

## ONCOLOGÍA

# HIPERPLASIA COMPLEJA CON ATIPIA Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

María Laura Quirós Quesada\*

## SUMMARY

Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy in several countries. The atypical endometrial hyperplasia is the endometrial cancer precursor, with a risk of 54% to develop the malignancy and a risk of 50% of coexistence. The definitive treatment of atypical hyperplasia requires total hysterectomy; however, the finding of this pathology in reproductive age has done necessary the use of conservative techniques, which have demonstrated that they constitutes an alternative to manage this entity in selected cases.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es el tumor maligno ginecológico más frecuente en muchos países, especialmente los países con alto índice de desarrollo, así en los Estados Unidos se estima en 40100 casos nuevos detectados cada año.<sup>6</sup> La hiperplasia de endometrio es precursora del cáncer de endometrio. La asociación entre la hiperplasia y el cáncer de endometrio se reconoció inicialmente más de un siglo atrás. Los estudios previos indican que el riesgo de progresión a cáncer está más relacionado a la presencia de atipia citológica que

a la complejidad estructural.<sup>5</sup> En series de pacientes con hiperplasia endometrial vigiladas con biopsia y que no recibieron tratamiento se encontró progresión a carcinoma de endometrio en 1% de las hiperplasias simples sin atipia, 8% simple con atipia, 8% hiperplasia compleja sin atipia y 29% compleja con atipia. La hiperplasia de endometrio diagnosticada por biopsia tiene alta probabilidad de coexistencia con cáncer endometrial. Los porcentajes de hiperplasia compleja con atipia y cáncer de endometrios se reportan en límites muy amplios que van de 1% a 54%.<sup>13</sup>

\* Médico General.

## HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO

La hiperplasia es, en términos generales, el incremento del tamaño de un órgano o tejido como resultado del incremento en el número de células especializadas por referencia a un área o volumen. La lesión es benigna y las células hiperplásicas son, esencialmente, similares a lo normal o ligeramente alargadas. Las lesiones hiperplásicas genuinas, incluyendo las del endometrio humano muy raramente progresan a enfermedades malignas. Aún así, los adenocarcinomas de endometrio, particularmente los de tipo endometriode, pueden ser precedidos por una forma de lesión proliferativa compuesta exclusivamente de glándulas, frecuentemente con apiñamiento y complejidad y siempre con atipia nuclear y citoplasmática; esta condición es conocida como hiperplasia endometrial atípica y puede evolucionar a un adenocarcinoma de endometrio con una incidencia muy alta para ser considerada coincidencia.<sup>10</sup> La hiperplasia compleja con atipia es una condición benigna del endometrio, caracterizada por un incremento en la relación glándula/estroma, arquitectura glandular anormal y atipia nuclear. Esta condición puede progresar o coexistir con cáncer endometrial.<sup>2</sup> Si se omite el

tratamiento, aproximadamente entre el 30% y el 52% de los pacientes con hiperplasia compleja con atipia progresarán a cáncer de endometrio, mientras que el riesgo de que coexista el cáncer se estima entre 20 y 50%, ante lo cual algunos autores recomiendan que todas las hiperplasia con atipia deben tener manejo quirúrgico definitivo.<sup>7</sup>

### ETIOLOGÍA

Desde el punto de vista patogenético, cualquier condición que resulte en estimulación estrogénica prolongada (más de 5 años) sin contraposición de progesterona, puede ocasionar hiperplasia endometrial. El factor endógeno más frecuente es la anovulación, lo cual ocurre con frecuencia en la perimenopausa y en el síndrome de ovarios poliquísticos. Los factores exógenos incluyen, el uso a largo plazo de estrógenos no cíclicos y el uso de tamoxifeno. Además, se ha asociado con el síndrome de Lynch II (cáncer de colon hereditario no polipoideo). La obesidad juega un papel relevante al elevar los niveles de estrógenos circulantes.<sup>10</sup>

