

Cáncer endometrial: hallazgos en la citología cervical. Un caso clínico

 María Carolina Moreno Barrios,¹  Adriana Rodríguez.²

RESUMEN

El cáncer endometrial representa la neoplasia ginecológica más frecuente en países desarrollados y la segunda en los países en vía de desarrollo, luego del cáncer cervical. Se ha establecido claramente la sensibilidad y la utilidad de la citología cervical para la detección de cáncer y lesiones precursoras del cuello uterino, especialmente para aquellas de origen escamoso, pero la utilidad de este muestreo para detectar lesiones a nivel de cavidad uterina es limitada debido a la dificultad del muestreo y otros factores de interpretabilidad. Es por eso que se presenta el siguiente caso clínico en el cual se logró establecer una orientación clara y certera de adenocarcinoma endometrial en una muestra tomada de cuello uterino en una paciente posmenopáusica, tras presentar un sangrado vaginal anormal.

Palabras clave: Cáncer endometrial, Carcinoma endometriode, Citología cervical.

Endometrial cancer: findings on cervical cytology. A clinical case.

SUMMARY

Endometrial cancer represents the most common gynecological neoplasm in developed countries and the second in developing countries after cervical cancer. The sensitivity and usefulness of cervical cytology for the detection of cervical cancer and precursor lesions, especially those of squamous origin, has been clearly established, but the usefulness of this sampling to detect lesions at the level of the uterine cavity is limited due to the difficulty of sampling and other interpretability factors. That is why the following clinical case is presented in which a clear and accurate orientation of endometrial adenocarcinoma was established in a sample taken from the cervix in a post-menopausal patient after presenting an abnormal vaginal bleeding.

Keywords: Endometrial cancer, Endometrioid carcinoma, Cervical cytology.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE) es la neoplasia maligna ginecológica más común en Estados Unidos, representa el 7 % de todos los cánceres en mujeres. Para el año 2022, según los cálculos de la *American Cancer Society*, se diagnosticaron alrededor de 65 950 casos nuevos de cáncer de cuerpo uterino en Estados

Unidos. Se estimó que alrededor de 12 550 mujeres morirían por esta patología. Estos cálculos incluyen tanto cánceres endometriales como sarcomas uterinos. Hasta el 10 % de los cánceres de cuerpo uterino son sarcomas, por lo que los números reales para los casos y las muertes de cáncer de endometrio son ligeramente menores que estos cálculos (1).

En Venezuela, en un estudio publicado por Lobo y cols. (2), en 2019, se encontró que en el Servicio Oncológico Hospitalario IVSS, la patología con mayor incidencia fue el cáncer de cuello uterino, con un pequeño porcentaje (10 %) diagnosticado en estadio I. Seguidamente, el cáncer de endometrio representó el 12 % de los casos; lo que quiere decir que el CE ocupó el segundo lugar en frecuencia, entre los cánceres ginecológicos.

¹Cátedra de Citología Exfoliativa de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. ²Centro de Fertilidad CONCEBIR. Centro comercial Cantaclaro, piso 2, local N 26. Mérida-Venezuela. Correo de correspondencia: mariacarolinamoreno@hotmail.com carocule77@gmail.com

Forma de citar este artículo: Moreno Barrios MC, Rodríguez A. Cáncer endometrial: hallazgos en la citología cervical. Un caso clínico. Rev Obstet Ginecol Venez. 2023; 83(2):216-222. DOI: 10.51288/00830212

Existen dos grandes categorías de CE, los carcinomas tipo I o endometrioides, que se asocian con niveles elevados de estrógenos y los tipo II (serosos o de células claras) que, por lo general, no se relacionan con eventos hormonales. Los carcinomas tipo I suelen ocurrir en mujeres más jóvenes y son menos agresivos; la diabetes y la hipertensión arterial, alguna vez considerados como factores de riesgo para el desarrollo de CE, ahora se considera que son factores derivados de la obesidad y, por lo tanto, no son factores de riesgo independientes. La obesidad y una historia familiar, permanecen como dos de los factores de riesgo más importantes (3).

La mayor incidencia de CE se presenta en mujeres mayores de 50 años de edad, y menos del 25 % de los casos en mujeres menores de 40 años. El sangrado vaginal irregular es el signo de presentación más común, siendo los sangrados posmenopáusicos el signo de alarma típico para la patología endometrial en general (3).

