasco J, Garrido Herrero R, Reoyo Jiménez A

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia de la Universidad Complutense de Madrid

El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna más frecuente del tracto genital femenino. Se estima que durante 2009 se producirán 42.160 casos nuevos y 7.780 muertes debidas a cáncer de endometrio en Estados Unidos¹.

La incidencia en España es de 7-13 por cada 100.000 mujeres y año. La supervivencia es del 92% al año y del 83% a los 5 años del diagnóstico, con una mortalidad global del 30%². Aparece sobre todo en la postmenopausia, con una edad media en el momento del diagnóstico de 60 años³.

Su incidencia es mayor en los países desarrollados que en los demás⁵. Hay datos que sugieren que es un cáncer más agresivo en la raza negra (supervivencia hasta un 10% inferior que en la blanca, en cualquier estadio¹), aunque se presenta con menor frecuencia que en la raza blanca⁶. Esto puede deberse a que en Estados Unidos las mujeres de raza negra tardan más en pedir asistencia sanitaria y, por ello, son diagnosticadas en estadios más avanzados. Sin embargo, la incidencia de tumores no endometrioides, más agresivos, así como la presencia de mutaciones que se asocian a menor supervivencia (mutación del gen supresor de tumores p53 y sobreexpresión del oncogén Her-2), son superiores en la raza negra respecto de la blanca⁷.

FACTORES DE RIESGO

El principal factor etiológico es la exposición prolongada a estrógenos, tanto endógenos como exógenos, en ausencia de progesterona. Esta situación estimula la actividad mitótica de las células endometriales, lo cual aumenta el riesgo de errores en la replicación, mutaciones y, consecuentemente, hiperplasia endometrial y adenocarcinoma. Por ello, el cáncer de endometrio se

asocia a mujeres con menarquia precoz, menopausia tardía o baja paridad⁹.

Los tratamientos prolongados con anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva en ausencia de antagonización con progesterona se asocian a un aumento del riesgo de desarrollar un adenocarcinoma de endometrio¹⁰⁻¹³. Los regímenes de tratamiento actuales, que incluyen al menos 10 días de progesterona, no se asocian a un aumento del riesgo y, en algunos estudios, han demostrado una reducción del mismo¹⁴.

Los niveles elevados de andrógenos, como en el caso del síndrome de ovario poliquístico, favorecen la hiperplasia endometrial y, con ello, la aparición de un cáncer¹⁴.

La obesidad es un factor de riesgo independiente de los tratamientos hormonales¹⁵, hasta el punto de que se considera que aproximadamente la mitad de los adenocarcinomas de endometrio en el Reino Unido son atribuibles al sobrepeso o a la obesidad¹⁶. En mujeres premenopáusicas se asocia a mayor frecuencia de ciclos anovulatorios, amenorrea y ciclos irregulares, con el consiguiente déficit de progesterona durante la fase lútea. En las mujeres posmenopáusicas la obesidad provoca un aumento en la producción periférica de estrógenos por aromatización de andrógenos, e incrementa el riesgo de cáncer de endometrio. Además, la obesidad produce hipertensión arterial y resistencia a la insulina¹⁴. Sin embargo, en mujeres que han realizado tratamientos hormonales con estrógenos y progesterona, la obesidad no parece aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio¹⁵.

La diabetes y el hiperinsulinismo se asocian a un aumento de los niveles de estrógeno libre y de los factores de crecimiento de tipo insulínico (IGF-I), que estimulan la proliferación endometrial¹⁷. Por otra parte, el tejido adiposo produce una serie de citoquinas (leptina,

adiponectina) y factores de transcripción que favorecen la carcinogénesis¹⁸.

No se ha encontrado asociación entre el cáncer de endometrio y los niveles de colesterol total, colesterol LDL o triglicéridos, mientras que los niveles elevados de colesterol HDL implican una reducción del riesgo¹⁹.

