

**TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA
CURSO ACADÉMICO 2021/2022**

**CORRELACIONES CLÍNICO-MOLECULARES
DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO. ESTUDIO
RETROSPECTIVO.**

Autoras:

- Daimaris Ortega Suárez
- Laura Prieto Bergua

Tutores:

- Prof. Pablo Martín Vasallo
- Dra. Natalia Pérez Rodríguez

**Facultad de Ciencias de la Salud. Sección de Medicina.
Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética y
Servicio de Oncología Médica,
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC).**

1. ÍNDICE

2. RESUMEN.....	3
3. ABSTRACT.....	4
4. INTRODUCCIÓN.....	5
4.1 El cáncer como enfermedad genética.....	5
4.2 Cáncer de endometrio.....	5
4.2.1 Epidemiología y factores de riesgo.....	5
4.2.2 Clínica.....	6
4.2.3 Diagnóstico.....	6
4.2.4 Clasificación.....	6
4.2.5 Tratamiento.....	8
4.3 Síndrome de Lynch.....	9
4.3.1 Molecular.....	9
4.3.2 Clínica del cáncer asociado a S. Lynch.....	11
4.3.3 Criterios clínicos.....	11
4.3.4 Cribado Universal.....	12
4.3.5 Secuenciación genética.....	14
4.3.6 Tratamiento y seguimiento.....	14
5. OBJETIVOS.....	15
6. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	15
7. RESULTADOS.....	18
8. DISCUSIÓN.....	22
9. CONCLUSIONES.....	25
10. ¿QUÉ HE APRENDIDO REALIZANDO ESTE TFG?.....	26
11. BIBLIOGRAFÍA.....	26

2. RESUMEN

Introducción: El cáncer de endometrio (CE) es el tumor ginecológico más común en los países desarrollados, diagnosticándose más del 75% en estadios precoces. Un 15-25% está asociado a inestabilidad de microsatélites (IMS) por mutaciones en los genes MMR, pueden ser esporádicas (80-90%) o hereditarias (10-20%) como el síndrome de Lynch (SL).

Objetivo: Establecer el perfil clínico-molecular del carcinoma de endometrio y su implicación en el tratamiento.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se estudiaron 162 pacientes diagnosticadas y tratadas de CE durante el periodo 2010-2020 en el Servicio de Oncología Médica del HUNSC.

VARIABLES DE ESTUDIO: edad, grado y tipo histológico, estadio, receptores hormonales, IMS, SL y supervivencia global. Análisis estadístico con SPSS 25.

Resultados: La edad mediana fue de 64,51 años. Los estadios más frecuentes al diagnóstico fueron IA (25,3%) y IB (24,7%). Histológicamente, el adenocarcinoma endometriode representó el 51,2% y el grado 3 el 41,4% de los casos. Las pacientes con SL se diagnosticaron principalmente en estadio III, siendo adenocarcinomas endometrioides o serosos, y fundamentalmente grado 3 (60%). La supervivencia global fue mayor en el grupo RH+ (40,5 meses). La IMS se determinó en el 36,1% del total y los porcentajes MMR: MLH1 (27,9%), PMS2 (24,6%), MSH2 (16,4%), MSH6 (13,1%). Se diagnosticaron 10 pacientes con SL.

Conclusiones: Nuestros resultados del CE y SL son comparables a los publicados para otros entornos. Existe asociación significativa entre los RH+ y una mayor supervivencia global. El porcentaje de IMS es superior al reportado en otros estudios. Se necesitarían más estudios con una muestra ampliada.

Palabras clave: Cáncer de endometrio, Síndrome de Lynch, inestabilidad de microsatélites, clasificación molecular, tratamiento adyuvante.

3. ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer (EC) is the most common gynecological tumor in developed countries, with more than 75% diagnosed at early stages. It is associated in 15-25% with microsatellite instability (MSI) due to mutations in the MMR genes, which can be sporadic (80-90%) or hereditary (10-20%) such as Lynch syndrome (LS).

Objective: To establish the clinical-molecular profile of endometrial carcinoma and its implication for treatment.

Material and methods: Retrospective cross-sectional observational study. 162 patients diagnosed with EC during the period 2010-2020 and treated in Medical Oncology Service at the HUNSC were studied.

Study variables: age, histology grade and type, stage, hormone receptors, IMS, SL, overall survival. SPSS 25 was used for statistical analysis.

Results: The median age was 64,51 years. The most frequent stages at diagnosis were IA (25.3%) and IB (24.7%). Histologically, endometrioid adenocarcinoma accounted for 51.2% and grade 3 for 41.4% of cases. Patients with SL were mainly diagnosed at stage III, being endometrioid or serous adenocarcinomas, and mainly grade 3 (60%). Overall survival was longer in the RH+ group (40.5 months). IMS was observed in 36.1% of the sample and the MMR distribution: MLH1 (27.9%) and PMS2 (24.6%), MSH2 (16.4%), MSH6 (13.1%). Ten patients were diagnosed with SL.

Conclusions: Our EC and LS results are comparable to those published for other settings. There is a significant association between HR+ and longer overall survival. The percentage of IMS is higher than reported in other studies. Further studies with a larger sample would be needed.

Key words: Endometrial cancer, Lynch syndrome, microsatellite instability, molecular classification, adjuvant treatment

4. INTRODUCCIÓN

4.1 EL CÁNCER COMO ENFERMEDAD GENÉTICA

El cáncer es un proceso que reúne un conjunto de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales capaces de crecer y diseminarse por cualquier órgano del cuerpo. Este fenómeno se produce por un daño que afecta a la regulación del ciclo celular que puede ser genético, epigenético o por mutaciones adquiridas.

Lo más común es que se produzcan mutaciones en la secuencia de ADN, ya sea por deleciones, sustituciones, amplificaciones o pérdida o ganancia de cromosomas, que a su vez pueden ser esporádicas mayormente adquiridas por factores externos (línea somática) o hereditarias (línea germinal) (1). Las mutaciones por fenómenos epigenéticos se producen por cambios en la función de los genes que no se atribuyen a alteraciones en la secuencia de ADN (2).

Las principales alteraciones que van a inducir el desarrollo tumoral son las que afectan a los protooncogenes, promotores del crecimiento, genes supresores del crecimiento tumoral, genes que regulan la apoptosis y los implicados en la reparación del ADN (1).

4.2 CÁNCER DE ENDOMETRIO

4.2.1 Epidemiología y factores de riesgo y pronósticos

El cáncer de endometrio se origina en la capa interna del útero. Es el cáncer ginecológico más común en los países desarrollados, en Europa presenta una prevalencia del 34,7%. Su incidencia aumenta con la edad y la obesidad, el 90% de los casos se diagnostican a partir de los 50 años con una mediana de edad de 63 años. Otros factores de riesgo asociados son la nuliparidad, los tratamientos hormonales, la diabetes o la hipertensión. El 75% de las mujeres son diagnosticadas en estadios precoces con una supervivencia de 96% a los 5 años, sin embargo, en estadios avanzados (III y IV) la supervivencia desciende a 68%-17% en 5 años (3,4).

La gran mayoría de los casos (90%) son esporádicos con una etiología que aún se desconoce. Entre un 2-5% tienen una base hereditaria, como los asociados al Síndrome de Lynch (40-60% de estos casos hereditarios) y otros menos frecuentes como el síndrome de Cowden, el de Peutz-Jehers o el de Fraumini.

4.2.2 Clínica

El sangrado genital anómalo es el síntoma principal, apareciendo en el 90% de los casos de CE. Otras manifestaciones menos frecuentes son: secreción vaginal purulenta, dolor o distensión abdominal, problemas gastrointestinales o síndrome constitucional (4).

