

Revisión de Tema

Marcadores bioquímicos y moleculares para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer endometrial*

Biochemical and molecular markers for the diagnosis, prognosis and follow-up of endometrial cancer

GILZAN JAVIER NARVÁEZ ORTEGA*

Resumen

En el cáncer de endometrio, el subtipo endometriode, las variables clínicas e histológicas son las más importantes para el pronóstico de la enfermedad, entre estas se encuentran: el estadio según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), el grado del tumor, la profundidad de la invasión miometrial, el compromiso del espacio linfático-vascular y/o de los ganglios linfáticos. Existen hasta el momento varias investigaciones que evalúan diferentes variables biológicas en muestras de suero y de tejido tumoral para detectar biomarcadores capaces de predecir un resultado clínico. En el presente artículo se revisa la evidencia sobre la relevancia en el campo diagnóstico, de pronóstico y seguimiento de marcadores moleculares como el p53, PTEN, PIK3, mTOR, B-cateninas, inestabilidad de microsatélites, la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, aneuploidía del DNA entre otros y de marcadores bioquímicos como CA125, CA15-3, YKL-40, VEGF, HE-4 que ayuden al médico a una mejor estratificación de los pacientes en categorías con diferentes riesgos de recurrencias y brindarles un mejor tratamiento adyuvante.

Palabras clave: cáncer endometrial, marcador bioquímico, marcador molecular, inestabilidad microsatélite.

Abstract

In the endometrium cancer, the endometriode subtype and the clinical and historical variables are the most important tools to the disease prognosis, among these and according to the FIGO, the stage, the tumor grade, the myometrical invasion depth, and the lymph-vascular and lymphatic glands commitment space can be found. There are several different biological studies so far which test the different biological variables in serum and tumor samples to detect biomarkers which are able to predict a clinical outcome. In this article, the evidence on the relevance in the diagnostic, the forecasting and molecular markers monitoring field such as p53, PTEN, PIK3, mTOR, B-catenin, microsatellite instability, the vascular endothelial growth factor expression and DNA's aneuploidy are being reviewed, same as biochemist tumor markers like CA-125, CA 15-3, YKL-40, VEGF, HE-4 which help the doctor to a better patients satisfaction into new categories and with different kinds of recurrence risk providing a better adjuvant treatment.

Keywords: Endometrial cancer, microsatellite instability, molecular markers, biochemist markers.

* Residente IV año de Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. javinabas@gmail.com

Recibido: febrero 2 de 2017

Revisado marzo 15 de 2017

Aceptado: junio 18 de 2017

Cómo citar: Narváez Ortega GJ. Marcadores bioquímicos y moleculares para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer endometrial. *Rev Colomb Salud Libre*. 2017; 12 (1): 31-42.

Introducción

El cáncer endometrial es la enfermedad ginecológica maligna más común en países desarrollados, con un riesgo del 2 al 3 % de adquirir esta patología durante toda la vida; su manifestación clínica más frecuente es el sangrado genital, la cual se presenta en el 90% de las pacientes, lo que contribuye a su diagnóstico en estadios tempranos¹. Para el año 2016, la Sociedad Americana Contra el Cáncer en la población de Estados Unidos calculó una incidencia en el diagnóstico de 60,050 casos de cáncer de cuerpo uterino². Se estima que alrededor de 10,470 mujeres morirán por esta patología². Estos cálculos incluyen tanto cánceres endometriales como sarcomas uterinos².

La estadificación final de la enfermedad, que siempre es quirúrgica, se realiza después de practicar una histerectomía con salpingooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y/o paraórtica, donde se determinará los siguientes aspectos a considerar: el tipo histológico y grado del tumor, profundidad de la infiltración miometrial, compromiso del cérvix uterino y propagación metastásica (nódulos linfáticos pélvicos o paraórticos, trompas uterinas u ovarios)³. Se conoce que el 15-20% de los tumores pueden recurrir después de la cirugía primaria y esta se puede presentar a nivel vaginal, en la pelvis o sitios distantes y poco frecuentes como hígado, hueso o sistema nervioso central⁴. Debido a estas complicaciones las pacientes consideradas con riesgo intermedio o alto de recurrencias deberán complementar su tratamiento con radioterapia y en algunas adicionar quimioterapia como manejo adyuvante^{3,5,6}.

El cáncer de endometrio se origina cuando células del endometrio comienzan a crecer en forma descontrolada^{3,5,6}. El útero tiene dos partes principales: el cuello uterino, parte inferior del útero que se extiende hacia la vagina, y la parte superior del útero se le llama cuerpo del útero^{3,5,6}. Cuando se habla sobre el cáncer de útero, se refieren usualmente al

cuerpo, no al cuello del útero. El cuerpo del útero tiene dos capas principales: la capa o revestimiento interior se llama endometrio y la capa exterior de músculo se conoce como miometrio, además hay un tejido que cubre el exterior del útero denominado serosa^{3,5,6}.

Hay dos tipos principales de cáncer de útero: Los sarcomas uterinos que se originan en la capa muscular (miometrio) o tejido conectivo de sostén del útero⁵. Estos incluyen leiomiomas uterinos y sarcomas del estroma endometrial⁵. Estos cánceres no se describen en este artículo. El segundo tipo son los carcinomas endometriales se originan en las células del revestimiento interno del útero (el endometrio), casi todos los cánceres de útero son de este tipo^{3,5,6}.

Los carcinomas endometriales se pueden dividir en diferentes tipos histológicos: adenocarcinoma, carcinosarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado, carcinoma de células pequeñas, carcinoma transicional⁵. El tipo más común de adenocarcinoma es el cáncer endometriode^{3,5,6}. Los cánceres endometrioides se originan de células glandulares que se parecen mucho al revestimiento normal del útero (endometrio) (5). Hay muchos subtipos de cánceres endometrioides, algunos son: adenocarcinoma (con diferenciación escamosa), adenoacantoma, adenoescamoso (o células mixtas), carcinoma secretor, carcinoma ciliado, adenocarcinoma villoglandular^{3,5,6}.