El tamoxifeno, empleado en el tratamiento y profilaxis del cáncer de mama, posee un efecto estrogénico débil que origina hiperplasia endometrial y favorece la aparición de pólipos en la cavidad uterina²⁰. Se ha observado que las neoplasias endometriales relacionadas con el tamoxifeno se diagnostican en estadios más avanzados y tienen peor pronóstico²¹. El raloxifeno, sin embargo, carece de este efecto proliferativo sobre el endometrio^{2,5}.

Se cree que una ingestión elevada de grasas y proteínas aumenta el riesgo, mientras que el consumo habitual de vegetales, fibra y cereales reduce el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio⁵.

Aunque no se ha encontrado una relación clara entre consumo de alcohol y cáncer de endometrio, en mujeres menores de 50 años que consumen altas dosis de alcohol puede asociarse una ligera reducción del riesgo²². El hábito tabáquico constituye un factor protector independiente de la edad y del índice de masa corporal²³; sin embargo, el tabaco sí constituye un factor de riesgo cuando se asocia a tratamientos con anticonceptivos orales⁵.

La mayoría de los casos de cáncer de endometrio son esporádicos, aunque hasta un 10% se debe a factores hereditarios⁴. Existe una asociación familiar tanto con el adenocarcinoma de endometrio como con el cáncer colorrectal no polipósico hereditario (síndrome de Lynch), cáncer de mama y cáncer de ovario⁴. Sólo 0,5% de los cánceres de endometrio presentan el diagnóstico asociado de carcinoma colorrectal no polipósico hereditario, debido a mutaciones en los genes hMLH1, hMSH2 y hMSH6; pero hasta 15% de los adenocarcinomas de endometrio presentan alguna de estas mutaciones, hMSH6 la más frecuente²⁴. Se considera que las mujeres con síndrome de Lynch tienen 60% más de riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio y 12% de desarrollar un cáncer de ovario²⁵.

No se ha encontrado asociación etiológica con otros virus responsables de cánceres genitales, como el virus del papiloma humano (HPV)²⁶, coxsackie o adenovirus²⁷.

A pesar de todo esto, el principal factor de riesgo es la edad, con aumento de la incidencia a partir de los 55 años⁷.

CLASIFICACIÓN

Etiopatogénicamente se distinguen dos tipos de tumores:

- Los tumores tipo I son estrogendependientes y se desarrollan a partir de un endometrio normal, generalmente en mujeres premenopáusicas. En ellos se puede determinar la presencia de receptores hormonales, tanto de estrógenos como de progesterona. Presentan mutaciones genéticas de muy diversa naturaleza²⁸.

- Los tumores tipo II no dependen de la estimulación estrogénica, sino que se desarrollan a partir de un endometrio atrófico en mujeres postmenopáusicas. Suelen tener un comportamiento más agresivo⁴. En su etiopatogenia, destacan las mutaciones responsables de la inactivación del gen p53, el aumento de actividad de la familia Ras y de HER-2/neu y la inactivación de genes reparadores (hMLH1 y MSH2)²⁸.

Dentro del cáncer endometrial podemos distinguir algunas variedades histológicas. El adenocarcinoma endometriode es el más frecuente (75-80%) y el de mejor pronóstico, con un 90% de supervivencia a los cinco años; es el tumor más frecuente de tipo I. Se distinguen cuatro variedades especiales de adenocarcinoma endometriode: adenoacantoma (20%), carcinoma secretor (1%), carcinoma vellosoglandular (2%) y carcinoma ciliado. Entre los tumores tipo II aparecen con mayor frecuencia otras variedades de comportamiento más agresivo: adenocarcinoma de células claras (5%), adenocarcinoma seroso-papilar (4%), carcinoma adenoescamoso y adenocarcinoma mucinoso (5%)⁴.

La clasificación anatomopatológica en función del grado de diferenciación celular constituye un importante factor pronóstico. Se distinguen tres grados de diferenciación: grado 1 o bien diferenciados, grado 2

o moderadamente diferenciados y grado 3 o poco diferenciados. Cuanto menor es el grado de diferenciación, mayor es la tendencia a la infiltración local y a la metastatización ganglionar y a distancia⁵.