4.2.3 Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de endometrio se realiza por la clínica (sangrado vaginal en paciente mayor de 45 años) junto con una exploración ginecológica mediante ecografía transvaginal donde se observa un engrosamiento del endometrio superior a 3mm, aproximadamente, en función de si la paciente es pre o postmenopáusica. En caso de sospecha, se realiza una biopsia endometrial por aspiración y técnicas de imagen (TC, RNM, PET-TC) para completar el diagnóstico y estudio de extensión. Valorar la infiltración ganglionar mediante biopsia del ganglio centinela es de gran utilidad para decidir el tratamiento adyuvante si la paciente tuviera micrometástasis ganglionares (3).

4.2.4 Clasificación

Los tumores de endometrio se han dividido clásicamente en dos tipos en relación con los criterios de Bokhman y la clasificación histológica de la OMS: el tipo I es el adenocarcinoma endometriode y el tipo II engloba a los subtipos no endometrioides: seroso (frecuentemente asociado a la mutación p53), células claras, carcinomas indiferenciados y carcinosarcoma/maligno mixto Mulleriano (MMMT) (4).

El adenocarcinoma endometriode o tipo I (responsable del 70-80% de los casos), se relaciona con una edad al diagnóstico superior a 50 años, obesidad, hiperlipidemia y diabetes mellitus. También se vincula a una historia de exposición prolongada a estrógenos, endógenos o exógenos, no contrarrestada por progestágenos. Presenta mejor pronóstico y suelen ser bien diferenciados (G1/G2) (4,5).

Por otro lado, los carcinomas no endometrioides, se asocian a atrofia endometrial, hiperplasia endometrial atípica e invasión profunda del miometrio. Son más frecuentes en la postmenopausia, tienen peor pronóstico siendo pobremente diferenciados (G3) con metástasis en los ganglios linfáticos, peritoneo y órganos a distancia. (4)

Actualmente se recomienda la estadificación molecular para los cánceres de endometrio, así como la realización del test MMR por cuatro razones: diagnóstico, búsqueda del síndrome de Lynch, para realizar la clasificación molecular del cáncer de endometrio y para predecir la respuesta al tratamiento según la expresión de inestabilidad de microsatélites. En esta clasificación hay 4 tipos:

- El ultramutado, presenta mutaciones en el gen POLE. Este gen se asocia con el 79% de los carcinomas endometrioides, 14% mixtos, 5% serosos y 2% células claras. Es un subtipo con buen pronóstico terapéutico dada su alta sensibilidad a la radioterapia y la buena respuesta a la inmunoterapia (4,6).
- El subtipo hipermutado, se asocia a IMS, tiene un pronóstico intermedio, al igual que los carcinomas con bajo número de copias (4,7).
- El perfil molecular *copy number low*, incluye a la mayoría de los carcinomas endometrioides de bajo grado (con diferenciación escamosa), suelen ser estadios I y II de la FIGO, receptores hormonales positivos (con indicación de hormonoterapia) y están relacionados con la obesidad, DM, HTA (4,7).
- El subtipo *copy number high* suele diagnosticarse en pacientes postmenopáusicas, siendo muy agresivo y con mal pronóstico por ser histológicamente serosos G3 y con mutación en TP53 (92% de los casos) (4,7).

Para realizar la estadificación de extensión anatómica utilizamos el sistema TNM/FIGO.

ESTADIO I	Tumor confinado al cuerpo uterino
IA	No o menos de la mitad de la invasión miometrial
IB	Invasión igual o superior a la mitad del miometrio
ESTADIO II	El tumor invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero.
ESTADIO III	Diseminación local y/o regional del tumor
IIIA	Invade la serosa del cuerpo uterino y/o anejos
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial
IIIC	Afectación metastásica ganglionar pélvica y/o paraaórtica
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
IV	El tumor invade mucosa vesical y/o rectal, y/o metástasis a distancia
IVA	Invasión de la mucosa vesical y/o rectal
IVB	Diseminación a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales metastásicos.
Tabla 1. Estadificación cáncer de endometrio. Actualización FIGO 2021; Fuente: Koskas M et al (8)	

4.2.5 Tratamiento

El tratamiento del cáncer de endometrio dependerá del estadio al diagnóstico, siendo cirugía siempre que sea posible. Se realizará una cirugía citorreductora (histerectomía más doble anexectomía más linfadenectomía si precisa) para eliminar toda la enfermedad visible o, por el contrario, si la paciente presenta mal estado general o en estadios avanzados se empleará tratamiento neoadyuvante o quimioterapia con intención paliativa. Tras la cirugía, se realizará tratamiento adyuvante con braquiterapia, radioterapia externa pélvica asociada o no a quimioterapia, dependiendo del estadio patológico y factores de riesgo. En los estadios IA sin factores de riesgo se realizará únicamente seguimiento.

La quimioterapia está indicada a partir del estadio II, pero también para estadios I que presenten mutaciones en p53 que les confiere un peor pronóstico. El esquema indicado tanto en contexto de quimioterapia adyuvante como en primera línea metastásica es paclitaxel-carboplatino. A la progresión en líneas posteriores doxorubicina, platinos, hormonoterapia para pacientes con expresión de receptores hormonales (tamoxifeno, acetato de megestrol), y recientemente se han

incorporado nuevos tratamientos en función de la IMS, como dostarlimab o inmunoterapia con pembrolizumab.

4.3 EL SÍNDROME DE LYNCH

El Síndrome de Lynch es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que aumenta el riesgo de padecer distintos tipos de tumores. Está causado por presentar variantes patogénicas (VP) en línea germinal en los genes del sistema de reparación MMR (*mismatch repair*). Los genes MMR controlan la estabilidad genómica reparando los errores de apareamiento producidos durante la replicación del ADN, cuyo fallo puede dar lugar, a alteraciones en la longitud de los microsatélites produciendo inestabilidad de los satélites (IMS) y aumentando la probabilidad de desarrollo tumoral (9).