Se ha demostrado que el uso de la citología cervical, en los países desarrollados, reduce considerablemente las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino en aproximadamente un 70 % - 80 %. Gracias a que existe una conexión anatómica entre la cavidad uterina y el cuello uterino, en algunas ocasiones las células anormales que se desprenden de dicha cavidad pueden llegar hasta el cuello y ser recolectadas durante una toma de muestra de citología cervical, sobre todo cuando se emplean los instrumentos adecuados (4).

Por esta razón, la citología cervical podría, en algunos y determinados casos, sugerir la presencia de una probable patología endometrial, como lo establece el sistema Bethesda (5) dentro de sus criterio citomorfológicos, lo cual se observó en el presente caso clínico.

CASO CLINICO

Paciente femenina, 63 años de edad, quien acude a consulta y control por presentar sangrado vaginal posmenopáusico en escasa cantidad, en una sola oportunidad, 4 días previos a la consulta. Presentó menarquia a los 15 años, informa de VII gestas, VII partos y se le practicó esterilización quirúrgica a los 35 años de edad; menopausia a los 48 años. Sin antecedentes de diabetes, hipertensión arterial, ni obesidad. Entre los antecedentes familiares importantes, una hermana fallecida por cáncer uterino, padre fallecido por úlcera gástrica y madre por infarto de miocardio.

Al examen físico se encontraron mamas normales, el examen con espéculo fue normal; se tomó muestra para citología convencional exo-endo de cuello uterino y se practicó el tacto ginecológico que resultó normal. A la colposcopia no se observaron alteraciones, el cuello uterino se veía atrófico, el test de Schiller resultó hipocaptante homogéneo.

La ecografía transvaginal sugirió poliposis endometrial, un engrosamiento endometrial de 5,8 mm y ovarios no visibles. Se tomó muestra para biopsia de endometrio con cánula de Novak.

El resultado citológico fue anomalías en células epiteliales: extendido compatible con probable adenocarcinoma. La biopsia de endometrio reportó cambios arquitecturales compatibles con carcinoma endometrial de tipo endometriode moderado a poco diferenciado; grado arquitectural 2 de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO); grado nuclear 3 (FIGO). Embolización tumoral a vasos sanguíneos: positivo. Lesiones asociadas: hiperplasia endometrial compleja con atipias. Proceso inflamatorio agudo.

Fue remitida al servicio oncológico, en donde se tomó muestra de cuello uterino para estudio

histopatológico, cuyo resultado diagnóstico fue: adenocarcinoma moderadamente diferenciado con áreas de aspecto papilar, con un comentario final que decía: la lesión observada se puede corresponder a un carcinoma de endometrio con diferenciación papilar que haya descendido hasta el canal endocervical

vs un adenocarcinoma seroso papilar primario de endocérvix, se sugiere correlacionar con clínica e imagenología.

En la figura 1 se muestran los hallazgos citológicos de este caso.