Algunos tipos menos comunes de adenocarcinomas endometriales son el carcinoma de células claras, el adenocarcinoma mucinoso, y adenocarcinoma seroso papilar⁵. Estos tipos son más agresivos que la mayoría de los cánceres endometriales, tienden a crecer rápidamente y a menudo se han propagado fuera del útero al momento del diagnóstico^{3,5,6}.

Un aspecto importante a tener en cuenta para el pronóstico y el tratamiento es el grado de un cáncer de endometrio, el cual se basa en la cantidad de glándulas que forma el tumor

que lucen similares a las encontradas en el endometrio normal^{3,5,6}. Los tumores de grado 1 tienen 95% o más de tejido canceroso que forma glándulas, los tumores de grado 2 tienen entre 50% y 94% de tejido canceroso que forma glándulas, los tumores de grado 3 tienen menos de la mitad de tejido canceroso que forma glándulas^{3,5,6}. Los cánceres de grado 3 tienden a ser agresivos y a tener un pronóstico menos favorable que los cánceres de menor grado^{3,5,6}.

Los cánceres endometrioides en grados 1 y 2 son cánceres endometriales tipo 1, por lo general, no son muy agresivos y no se propagan rápidamente a otros tejidos, se cree que el exceso de estrógeno causa los cánceres endometriales tipo 1, a veces se desarrollan a partir de la hiperplasia atípica, un crecimiento anormal de células en el endometrio^{5,7}. Un pequeño número de cánceres endometriales corresponde al cáncer de endometrio tipo 2, tienen una probabilidad mayor de crecer y propagarse fuera del útero y por lo tanto tienen un pronóstico más desfavorable en comparación con los cánceres de tipo 1^{5,8}.

Para asignar una etapa a la enfermedad, se combina la información sobre el tumor, los ganglios linfáticos y cualquier propagación del cáncer, este proceso se conoce como agrupación por etapas o estadios⁶. Las etapas se describen usando el número 0 y con números romanos del I al IV⁶. En la etapa 0 conocida como carcinoma in situ, las células cancerosas sólo se encuentran en la capa celular superficial del endometrio, sin propagación a las capas celulares subyacente, se considera una lesión precancerosa⁶. En la etapa I el cáncer crece solamente en el cuerpo del útero, en la etapa II se ha propagado desde el cuerpo del útero y crece hacia el tejido conectivo de soporte del cuello uterino (conocido como estroma cervical), en la etapa III se ha propagado fuera del útero o hacia cualquier tejido cercano en la región pélvica y en la etapa IV sus células se ha extendido a la superficie interior de la vejiga o del recto, a los ganglios linfáti-

cos de la ingle y/o a órganos distantes, tales como los huesos, el epiplón o los pulmones⁶.

Teniendo en cuenta lo anterior, la tasa relativa de supervivencia a 5 años para las mujeres con cáncer de endometrio en etapa 0 es 90%, la cual va a disminuir paulatinamente si aumenta el estadio de la enfermedad, bajando hasta un 17% en mujeres con estadio IV⁶. Existen hasta el momento varias investigaciones que evalúan diferentes variables biológicas en muestras de suero y de tejido tumoral para detectar biomarcadores capaces de predecir un resultado clínico. Nuestro objetivo es revisar la evidencia sobre la relevancia en el campo diagnóstico, de pronóstico y seguimiento de marcadores moleculares como el p53, PTEN, PIK3, mTOR, B-cateninas, inestabilidad de microsatélites, la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, aneuploidía del DNA entre otros y de marcadores bioquímicos como CA125, CA15-3, YKL-40, VEGF, HE-4 que ayuden al médico a una mejor estratificación de los pacientes en categorías con diferentes riesgos de recurrencias y brindarles un mejor tratamiento adyuvante.

Marcadores moleculares

Las mutaciones que generan el proceso de carcinogénesis se presentan con mayor o menor frecuencia, dependiendo del tipo histológico del cáncer endometrial, de esta manera se ha identificado que en el subtipo I las mutaciones más frecuentes son en los genes: PTEN, K-ras, B-catenina, PIK3CA y PIK3, MSH6, MSI⁹. Por otro lado, en el subtipo II del cáncer endometrial se encuentran las mutaciones en los genes p53 y p16, E-caderinas y HER-2/neu⁹. (Tabla 1y Figura 1).

