



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Factores de riesgo para carcinoma de endometrio de alto grado



L. Baquedano^{a,*}, P.J. Coronado^b, M.A. Martínez-Maestre^c, Y. José-Gutiérrez^a,
D. Judez^d, F. Villalobos^a y M.A. Ruiz-Conde^a

^a Servicio de Ginecología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Ginecología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^c Servicio de Ginecología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^d Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital de Alcañiz, Teruel, España

Recibido el 16 de mayo de 2016; aceptado el 21 de julio de 2016

Disponible en Internet el 28 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer de
endometrio;
Alto grado;
Factores de riesgo

Resumen El carcinoma de endometrio (CE) ha sido dividido de forma clásica en 2 grupos: el tipo I, considerado de buen pronóstico y estrógeno dependiente y el tipo II, de peor pronóstico y estrógeno independiente. Esta subdivisión etiopatogénica no está tan clara cuando se habla de CE de alto grado. El objetivo del estudio es analizar los factores de riesgo asociados al CE de alto grado.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de cohortes multicéntrico en 3 hospitales españoles de tercer nivel, Hospital Universitario Miguel Servet en Zaragoza, Hospital Clínico San Carlos en Madrid y Hospital Virgen del Rocío en Sevilla, en el que se estudió la presencia de los factores de riesgo asociados al CE de alto grado histológico: endometrioides G3 (CEG3), carcinoma seroso (CS), carcinoma de células claras (CCC) y carcinosarcoma uterino o tumor mülleriano mixto maligno (TMMM). Se analizaron las posibles diferencias entre los subtipos y atendiendo a si se trataba de CE tipo I/II. Se incluyeron 373 CE de alto grado, de ellos, 135 fueron CEG3 o de tipo I y 238 de tipo II: 96 CS, 64 CCC y 78 TMMM.

Resultados: La diabetes, obesidad, nuliparidad y utilización de tratamiento hormonal de reemplazo no mostraron diferencias significativas entre los subtipos. El TMMM fue el que con menor frecuencia se asoció a HTA y, por el contrario, el que mostró mayor asociación a la utilización de tamoxifeno.

Conclusiones: Los factores de riesgo asociados a CE de alto grado son similares en el tipo I y II.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lbaquedanome@hotmail.com (L. Baquedano).

KEYWORDS

Endometrial cancer;
High grade;
Risk factors

Risk factors for high-grade endometrial carcinoma

Abstract Endometrial carcinoma (EC) has traditionally been divided into 2 groups: type I, considered to have a good prognosis and to be oestrogen-dependent and type II, with a poorer prognosis and oestrogen-independent. The aim of the study is to analyse the risk factors associated with high-grade EC.

Material and Methods: Retrospective multicentre cohort study in 3 Spanish reference hospitals: Hospital Universitario Miguel Servet in Zaragoza, Hospital Clínico San Carlos in Madrid and Hospital Virgen del Rocío in Seville. We studied the presence of risk factors associated with high grade EC: G3 endometrioid (G3EC), serous carcinoma (SC), clear cell carcinoma (CCC) and malignant mixed mesodermal tumours (MMMT). Differences between subtypes were analysed depending on whether the EC was type I or II. A total of 373 cases of high-grade EC were included, of which 135 were G3EC or type I and 238 were type II (96 SC, 64 CCC and 78 MMMT).

Results: Diabetes, obesity, nulliparity and use of hormonal replacement therapy showed no significant difference between subtypes. MMMT was less frequently associated with hypertension and conversely it showed greater association with the use of tamoxifen.

Conclusions: Risk factors associated with high-grade EC are similar in type I and II.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma de endometrio (CE) es la neoplasia maligna ginecológica más frecuente en países desarrollados, por delante del cáncer de cérvix, y la segunda en países en vías de desarrollo. En Estados Unidos, se diagnosticaron 52.630 nuevos casos y se produjeron 8.590 muertes en 2014¹. En las últimas décadas, se ha observado una leve pero progresiva tendencia al aumento en la incidencia del CE, sobre todo en los países desarrollados. Este aumento parece deberse al aumento en la esperanza de vida en estos países, por un lado, y al incremento de factores de riesgo para CE como la obesidad, por otro.