DIAGNÓSTICO

La forma de presentación suele ser la metrorragia posmenopáusica o el sangrado intermenstrual en mujeres premenopáusicas⁴. Constituye un signo de alarma que facilita el diagnóstico precoz, que se realiza por biopsia endometrial o por histeroscopia²⁹. No se dispone de ningún método fiable de cribado, aunque se considera que, sobre un endometrio previamente atrófico, un espesor medido por ecografía mayor de 5 mm es altamente sugestivo de cáncer de endometrio⁵.

El PAPPS recomienda aconsejar a las mujeres postmenopáusicas que consulten a su médico de atención primaria ante cualquier sangrado vaginal. No se ha demostrado el beneficio de recomendar el cribado sistemático en mujeres asintomáticas⁴³.

Los niveles de CA 125 son un indicador pronóstico que permite el seguimiento de las pacientes tras el tratamiento³. Niveles al diagnóstico superiores a 40 U/ml se asocian a mayor frecuencia de metástasis ganglionares³¹ y a mayor riesgo de recidiva tumoral³.

Los datos anatomopatológicos y el estudio de extensión permiten la estadificación según los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)⁵ (ver tabla 1).

LESIONES PRECANCEROSAS

El principal precursor del adenocarcinoma de endometrio es la hiperplasia endometrial. Su presentación clínica y sus factores de riesgo son los mismos que los del adenocarcinoma; el diagnóstico diferencial sólo puede realizarse mediante histeroscopia con toma de biopsias⁵.

La hiperplasia sin atipias suele regresar con tratamiento con gestágenos (acetato de medroxiprogesterona vía oral, DIU de levonorgestrel). Sin embargo, el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma sobre una

hiperplasia con atipias es elevado (42-45% según los estudios^{31,32}), por lo que en estos casos se recomienda la histerectomía³³. Se acepta el tratamiento conservador en hiperplasias atípicas en mujeres jóvenes con deseos genésicos⁵.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es la histerectomía con doble anexectomía, ya sea por vía laparoscópica o por laparotomía, con linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica, y citología peritoneal³⁴. En mujeres premenopáusicas con tumores de bajo grado en estadios iniciales y niveles bajos de CA 125 se puede optar por la histerectomía simple y conservación de los ovarios, con lo que se obtienen resultados similares³⁵.

No hay un consenso establecido sobre la necesidad de realizar linfadenectomía pélvica y paraaórtica a todas las mujeres, dada la morbilidad del procedimiento. Se están investigando los posibles factores de riesgo de invasión linfática. Hay estudios que indican que puede no realizarse linfadenectomía en tumores de tipo endometriode menores de 2 cm, con grado histológico 1 ó 2, menos del 50% de invasión del miometrio y ausencia de datos macroscópicos de extensión extrauterina³⁶.

También se ha investigado la posibilidad de investigar la presencia de ganglio centinela en este tipo de

Tabla 1. ESTADIO FIGO

IA	Limitado al endometrio
IB	Invasión inferior al 50% del miometrio
IC	Invasión superior al 50% del miometrio
IIA	Afectación glandular endocervical
IIB	Invasión del estroma cervical
IIIA	Invasión de serosa y/o anejos y/o citología peritoneal positiva
IIIB	Metástasis vaginales
IIIC	Metástasis ganglionares pélvicas o paraaórticas
IVA	Invasión de vejiga y/o mucosa intestinal
IVB	Metástasis a distancia intraabdominales y/o ganglionares inguinales

tumores, con resultados favorables³⁷, aunque no es una técnica establecida aún en la práctica.