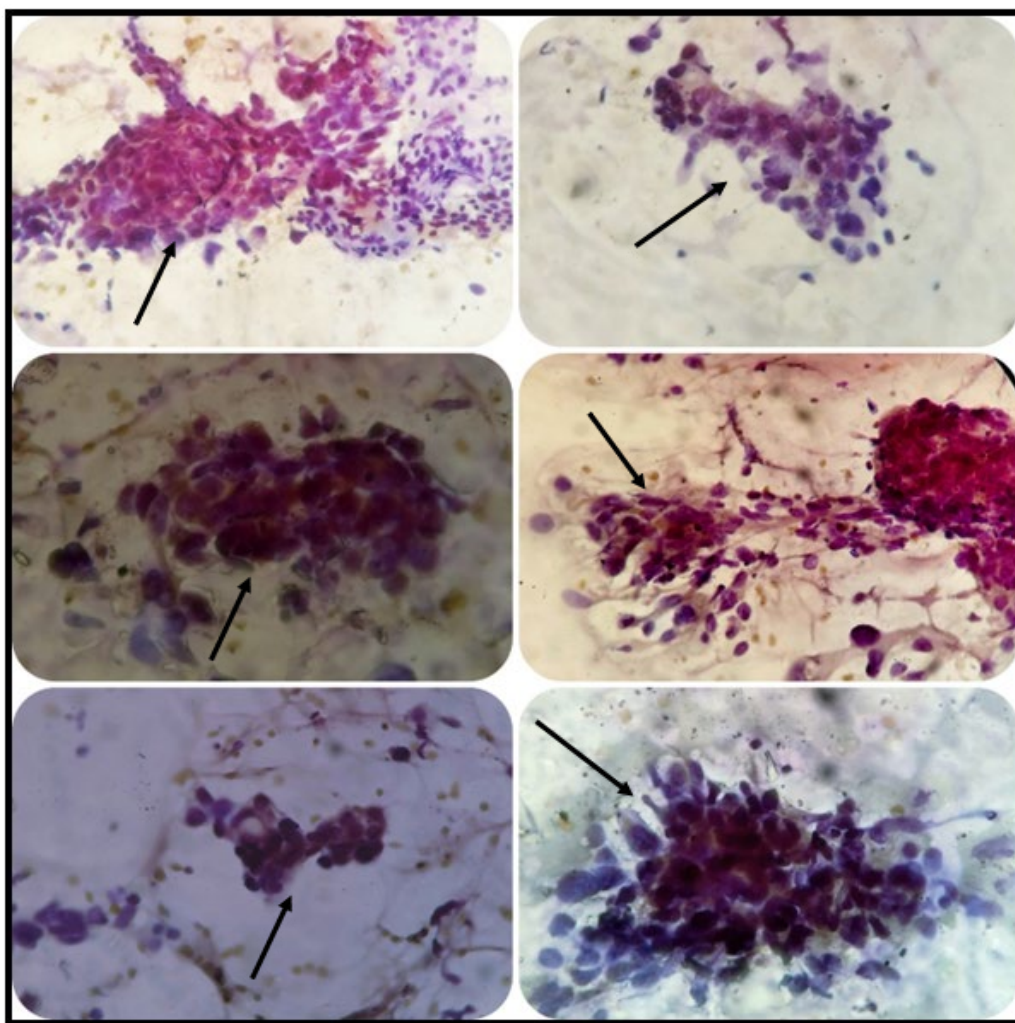


Figura 1: Microfotografías de algunos campos de citología cervical, donde se muestran células de origen glandular con anisocariosis importantes, pleomorfismos nuclear, cromatina irregular y bordes celulares mal definidos. Fondo de frotis diatésico (40 X)

DISCUSIÓN

El frotis de Papanicolaou no es el método de elección para diagnosticar cáncer de endometrio, sin embargo, existen estudios retrospectivos en los que se encontró una correlación firme entre los resultados positivos de los estudios citológicos del cuello uterino y la enfermedad proliferativa de alto riesgo (llamada también hiperplasia endometrial). DuBeshter y cols. (6), en 1991, revisaron 86 citologías cervicales de pacientes con carcinoma endometrial, y encontraron que el 23 % fueron normales, el 27 % tenían células endometriales sospechosas y el 50 % presentaban células malignas. Concluyeron que las pacientes con carcinoma endometrial, que tiene células endometriales malignas detectadas mediante citología cervical, tienen un mayor riesgo de tener un tumor en etapa avanzadas, de alto grado y profundamente invasivo. Si bien en este caso clínico la paciente presentaba sangrado vaginal anormal y además del hallazgo citológico, se encontró un engrosamiento endometrial que hizo sospechar de patología endometrial y se procedió a toma de biopsia endometrial, en casos de pacientes asintomáticas, el hallazgo citológico *per se*, hubiera orientado al diagnóstico.

También se ha querido estudiar la importancia de la citología cervical anormal en cánceres endometrial papilares versus los endometrioides. La citología cervical anormal se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes con carcinoma papilar uterino. Se asoció con enfermedad extrauterina en pacientes con carcinoma papilar y con compromiso cervical en pacientes con carcinoma endometrioide. Según Roelofsen y cols. (7), se deben realizar más investigaciones prospectivas para evaluar el verdadero valor clínico de la citología cervical preoperatoria en pacientes con cáncer de endometrio.

En el caso que se presenta, hubo buena correlación citohistológica entre el adenocarcinoma, como

lo designa el Sistema Bethesda, encontrado en la muestra citológica de cuello uterino, con el carcinoma endometrioide diagnosticado por biopsia propia de endometrio y posteriormente de cuello uterino.

Cabe resaltar que la mayoría de la literatura consultada sobre los estudios que desean determinar la utilidad de la citología cervical como herramienta para detectar lesiones endometriales son de tipo retrospectivos, a diferencia del presente caso, que se llevó a cabo de manera simultánea (4, 7-11).