4.3.1. Molecular

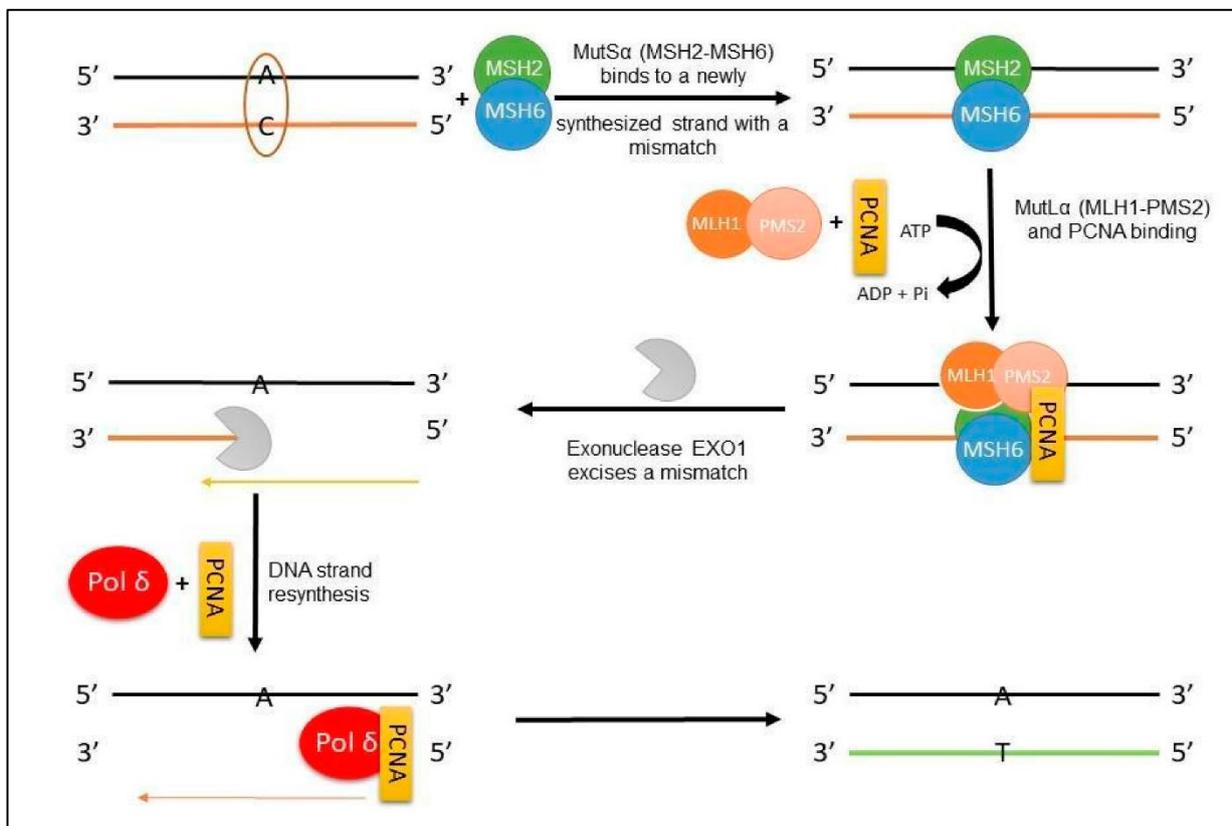


Figura 1: Esquema del proceso de reparación del DNA de los errores de tipo mismatch. PCNA—proliferating cell nuclear antigen; Pol δ—polymerase delta

Fuente: Sobocińska J et al (10)

Los genes que forman parte de este mecanismo MMR son aquellos que codifican para las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, las cuales se unen entre ellas formando heterodímeros para realizar su función de reparación del ADN. El primero es MSH2-MSH6 (MutS α) que reconoce fallos en la inserción-delección o uniones de nucleótidos simples. El segundo heterodímero es MLH1-PMS2 (MutL α), este se une al anterior para que los distintos cofactores (*proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) y MutS α -MutL α) movilicen a la exonucleasa-1 (EXO1) que escinde el fragmento de ADN que contiene el error y lo eliminan para posteriormente resintetizar la hebra de ADN reparado mediante la polimerasa delta (Pol δ) (11).

Por ello, un déficit funcional del mecanismo MMR (dMMR) puede dar lugar a acumulación de errores en la replicación del ADN en células hijas, principalmente en los microsatélites que son secuencias cortas repetitivas de ADN a lo largo del genoma. Esto producirá que, tras distintas mitosis, las células acumulen múltiples mutaciones y desencadenen un fenotipo tumoral, fenómeno conocido como “inestabilidad de microsatélites (IMS)”. Este hallazgo forma parte de una de las principales vías de carcinogénesis colorrectal y endometrial (11).

Las mutaciones que producen la deficiencia del MMR pueden ser tanto en la línea germinal como en línea somática. Dentro de estas alteraciones epigenéticas, se incluyen la mutación puntual de MLH1, tanto en línea germinal como por la hipermetilación adquirida de su promotor (la más común) que se asocia asiduamente con la silenciación de PMS2, ya que ambas forman un heterodímero. Lo mismo ocurre con la inactivación epigenética de MSH2, que conlleva la pérdida de expresión de MSH6. Por otro lado, las mutaciones en línea germinal de PMS2 o MSH6 se asocian a una pérdida de expresión aislada de estas proteínas. (12,13). Se conoce otra situación del Síndrome de Lynch no relacionada con mutaciones en los genes MMR consistente en grandes deleciones en línea germinal que afectan al gen EPCAM (9).

En relación con la IMS hasta un 10- 20% de los CCR y un 15-25% de los CE presentan IMS. Se diferencia de sus homólogos con estabilidad de microsatélites (MMS) en una serie de aspectos histológicos: los CCR con IMS son mayoritariamente pobremente diferenciados y con mayor infiltración linfocitaria. Esto se debe a una mayor respuesta inmune que debería suponer un mejor pronóstico, sin embargo, el tumor desarrolla mecanismos de escape consiguiendo mantener el crecimiento tumoral (14). En cuanto al CE, el tipo más frecuente es el carcinoma endometriode, con un estadio FIGO intermedio/alto, además, este tipo de tumores con IMS tienen mayor tendencia a aparecer en el tercio uterino inferior, esto se identifica como un factor

de riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos y por tanto un impacto negativo en el pronóstico (15,16).

La mayor parte de estos tumores con IMS son de carácter esporádico (80-90%) por hipermetilación de MLH1 y se producen por mutación bialélica de los genes MMR. El 10-20% restante son de tipo hereditario, como los asociados al SL. En esta situación, los individuos presentan una mutación inactivante en línea germinal (heredada de sus progenitores) en uno de los alelos de los genes MMR y precisan de la inactivación a nivel somático del alelo funcionante para que se produzca IMS y sus consecuencias (14).

4.3.2. Clínica del cáncer asociado a S. Lynch

El Síndrome de Lynch se divide en Lynch tipo I y Lynch tipo II dependiendo del lugar de afectación del tumor. El Lynch tipo I es el trastorno hereditario más frecuente que predispone al cáncer colorrectal, mientras que en el tipo II los tumores afectan al tejido extraintestinal, estando principalmente relacionado con el adenocarcinoma de endometrio y cáncer de ovario, pero también cáncer de mama, tracto urinario, estómago, intestino delgado y cerebro, así como las manifestaciones cutáneas de la variante del síndrome de Muir-Torre (16,17).

El CE es la manifestación extraintestinal más frecuente del Síndrome de Lynch, ocasiona alrededor del 3% de los cánceres de endometrio. Las mujeres diagnosticadas de SL tienen hasta un 60% de riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio. Estos se caracterizan por una edad temprana al inicio, alrededor de los 50 años, unos 10 años inferior a la edad de aparición de un cáncer de endometrio esporádico (17). Además, existe un riesgo significativo de desarrollar un segundo cáncer metacrónico en los pacientes con SL.

4.3.3. Criterios clínicos, en desuso

Las neoplasias asociadas al Síndrome de Lynch tienen características particulares, tanto clínicas como moleculares. Son estas características clínicas las que han permitido la identificación de casos familiares. La mayoría están causados por mutaciones en los genes MSH2 y MLH1, y en menor medida MSH6 y PMS2, pero se estima que las mutaciones en los genes MSH6 y PMS2 son más frecuentes en la población general (18). Esta aparente disonancia puede explicarse porque las mutaciones en los genes MSH6 y PMS2 presentan menor penetrancia y originan neoplasias asociadas a SL a edades más tardías, dificultando el diagnóstico clínico.

Esta circunstancia y el hecho de que las manifestaciones clínicas del SL en el CE y CCR no se mostraron en un 28% de los pacientes diagnosticados genéticamente de SL (19), han contribuido a que en las últimas décadas se haya producido un cambio significativo en el diagnóstico del CCR y CE asociado a síndrome de Lynch. Tradicionalmente, se han usado los criterios de Ámsterdam y Bethesda, criterios clínicos basados en el fenotipo para establecer un diagnóstico de presunción y continuar con el estudio genético. La sensibilidad que ofrecen ambos criterios basándose en los antecedentes familiares y clínicos es baja, siendo insuficientes como herramienta de cribado independiente (20). Si bien en las consultas todavía son de utilidad para establecer la sospecha clínica diagnóstica.

4.3.4 Cribado Universal

Debido a la baja precisión de detección del SL mediante criterios clínicos, se considera que existe suficiente evidencia para ofrecer una estrategia de detección de SL a todos los pacientes con CCR y CE, por lo que se recomienda el cribado universal de estos tumores. Para ello, se ha implantado el uso de la genética molecular con el estudio inmunohistoquímico de las proteínas MMR (IHQ), pruebas de inestabilidad de microsatélites, pruebas de metilación del gen MLH1 y la secuenciación de genes (19). En la figura 2, se representa el algoritmo a seguir en relación con el cribado del Síndrome de Lynch y asociados.