En 1983 Bokhman llamó la atención sobre la existencia de 2 categorías citogenéticas y etiopatogénicas diferentes de CE². Se trata de 2 tipos de tumores distintos no solo histológicamente, sino en su biología, factores de riesgo a los que se asocia, pronóstico y tratamiento. Este modelo dualista se ha mantenido hasta la actualidad y forma parte de la práctica clínica habitual:

- Tipo I: *adenocarcinoma de tipo endometriode*. Generalmente bien diferenciado, se suele diagnosticar cercano a la menopausia y representa el 80-90% del total. Se considera hormonodependiente, relacionado con la exposición a estrógenos y desarrollado por la secuencia hiperplasia-carcinoma. Estas pacientes presentan generalmente factores de riesgo como obesidad, nuliparidad, hiperestrogenismo endógeno o exógeno, diabetes mellitus e hipertensión. Es de buen pronóstico y lenta evolución.
- Tipo II: *adenocarcinoma de tipo no endometriode*. Poco diferenciado, de inicio en edades más avanzadas y sin relación con la exposición a estrógenos. Representan el 10-20%. Por definición se trata de tumores de alto grado e histológicamente corresponden a los carcinomas seroso-papilares y de células claras. Son de evolución más agresiva, peor pronóstico y suelen diagnosticarse en

estadios más avanzados. Estas pacientes suelen ser múltiples y no suelen asociarse a factores de riesgo como obesidad, diabetes o hipertensión arterial.

Existen factores de riesgo clásicos relacionados con el desarrollo del CE que se pueden identificar en el 50% de los casos. En el otro 50% no se encuentran, lo cual supone una dificultad a la hora de plantear una prevención primaria eficaz.

La mayoría de los CE son bien o moderadamente diferenciados (G1, G2) y los pobremente diferenciados (G3) suponen el <15% del total, sin embargo, son los responsables de la mayoría de las muertes por CE³. Estos son el subtipo endometriode G3 (CEG3), carcinoma seroso (CS), carcinoma de células claras (CCC) y carcinosarcoma uterino o tumor mülleriano mixto maligno (TMMM).

El objetivo del estudio es analizar la asociación entre los factores de riesgo conocidos para la aparición de CE en los subtipos de alto grado histológico y compararlos entre sí y en dependencia de si se trata de tumores de tipo I o II, siguiendo la clasificación dualística de Bokhman.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de cohortes multicéntrico analítico observacional entre 2001 y 2014 en 3 hospitales españoles de tercer nivel: Hospital Universitario Miguel Servet en Zaragoza, Hospital Clínico San Carlos en Madrid y Hospital Virgen del Rocío en Sevilla. En el periodo de estudio fueron diagnosticadas 1.509 mujeres de CE en estos centros, cuyo manejo se realizó de acuerdo con las mismas guías y protocolos nacionales e internacionales. De ellas, 373 fueron CE de alto grado, 135 fueron CEG3 o tipo I o endometrioides y 238 tipo II o no endometrioides: 96 CS, 64 CCC y 78 TMMM.

Todas las pacientes fueron diagnosticadas y tratadas en los hospitales que integraron el estudio. Las pacientes con CE de bajo grado o intermedio (G1, G2), diagnosticadas

Tabla 1 Factores epidemiológicos de CE de alto grado

	EG3 (n = 135)	Seroso (n = 96)	C. claras (n = 64)	Carcinosarcoma (n = 78)	p
Edad en media (DE)	69 (11,5)	69,6 (9,4)	71,9 (10)	68,9 (9,7)	0,683
AF oncológicos, n (%)	43 (33,1)	29 (26,9)	15 (23,8)	21 (28,4)	0,610
AP oncológicos, n (%)	17 (12,7)	17 (17,9)	8 (12,7)	23 (30,3)	0,009
Estatus menopáusico					0,69
Posmenopausia, n (%)	126 (93,3)	94 (97,9)	61 (95,3)	74 (94,8)	
Perimenopausia, n (%)	5 (3,7)	1 (1,1)	1 (1,6)	3 (3,9)	
Premenopausia, n (%)	4 (3)	1 (1)	2 (3,1)	1 (1,3)	

Los resultados se muestran en número absoluto y (%) o media (desviación estándar).

