

¿El tratamiento de la endometriosis previene el cáncer de ovario?

Víctor Manuel Vargas-Hernández,* Víctor Manuel Vargas-Aguilar,** José María Tovar-Rodríguez***

RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad crónica, inflamatoria, estrógeno-dependiente, con prevalencia de 10% en las mujeres en edad reproductiva; la fisiopatología se explica con base en varias teorías, la más aceptada es la menstruación retrógrada asociada con inflamación crónica, que podría ser el enlace entre la endometriosis y cáncer. La sintomatología se caracteriza por dismenorrea, dispareunia e infertilidad. El manejo de la endometriosis es médico y quirúrgico; la completa extirpación quirúrgica de las lesiones de endometriosis, así como la eliminación del ovario afectado disminuye el riesgo de futuro de cáncer de ovario.

Palabras clave. Endometriosis, menstruación retrógrada, cáncer de ovario, prevención, tratamiento hormonal, quirúrgico, ooforectomía.

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic, inflammatory, estrogen-dependent, with 10% prevalence in women of reproductive age; pathophysiology is explained on the basis of several the most accepted theory is retrograde menstruation associated with chronic inflammation, which could be the link between endometriosis and cancer. The symptomatology is characterized by dysmenorrhea, dyspareunia, and infertility. The management of endometriosis is medical and surgical; complete surgical removal of the lesions of endometriosis and removal of the affected ovary decreases the risk of future ovarian cancer.

Key words. Endometriosis, retrograde menstruation, ovarian, prevention, hormone therapy, surgical oophorectomy cancer.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad crónica, inflamatoria, estrógeno-dependiente, con prevalencia de 10% en las mujeres en edad reproductiva; la fisiopatología se explica con base en varias teorías, la más aceptada es la menstruación retrógrada o reflujo de fragmentos de endometrio derramadas a través de las tubas uterinas durante la menstruación e implantación de las células en las superficies de las estructuras peritoneales pélvicas, como ovarios, útero, vejiga e intestino, asociada con

inflamación crónica, que podría ser el enlace entre la endometriosis y cáncer.¹⁻³ La sintomatología se caracteriza por dismenorrea, dispareunia e infertilidad que es un factor de riesgo independiente para el cáncer de ovario y recientemente se ha demostrado aumento del riesgo de varios tumores malignos en mujeres con endometriosis.^{4,5}

El cáncer es la segunda causa principal de muerte entre las mujeres y el cáncer de ovario es el octavo cáncer más común que se diagnostica en 1 a 1.5% de las mujeres⁶ diagnosticadas en la quinta o sexta década de la vida. El cáncer de ovario se encuentra normalmente en el momento en que la enfermedad alcanza una etapa avanzada, cuando el tratamiento es menos eficaz. La endometriosis se ha relacionado con el cáncer de ovario, especialmente los subtipos de células claras, seroso de bajo grado y endometriode.^{2,7}

* Servicio de Ginecología, Hospital Juárez de México.

** Hospital de Oncología, IMSS.

*** Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México.



MANEJO DE LA ENDOMETRIOSIS

El tratamiento de la endometriosis es individualizado, con base en la sintomatología y considerando los deseos de la paciente sobre su fertilidad; en mujeres sin paridad satisfecha se ofrece la cirugía conservadora con o sin tratamiento médico. Para las mujeres perimenopáusicas o con paridad satisfecha, el tratamiento más radical tiene beneficios inmediatos sobre los síntomas y también a largo plazo, como la protección contra cáncer epitelial de ovario.

El manejo de la endometriosis es médico y quirúrgico; la cirugía es comúnmente utilizada para endometriomas ováricos, endometriosis graves con extenso daño a órganos y sin respuesta al tratamiento médico; la información sobre el impacto del tratamiento para la endometriosis y el riesgo posterior de cáncer es escasa y se ha reportado un efecto protector de la histerectomía, oclusión tubaria bilateral (OTB) y tratamiento quirúrgico del quiste de ovario, sobre el riesgo de cáncer de ovario.⁸ El tratamiento hormonal inactiva la función del tejido endometrial que conduce a la regresión de los implantes de endometriosis al provocar en la mujer amenorrea y evitar mayor difusión del reflujo del tejido endometrial con alivio de la sintomatología.

El tratamiento con anticonceptivos orales combinados protegen contra el cáncer de ovario en mujeres con y sin endometriosis.⁹ Se ha sugerido que el danazol, derivado de la testosterona, comúnmente utilizado para la endometriosis, incrementa el riesgo de cáncer de ovario. Esta revisión se centró en conocer si el tratamiento de la endometriosis se asocia con menor riesgo de cáncer de ovario epitelial.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se reportó que el tratamiento hormonal con anticonceptivos orales combinados, progestágenos (orales o endoceptivo con levonorgestrel), danazol, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH-agonistas) y la terapia de reemplazo hormonal (aunque no es un tratamiento para la endometriosis), no hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de cáncer con los tipos de tratamiento hormonal, a excepción de un mayor riesgo con el danazol (OR 1.06, IC del 95% 1.00 a 1.12). En el tratamiento quirúrgico con histerectomía, salpingooforectomía unilateral, bilateral y OTB, para pacientes con endometriosis ovárica, peritoneal o adenomiosis (en ésta las lesiones están infiltradas en el miometrio) se redujo el riesgo de cáncer de ovario epitelial con la ooforectomía unilateral (OR 0.42, IC 95% 0.28-0.62), con la extirpación completa del tejido endometrial (OR 0.37, IC del 95% 0.25-0.55). Varios estudios reportaron diferencias significativas de la

