

Patología molecular de cáncer de endometrio

(X. Matias-Guiu)

Por: Mauricio Lema Medina MD

Se reconocen dos grandes tipos de cáncer de endometrio. El más común (80%), el tipo I, es el endometriode que está asociado a la obesidad, a la exposición estrogénica, de bajo grado, precedido de hiperplasia endometrial, con poca tendencia a la invasión, y de buen pronóstico. El otro 20% de las pacientes sufre el tipo II, no endometriode, que tiene un mal pronóstico, típicamente de alto grado, no se le reconocen lesiones precursoras, y no está asociado a la exposición de estrógenos. Al hacer el análisis de expresión genética se encuentran que ambos tipos son muy distintos en las moléculas y vías que expresan.

Carcinoma de endometrio tipo I, endometriode

Las principales alteraciones genéticas en el cáncer de endometrio tipo I (endometriode) son: Pérdida del PTEN (60-90%), inestabilidad microsatelital (20-30%), PIK3CA (30%), mutaciones en la Beta-Catenina (28-35%) y alteraciones de la vía MAPKinasa como KRAS (10-30%) y FGFR2 (10-20%). Como se aprecia hay considerable solapamiento entre estos diferentes componentes.

Inestabilidad microsatelital

Los defectos en la línea germinal que determinan el síndrome de Lynch se asocian también a carcinoma de endometrio. Se caracterizan por alteraciones en los sistemas de reparación de no pareamiento del DNA (miss-match repair, o MMR). En las pacientes que no sufren síndrome de Lynch se ha observado con frecuencia el silenciamiento epigenético del gen MLH1 que da origen al fenotipo en donde se acumulan microsatélites que pueden causar disrupción de genes importantes que evitan tumores (BAX, bcl-10, APAF-1, RIZ, ATR, RAD50, ATM, MSH3, MSH6, Caspasa 5, etc).

PTEN

Se encuentran mutaciones inactivantes del PTEN en más del 50% de los carcinomas endometrioides de endometrio. En condiciones normales, durante el ciclo menstrual se producen mutaciones del PTEN en la mitad de las ciclos (incluyendo los ciclos anovulatorios perimenopáusicos). De hecho, la mutación del PTEN ocurre en las hiperplasias endometriales (en hasta el 50%). En condiciones normales, estas mutaciones fisiológicas no progresan a neoplasias; pero en condiciones de exceso de estrógenos se producen alteraciones en la estructura glandular que promueven la formación de hiperplasia y neoplasia.

PIK3CA

Se observa en un 20-36% de los carcinomas endometrioides. Pueden tener efecto aditivo con la inactivación del PTEN. A diferencia de las alteraciones previas, las mutaciones del PIK3CA se asocian a un fenotipo invasor miometrial y vascular que le confiere un mal pronóstico.

Combinación de alteraciones del PTEN y PIK3CA

Ambas alteraciones hacen parte de la misma vía de señalización, y confluyen en la activación del AKT que a su vez afecta otros genes causando proliferación (BAD, p21, MDM2, TSC-2, GSK3B, AFX, p27, NFkB, etc). Se han descrito otras mutaciones que promueven la actividad de esta vía como PIK3R1 – p85alfa, AKT1, AKT2, AKT3.

Beta-Catenina (CTNNB1)

Se encuentra mutado en 14-44% de los carcinoma endometrioides de endometrio. Las mutaciones más comunes favorecen su translocación al núcleo donde actúa como un factor transcripcional estimulando proliferación (MMP7, c-Myc, Ciclina D1, CBP/P300, nucleoplasmina, etc).

Alteraciones de las MAPKinasas

Varios componentes de la vía de la MAPKinasas se encuentran frecuentemente mutados en carcinomas endometrioides tipo I. Los más prominentes son lof FGFR2 (16%), RAS (19%) que activan la vía proliferativa. De igual forma los antagonistas RAS1A y Sprouxy que inhiben a RAS y FGFR, respectivamente se encuentran inactivados en 70% y 20%, respectivamente. El silenciamiento epigenético parece ser el mecanismo principal para la inactivación de RAS1A y Sprouty. En general, las mutaciones de FGFR2 y KRAS son mutuamente excluyentes.