### ASOCIACIÓN CON EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

La hiperplasia de endometrio

con atipia es un precursor de carcinoma endometrial tipo I. La hiperplasia se origina por el mismo precursor hormonal que el carcinoma tipo I y se ha reconocido la coexistencia de estas entidades. La hiperplasia con atipia y el carcinoma tienen morfologías similares y cuando concurren en especímenes patológicos están frecuentemente en proximidad topográfica.<sup>11</sup> En el estudio prospectivo GOG 167 se encontró que 12 semanas posterior a la biopsia de oficina, puede hallarse en el 42% de las pacientes un carcinoma de endometrio en el diagnóstico final de la pieza de histerectomía. Algunos autores han encontrado que el diagnóstico de hiperplasia con atipia conlleva un riesgo de subestimación y de sobreestimación. Kimura et al. encontraron un 27,2% de cáncer de endometrio en el diagnóstico final posterior a la histerectomía por hiperplasia con atipia y un 45,6% con hiperplasia sin atipia o ausencia de hiperplasia. Kurman en sus estudios había reportado una regresión del 57% de las lesiones con atipia posterior a un año de seguimiento.<sup>13</sup> Cuando la hiperplasia con atipia se diagnostica inicia un problema clínico, debido a que el tratamiento para hiperplasia y cáncer de endometrio difieren sustancialmente. La histerectomía es el tratamiento de elección para hiperplasia en

pacientes postmenopáusicas y en aquellas en quienes la fertilidad no es un asunto relevante, mientras que la recomendación de la ACOG para el cáncer de endometrio es la histerectomía, salpingooferectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y paraaórtica.<sup>8</sup> La ausencia de estadiaje quirúrgico en pacientes con cáncer de endometrio tiene un impacto importante en las recomendaciones postquirúrgicas, así como un incremento en el uso de radioterapia pélvica adyuvante. La realización de una histerectomía total en pacientes con hiperplasia de endometrio con atipia, dado el conocido riesgo de cáncer de endometrio subyacente, resultará en un tratamiento inapropiado en una gran cantidad de pacientes, llevando a cirugías adicionales y potencialmente a radioterapia innecesariamente o a subtratamiento de su condición.<sup>8</sup>

## TRATAMIENTO

El alto riesgo de cáncer de endometrio con hiperplasia de endometrio hace casi mandatoria la histerectomía.<sup>1,3</sup> El tratamiento de elección para la hiperplasia compleja con atipia es la histerectomía, sin embargo, ésta es una decisión difícil especialmente en pacientes jóvenes que desean preservar su fertilidad.<sup>12</sup> Con el incremento en la obesidad, diabetes y retardo en el inicio

de la maternidad es esperable un incremento en la cantidad de pacientes en edad reproductiva que presentaran hiperplasia con atipia, el tratamiento para preservación de la fertilidad más estudiado es el uso de progestinas orales. Actualmente no hay guías para el manejo médico de hiperplasias endometriales. El uso de progestinas, las cuales antagonizan el efecto de los estrógenos en el endometrio puede inducir regresión y prevenir la progresión a cáncer. La dosis óptima de progestina no se conoce aún. Se ha sugerido dosis de acetato de medroxiprogesterona de 200 a 600 mg diarios y acetato de megestrol de 160 mg diarios, aunque algunos otros estudios han utilizado 100 a 500 mg de medroxiprogesterona por día.<sup>4,9</sup> La duración del tratamiento con progestinas es un área en debate. Se ha sugerido una biopsia de seguimiento a los 3 meses posterior al inicio del tratamiento, debido a que la mayor parte de las pacientes responde en ese tiempo y la ausencia de respuesta 8-12 semanas, posterior al inicio del tratamiento, es sugestivo de fallo terapéutico. La literatura inicial sugería abandonar el tratamiento en ausencia de respuesta a los 6 meses. Sin embargo, un estudio demostró que el 50% de las pacientes requiere más de 9 meses para lograr una respuesta completa.<sup>9</sup> Se estima que la tasa