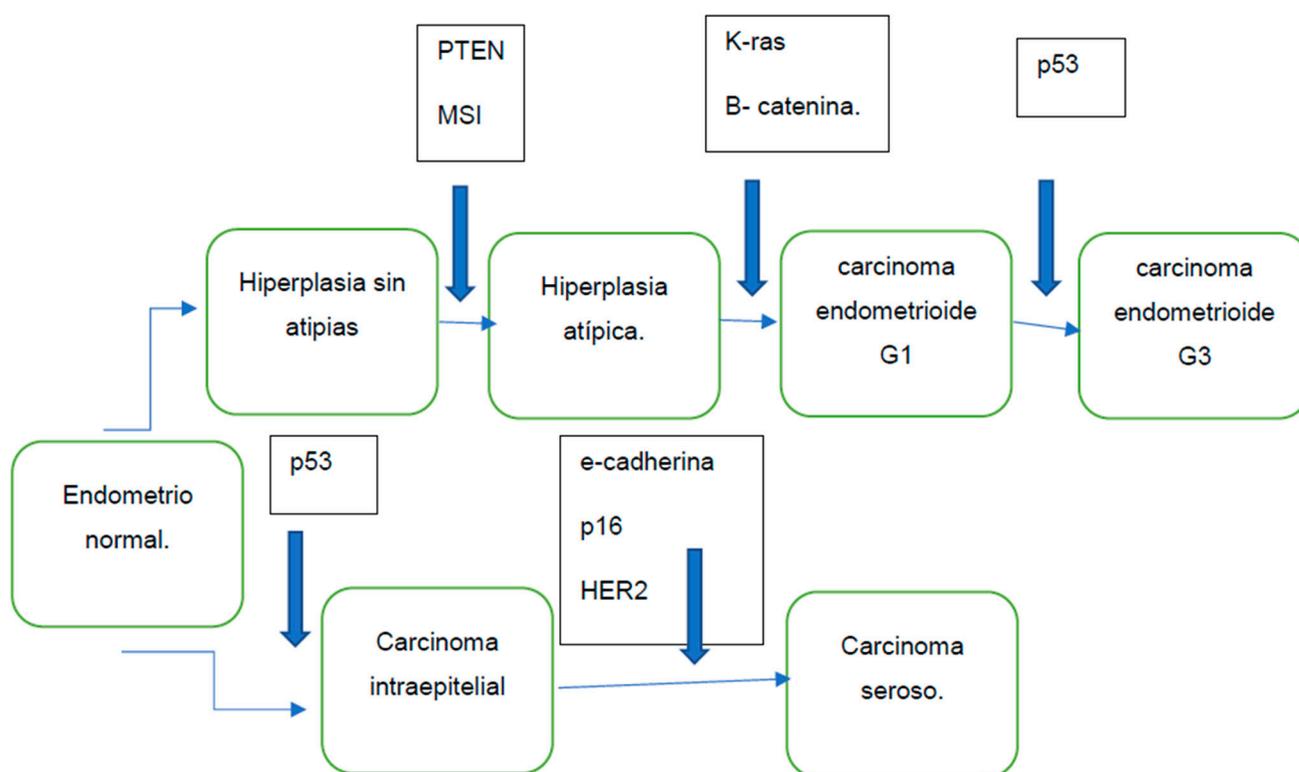
PTEN

La PTEN es un gen supresor de tumores que codifica una enzima tipo fosfatasa, cuya función es regular la detención del ciclo celular en la fase de transición G1, permitiendo a través de las vías de señalización del ciclo

Tabla 1. Mutaciones genéticas en cáncer endometrial tipo I y II

Alteración genética	Tipo I %	Tipo II %	Localización
Inactivación PTEN	50-80	10	10q23.31
Mutación K-ras	15-30	0-5	12p12.1
Mutación B-catenina	20-40	0-3	3p22.1
Inestabilidad microsátelite	20-40	0-5	2p16.3, 5q14.1, 14q24.3
Mutación p53	10-20	80-90	17p13.1
HER2/neu	10-30	40-80	17q12
Inactivación p16	10	40	9p21.3
E- caderinas	10-20	60-90	16q22.1

Fuente: Adaptado de Banno K, *et al.*, 2013.



Fuente: Tomado de Fearon ER, *et al.*, 1990.

celular, la apoptosis¹¹. Las mutaciones tipo PTEN se han informado en un 57% a 83% de los casos reportados como carcinoma endometrial tipo I, donde la inactivación de proteínas son los defectos genéticos más comunes en este tipo de cáncer^{12,13}. Esto sugiere que la inactivación del PTEN es uno de los primeros cambios en el proceso de carcinogénesis endometrial y por lo tanto su presencia

es especialmente importante en la detección de lesiones precursoras consideradas de alto riesgo de progresar a cáncer^{12,13}. En cuanto al valor pronóstico de la mutación del PTEN por sí sola no se ha evaluado, pero en el cáncer endometrial tipo I tiene una tasa más alta de mutación que se incrementa hasta siete veces, asociándolo por ende con un tipo histológico de mejor pronóstico⁸.

Vía del PTEN-PIK3-mTOR

Otra mutación de importancia se encuentra en la vía del PTEN-PIK3-mTOR, dentro de esta vía la PIK3 (fosfoinositol 3-quinasa) actúa como una quinasa de lípidos que genera fosfatidilinositol 3-4-5 trifosfato, un segundo mensajero importante para la translocación de AKT (proteína - quinasa B) a la membrana celular donde es fosforilado y activado por quinasas fosfoinositol dependientes¹⁴. Por otro lado, la AKT es una quinasa de serina/treonina que fosforila e inactiva diferentes componentes de la vía hacia la apoptosis¹⁴. Se suma a esta vía el mTOR (diana de la rapamicina), una serina/treonina quinasa, cuya función principal es el control de la síntesis de proteínas a través de la fosforilación del factor de iniciación eucariótico 4E (eIF4E) proteína de unión al factor 4E (4E-BP1) y de la proteína quinasa S6 ribosomal (p70S6K)^{15,16}. Factores que bloquean la formación del complejo de traducción del RNAm hacia la síntesis de proteínas claves como c-myc, ciclina D1, o factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]¹⁷. De lo anterior se deduce que el objetivo de la vía PTEN-PIK3-mTOR es regular varios procesos biológicos tales como el crecimiento celular, la proliferación, la apoptosis y la angiogénesis, alteraciones comunes en el carcinoma endometrial tipo I¹⁸.

P53

El gen supresor tumoral p53 se activa en respuesta a varias señales de estrés en la célula conduciendo a la inhibición del crecimiento, detención del ciclo celular y la apoptosis¹⁹. La mutación p53 se ha identificado hasta un 54% en el cáncer de endometrio tipo II y en más del 90% de los carcinomas serosos comparándolos con solo el 20% de los cánceres endometriales tipo I²⁰. En los carcinomas serosos las mutaciones del p53 se consideran un evento temprano en el proceso de carcinogénesis y se encuentran en aproximadamente el 75% de las lesiones precursoras²¹.

HER2

La proteína HER2 es una glicoproteína transmembrana de la familia de la tirosina quinasa EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico)(7). Su amplificación causa una sobreexpresión de HER2 sobre el RNAm que llevan a aumentar la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia celular(22). La amplificación del gen HER2 y la sobreexpresión del receptor se han demostrado en el cáncer de endometrio con tasas más alta de sobreexpresión en los subtipos serosos^{22,23}.