En mujeres jóvenes, con tumores endometrioides de grado histológico 1 ó 2 en estadios iniciales, que deseen preservar la fertilidad, se puede optar por un tratamiento conservador hormonal o radioterápico³⁴. Posteriormente, la concepción puede producirse espontáneamente, pero algunos estudios indican que las técnicas de reproducción asistida aceleran el proceso y permiten reducir la estimulación hormonal del endometrio^{38,39}.

La radioterapia puede emplearse como tratamiento único, cuando la cirugía está contraindicada, o como coadyuvante tras la resección quirúrgica. Está indicada en tumores con alto riesgo de recurrencia y factores de mal pronóstico³³. La braquiterapia vaginal reduce las recidivas locales en los estadios iniciales, pero no aumenta la supervivencia³⁴.

La mayoría de las mujeres con tumores en estadios iniciales (IA, IB), de bajo grado y sin factores de riesgo, no precisan tratamiento adyuvante⁴⁰. Las mujeres con riesgo intermedio (estadio IC o estadios IA y IB de grado 3) se benefician de la braquiterapia vaginal,

mientras que en los casos de alto riesgo se recomienda la radioterapia externa⁴¹.

La quimioterapia se emplea en estadios avanzados (III, IV) o en tumores de mal pronóstico. No hay un protocolo de tratamiento establecido, aunque los regímenes basados en compuestos de platino ofrecen buenos resultados. También puede emplearse como alternativa a la radioterapia en tumores de cualquier estadio⁴.

La hormonoterapia se emplea como tratamiento paliativo en tumores avanzados³³ o en estadios precoces que no requieren radioterapia⁵.

Tras el tratamiento quirúrgico no está contraindicado el empleo de terapia hormonal sustitutiva para controlar los síntomas de la menopausia⁴³.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los principales factores pronósticos son la histología no endometriode, la profundidad de la invasión miometrial, la invasión del estroma cervical, la invasión linfática, la presencia de metástasis y la citología peritoneal positiva³³.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society 2009.
2. García P. Cáncer de endometrio. Bol Oncol 1998;8.
3. Southcott BM. Carcinoma of the endometrium. Drugs 2001; 61:1395-405.
4. Münstedt K, Grant P, Woenckhaus J, Roth G, Tinneberg HR. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. World J Surg Oncol 2004;2:24.
5. García M, Galán MJ, López G. Carcinoma de cuerpo uterino. En: Cabero L, director. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. Madrid: Médica Panamericana 2003; 1587-602.
6. Farley J, Rissinger JI, Rose GS, Maxwell GL. Racial disparities in blacks with gynecologic cancers. Cancer 2007;110: 234-43.
7. Allard J, Maxwell G. Race disparities between black and white women in the incidence, treatment, and prognosis of endometrial cancer. Cancer Control 2009;16:53-6.
8. Van Doorn HC, Opmeer BC, Jitze M, Kruitwagens RF, Dijkhuizen FP, Mol BW. The relation between age, time since menopause, and endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. Int J Gynecol Cancer 2007;17:1118-23.
9. Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, Hoshi S, Nishino Y, Nagase S, et al. Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. Tohoku J Exp Med 2008;216:297-307.
10. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hench NM, Feliz JC, Wan PC, et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1110-6.
11. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1131-7.
12. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet 2004;360:942-4.
13. Lacey JV, Leitzmann MF, Chang SC, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A, et al. Endometrial cancer and menopausal hormone therapy in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. Cancer 2007;109:1303-11.
14. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:1531-43.