de recurrencia en pacientes con respuesta completa es alta (26-40%) debido en gran medida a que la causa subyacente de hiperplasia por lo general persiste. Es importante por esta razón evaluar adecuadamente a las pacientes que serán sometidas a este manejo, teniendo claro sus posibilidades de embarazo y alternativas para procurarlo. Una revisión sistemática de 34 estudios observacionales reportó tasas de nacimientos vivos de 26-28%, con un número significativamente mayor de embarazos alcanzados con técnicas de reproducción asistida, comparado con aquellos que intentaron concebir espontáneamente (39% vs 14%).<sup>9</sup> Recientemente se ha utilizado el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (Mirena®) en el manejo de hiperplasia de endometrio, debido a que ha demostrado concentraciones de progestágenos en el endometrio casi 100 veces mayores comparado a la administración oral. Aunado a que su uso no es usuario-dependiente, asegurando un cumplimiento del 100%. Los metaanálisis de pacientes tratadas con progesterona oral han demostrado tasas de regresión de 69%, mientras que el uso del sistema liberador de levonorgestrel presenta tasas de regresión de 90% (p= 0.03).<sup>4</sup>

## CONCLUSIÓN

La hiperplasia compleja con atipia de endometrio representa una lesión premaligna, que debe ser tratada, con un claro riesgo de desarrollo de cáncer endometrial. El tratamiento de elección es la histerectomía abdominal total; sin embargo, en casos en que la preservación de la fertilidad sea un aspecto a tomar en cuenta, existe alternativas médicas (progestinas orales o intrauterinas) que pueden ser valoradas de acuerdo al riesgo, posibilidad de embarazo y consentimiento de cada paciente en particular.

## RESUMEN

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en muchos países. La hiperplasia de endometrio con atipia es la lesión precursora del cáncer de endometrio, con un riesgo de desarrollo de la enfermedad de hasta 54% y una coexistencia entre ambas entidades de hasta 50%. El tratamiento definitivo de la hiperplasia conlleva la realización de histerectomía total; sin embargo, con la aparición de esta patología en pacientes en edad reproductiva ha sido necesario el empleo de técnicas conservadoras, los cuales han demostrado que en casos bien seleccionados constituyen una

alternativa en el manejo de esta entidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong A. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2012; 19: 562-571.
2. Costales A, et al. Clinically significant endometrial cancer risk following a diagnosis of complex atypical hyperplasia. *Gynecologic Oncology*. 2014; 135: 451-454.
3. Gallos ID, Ofinran O, Shehmar M, Coomarasamy A, Gupta JK. Current management of endometrial hyperplasia – a survey of United Kingdom consultant gynaecologists. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011; 158: 305-307.
4. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203: 547.e1-10.
5. Kimura T, et al. Clinical over- and under- estimation in patients who underwent hysterectomy for atypical endometrial hyperplasia diagnosed by endometrial biopsy: the predictive value of clinical parameters and diagnostic imaging. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003; 108: 213–216.
6. Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, et al. Endometrial sampling diagnosis of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma with a background of complex atypical hyperplasia and final hysterectomy pathology. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202: 278.e1-6.
7. Miller C, Bidus MA, Pulcini JP, et al. The ability of endometrial biopsies with atypical complex hyperplasia to guide surgical management. *AM J Obstet Gynecol*. 2008; 199: 69.e1.
8. Morotti M, et al. Frozen section pathology at time of hysterectomy accurately predicts endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Gynecologic Oncology*. 2012; 125: 536-540.
9. Simpson A, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and lowgrade cancer using oral progestin. *Gynecologic Oncology*. 2014; 133: 229-233.
10. Sivridis E, Giatromanolaki A. Demystifying endometrial hyperplasia. *Diagnostic Histopathology*. 2013; 19(7): 223-230.
11. Whyte JS, Gurney EP, Curtin JP, et al. Lymph node dissection in the surgical management of atypical endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202: 176.e1-4.
12. Wildermeersch D, et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with levonorgestrel-releasing intrauterine system: Long term follow-up. *Maturitas*. 2007; 57: 210-213.
13. Zeferino-Toquero M, Bañuelos-Flores J, et al. Incidencia de cáncer de endometrio en pacientes de hiperplasia endometrial. *Ginecol Obstet Mex*. 2013; 81: 519-524.