Carcinoma indiferenciado de endometrio

El carcinoma endometriode de endometrio puede evolucionar a la variedad más agresiva de cáncer de endometrio denominado carcinoma indiferenciado (de peor pronóstico incluso que el carcinoma no endometriode). Se postula que puede ser por la acumulación de otras alteraciones genómicas como pérdida del p53, etc.

Carcinoma de endometrio tipo II, no endometriode

Las alteraciones características de esta variedad más agresiva tienen que ver con la regulación de ciclo celular (p53, p16, ciclinas), C-erbB2, y genes que favorecen la transición epitelio mesénquima como la E-Cadherina. El 90% exhiben alteraciones en el p53 y E-Cadherina. Aproximadamente 40% tienen sobre-expresión de Ciclinas D y E, así como silenciamiento del p16. Aproximadamente ¼ tiene sobre-expresión de C-erbB2 (HER2). La amplificación de las STK15 (implicadas en la vía de la Aurora Kinasa) explica la aneuploidía que frecuentemente se observa en este tipo de cáncer de endometrio.

Subtipos de cáncer de endometrio no endometriode

La mayoría de los cánceres de endometrio tipo II son serosos, que se ajusta al perfil ya mencionado. Hay, sin embargo, una minoría que son de células claras con un perfil TOTALMENTE distinto con alteraciones en otros genes como el ARID1A, HNF1B, ZNF217, que se parecen más a tumores de células claras de otros órganos que al carcinoma de endometrio en sí.

Tumores mixtos endometriales

La descripción que se acaba de hacer es algo idealizada, pues puede haber solapamiento entre los diferentes tipos: carcinomas endometrioides con mutaciones del p53, o tumores no endometrioides con inestabilidad microsatelital. Es más, puede haber la coexistencia de varias histologías en una misma paciente. El pronóstico va a ser dado por la PEOR histología – la no endometrioide – en estos casos.

Determinantes genéticos de invasión de los cánceres de endometrio

Se ha establecido que el borde invasor de los tumores endometriales expresa proteínas que favorecen la invasión miometrial, quimioquinas, y los genes que promueven la transición epitelio mesénquima (Snail, Twist, HMGA2, ZEB1/2, con pérdidas de los marcadores epiteliales). Ello parece explicar por qué los tumores tipo II más agresivos frecuentemente degeneran a la histología sarcomatoide dando origen al MMMT (Malignant Mixed Mullerian Tumors).

Vías de señalización relacionadas con la resistencia a la apoptosis e hipoxia - NFkB, FLIP, Beta Catenina

Tanto la NFkB como el FLIP están involucrados en la regulación de las vías apoptóticas intrínseca y extrínseca, respectivamente. Se ha establecido que el KSR1 (sobre-expresado en carcinoma de endometrio) estimula el FLIP (también sobre-expresado en carcinoma de endometrio) que inhibe, a su vez al TRAIL receptor de la vía extrínseca. La sobre-expresión del FLIP se asocia a invasión cervical. Se ha visto que hay alteración del NFkB en el cáncer de endometrio. De igual forma, la hipoxia incrementa la actividad transcripcional asociada a la hipoxia por la vía no canónica, y favorece el desarrollo de recurrencias en el carcinoma de endometrio. De hecho, las líneas celulares hipóxicas sobreviven mejor al ser irradiadas. De igual forma, las recurrencias post-radioterapia o células tumorales hipóxicas se asocian a expresión de Beta-Catenina y FLIP nucleares.

Terapias dirigidas en cáncer de endometrio

Se postulan diferentes dianas moleculares para los diferentes tipos de cáncer de endometrio. Por ahora es sólo *WISHFUL THINKING*, ninguna de las terapias lógicamente dirigidas se ha incorporado al manejo. *Maybe next year!*