BIBLIOGRAFÍA

15. McCullough ML, Patel AV, Rodriguez C, Feigelson HF, Bandera EV, Gansler T, et al. Body Mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:73-9.
16. Reeves G, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2007;335:1134.
17. Lucenteforte E, Bodetti C, Talamini R, Montella M, Zucchetto A, Pelucchi C, et al. Diabetes and endometrial cancer: effect modification by body weight, physical activity and hypertension. *Br J Cancer* 2007;97:995-8.
18. Lindemann K, Vatten L, Ellstrøm-Engh M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer* 2008;98:1582-5.
19. Cust A, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Tjønneland A, et al. Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 2007;14:755-67.
20. McGonigle KF, Smith DD, Marx HF, Morgans RJ, Vasilev SA, Roy S, et al. Uterine effects of tamoxifen: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:814-20.
21. Will BP, Nobrega KM, Berthelot JM, Flanagan W, Wolfson MC, Logan DM, et al. First do no harm: extending the debate on the provision of preventive tamoxifen. *Br J Cancer* 2001; 85:1280-8.
22. Cook LS, Weiss NS, Doherty JA, Chen C. Endometrial cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds). *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press 2006;1027-43.
23. Loerbroks A, Schouten LJ, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2007;18:551-60.
24. Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Kawaguchi M, Nomura H, Hirasawa A, et al. Endometrial cancer as a familial tumor: pathology and molecular carcinogenesis (review). *Curr Genomics* 2009;10:127-32.
25. Chiang Y, Chen C, Huang C, Hsieh C, Cheng W. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:159-64.
26. Giatromanolaki A, Sivridis E, Papazoglou D, Koukourakis MI, Maltezos E. Human Papillomavirus in endometrial adenocarcinomas: infectious agent or mere "passenger"? *Infect Dis Obstet Gynecol [serie en Internet]* 2007;60549.
27. Giaginis CT, Zarros AC, Papaefthymiou MA, Papadopoulou AE, Sfiniadakis IK, Theocharis SE. Coxsackievirus and adenovirus receptor expression in human endometrial adenocarcinoma: possible clinical implications. *World J Surg Oncol* 2008;6:59.
28. Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, Catasús L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology* 2007;39:72-87.
29. Tiffen JM, Mahon SM. Educating women regarding the early detection of endometrial cancer – what is the evidence? *Clin J Oncol Nurs* 2006;10:102-4.
30. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002;86:28-33.
31. Trimble C, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim P, Burke J, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:812-819.
32. Pennant S, Manek S, Kehoe S. Endometrial atypical hyperplasia and subsequent diagnosis of endometrial cancer: a retrospective audit and literature review. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:632-3.
33. Bakkum-Gamez J, Gonzalez-Bosquet J, Laack N, Mariani A, Dowdy S. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc* 2008;83:97-112.
34. Lachance JA, Darus CJ, Rice LW. Surgical management and postoperative treatment of endometrial carcinoma. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:97-105.
35. Yoo S, Yoon J, Kim W, Chang S, Joo H, Chang K, et al. Premenopausal early-stage endometrial carcinoma patients with low CA-125 levels and low tumor grade may undergo ovary-saving surgery. *J Gynecol Oncol* 2009;20:181-6.
36. Mariani A, Dowdy S, Cliby W, Gostout B, Jones M, Wilson T, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-8.
37. Delpech Y, Cortez A, Coutant C, Callard P, Uzan S, Darai E, et al. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Ann Oncol* 2007;18:1799-803.
38. Sodano M, Bogliatto F, Morero S, Mosso L, Torchio B, Leidi L. Case report: Successful IVF programme after conservatively treated endometrial cancer. *Reprod Biomed Online* 2009; 18:578-81.
39. Bozdag G, Yarali H, Polat M, Esinler I, Tiras B, Ayhan A. ICSI outcome following conservative fertility sparing management of endometrial cancer. *Reprod Biomed Online* 2009;18:416-20.
40. Shaeffer D, Randall M. Adjuvant radiotherapy in endometrial carcinoma. *Oncologist* 2005;10:623-31.
41. Lukka H, Chambers A, Fyles A, Thephamongkhon K, Fung-Kee-Fung M, Elit L, et al. Adjuvant radiotherapy in women with stage I endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;102:361-8.
42. Mueck AO, Seeger H. Hormone therapy after endometrial cancer. *Horm Res.* 2004;62:40-8.
43. Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro B, Nuin-Villanueva M, Cierco-Peguera P, Moreno-Baquerano M. Prevención del cáncer. *Aten Primaria* 2007;39 Supl 3:47-76.