AF: antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; DE: desviación estándar.

de otros tipos histológicos diferentes a los del estudio o con cualquier cáncer sincrónico de otra localización, fueron excluidas del estudio. También fueron excluidas aquellas que no fueron intervenidas por no poder obtener un resultado anatomopatológico definitivo en la pieza de histerectomía.

Se valoraron los principales factores de riesgo para aparición de CE: edad, antecedentes oncológicos familiares y personales, hipertensión arterial, diabetes, obesidad (definida como IMC > 30), nuliparidad, utilización de terapia hormonal de remplazo y tamoxifeno. En un primer análisis se estudió la presencia de dichos factores de riesgo según el subtipo histológico de CE y en un segundo tiempo se realizaron 2 grupos comparativos constituidos por CE de tipo I y II.

Se diseñó para la recogida de datos una ficha específica a partir de las historias clínicas y la información obtenida fue transcrita a una base de datos informatizada, utilizando la aplicación IBM Statistics Process Social Sciences 22.0 para Windows (Copyright© SPSS Inc., 2013), que permitió su posterior análisis estadístico. Se utilizó el test de chi cuadrado de Pearson para la comparación de 2 variables categóricas o el test de Fisher con frecuencias esperadas inferiores a 5. En todas las pruebas estadísticas se tomó como valor de referencia de la significación una $p < 0,05$. El presente estudio se aceptó por el comité ético de cada hospital.

Resultados

Las características demográficas de las 373 pacientes que integraron la muestra del estudio se muestran en la [tabla 1](#). Las pacientes con TMMM tuvieron con mayor frecuencia una historia previa oncológica, con diferencias

significativas con respecto a los otros subtipos. De ellas, el 25% tenían antecedentes de cáncer de mama y el 9%, de colon.

Se analizaron los factores de riesgo asociados a la aparición de CE de alto grado ([tabla 2](#)):

Hipertensión arterial

Hubo 193 pacientes de la muestra (52%) hipertensas en el momento del diagnóstico del CE. Se observaron diferencias significativas: las pacientes con CE del subtipo TMMM uterino las que en menor proporción eran hipertensas ($p = 0,033$).

Diabetes

Eran diabéticas 86 pacientes (23,2%) incluidas en el estudio, todas ellas con diabetes de tipo 2. No hubo diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,232$).

Obesidad

La obesidad, como IMC igual o superior a 30 se registró en 183 pacientes de la muestra (49,1%). No se demostraron diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,062$).

Paridad

Se analizó la nuliparidad como posible factor de riesgo para CE, que se dio en 78 pacientes (20,8%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,127$).

Tabla 2 Factores de riesgo asociados a CE de alto grado

	EG3 (n = 135)	Seroso (n = 96)	C. claras (n = 64)	Carcinosarcoma (n = 78)	p
Hipertensión	73 (54,1)	56 (58,9)	35 (54,7)	29 (37,3)	0,033
Diabetes	29 (21,2)	24 (25,3)	20 (31,3)	13 (17,3)	0,232
Obesidad	70 (52)	56 (58)	26 (39,7)	31 (40,3)	0,062
Nuliparidad	33 (23,7)	15 (15,8)	9 (14,3)	21 (27,4)	0,127
T. hormonal	4 (3)	2 (2,1)	1 (1,6)	2 (2,6)	0,939
Tamoxifeno	13 (9,6)	9 (9,3)	4 (6,2)	15 (19,2)	<0,001

Los resultados se muestran en número absoluto y (%).

T.: terapia.

Tabla 3 Comparación de factores de riesgo CE tipo I vs. II

	CE de tipo I (n = 135)	CE de tipo II (n = 238)	p
Hipertensión	73 (54,1)	121 (50,9)	0,545
Diabetes	29 (21,2)	58 (24,4)	0,494
Obesidad	70 (52)	113 (47,4)	0,417
Nuliparidad	33 (23,7)	45 (19)	0,289
T. hormonal	4 (3)	5 (2,1)	0,728
Tamoxifeno	13 (9,6)	28 (11,7)	0,265

Los resultados se muestran en número absoluto y (%).