Epigenética

La epigenética se refiere a cambios sobre la expresión de genes que provocan una alteración de su función y / o regulación sin modificar la secuencia primaria del ADN(24). Muchos procesos celulares, incluyendo la expresión de genes y la replicación del ADN, a menudo son regulados por elementos tales como: promotores, potenciadores, o sitios de unión para proteínas represoras, que están presentes o ausentes en la secuencia de ADN²⁴. Sin embargo, la gran diferencia entre la regulación genética y epigenética es que los mecanismos epigenéticos no implican un cambio en la secuencia de ADN, mientras que los mecanismos genéticos si ocurren⁹. Los tipos comunes de regulación epigenética son la metilación del ADN y hidroximetilación, la modificación de histonas, remodelación de la cromatina y la regulación de pequeños y grandes ARNs no codificantes²⁴.

Hipermetilación del ADN

La hipermetilación del ADN aberrante de genes para el control mitótico tienen una gran influencia sobre la respuesta a medicamentos contra el cáncer²⁵. El punto de control con forkhead-associated and ring finger (CHFR), un gen de control de la fase mitótica, retrasa la agregación de la cromatina y la progresión a la mitosis²⁵. El CHFR actúa impidiendo que

Tabla 2. Expresión de microRNA en cáncer endometrial

Incremento de la expresión celular	Localización	Disminución de la expresión celular	Localización
miR-185	22q11.21	miR-let7e	19q13.41
miR-106 ^a	Xq26.2	miR-221	Xp11.3
miR-181 ^a	1q32.1	miR-30c	1p34.2
miR-210	11p15.5	miR-152	17q21.32
miR-107	10q23.31	miR-193	16p13.12
miR-let7c	21q21.1	miR-204	9q21.12
miR-205	1q32.2	miR-99b	19q13.41
miR-449	5q11.2	miR-193b	16p13.12
miR-429	1p36.33		

Fuente: Adaptado de Banno K, *et al.*, 2013.

las células entren en mitosis en respuesta a una gama de agentes de estrés mitóticas en el llamado punto de control antifase²⁵. Los taxanos son medicamentos contra el cáncer que actúan en las células mitóticas como inhibidores de la polimerización de microtúbulos, pero no afectan a las células con CHFR normal, porque el ADN se repara en la fase G2²⁶. Sin embargo, en las células con CHFR inactivada por metilación aberrante, el daño del ADN inducido por taxanos no se repara, lo que resulta en la muerte celular²⁶. Por lo tanto, estas células son muy sensibles a los taxanos, y el efecto anticancerígeno de los taxanos se puede predecir mediante el examen de la metilación aberrante de CHFR^{25,26}.

Inestabilidad de microsatélites

El fenómeno de inestabilidad de microsatélites (MSI) se presenta por una tendencia a desarrollar secuencias repetitivas simples (microsatélites) causadas por errores en el sistema de reparación celular del ADN durante su replicación²⁷. Los genes inactivos implicados en este sistema son MLH1, MSH2 y MSH6^{28,29}. Se ha encontrado que la hipermetilación de la región promotora del gen MHL1 está presente en la mayoría de los carcinomas endometrioides con MSI positivos, sugiriendo que la metilación es el primer paso en la adquisición de

un fenotipo mutador en la carcinogénesis endometrial^{28,29,30}. En un estudio de 93 pacientes que se sometieron a radioterapia después de una histerectomía extrafascial total, Bilbao y col en el año 2010 encontraron 20 casos con MSI-positivos (22%) y una relación de MSI con la progresión y la invasión vascular del tumor²⁷. Además, la supervivencia libre de enfermedad a 10 años fue de 53,8% en pacientes con MSI-positivo que fue significativamente inferior al compararlo con los MSI-negativos²⁷. Esto demuestra que MSI puede ser un indicador de diagnóstico y pronóstico útil en la detección y el tratamiento del cáncer de endometrio^{9,27}.

MicroRNA (miRNA)

Los micro RNA son moléculas pequeñas de RNA no codificantes de 20 a 23 pares de bases que regulan la expresión génica a nivel postranscripcional a través de dos mecanismos: inhibiendo la traducción por hibridación en el mRNA o induciendo la destrucción de los mRNA³¹. Es de tener en cuenta que a nivel endometrial la influencia cíclica hormonal por los estrógenos y la progesterona en la proliferación celular, la supresión tumoral ejercida por los miRNAs es de importancia dada la alta tasa de replicación celular en el endometrio durante cada ciclo menstrual²⁹. En una comparación de los patrones de expresión de

Tabla 3. Biomarcadores en cáncer endometrial

Marcador molecular	Marcador bioquímico
PTEN - PIK3- mTOR vía de señalización (PTEN, PIK3, mTOR, 4E-BP1)	CA15-3
P53	CA125
MSI	YKL-40
B-CATENINA	VEGF
Ras-MAPK-ERK vía de señalización	HE-4
VEGF	
Aneuploidía del DNA	

Fuente: Tomado de Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR, 2011.

miARN en la fase proliferativa y de secreción, el estudio de Kuokkanen y col en el 2010 identificaron 12 miARN (MiR-29b, MIR-29c, miR-30b, MIR-30d, miR-31, miR-193a-3p, miR-203, miR-204, miR-200c, miR-210, miR-582-5p, y miR-345) con tasas más alta de expresión en la fase de secreción intermedia e inhibiendo la traducción de genes implicados en el ciclo celular, donde se incluyen ciclinas y factores de quinasa dependientes de ciclinas(32). De lo mencionado previamente del estudio demostraron que los miRNA regulan la proliferación de células durante la fase de proliferación y secreción endometrial en cada ciclo menstrual³²⁻³⁴.