1. Estudio Inmunohistoquímico de las proteínas MMR

Consiste en detectar la ausencia de expresión de las proteínas correspondientes a los genes reparadores del ADN en el núcleo de las células. Se realiza sobre una muestra de tejido tumoral usando anticuerpos monoclonales que reconocen las moléculas de MMR. La sensibilidad y especificidad de este método es del 90% aproximadamente para ambas. Los patrones IHQ más frecuentemente observados en el SL son: la pérdida de expresión del dímero MLH1-PMS2 y del dímero MSH2-MSH6. La ventaja que ofrece la IHQ es que permite señalar el gen en el que se ha producido la mutación; de esta forma, si la mutación es en el heterodímero MLH1-PMS2 con alta probabilidad la mutación se encuentre en MLH1 por ser la más frecuente.

El estudio IHQ de estos genes precisa ser meticuloso ya que en un alto porcentaje la mutación en MLH1 se debe a una metilación de su promotor, que es el mecanismo más frecuente de deficiencia de MMR en tumores esporádicos. Así mismo, ante la pérdida de MLH1, se recomienda el estudio del oncogén BRAF, que supone una fuerte evidencia de que el tumor

tiene un origen esporádico (20), por lo que ya no precisaría continuarse el estudio en línea germinal.

2. Estudio de inestabilidad de microsátélites

Este método estudia la longitud de los segmentos de ADN que contienen microsátélites en la muestra de tejido tumoral. El estudio de IMS ofrece una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90% en la detección de deficiencia MMR. A pesar de ello hay que tener en cuenta como se comentó anteriormente que hasta el 90% de los cánceres con IMS son esporádicos.

Ambos métodos han demostrado tener gran eficacia para la selección de pacientes con posible síndrome de Lynch a los que se debe realizar pruebas de mutaciones en línea germinal del gen MMR. Se ha demostrado que el uso combinado de ambos métodos tiene el mayor valor predictivo positivo (21).

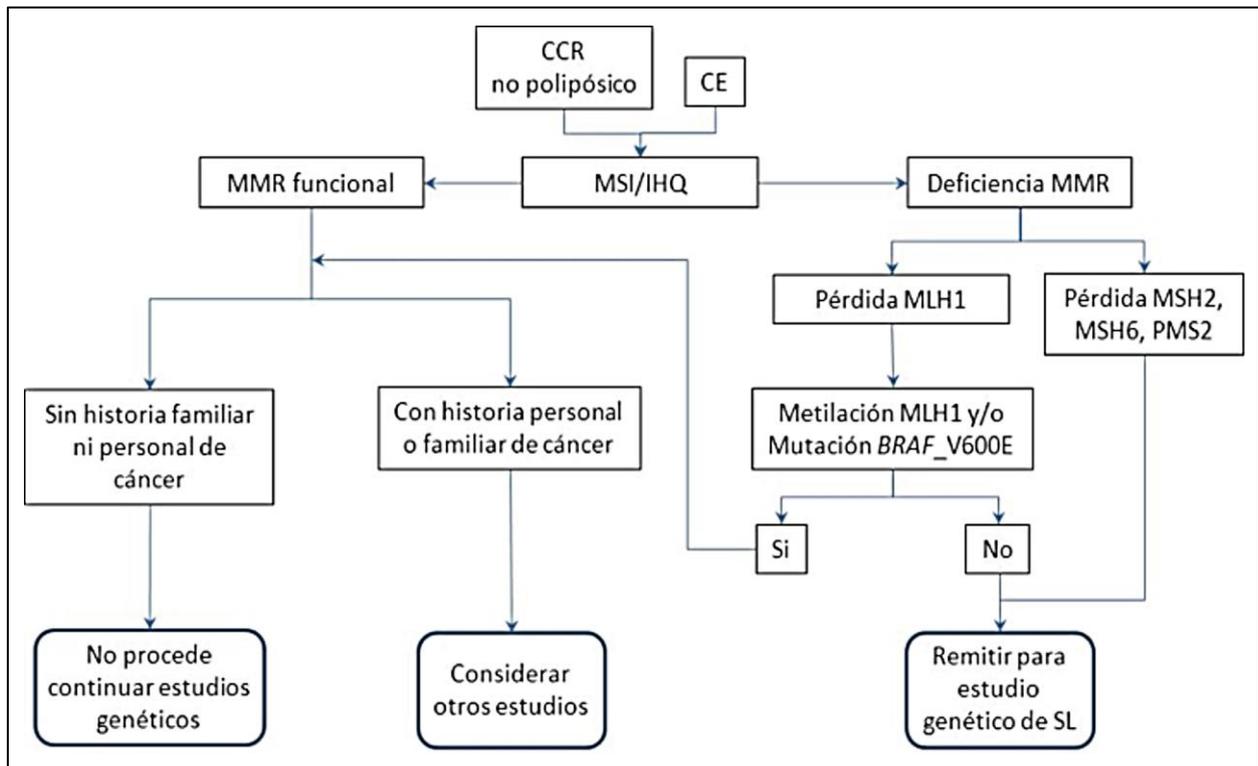


Figura 2. Algoritmo para el cribado del síndrome de Lynch y el cáncer colorrectal familiar **Fuente:** EGAPP Working group (19)

4.3.5. Secuenciación genética

En los últimos años se ha producido un gran avance en las técnicas de secuenciación con el desarrollo de la secuenciación masiva de nueva generación “*Next Generation Sequencing*” (NSG) que permite el análisis de múltiples genes de manera simultánea.

Esta tecnología ha permitido la implementación de paneles multigenéticos en el diagnóstico de una serie de condiciones genéticas como los tumores. El empleo de estos paneles aumenta la sensibilidad de detectar la mutación causante, especialmente en síndromes con gran heterogeneidad y fenotipos no concluyentes. Aunque presenta numerosas ventajas, estos paneles suponen un desafío al detectar un gran número de variantes de significado incierto y una interpretación de los resultados más compleja que las técnicas tradicionales (22).

4.3.6. Seguimiento y tratamiento

Con el fin de aumentar la supervivencia y disminuir la incidencia, se aconseja realizar vigilancia colonoscópica cada 2 años a partir de los 20-25 años y anual a partir de los 40 a pacientes con Síndrome de Lynch, ya que la edad de aparición del CCR es alrededor de los 45 años. En mujeres, también se recomienda vigilancia ginecológica anual a partir de los 30-35 años.

Los pacientes con CCR-SL no tienen indicación de colectomía profiláctica, pero si el paciente presenta pólipos se plantea el abordaje quirúrgico mediante colectomía subtotal. En las mujeres, está indicada la histerectomía con doble anexectomía si han completado su deseo genésico, ya que disminuye el riesgo de desarrollo de CE y ovario. Sin embargo, los resultados en términos de supervivencia son inciertos (23).

Los tumores asociados al SL pueden presentar resistencia al tratamiento adyuvante con 5-fluorouracilo, por lo que se prefiere el uso de oxaliplatino en los CCR (20). Así mismo, se han observado resultados prometedores con el uso de inmunoterapia en neoplasias con IMS, como es el caso de la terapia con inhibidores de PD-1, un punto de control o “*checkpoint*”. Los *checkpoints* son mecanismos de control interno presentes en el ciclo celular que permiten inducir la apoptosis o impedir la replicación de las células portadoras de defectos en el ADN. Sin embargo, serán necesarios más estudios en este campo (24).

5. OBJETIVOS

Objetivo principal

Estudiar el perfil del cáncer de endometrio en las pacientes tratadas en el Servicio de Oncología Médica del HUNSC en un período de 10 años, y determinar el estado mutacional de *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* y *MSH6* en línea somática, concretamente, la inestabilidad de microsatélites y los criterios de estudio para SL.