asociación entre ooforectomía unilateral, así como para la extirpación radical de toda lesión de endometriosis visible y el riesgo de cáncer de ovario tanto en análisis univariado (OR crudo 0.42, IC 0.28-0.62, y OR 0.37 95%, IC del 95% 0.25 a 0.55, respectivamente) como multivariante (OR ajustada 0.19, IC 95% 0.08-0.46 y OR 0.30, IC del 95%: 0.12 a 0.74, respectivamente); ningún otro tipo de tratamiento quirúrgico, como la OTB, salpingectomía unilateral o bilateral, e histerectomía, se asoció significativamente con riesgo de cáncer de ovario epitelial.¹⁰

DISCUSIÓN

Escasos estudios informan sobre el impacto que tiene el manejo de la endometriosis sobre el riesgo de cáncer de ovario epitelial. En el tratamiento médico-hormonal de la endometriosis existen cuatro tipos principales que han variado con el tiempo. Los progestágenos y los anticonceptivos orales combinados se han utilizado desde la década de 1960 y aún se utilizan. El danazol (un derivado de la testosterona) se utilizó ampliamente durante 1980 y 1990, pero se redujo drásticamente a fines de 1990. A finales de 1980 los agonistas de GnRH se introdujeron y se utilizaron durante una década hasta que disminuyó, pero siguen siendo el fármaco de elección en los casos de endometriosis moderada a severa. De todos los tratamientos hormonales el único que muestra una asociación con riesgo de cáncer epitelial de ovario es el danazol (OR 3.2).^{9,10} Los agonistas de GnRH nunca se han relacionado con el cáncer de ovario y los anticonceptivos orales combinados protegen contra el cáncer de ovario, en mujeres con y sin endometriosis, con el uso a prolongado (> 10 años). No se demostró ninguna asociación entre los anticonceptivos orales combinados y el cáncer de ovario, tampoco ninguna asociación entre el uso de terapia de reemplazo hormonal, otros han demostrado una asociación, con riesgo relativo de 1.38 a 3.00 para el cáncer de ovario en comparación con las no usuarias de ésta;^{10,11} pero requiere mayor investigación, algunos estudios no han sido concluyentes acerca de si la fertilización *in vitro*, incluyendo medicamentos para la estimulación ovárica, aumentan el riesgo de cáncer de ovario o no.¹²⁻¹⁴ De los subtipos de cáncer de ovario epitelial asociados a la endometriosis son endometrioides, de células claras y el seroso de bajo grado.^{2,15}

El impacto de la cirugía sobre la endometriosis y el riesgo reportan que el tratamiento quirúrgico reduce este riesgo; la extirpación del ovario afectado, incluso cuando el otro ovario se deja, reduce el riesgo, así como la extirpación de todo el tejido endometrial visible, incluso si los ovarios no están afectados; la histerectomía y la OTB, independientemente de un diagnóstico de la endometriosis,

tiene un efecto protector contra el cáncer de ovario.¹⁰ Otro estudio no encontró beneficio con la OTB o salpingectomía y podría explicarse por los diferentes mecanismos patológicos que conducen a los diferentes tipos histológicos de cáncer. La endometriosis está asociada con el cáncer endometrioide, mientras que las trompas de Falopio dan lugar a los cánceres epiteliales de ovario seroso, por lo tanto, la eliminación de las trompas disminuyen el riesgo de este tipo de cáncer,¹⁶ un estudio no pudo comprobar que la OTB sea protectora,¹⁷ pero sí la protege el tratamiento quirúrgico (extirpación del quiste, resección del ovario u ooforectomía) después de un diagnóstico de un quiste en el ovario.⁸