Serdy y cols. (8), en publicación de 2016, se propusieron determinar a gran escala si las pruebas de Papanicolaou cervicales de rutina juegan un papel en el diagnóstico del carcinoma endometrial; para ello realizaron una búsqueda retrospectiva de los casos de carcinoma endometrial extirpado quirúrgicamente en un hospital universitario con frotis de Papanicolaou dentro de los 36 meses antes de que se realizara el diagnóstico histológico. Encontraron que, en total, 154 casos (38 %) demostraron células glandulares anormales y 25 (6,2 %) solo tenían células endometriales benignas en mujeres de 40 años o más. La presencia de anormalidad glandular en la prueba de Papanicolaou se correlaciona significativamente con el tamaño del tumor, el tipo de tumor, la profundidad de la invasión, la presencia de afectación cervical y la presencia de invasión linfovascular.

En un estudio de cohorte retrospectivo, en cinco hospitales de los Países Bajos, se quiso determinar la contribución de la citología cervical anormal en la identificación preoperatoria de CE de alto grado, para ello se incluyeron 554 pacientes con CE que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico primario entre 2002 y 2010. Encontraron que la citología cervical anormal estuvo presente en el 45,1 % de los casos. Para pacientes con histología preoperatoria no concluyente y de alto grado, la presencia de citología cervical anormal contribuyó a una mejor identificación de CE de alto

grado en la histología final. Los autores del estudio concluyeron que se justifican estudios futuros para determinar si la citología cervical podría incorporarse en los modelos de predicción preoperatoria para la metástasis en los ganglios linfáticos (9).

La citología cervical puede resultar técnicamente difícil para distinguir lesiones malignas y benignas del endometrio. Además, las células neoplásicas por lo general no se exfolian fácilmente del endometrio y esto puede contribuir a tasas de detección deficientes para patología neoplásica endometrial, en la citología cervical. Sin embargo, se ha demostrado que la gravedad del CE se correlaciona positivamente con tasas más altas de detección de células endocervicales anormales. En particular, es muy probable que las lesiones de CE de alto grado den lugar a tasas más altas de detección de células endocervicales anormales debido a sus grandes tamaños, núcleos hiper cromáticos, nucléolos prominentes y diátesis tumoral de fondo; todo lo cual genera sospechas para buscar células atípicas en la citología cervical. Además, la presencia de un aumento de histiocitos en la citología cervical se correlaciona positivamente con tasas más altas de detección de células endocervicales anormales, así como con lesiones endometriales significativas, como sarcomas, carcinomas y pólipos (4)

Los hallazgos citológicos del adenocarcinoma endometrial, como lo llama el Sistema Bethesda (5), dependen en gran medida del grado tumoral. Los tumores grado I suelen desprender algunas células anormales con atipias citológicas mínimas que normalmente serían interpretadas como células endometriales atípicas. La detección citológica del adenocarcinoma endometrial en muestras cervicales, sobre todo en tumores bien diferenciados, está limitada debido a que estas muestras tienen un número reducido de células anormales bien conservadas y las alteraciones celulares son sutiles, a diferencia de los adenocarcinomas endocervicales, de los cuales se obtiene una muestra directa (5).

En este caso hubo un poco de dificultad en la interpretación de la muestra, en donde se estableció con claridad que las células eran de origen glandular y, como se mostró posteriormente en el resultado de la biopsia de cuello, también había un probable adenocarcinoma endocervical.

Adicionalmente, las células malignas procedentes del carcinoma endometrial por lo general son más pequeñas y tienen núcleos más pequeños, nucléolos prominentes y la diátesis tumoral, de estar presente, es finamente granular y más difícil de apreciar. Los adenocarcinomas endometriales serosos de alto grado son de morfología similar a su equivalente ovárico: presentan fragmentos de estructuras papilares, gran tamaño y nucléolos prominentes (5).

Abu-Zaid y cols. (4) encontraron en la citología cervical de una paciente de 59 años con carcinoma endometrial tipo I, células glandulares endometriales atípicas. Las células estaban dispuestas en grupos y mostraban un polimorfismo nuclear leve con cromatina granular gruesa, macronucleolos y una relación núcleo-citoplasmática aumentada. La biopsia mostró que las glándulas irregulares de tipo endometrial estaban revestidas por epitelio cilíndrico con leve atipia citológica. El tumor contenía menos del 5 % de las áreas sólidas generales y se clasificó como tumor de grado I de la FIGO.