Objetivos secundarios

- Determinar la edad media al diagnóstico de las pacientes con carcinoma de endometrio en nuestro medio y compararla con lo publicado en otros entornos.
- Establecer las características histológicas y estadio al diagnóstico del cáncer de endometrio y de los asociados al Síndrome de Lynch y compararlos con los estudios publicados como referencia en las bases de datos bibliográficas.
- Valorar el porcentaje de carcinoma de endometrio con receptores hormonales de estrógeno y/o progesterona positivos para considerar otras líneas de tratamiento con hormonoterapia.
- Establecer la relación entre la expresión de receptores hormonales y la supervivencia global.
- Describir las relaciones de frecuencia y porcentaje de la inestabilidad de microsatélites en el carcinoma de endometrio y el Síndrome de Lynch e indicación de otras líneas de tratamiento con inmunoterapia.

6. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

6.1 Diseño del estudio

Estudio epidemiológico, descriptivo y retrospectivo.

6.2 Sujetos del estudio

Se estudiaron 162 casos de pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio tratadas en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC) durante el periodo 2010-2020. Las pacientes de la consulta de oncología que atiende

el HUNSC, cubre a una población de 580.000 habitantes, correspondiente al área metropolitana de Santa Cruz de Tenerife incluyendo El Rosario, Arafo, Güümar, Fasnia, Arico, Granadilla de Abona, San Miguel de Abona, Arona, Vilaflor, Adeje, Guía de Isora, Santiago del Teide, y las islas de La Gomera y El Hierro.

6.3 Recogida de datos

El estudio pasó por el Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm). La información está protegida mediante el uso de una base de datos pseudonimizada en la que no aparece información personal que permita identificar al paciente.

La recogida de datos se corresponde al periodo 2010-2020, en este tiempo fueron tratados en Oncología Médica 162 pacientes de cáncer de endometrio, la información ha sido obtenida de las historias clínicas a través del Sistema de Gestión Administrativa y Clínica de Atención Sanitaria Drago. Se han seleccionado las pacientes que asistieron a consulta de Oncología Médica a través del registro de tumores del Servicio de Oncología Médica, por lo que no incluye a todas las pacientes diagnosticados en nuestra área, ya que según el registro del Servicio de Ginecología han asistido 562 pacientes con diagnóstico de carcinoma de endometrio en este período de 10 años, pero no fueron derivadas a Oncología por tratarse de estadios tempranos sin indicación de quimioterapia o enfermedad metastásica terminal que se derivó directamente a Paliativos.

6.4 Variables del estudio

1. Edad al diagnóstico de carcinoma de endometrio.
2. Tipo histológico
3. Estadio FIGO
4. Grado histológico
5. Expresión de MLH1
6. Expresión de PMS2
7. Expresión de MSH2
8. Expresión de MSH6
9. Inestabilidad de Microsatélites (IMS)
10. Si el paciente tiene Síndrome de Lynch
11. Expresión de RH
12. Supervivencia global

Entre 2016-2020 se estudiaron todas las variables, que incluye a 61 pacientes del registro. Entre 2010-2015 no se estudiaba de rutina la expresión de MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, por lo que no disponemos datos para conocer si había IMS y SL.

6.5 Análisis estadístico de los datos

Se recogieron los datos con el programa *Microsoft Excel* y se empleó el paquete *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 25) para describir las variables cuantitativas con la media, desviación típica y en su caso, cuando fuese necesario, con la mediana y el rango intercuartílico si no cumplían los criterios de normalidad. Las variables cualitativas se expresaron a través de frecuencia y porcentaje. Se emplearon los gráficos de barras, gráfico circular y de cajas y bigotes.

Para la correlación de una variable dicotómica con una variable cuantitativa, si cumplían los criterios de normalidad medidos a través la prueba *de Kolmogorof-Smirnov*, se utilizó la prueba de *T de Student* para muestras independientes y para realizar el estudio entre dos variables dicotómicas se utilizó la prueba de *Chi cuadrado*.

Tras analizar los resultados estadísticos se desarrolló el trabajo que incluye los siguientes apartados: introducción, objetivos del trabajo, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

7. RESULTADOS

Desde 2010 hasta 2020 se trataron a 162 pacientes con cáncer de endometrio en el Servicio de Oncología Médica del HUNSC. Del total de pacientes, sólo se pudo obtener los valores de la expresión de receptores hormonales, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6 en 61 pacientes, aquellas tratadas desde 2016 cuando se comenzó el estudio estandarizado de estas variables.

La edad media de la muestra para esta variable es de $64,51 \pm 11,14$ años, situándose la mediana en un valor casi idéntico, 64,50 años, en un rango de 55 años.

7.1. Expresión de proteínas de los genes MMR e IMS

En relación con el carácter molecular, la figura 3 muestra la frecuencia de expresión de las proteínas de los genes MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6.

Tabla 3. Expresión de proteínas MMR			
		Frecuencia	Porcentaje
MLH1	No	17	27,9%
	Si	44	72,1%
PMS2	No	15	24,6%
	Si	46	75,4%
MSH2	No	10	16,4%
	Si	51	83,6%
MSH6	No	8	13,1%
	Si	53	86,9%
Elaboración: Propia			

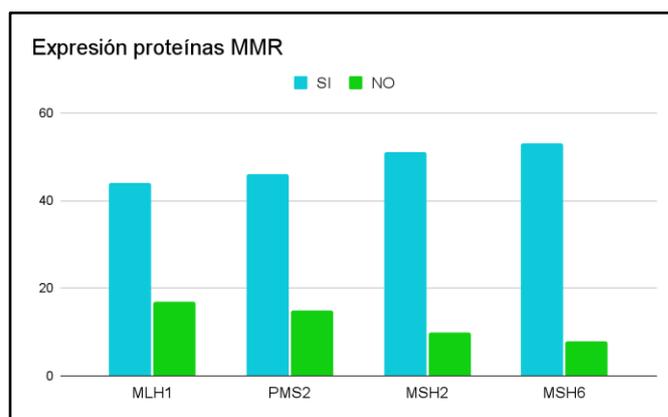


Figura 3. Representación de la expresión de las proteínas de los genes MMR. **Elaboración:** propia

Por otro lado, el 36,1% de las pacientes de la muestra presentan IMS y 10 pacientes presentaron Síndrome de Lynch (16,4%).

7.2. Tipo y grado histológico y estadio del cáncer de endometrio

Con respecto al tumor, los estadios más frecuentes fueron IA y IB, con porcentajes respectivos del 25,3% y del 24,7%, abarcando, en conjunto, el 50% de la muestra. El siguiente estadio que aparece con mayor frecuencia es el IIIC, en el que se encuentra un 17,3%, seguido del estadio IV, en el que se encuentra un 10,5% de la muestra.

El adenocarcinoma endometriode fue el tipo histológico más frecuente, constituye un 51,2% (83 pacientes) y el grado más frecuente el 3, que constituye el 41,4% (67 pacientes) de la muestra.