T.: terapia.

Tratamiento hormonal

Un total de 9 pacientes (2,4%) utilizaban tratamiento hormonal por presentar clínica climatérica en el momento del diagnóstico de CE. No hubo diferencias entre los grupos ($p = 0,939$) para la toma de terapia hormonal.

Tamoxifeno

En 41 pacientes (10,9%) se recogió el antecedente del uso de tamoxifeno. El subtipo con mayor asociación fue el CS (19,2%), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Factores de riesgo de carcinoma de endometrio de tipo I vs. de tipo II

Se realizaron 2 grupos comparativos constituidos por CE tipo I (endometriode G3) y CE tipo II (CS, CCC y TMMM) con objeto de estudiar si los factores de riesgo clásicos para CE se asociaban con mayor frecuencia a uno u otro tipo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la presencia de ninguno de los factores de riesgo valorados (tabla 3).

Discusión

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias entre los 4 subtipos histológicos de alto grado en cuanto de factores de riesgo asociados al CE de alto grado histológico en función de si se trataba de CE tipo I/II. El TMMM fue el subtipo con mayor asociación al uso de tamoxifeno.

Los factores de riesgo clásicos para CE han sido considerados de forma general como agentes que actúan mediante el incremento de la exposición sistémica al estímulo estrogénico, que suponen, incluso, un incremento de los niveles circulantes de estrógenos⁴. En ocasiones, como en las pacientes obesas, existe además una disminución de los niveles de proteína transportadora y resistencia a la insulina, lo que puede contribuir también a incrementar el riesgo de CE⁵.

El CE ha sido dividido clásicamente en 2 categorías atendiendo a los estudios de Bokhman de 1983². Para realizar esta división el autor se basó en primer lugar en características clínicas, metabólicas y endocrinas. Según esta clasificación, los tumores de tipo I se asociaban con el exceso

de estrógenos, obesidad, nuliparidad y la positividad para los receptores estrogénicos, eran tumores bien o moderadamente diferenciados y tenían buen pronóstico. Los tumores de tipo II eran más comunes en mujeres no obesas, se producían en ausencia de alteraciones endocrinas o metabólicas, eran pobremente diferenciados y tenían un pronóstico más desfavorable. Este modelo dualístico se basó en variables clínicas y epidemiológicas estudiadas en 366 mujeres con CE en la antigua Unión Soviética hace más de 30 años.

Estudios posteriores han tenido como objetivo dilucidar el peso de los factores de riesgo en cada tipo de tumor, y mostrar esta distinción tradicional entre tipos I y II de CE puede ser inexacta en cuanto a la etiopatogenia del CE. Un estudio epidemiológico que incluyó a más de un millón de mujeres noruegas entre 1963 y 2001 concluyó que, aunque el riesgo de aparición de un CE en las mujeres obesas era más marcado para el CE de tipo I, también era significativo para el de tipo II⁶. Un trabajo posterior cuantificó el exceso de riesgo de IMC en ambos subtipos tumorales. Se determinó que un incremento de 2 kg/m² se asociaba a mayor riesgo de desarrollar CE de ambos subtipos, aunque con un efecto mayor para el carcinoma endometriode: 1,20 (IC95%: 1,19-1,21) para CE de tipo I y 1,12 (IC95%: 1,09-1,14) para el CE de tipo II⁷.

Ko et al.⁸, en un estudio reciente multicéntrico, compararon a 1.144 pacientes con CE de tipo endometriode (bajo grado = 907, alto grado = 414) con 267 CE no endometriode (CS, CCC) y se estudiaron los factores de riesgo asociados en cada grupo. Los autores encontraron mayor proporción de obesas en las pacientes con CE endometriode, pero no objetivaron diferencias en cuanto a la diabetes entre los grupos. Sin embargo, cuando compararon solo los CE de alto grado, las diferencias no eran significativas. Además, ambos factores se comportaban como un factor asociado a peor pronóstico en el CE de tipo I de alto grado, pero no en el CE de alto grado ni en los subtipos no endometriodes.