En los estudios dirigidos por Boren y col, Wu y col y Chung y col. en los años 2008 y 2009, evidenciaron que el incremento en la expresión de los miRNA se ha asociado recientemente con el proceso de carcinogénesis en el cáncer de endometrio³⁵⁻³⁷. La expresión de los siguientes miRNAs, miR-185, miR-106a, miR-181, miR210, miR423, miR-103, miR-107, miR-let7c, miR-205, miR-449, y miR-429, se encontraron incrementadas en tejidos tumorales en comparación con los tejidos normales, mientras que los miRNA, miRlet7e, miR-221, miR-30c, miR-152, miR-193, miR204 miR-99b

y miR-193 han disminuido su expresión en los tejidos con cáncer(38). Por lo anterior los autores manifiestan que los miRNAs juegan un papel importante en la carcinogénesis a través de oncogenes supresores de tumores o por oncogenes que incrementan la expresión celular³⁵⁻³⁸. En la tabla 2 se dan otros ejemplos de mRNAs que generan incremento o disminución de su expresión en el cáncer endometrial.

Tradicionalmente los factores más importantes que se han venido utilizando para el diagnóstico y predicción de resultados al tratamiento en el cáncer de endometrio son: estadiificación quirúrgica, diferenciación tumoral, la profundidad de la invasión miometrial y la invasión vascular, sobre la base de las directrices de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)³. Los marcadores moleculares más utilizados para diagnóstico y seguimiento del cáncer de endometrio incluyen p53, PTEN, MSI, β-catenina, Ras-actividad-mitógena proteína quinasa (MAPK), la señal extracelular-quinasa regulada (ERK), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y aneuploidía del ADN(17). Los marcadores bioquímicos incluyen antígeno carbohidrato 125 (CA125), antígeno carbohidrato 15-3 (CA15-3), quitinasa 3-como la proteína 1 (YKL-40), el VEGF y la proteína secretora humana epidídimo E4 (HE-4)(17) Tabla 3.

En un estudio realizado por Lee y col en el 2010³⁹. se encontró que las mujeres con cáncer de endometrio asociado con una mutación p53 tenían un riesgo aproximadamente once veces mayor de muerte debido a cáncer de endometrio, en comparación con las mujeres sin esta mutación³⁹. Este resultado está vinculado a la frecuencia de mutación de p53 en el cáncer de endometrio tipo 2³⁹. Por el contrario, PTEN se relaciona con buen pronóstico de la enfermedad en el adenocarcinoma endometri- oide y es detectado en estadios 1A⁴⁰. Los casos con mutaciones de PTEN tienen una baja tasa de recurrencia⁴⁰. Igualmente Mackey y col en el 2010⁴¹ encontraron que los pacientes con

mutaciones de PTEN tenían mejores resultados (razón de riesgo: 0,55 IC 95%: 0.32-0.94) en comparación con los que no presentan esta mutación(41). En otro estudio, Saegusa y col en el 2001⁴², identificaron una relación de mutaciones β -catenina con el grado histológico del cáncer y la presencia de ganglios linfáticos metastásicos en 199 pacientes con cáncer de endometrio⁴².

AKT es una serina - treonina proteína quinasas una molécula central en una vía que regula la supervivencia celular, incluyendo procesos como la apoptosis, la proliferación, diferenciación y el metabolismo celular⁴³. Es decir recibe los estímulos a partir de receptores en la pared de la membrana y la señal diverge hacia vías muy diferentes regulando funciones muy diversas⁴³. Entre ellas está la regulación del mTOR⁴⁴. La proteína tiene diferentes sitios de fosforilación, siendo la serina 473 la que depende más directamente de las vías procedentes de los receptores de los factores de crecimiento y además es esencial para la activación completa de la proteína⁴⁴. En los carcinomas de endometrio, especialmente los tipos I, la vía AKT se encuentra activada de forma constitutiva dado que la alteración molecular más recurrente en estos tumores es la inactivación de PTEN^{45,46}. Se describe activación de AKT en el 40-48% de los carcinomas endometrioides sin encontrar correlación con los distintos parámetros clínicos ni patológicos, incluyendo el tipo histológico, el grado o el estadio^{45,47}.

Vía RAS-MAPK-ERK

La MAPK ERK es la proteína central de la vía de señalización que transmite la señal proliferativa desde la membrana hasta el núcleo y forma parte de una cascada de señalización en la que intervienen diversas proteínas quinasas⁴⁸. Entre los efectos de ERK se encuentran proteínas citoplasmáticas que también se pueden traslocar al núcleo donde puede fosforilar factores de transcripción que regulan la expresión genética^{48,49}. En los carcinomas

de endometrio observaron sobreexpresión de ERK fosforilado en menos del 30% de los casos, pero se asociaba a tumores más agresivos^{48,49}. Su expresión era mayor en tumores tipo II, grados altos y estadios más avanzados sobre todo en la expresión citoplasmática^{48,49}.

VEGF

El VEGF es un factor mitogénico endotelial, su aumento se asocia con cáncer de alto grado de malignidad endometrial, invasión de la capa miometrial profunda, la invasión vascular y metástasis en los ganglios linfáticos¹. En el estudio de Chen y col en el 2001⁵⁰ mostró, que una alta concentración de VEGF en el citoplasma se observa a menudo en la Etapa II o mayor, y que un nivel de > 800 pg / mg es un factor de riesgo para la recidiva, de manera similar a un cáncer pobremente diferenciado(G3)^{1,9,51}.

Aneuploidía del ADN

La proporción de tumores aneuploides (cambio en el número de cromosomas) entre los carcinomas endometriales se encuentra entre un 16 a 28% de estos tumores y se correlaciona significativamente con la edad del paciente al momento del diagnóstico, la histología no endometriode, el alto grado tumoral y ganglios linfáticos comprometidos^{52,58}. En varios estudios los pacientes con aneuploidía ADN tienen significativamente peor pronóstico a nivel oncológico comparado con células tumorales diploides^{52,58}. Algunos autores han sugerido incluir la evaluación de la aneuploidía del ADN entre los criterios para elegir los pacientes de alto riesgo, quienes se beneficiarían de tratamiento coadyuvante^{56,60}.