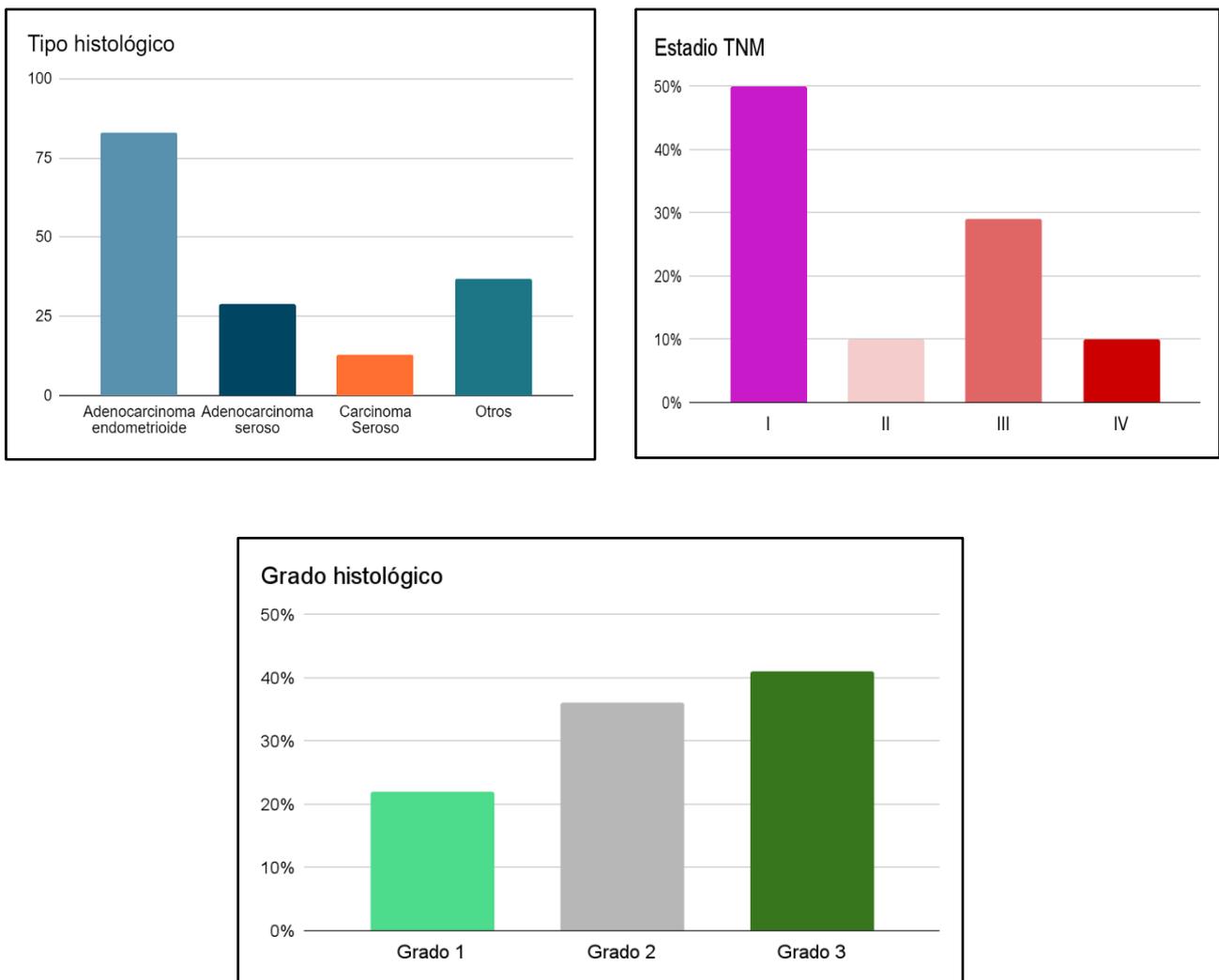


Figura 4. Resultados del estudio histológico y estadio de las pacientes con CE. **Elaboración:** propia

7.3. Tipo y grado histológico y estadio en el Síndrome de Lynch

Estos mismos parámetros se estudiaron en las 10 pacientes diagnosticadas de SL, obteniendo los siguientes resultados: el estadio más frecuente fue el III (50%), el adenocarcinoma endometriode y seroso aparecieron en la misma proporción (50%) y el grado 3 fue el más frecuente (60%) seguido del 2 (40%) sin contar con ninguna paciente diagnosticada con grado 1.

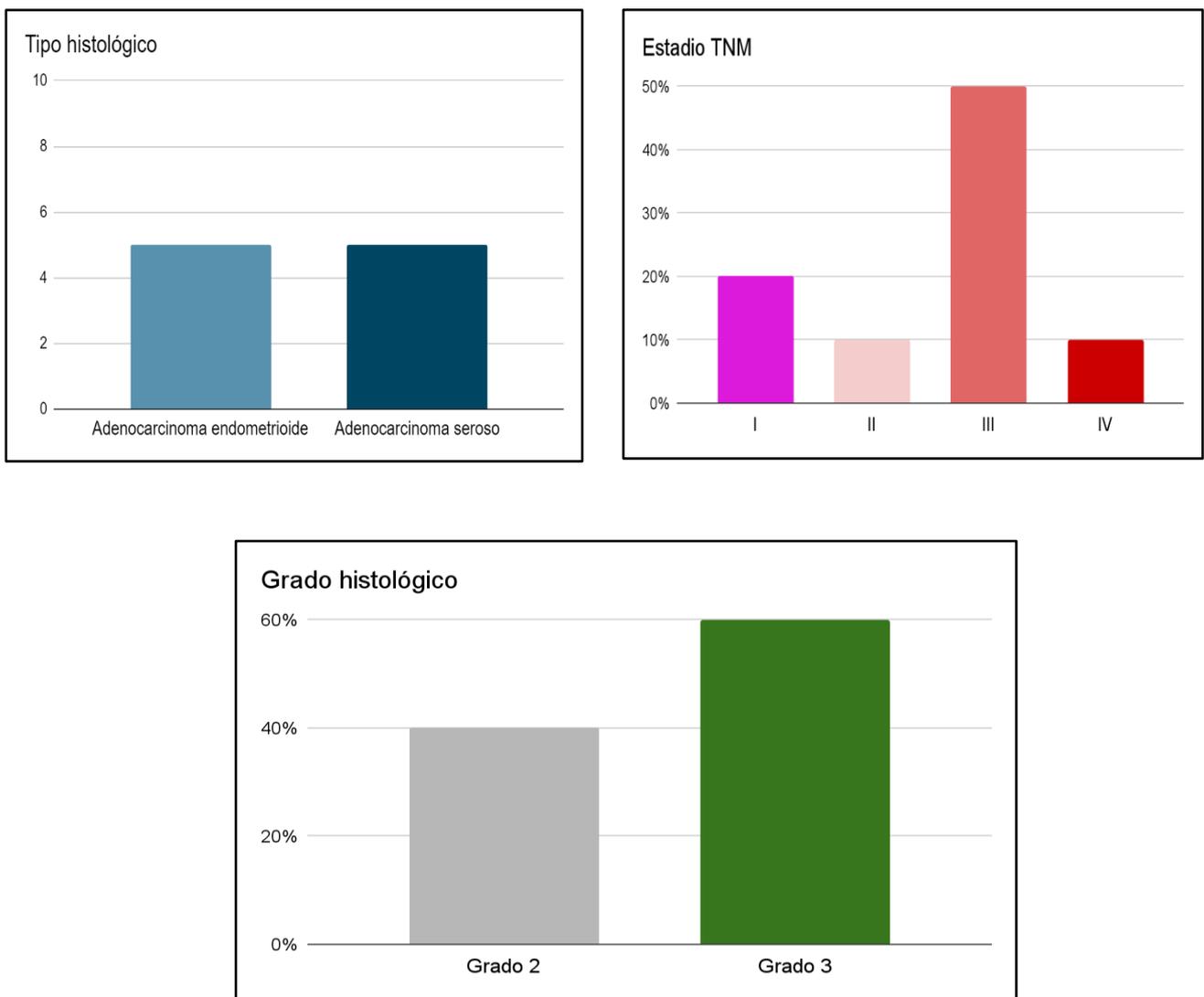


Figura 5. Resultados del estudio histológico y estadio de las pacientes con Síndrome de Lynch.
Elaboración: propia

7.4. Expresión de Receptores Hormonales

En los datos relacionados con la expresión de Receptores Hormonales se observa una frecuencia mayor de Expresión de receptores Si (67,2%) que de expresión de receptores No (32,8%).

En la tabla 4 se muestra la media y la desviación típica de la supervivencia global en meses según la presencia de RH. Existe una asociación significativa entre la expresión de RH y la SG (p-valor: 0,043).