En un amplio estudio realizado por el Gynecologic Oncology Group (GOG)⁹, apoyado por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos en 2013, se estudiaron mediante cuestionarios la existencia de factores de riesgo clásicos: edad, raza, paridad, obesidad, uso de tratamiento hormonal y de tamoxifeno. Compararon dichos factores de riesgo asociados a CE endometriode G3 con los otros 3 subtipos histológicos de alto grado y con los CE de bajo grado (G1, G2). Se incluyeron 2.244 CE endometriodes G1-G2, 354 CEG3, 321 CS, 141 TMMM y 77 CCC. No se encontraron diferencias entre los grupos de alto grado y sí con respecto al CE de bajo grado histológico. Los autores concluyen que los

CE endometrioides G3 comparten más los factores de riesgo de los CE de tipo II que de los carcinomas endometrioides G1, G2.

En el presente estudio, y de acuerdo con la literatura actual, no se observaron diferencias entre los 4 subtipos en cuanto a los factores de riesgo clásicos: obesidad, diabetes, nuliparidad y tratamiento hormonal. La hipertensión arterial fue con menor frecuencia documentada en las pacientes con carcinosarcoma uterino; el resto de los subtipos histológicos tenían porcentajes muy similares.

Por otra parte, el tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos que ejerce un efecto estrogénico débil y su uso se asocia a enfermedad endometrial tanto benigna como maligna. Algunos estudios muestran una relación más importante entre el uso de tamoxifeno y el CE de tipo II, sobre todo el CE de tipo seroso y los carcinosarcomas^{10,11}. Por este motivo, existen teorías etiopatogénicas que intentan explicar la aparición de CE asociado al uso de tamoxifeno por una vía distinta al estímulo estrogénico. En nuestro estudio el uso de tamoxifeno se asoció con mayor frecuencia a la aparición de TMMM en comparación con los otros subtipos, sin embargo, las pacientes con diagnóstico de TMMM también se asociaron a mayor índice de antecedentes personales de cáncer, sobre todo de mama. Por ello, y dado el reducido número de casos (n=41), no es posible extraer conclusiones al respecto acerca del peso de uno u otro factor en la génesis de los TMMM.

Cuando se hace la distinción entre el tipo I y II de CE no hubo diferencias en ninguno de los factores, lo cual indica que los CEE G3 comparten los factores etiopatogénicos con los otros tumores de alto grado que se incluyen dentro del tipo II de CE. Por tanto, la etiología de los tumores de tipo II puede no ser estrógeno-independiente, como se creía clásicamente y ello implica que las teorías etiopatogénicas del origen del CE de alto grado histológico deberían ser replanteadas. Proponemos para ello la realización de otros estudios con una mayor cohorte de casos para dar luz a este asunto.

Las limitaciones de nuestro estudio son su carácter retrospectivo y el número de casos que, de cara a extraer conclusiones extrapolables a los CE de alto grado, es limitado.

En conclusión, los factores de riesgo asociados a CE de alto grado son similares en el tipo I y II. Entre subtipos histológicos, solo el uso de tamoxifeno fue significativamente

mayor en los tumores de tipo TMMM, con el resto de los factores etiológicos comunes entre los 4 tipos histológicos de CE de alto grado: CEE G3, CS, CCC y TMMM.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Bibliografía

1. American Cancer Society: Cancer facts and figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014. [consultado 24 Niv 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2014>
2. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15:10-7.
3. Ayhan A, Taskiran C, Yuce K, Kucukali T. The prognostic value of nuclear grading and the revised FIGO grading of endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22:71-4.
4. Key TJ, Pike MC. The dose-effect relationship between 'unopposed' estrogens and endometrial mitotic rate: Its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer.* 1988;57:205-12.
5. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569-78.
6. Bjørge T, Engeland A, Tretli S, Weiderpass E. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int J Cancer.* 2007;120:378-83.
7. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013;31:2607-18.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365:1687-717.
9. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: Evidence from a gynecologic oncology group trial. *Gynecol Oncol.* 2013;129:277-84.
10. Bland AE, Calingaert B, Secord AA, Lee PS, Valea FA, Berchuck A, et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecol Oncol.* 2009;112:150-4.
11. Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME, Fraumeni JF. Risk of malignant mixed mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:70-4.