Marcadores bioquímicos

CA-125

El CA125 es reconocido actualmente como un marcador de recurrencia para el cáncer de endometrio en Japón¹⁷ Este marcador en concen-

traciones séricas preoperatoria superiores a 35 UI / ml se encuentra entre el 11% a 34% de los pacientes con cáncer de endometrio y tiene relación con el estadio, el nivel de invasión muscular, la invasión del cérvix uterino y el compromiso de los ganglios linfáticos⁶¹⁻⁶⁸. En un estudio de 148 pacientes, Scambia y col en 1994, encontraron un nivel CA125 mayor a 65 UI / ml en solo 22% de los pacientes con ganglios linfáticos negativos, en cambio identificaron un 58% de los pacientes con ganglios linfáticos positivos ($p = 0,0220$)⁶¹. En el trabajo de Sood y col en 1997 sus resultados mostraron que los pacientes con CA125 mayor a 65 UI / ml tenían lesiones metastásicas a una tasa 6,5 veces mayor (IC del 95%: 2,5 a 17,1) que en pacientes con CA125 menor a 65 UI / ml^{1,17,51,66}.

CA15-3

Otro marcador sérico, el CA15-3 se incrementa en pacientes con cáncer de endometrio y puede estar relacionado con un estadio avanzado⁶¹⁻⁶³. Por lo tanto, CA15-3 mayor a 30 UI / ml se encontró en 47% de los pacientes con estadio III de cáncer de endometrio y solo se encontró en un 18% en los estadios I o II ($p = 0,01$)(17), un CA15-3-positivo, mayor a 30 UI / ml tiene correlación significativa con un período de supervivencia más corto ($p = 0,0004$)^{9,17}.

YKL-40

Los niveles elevados de glicoproteína YKL-40, un marcador sérico, miembro de la familia quitinasa, es expresado y secretado por varios tumores sólidos⁶⁹. Los niveles elevados de este marcador son predictores de pobre pronóstico en diferentes enfermedades malignas incluyendo cáncer ginecológico⁷⁰⁻⁷². En el estudio de Diefenbach en el 2007(72) encontró una tasa de supervivencia a cinco años significativamente menor en sus pacientes con YKL-40 mayor 80 ng / ml en comparación con sus controles⁷². Estos hallazgos sugieren que los niveles séricos de YKL-40 podría representar

un nuevo marcador para identificar pacientes de alto riesgo⁷².

HE-4

Un nuevo marcador para el carcinoma de ovario, el HE-4, parece tener mayor sensibilidad para esta enfermedad y especialmente para el estadio I⁷³. En un estudio realizado en 171 pacientes con carcinoma endometrial, Moore y col en 2008⁷⁴ encontraron que las niveles de HE-4 estuvieron elevados en todas los estadios de la enfermedad y tubo mayor sensibilidad que el CA-125 en estadios tempranos⁷⁴. Si tomamos una especificidad del 95%, la sensibilidad para diferenciar entre sujetos sanos en comparación con el carcinoma endometrial en todos sus estadios fue del 45,5% para HE-4 y el 24,6% para el CA125, si lo analizamos para la enfermedad en estadio I el HE-4 produjo una mejora del 17,1% en comparación con la sensibilidad con CA125 (37,9% frente a 20,8%)⁷⁴. Sin embargo, más investigaciones en el ámbito clínico se necesitan para evaluar la importancia pronóstica preoperatoria de HE-4 para la detección temprana de la recurrencia y para observar la respuesta al tratamiento en pacientes con carcinoma de endometrio⁷³⁻⁷⁴.

Conclusiones

La alteración del gen p53 está asociada con resultados histopatológicos más agresivos y un resultado clínico desfavorable, por lo cual, algunos autores sugieren este factor como un marcador independiente de mal pronóstico en la enfermedad.

Por otro lado, las mutaciones PTEN parecen estar relacionadas con la enfermedad en estadios tempranos y mayor supervivencia. De acuerdo con algunos estudios, la pérdida de la función PTEN no parece afectar la supervivencia en los pacientes con enfermedad en estadios tempranos, mientras que podría es-

tar asociado a un mejor resultado clínicos en pacientes con enfermedad avanzada o recurrente.

La importancia pronóstica de PIK3CA es controvertida. Por otro lado, el mTOR y la expresión de 4E-BP1 no están asociados con la supervivencia. En cuanto al MSI se ha correlacionado con resultado clínico favorable en algunos estudios y con una pobre supervivencia en otros, mientras algunos autores no detectaron ningún impacto de esta variable en el pronóstico.

La mutación de la Beta Catenina ocurren generalmente en tumores con limitada agresividad biológica. Las alteraciones en la vía RAS-MAPK ERK, debido a la mutación de K-RAS o RASSF1A están a menudo asociados con escasa supervivencia. De la misma manera la aneuploidía del ADN es una variable independiente de pronóstico para un resultado clínico desfavorable.

Los niveles elevados preoperatorios de CA-125 han sido correlacionado con variables clínico-patológicas adversas, especialmente con la diseminación extra-uterina de la enfermedad y con bajas tasa de supervivencia, mientras que la importancia pronóstica de otros marcadores bioquímicos, tal como VEGF, YLK-40 y HE-4, sigue siendo cuestión de investigación clínica.

Existe evidencia que sugiere que las mutaciones de PTEN y β -catenina son predictores de buen pronóstico, mientras que las anomalías de p53, la aneuploidía de ADN o CA125 sérico elevado preoperatoriamente se asocian generalmente con un comportamiento biológico agresivo. De esta manera, los biomarcadores podrían ser utilizados para la estratificación de los pacientes en categorías con diferente riesgo de recurrencia para ofrecerles un mejor tratamiento adyuvante.