Tabla 4. Relación entre la expresión de RH y Supervivencia Global			
Expresión RH		Estadístico	Desv. Error
No	Media	29,70	4,246
	Desviación	18,991	
Si	Media	40,54	3,017
	Desviación	19,319	
Elaboración: Propia			

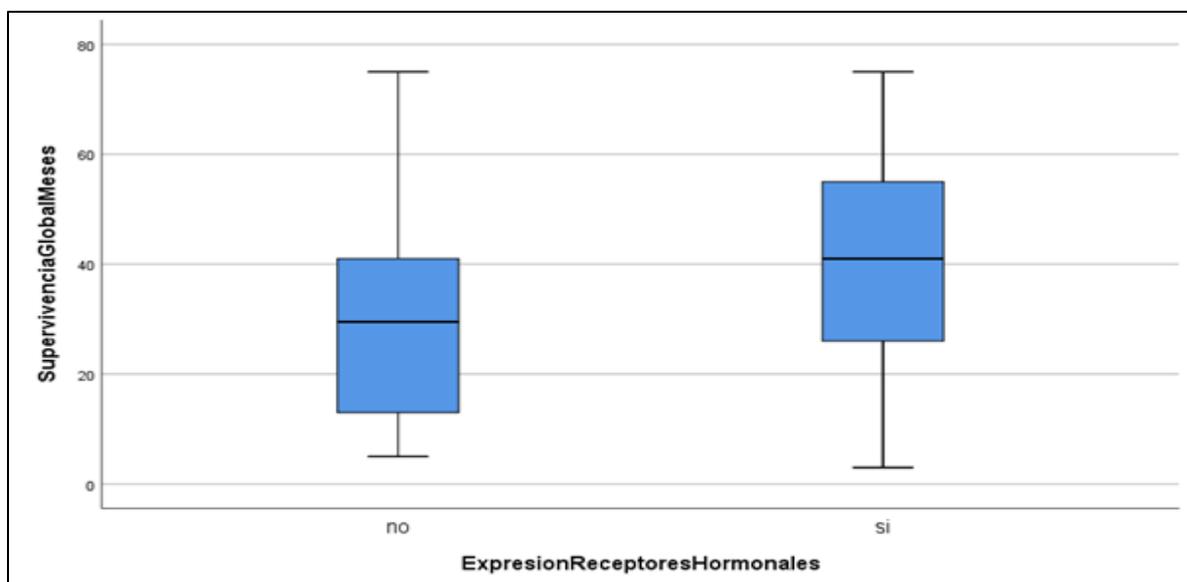


Figura 6. Gráfico de cajas y bigotes de la distribución de la SG según la presencia o no de RH.
Elaboración: propia

7.5 Asociación entre Síndrome de Lynch e IMS

Se estudió la asociación entre el Síndrome de Lynch y la variable IMS para saber qué número de pacientes con IMS tienen Síndrome de Lynch (Tabla 5). Para ello, utilizamos el análisis de Chi cuadrado de Pearson para variables dicotómicas. La prueba de Chi cuadrado detecta diferencias estadísticamente significativas entre la distribución de los casos de Síndrome de Lynch dentro de ambas categorías de IMS (p-valor: 0,001).

Tabla 5. Relación entre la expresión de IMS y el Síndrome de Lynch				
		Síndrome de Lynch		
		No presenta	Si presenta	Total
IMS	No presenta	39	0	39
	Si presenta	12	10	22
Total		51	10	61
Elaboración: propia				

El 100% de casos sin IMS no presenta Síndrome de Lynch. En cambio, en el grupo de casos con IMS el 45,5% sí presenta Síndrome de Lynch y el 54,5% no lo presenta.

8. DISCUSIÓN

La Sociedad Española de Oncología Médica (4) establece que la mediana de edad al diagnóstico es de 63 años, pero más del 90% de los pacientes se diagnostican por encima de los 50 años de edad. Estos datos sintonizan con nuestros resultados en los que la mediana es de 64,50 años.

Por otro lado, en la fuente mencionada se describe como tipo histológico predominante el adenocarcinoma endometriode o tipo I en un 70-80%. En nuestro estudio este tipo fue el más representativo, aunque en un porcentaje menor (51,2%). Esta neoplasia se diagnostica en

estadios iniciales en más del 75% de las pacientes debido al diagnóstico precoz, ya que la mayoría de las pacientes en nuestro medio consultan al ginecólogo ante un síntoma anormal. Lo mismo sucede en nuestra muestra que aun siendo heterogénea, los estadios IA y IB son los más diagnosticados, con porcentajes respectivos del 25,3% y del 24,7% suponiendo en conjunto, el 50% de la muestra.

En cuanto a las pacientes diagnosticadas de Síndrome de Lynch, la literatura no resulta concluyente, la mayoría de los estudios relacionados con las características patológicas de los cánceres de endometrio asociados a SL están limitados por el pequeño tamaño de las cohortes y la variabilidad del grupo control. En nuestra muestra de 10 pacientes diagnosticadas de SL, los tipos histológicos hallados fueron el adenocarcinoma endometriode y el adenocarcinoma seroso, en la misma proporción (figura 5). Varios estudios (15,16) sugieren que la frecuencia de CE no endometriode es mayor entre los tumores de endometrio asociados SL, comparado con los casos de CE esporádico. Otros estudios reflejan que la frecuencia de estos es similar a la de las pacientes con CE esporádico.

En relación con el grado, todas las pacientes diagnosticadas con SL presentaron un grado intermedio/alto (2-3). Esto encaja con las observaciones realizadas por otros (15,17). Por último, un 70% de las pacientes con SL fueron diagnosticadas en un estadio III-IV, de ellas 50% en estadio IIIC. Resulta destacable cómo otros estudios como el de Broaddus et al (14) destacan la relativa alta frecuencia de tumores con estadio III en sus investigaciones.

En nuestro estudio de las mutaciones de los genes MMR, podemos observar como MLH1 y PMS2 no se expresan en el 27,9% y en el 24,6% respectivamente, la no expresión de estas proteínas se encuentra estrechamente relacionado con el cáncer de endometrio. Aunque la mutación en MLH1 es la que más se manifiesta en nuestro estudio, esto podría deberse a fenómenos de epigenética por metilación del promotor MLH1, ya que nuestros datos se basan en estudio en línea somática, propios del tumor, independientemente de la línea germinal.

Cabe resaltar que la hipermetilación del promotor de MLH1 es el mecanismo más frecuente de deficiencia de MMR en tumores esporádicos, y al formar MLH1-PMS2 un heterodímero, la no expresión del primero altera el segundo. A su vez, el estudio de Zhao S. et al (17) y el de Møller P et al (23) sugieren que serían las mutaciones en las proteínas de MSH6 y PMS2 las que con más frecuencia se manifiestan en la población con SL, siendo la mutación en MSH6 la que genera un riesgo acumulativo de cáncer de endometrio sustancialmente mayor (16-71%)

con respecto a las otras mutaciones. Esto coincide con la explicación que ofrece Stoffel EM et al (18) en su artículo concluyendo que “MSH6 y PMS2 se estima que son más prevalentes en la población general, aunque con baja penetrancia y originan CCR y CE a edades más tardías, lo que dificulta el diagnóstico clínico del síndrome hereditario”.

También relacionado a nivel molecular con el CE estudiamos la IMS, se establece que entre un 15-25% de los tumores de endometrio presentan inestabilidad de microsatélites, pero la mayoría de estos son esporádicos. Solo un 10-20% de los tumores que presentan IMS son de tipo hereditario. En nuestro estudio, ninguna de las pacientes sin IMS presentó síndrome de Lynch, lo que acentúa que el empleo del test de IMS para el cribado universal de SL es altamente sensible.