Otro estudio no verificó efecto protector de la histerectomía u OTB sobre el riesgo de cáncer de ovario, aunque 80% de las histerectomías por adenomiosis no tenían un aumento del riesgo de cáncer de ovario, hace posible que las mujeres con adenomiosis no tienen mayor riesgo de cáncer de ovario y no pudo demostrar un efecto protector de la histerectomía sobre el riesgo futuro de cáncer de ovario; cuando se desarrolla la endometriosis ovárica no importa si la mujer va a someterse a histerectomía, el daño ya está hecho para el ovario y el riesgo de cáncer se incrementa. En otro reporte, la ooforectomía unilateral del ovario afectado, así como la extirpación completa de todas las lesiones de endometriosis visible, tenía efecto protector contra cáncer de ovario epitelial;⁴ originando dos teorías, donde los estudios han demostrado la capacidad de las células del endometrio para convertirse en células atípicas y éstas en endometriosis atípica, observado en 12-35% de la endometriosis ovárica y la endometriosis atípica se produce en 60-80% de la endometriosis asociada a cáncer de ovario y alrededor de 60% de los cánceres de ovario asociados con la endometriosis se produce con el cáncer adyacente o directamente en el tejido endometrial.² Si la endometriosis es factor de riesgo para cáncer de ovario y responsable de la inducción de células atípicas que podrían sufrir cambios malignos más adelante, entonces el tratamiento hormonal no modifica el riesgo. En estos casos, las células premalignas ya están presentes en los ovarios al momento en que se inicia el tratamiento hormonal. Esta teoría también es apoyada por los beneficios observados con la cirugía más radical (resección completa de la endometriosis y la ooforectomía), en el que las células atípicas se eliminan junto con la lesión del endometrio, estos resultados deben ser confirmados por estudios con mayor número de casos.

La otra teoría es el desarrollo de la inflamación crónica como resultado del tejido endometrial. Los mediadores inflamatorios (interleucina-1, interleucina-8, interleucina-6, tumor factor de necrosis tumoral-alfa y beta) están involu-

crados en la endometriosis, así como en el desarrollo de cáncer de ovario,^{2,3,18,19} aquí también la extracción de tejido endometrial reduce la inflamación pélvica y disminuye el riesgo de cáncer; es necesario realizar una ooforectomía unilateral en 62 mujeres con endometriosis ovárica para prevenir un caso de cáncer de ovario que demanda una carga económica importante, además del sufrimiento de las pacientes, aspectos importantes para tomar en cuenta. El riesgo de por vida de cáncer de ovario en una mujer es de uno en 70 y con endometriosis 1.5%; cuando se extirpan quirúrgicamente todas las lesiones de endometriosis la reducción del riesgo es de 30% para cáncer de ovario; se requiere que 95 mujeres se sometan a una cirugía radical para prevenir un caso de cáncer; se reporta reducción del riesgo de 81% si se quita el ovario afectado, por una ooforectomía unilateral por cada 62 mujeres se previene un caso de cáncer de ovario.¹⁰

CONCLUSIÓN

El tratamiento quirúrgico de la endometriosis con la extirpación de todo el tejido endometrial y/o la ooforectomía unilateral protege contra el cáncer epitelial de ovario y el tratamiento médico hormonal no mostró ninguna protección contra el cáncer de ovario epitelial, incluso aumentó el riesgo asociado con el uso de danazol.

REFERENCIAS

1. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2012; 98: 511-9.
2. Vargas-Hernández VM La endometriosis como factor de riesgo para cáncer de ovario. *Cir Cir* 2013; 81: 163-8.
3. Vargas-Hernández VM, Romo-Vázquez LM, Kably-Ambe A. Endometriosis. En: Vargas-Hernández VM (ed.). *Histerectomía indicaciones, complicaciones y alternativas*. 1a Ed. México: DEMSA; 2005, p. 205-15.
4. Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006; 21: 1237-42.
5. Bertelsen L, Møller M, Frederiksen K, Kjaer SK, Brinton LA, Sakoda LC, et al. Risk for breast cancer among women with endometriosis. *Int J Cancer* 2007; 120: 1372-5.
6. Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash J, Jacobs EJ, Schymura MJ, Noone AM, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cancer* 2012; 118: 2338-66.
7. Kokcu A. Relationship between endometriosis and cancer from current perspective. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1473-9.



8. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 1357-64.
9. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet* 2008; 371: 303-14.
10. Melin A-S, Lundholm C, Malki N, Swahn M-L, Sparen P, Bergqvist A. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 546-54.
11. Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone Therapy and Ovarian Cancer. *J Am Med Assoc* 2009; 302: 298-305.
12. Silva Idos S, Wark PA, McCormack VA, Mayer D, Overton C, Little V, et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *Br J Cancer* 2009; 100: 1824-31.
13. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2011; 26: 253-8.
14. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod* 2011; 26: 3456-65.
15. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13: 385-94.
16. Dietl J, Wischhusen J, Häusler SF. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? *Hum Reprod* 2011; 26: 2918-24.
17. Dorjgochoo T, Shu XO, Li HL, Qian HZ, Yang G, Cai H, et al. Use of oral contraceptives, intrauterine devices and tubal sterilization and cancer risk in a large prospective study, from 1996 to 2006. *Int J Cancer* 2009; 124: 2442-9.
18. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 268-79.
19. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril* 2008; 90: 1559-70.

Solicitud de sobretiros:

Víctor Manuel Vargas-Hernández
 Ginecólogo oncólogo y
 Biólogo de la Reproducción Humana
 Insurgentes Sur, Núm. 605-1403
 Col. Nápoles
 C.P. 03810, México, D.F.
 Tel.: 5574-6647
 Correo electrónico:
 vvargashernandez@yahoo.com.mx