Referencias

1. Salvesen HB, Haldorsen IS, Trovik J. Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(8):e353–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846840>
2. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2016*. Atlanta, Ga Am Cancer Soc. 2016;
3. Practice bulletin No 149 Endometrial Cancer. *Acog*. 2014;123(5):1118–32.
4. Tsikouras P, Bouchlariotou S, Vrachnis N, Dafopoulos A, Galazios G, Csorba R, et al. Endometrial cancer: Molecular and therapeutic aspects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2013;169(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.01.018>
5. Alektiar KM, Abu-Rustum NR FG. Cancer of the uterine body. In: VT D, Hellman S, Rosenberg SA E, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 1048–64.
6. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *Uterine Cancer*. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Springer-Verlag New York; 2010. p. 403–9.
7. Buza N, Roque DM, Santin AD. HER2/neu in Endometrial Cancer: A Promising Therapeutic Target With Diagnostic Challenges. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2014;138(3):343–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576030>
8. Binder, Pratibha S MDG. Update on prognostic markers for endometrial cancer. *Women's Heal*. 2014;10:277–88.
9. Banno K, Nogami Y, Kisu I, Yanokura M, Umene K, Masuda K, et al. Candidate biomarkers for genetic and clinicopathological diagnosis of endometrial cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2013;14(6):12123–37. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3709777&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Fearon ER, Vogelstein. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759–67.
11. Zhu X, Kwon CH SP et al. PTEN induces G(1) cell cycle arrest and decreases cyclin D3 levels in endometrial carcinoma cells. *Cancer Res*. 2001;61:4569–75.
12. Hayes MP, Wang H E-WR et al. PIK3CA and PTEN mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia. *Clin Cancer Res*. 2006;12:5932–5.
13. Mutter GL, Lin MC FJ et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:924–30.
14. Osaki M, Oshimura M IH. PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis*. 2004;9:667–76.
15. Wullschlegler S, Loewith R HM. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*. 2006;124:471–84.
16. Averous J PC. When translation meets transformation: the mTOR story. *Oncogene*. 2006;25:6423–35.
17. Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Tissue and serum biomarkers as prognostic variables in endometrioid-type endometrial cancer. *Crit Rev*

- Oncol Hematol [Internet]. 2011;80(2):181-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.11.005>
18. Sansal I SW. The biology and clinical relevance of the PTEN tumor suppressor pathway. *J Clin Oncol*. 2004;22:2954-63.
 19. Balint E VK. Activation and activities of the p53 tumor suppressor protein. *Br J Cancer*. 2001;85:1813-23.
 20. Weigelt B BS. Molecular targets and targeted therapeutics in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol*. 2012;24:554-63.
 21. Jia L, Liu Y YX et al. Endometrial glandular dysplasia with frequent p53 gene mutation: a genetic evidence supporting its precancer nature for endometrial serous carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008;14:2263-9.
 22. Santin AD, Bellone S GM et al. Overexpression of HER-2/neu in uterine serous papillary cancer. *Clin Cancer Res*. 2002;8(5):1271-9 (
 23. Morrison C, Zanagnolo V RN et al. HER-2 is an independent prognostic factor in endometrial cancer: association with outcome in a large cohort of surgically staged patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2376-85.
 24. Muraki Y, Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Kawaguchi M, Nomura H, et al. Epigenetic DNA hypermethylation : Clinical applications in endometrial cancer (Review). 2009;967-72.
 25. Chin CF, Yeong FM. Safeguarding entry into mitosis: the antephase checkpoint. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2010;30(1):22-32. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.?articid=2798306&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 26. Wang X, Yang Y, Xu C, Xiao L, Shen H, Zhang X, et al. CHFR Suppression by Hypermethylation Sensitizes Endometrial Cancer Cells to Paclitaxel. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* [Internet]. 2011;21(6):996-1003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792009>
 27. Bilbao C, Lara PC, Ramírez R, Henríquez-Hernández LA, Rodríguez G, Falcón O, et al. Microsatellite Instability Predicts Clinical Outcome in Radiation-Treated Endometrioid Endometrial Cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2010;76(1):9-13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609032775>
 28. Esteller M, Catusus L, Matias-Guiu X et al. hMLH1 promoter hypermethylation is an early event in human endometrial tumorigenesis. *Am J Pathol*. 1999;155:1767-72.
 29. Vassileva V, Millar A BL et al. Genes involved in DNA repair are mutational targets in endometrial cancers with microsatellite instability. *Cancer Res*. 2002;62:4095-9.
 30. Basil JB, Goodfellow PJ, Rader JS, Mutch DG H, TJ. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer*. 2000;89:1758-64.
 31. Yanokura M, Banno K KY et al. MicroRNA and endometrial cancer: roles of small RNAs in human tumors and clinical applications. *Oncol Lett*. 2010;1:935-40.
 32. Kuokkanen S, Chen B OL et al. Genomic profiling of microRNAs and messenger RNAs reveals hormonal regulation in microRNA expression in human endometrium. *Biol Reprod*. 2010;82:791-801.
 33. BA L. Fine tuning of endometrial function by estrogen and progesterone through microRNAs. *Biol Reprod*. 2010;82:653-5.
 34. Bogen KT. Efficient tumorigenesis by mutation-induced failure to terminate microRNA-mediated adaptive hyperplasia. *Med Hypotheses* [Internet]. 2013;80(1):83-93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2012.10.017>
 35. Boren T, Xiong Y HA et al. MicroRNAs and their target messenger RNAs associated with endometrial carcinogenesis. *Gynecol Oncol*. 2008;110:206-15.
 36. Wu W, Lin Z ZZ et al. Expression profile of mammalian microRNAs in endometrioid adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18:50-5.
 37. Chung TK, Cheung TH HN et al. Dysregulated microRNAs and their predicted targets associated with endometrioid endometrial adenocarcinoma in Hong Kong women. *Int J Cancer*. 2009;124:1358-65.
 38. Banno K, Yanokura M, Kisu I, Yamagami W, Susumu N, Aoki D. MicroRNAs in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2013;18(2):186-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380959>
 39. Lee, E.J.; Kim, T.J.; Kim, D.S.; Choi, C.H.; Lee, J.W.; Lee, J.H.; Bae, D.S.; Kim BG. p53 alteration independently predicts poor outcomes in patients with endometrial cancer: A clinicopathologic study of 131 cases and literature review. *Gynecol Oncol*. 2010;116:533-8.
 40. Risinger, J.I.; Hayes, K.; Maxwell, G.L.; Carney, M.E.; Dodge, R.K.; Barrett, J.C.; Berchuck A. PTEN mutation in endometrial cancers is associated with favorable clinical and pathologic characteristics. *Clin Cancer Res*. 1998;4:3005-10.
 41. Mackay, H.J.; Gallinger, S.; Tsao, M.S.; McLachlin, C.M.; Tu, D.; Keiser, K.; Eisenhauer EA., Oza AM. Prognostic value of microsatellite instability (MSI) and PTEN expression in women with endometrial cancer: Results from studies of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG). *Eur J Cancer*. 2010;46:1365-73.
 42. Saegusa, M.; Hashimura, M.; Yoshida, T.; Okayasu I. Beta-catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. *Br J Cancer*. 2001;84:209-17.
 43. Nicholson KM; Anderson NG. the protein kinase B/ Akt signalling pathway in human malignancy. *Cell Signal*. 2002;14(5):381-95.
 44. G Song; G Ouyang; Bao S. The activation of Akt/ PKB signaling pathway and cell survival. *J Cell Moll Med*. 2005;9(1):59-71.
 45. Pallares J et al. Immunohistochemical analysis of PTEN in endometrial carcinoma: a tissue microarray study with a comparison of four commercial antibodies in correlation with molecular abnormalities. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol*. 2005;18(5):719-25.