Por otro lado, 36% de las muestras estudiadas presentaban IMS y de estas un 45,5% de las pacientes fueron diagnosticadas de SL. Estos datos muestran valores más altos que los de la literatura. Este dato puede deberse a un error de sesgo debido a que sólo se han estudiado las pacientes que han sido tratadas con carcinoma de endometrio en el servicio de Oncología Médica, que son menos que las que han sido diagnosticadas en Ginecología y no se remitieron por tratarse de tumores que no llevaban quimioterapia adyuvante, sólo radioterapia o seguimiento. Otra posibilidad sería que nuestra población presente unas características distintas a la población continental, como ya se ha descrito en otros estudios referentes a carcinoma de mama y ovario hereditario.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, en todos los casos de cáncer de endometrio resulta importante estudiar la inestabilidad de microsatélites y las distintas mutaciones dado que puede abrir camino a nuevos tratamientos. En diversos estudios se destaca que estos tumores asociados a SL presentan cierta resistencia al tratamiento adyuvante con 5-fluorouracilo, siendo mejor la respuesta a oxaliplatino (22), que sería aplicable en el caso de los CCR asociados a SL, ya que es un esquema muy utilizado, aunque no está indicado en el cáncer de endometrio.

La SEOM expone que el PDL-1 está sobreexpresado en el 60-80% de los tumores primarios de endometrio (como el subtipo hipermutado) y en el 100% de los tumores metastásicos, es por ello que se está estudiando como segunda línea el uso de inmunoterapia, ya que aproximadamente el 26% de las recaídas presentan estos tipos y se beneficiarán de una terapia anti PD-1, inhibidores de “checkpoint” como el Dostarlimab. Como tercera línea en tumores con inestabilidad de microsatélites se ha visto útil el uso en monoterapia de pembrolizumab o en combinación pembrolizumab y lenvatinib independientemente del estado de los genes de

reparación, siendo este último especialmente útil en el adenocarcinoma endometriode (48,9%) (4).

Así mismo, los tumores con receptores hormonales positivos se benefician de la hormonoterapia. La SEOM propone la combinación de agentes progestágenos y tamoxifeno o inhibidores de la aromataasa dado que su tasa de respuesta es del 25-30%. Sin embargo, según las guías ESGO/ESTRO/ESP, estos tratamientos también están recomendados, aunque tengan receptores hormonales negativos. En nuestra muestra, tenemos un 67,2% de pacientes con cáncer de endometrio y positividad para receptores hormonales, cuya supervivencia global en meses es de 40,5 meses en contraposición con 29,7 meses, en los que tienen negatividad para estos receptores (2).

9. CONCLUSIONES

1. La pérdida de expresión prevalente en línea somática del cáncer de endometrio en las pacientes tratadas en el Servicio de Oncología Médica del HUNSC es en MLH1.
2. La mediana de la edad al diagnóstico del cáncer de endometrio en nuestras pacientes es similar a la publicada en otros entornos: 64,51 años.
3. Los porcentajes del grado, tipo histológico y estadio del CE en el total de las pacientes de nuestra muestra son semejantes a los publicados en otros entornos.
4. En las 10 pacientes diagnosticadas de Síndrome de Lynch, el tipo histológico seroso y endometriode aparecen en la misma proporción, predominando el grado 3 y estadios III y IV.
5. Una mayor supervivencia global se asocia con la presencia de receptores hormonales positivos, por lo que debemos analizar la presencia de RH para valorar tratamientos más específicos.
6. El porcentaje de pacientes con IMS y el porcentaje de SL fueron algo mayores que los de otros estudios publicados. Sin embargo, se necesitarán más estudios con muestras más amplias para valorar esta hipótesis.
7. La determinación de MMR-IMS en todas las pacientes con carcinoma de endometrio puede ser utilizada tanto para seleccionar pacientes candidatas a estudio en línea germinal y diagnosticar el Síndrome de Lynch, como para prescribir tratamientos más efectivos.

10. ¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

Hemos aprendido a realizar tareas que forman parte del desarrollo formativo de un médico, cómo la búsqueda de información científica y bibliografía actualizada en buscadores de base científica (PubMed, Medline, Elsevier). También, a manejar procedimientos de documentación clínica como el programa DRAGO-AE; comprender las bases de un trabajo científico, su investigación, métodos y análisis estadístico para su posterior interpretación y comparación con otros estudios; así como, a organizar, redactar y exponer trabajos de investigación médica. Hemos entendido como errores moleculares pueden conducir a proliferación carcinogénica. Todo lo anterior es necesario en el ejercicio de la profesión médica moderna que requiere actualización e investigación constante para su avance.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*. 2004;23(38):6445-70 doi:10.1038/sj.onc.1207714.
2. Fox EJ, Salk JJ, Loeb LA. Exploring the implications of distinct mutational signatures and mutation rates in aging and cancer. *Genome Med*. 2016 ;8(1):30. doi: 10.1186/s13073-016-0286-z.
3. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021;31:12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230
4. Cáncer de endometrio-útero. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet] 2019 [Consultado en 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio?start=1>
5. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):e268-78. doi:10.1016/S1470-2045(13)70591-6.
6. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63. doi: 10.1111/his.14015.
7. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol*. 2018;244(5):538-549. doi: 10.1002/path.5034.

8. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021; 155(S1):45–60.
9. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993- 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
10. Esquema del proceso de reparación del DNA de los errores de tipo mismatch. Sobocińska J, Kolenda T, Teresiak A, Badziąg-Leśniak N, Kopczyńska M, Guglas K, et al. Diagnostics of Mutations in MMR/EPCAM Genes and Their Role in the Treatment and Care of Patients with Lynch Syndrome. *Diagnostics*. 2020 5;10(10):786.
11. Valle L, Gruber SB, Capellá G, eds. *Hereditary Colorectal Cancer Genetic Basis and Clinical Implications*. 1st Edition ed. Springer International Publishing; 2018. doi: 10.1007/978-3-319-74259-5
12. Deshpande M, Romanski PA, Rosenwaks Z, Gerhardt J. Gynecological Cancers Caused by Deficient Mismatch Repair and Microsatellite Instability. *Cancers*. 2020;12(11):3319. doi: 10.3390/cancers12113319.
13. Gian L de' Angelis, Lorena B, Cinzia A, Nicola, Gioacchino L, Francesco DM, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed* [Internet]. 2018; 89(Suppl 9): 97–101. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7960
14. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50(1):113-130. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x.
15. Carcangiu ML, Radice P, Casalini P, Bertario L, Merola M, Sala P. Lynch syndrome--related endometrial carcinomas show a high frequency of nonendometrioid types and of high FIGO grade endometrioid types. *Int J Surg Pathol*. 2010;18(1):21-6. doi: 10.1177/1066896909332117.
16. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, Daniels MS, Conrad P, Munsell MF, White KG, Luthra R, Lu KH. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer*. 2006 ;106(1):87-94. doi: 10.1002/cncr.21560.
17. Zhao S, Chen L, Zang Y, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int. J. Cancer*. 2021; 1-11. doi:10.1002/ijc.33763

18. Stoffel EM, Yurgelun MB, Boland CR. Lynch Syndrome. En: Valle L, Gruber SB, Capellá G, eds. *Hereditary Colorectal Cancer: Genetic Basis and Clinical Implications*. Springer Nature, 2018 (ISBN 978-3-319-74259-5): 3-20
19. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality for Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11(1):35–41. doi: 10.1097/GIM.0b013e31818fa2ff
20. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014;147(2):502-526. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.001.
21. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, et al. Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA MLH1 methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at age younger than 60 years optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing. *J Clin Oncol*. 2014;32(2):90-100. doi: 10.1200/JCO.2013.51.2129.
22. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou A, Lee A, Giles G, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017; 26:404-412. doi: 10.1158/1055-9965.
23. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2017;66(3):464-472. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309675.
24. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-2520.