46. Uegaki K et al. PTEN - positive and phosphorylated - Akt - negative expression is a predictor of survival for patients with advanced endometrial carcinoma. *Oncol Rep.* 2005;14(2):389-92.
47. Akiyama-Abe A et al. Loss of PTEN expression is an independent predictor of favourable survival in endometrial carcinomas. *Br J of Cancer.* 2013;109(6):1703-10.
48. Seger R KE. The MAPK signaling cascade. *FASEB J.* 1995;9(9):726-35.
49. Kourea HP et al. Expression of phosphorylated Akt, mTOR and MAPK in type I endometrial carcinoma: clinical significance. *Anticancer Res.* 2015;35(4):2321-31.
50. Chen, C.A.; Cheng, W.F.; Lee, C.N.; Wei, L.H.; Chu, J.S.; Hsieh, F.J.; Hsieh CY. Cytosol vascular endothelial growth factor in endometrial carcinoma: Correlation with disease-free survival. *Gynecol Oncol.* 2001;80:207-12.
51. Diaz-Padilla I, Amir E, Marsh S, Liu G, Mackay H. Genetic polymorphisms as predictive and prognostic biomarkers in gynecological cancers: A systematic review. *Gynecol Oncol [Internet].* 2012;124(2):354-65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825811008766>
52. Lukes AS, Kohler MF, Pieper CF et al. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer.* 1994;73:2380-5.
53. Zaino RJ, Davis AT, Ohlsson-Wilhelm BM BV. DNA content is an independent prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17:312-9.
54. Larson DM, Berg R, Shaw G KB. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1999;74:356-60.
55. Lundgren C, Auer G, Frankendal B, Nilsson B NB. Prognostic factors in surgical stage I endometrial carcinoma. *Acta Oncol.* 2004;43:49-56.
56. Hogberg T, Fredstorp-Lidebring M, Alm P et al. A prospective population-based management program including primary surgery and postoperative risk assessment by means of DNA ploidy and histopathology. Adjuvant radiotherapy is not necessary for the majority of patients with FIGO stage I-II endometrial c. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14:437-50.
57. Susini T, Amunni G, Molino C et al. Ten-year results of a prospective study on the prognostic role of ploidy in endometrial carcinoma: DNA aneuploidy identifies high-risk cases among the so-called "lowrisk" patients with well and moderately differentiated tumors. *Cancer.* 2007;109:882-90.
58. Wik E, Trovik J, Iversen OE et al. Deoxyribonucleic acid ploidy in endometrial carcinoma: a reproducible and valid prognostic marker in a routine diagnostic setting. *Am J Obs Gynecol.* 2009;201(603):e1-7.
59. Lim P, Aquino-Parsons CF, Wong F et al. Low-risk endometrial carcinoma: assessment of a treatment policy based on tumor ploidy and identification of additional prognostic indicators. *Gynecol Oncol.* 1999;73:191-5.
60. Mangili G, Montoli S, De Marzi P et al. The role of DNA ploidy in postoperative management of stage I endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2008;19:1278-83.
61. Scambia G, Gadducci A, Benedetti-Panici P et al. Combined use of CA 125 and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1994;54:292-7.
62. Hakala A, Kacinski BM, Stanley ER et al. Macrophage colonystimulating factor 1, a clinically useful tumor marker in endometrial adenocarcinoma: comparison with CA 125 and the aminoterminal propeptide of type III procollagen. *Am J Obs Gynecol.* 1995;173:112-9.
63. Cherchi PL, Dessole S, Ruiu GA et al. The value of serum CA 125 and the association CA 125/CA 19-9 in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999;20:315-7.
64. Ginath S, Menczer J, Fintsi Y, Ben-Shem E, Glezerman M A, I. Tissue and serum CA125 expression in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:372-5.
65. Olt G, Soper J, Ramakrishnan S et al. Preoperative evaluation of macrophage colony-stimulating factor levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obs Gynecol.* 1996;174(1):316-9.
66. Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI B, M. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obs Gynecol.* 1997;90:441-7.
67. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H 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.
68. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ GW. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med.* 2005;50:585-90.
69. Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, Nielsen D PP. Serum YKL- 40, a new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2006;15:194-202.
70. Mitsuhashi A, Matsui H, Usui H et al. Serum YKL-40 as a marker for cervical adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2009;20:71-7.
71. Høgdall EV, Ringsholt M, Høgdall CK et al. YKL-40 tissue expression and plasma levels in patients with ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2009;9:8.
72. Diefenbach CS, Shah Z, Iasonos A et al. Preoperative serum YKL- 40 is a marker for detection and prognosis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;104:435-42.
73. Moore RG, Brown AK, Miller MC et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2008;108:402-8.
74. Moore RG, Brown AK, Miller MC et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2008;110:196-201.