En una paciente con carcinoma endometrial de tipo II, la citología mostró células endometriales malignas en una mujer de 45 años. Las células estaban dispuestas en nidos y tenían una proporción núcleo/citoplasmática aumentada con pleomorfismo nuclear moderado, multinucleación y diátesis tumoral en el fondo. En la biopsia, las células tumorales neoplásicas estaban dispuestas en forma de lámina, sin características glandulares. Había pleomorfismos nucleares moderados con nucléolos

prominentes. El tumor contenía alrededor del 40 % de las áreas sólidas generales y se clasificó como tumor de grado II de la FIGO (4).

La citología cervical anormal se observa con mayor frecuencia en histologías de alto riesgo, que se sabe que tienen un mayor riesgo de recurrencia. Así, Brown y cols. (10) se plantearon evaluar la relación entre la citología cervical, el tipo histológico y el riesgo de recurrencia del cáncer de endometrio. Realizaron un estudio retrospectivo de pacientes intervenidas de carcinoma de endometrio. Se evaluaron los factores de riesgo de recurrencia, incluida la histología, el grado del tumor, el estado de los ganglios, la invasión del miometrio, los lavados peritoneales, el estadio y la citología cervical. En el análisis multivariado, solo la diseminación ganglionar fue un predictor significativo de recurrencia. Resultaría interesante complementar con otros estudios el presente caso y otros que aporten información relevante para el seguimiento de la paciente.

Respecto a los factores de riesgo para desarrollar cáncer endometrial, está documentado que se incrementa en aquellas paciente mayores de 50 años, obesas y posmenopáusicas. En este caso, se trató de una paciente mayor de 50 años de edad, menopáusica, sin obesidad, pero que tiene un antecedente familiar de un deceso por cáncer uterino.

La paciente es múltipara. La literatura refiere que la nuliparidad representa un factor de riesgo para desarrollar patología endometrial, por cuanto el embarazo interrumpe la continua estimulación estrogénica endometrial. Scucces (11), en Venezuela, encontró que 10/44 pacientes con CE eran nulíparas y solo registra una gran múltipara con XXI gestas, X paras y XI abortos.

CONCLUSIÓN

Se conoce que la sensibilidad de la citología cervical es limitada para detectar lesiones de origen glandular, por dificultades relacionadas con la obtención de la muestra y su interpretación, pero el presente caso clínico deja claro que, si se aplican cuidadosamente los criterios citomorfológicos y se utiliza una adecuada técnica de toma de muestra que incorpore el uso de *citobrush* o cepillo cervical y una correcta extensión del material, la citología cervical podría ser de mucha utilidad en pacientes que presenten sangrados vaginales posmenopáusicos, apoyada con estudios de imágenes como la ecografía que se incorpora en la mayoría de las consultas ginecológicas de rutina. Por ello, se recomienda el estudio más cuidadoso del material glandular presente en los extendidos citológicos para incrementar la detección de neoplasia glandular en el cuello y cuerpo uterino.

Sin conflictos de interés

REFERENCIAS

1. National Cancer Institute [Internet]. Bethesda: Cancer Stat Facts: Uterine Cancer; 2022 [consultado 17 de julio de 2022]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
2. Lobo J, Calderaro F, Jurado J, Escalona S, López A, Díaz D. Neoplasia maligna ginecológica. Incidencia en el nuevo milenio. Experiencia del servicio oncológico hospitalario IVSS. Rev Venez Oncol [Internet]. 2019 [consultado 17 de julio de 2022]; 31(1):16-25. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375657637005>
3. Alvarado-Cabrero I. Adenocarcinoma de endometrio: Conceptos actuales. Gac Mex Oncol [Internet]. 2012 [consultado 17 de julio de 2022];11(3):196-202. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920112439420>

4. Abu-Zaid A, Alsabban M, Alomar O, Abuzaid M, Jamjoom MZ, Salem H, *et al.* Preoperative cervical cytology as a prognostic factor in endometrioid-type endometrial cancer: A single-center experience from Saudi Arabia. *Avicenna J Med.* 2020;10(3):111-117. DOI: 10.4103/ajm.ajm_147_19.
5. Nayar R, Wilbur DC. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes.* Ed 3. New York: Springer; 2015.
6. DuBeshter B, Warshal DP, Angel C, Dvoretzky PM, Lin JY, Raubertas RF. Endometrial carcinoma: the relevance of cervical cytology. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1991 [consultado 17 de julio de 2022];77(3):458-462. Disponible en: https://www.academia.edu/22657100/Endometrial_carcinoma_The_relevance_of_cervical_cytology
7. Roelofsen T, Geels YP, Pijnenborg JM, van Ham MA, Zomer SF, van Tilburg JM, *et al.* Cervical cytology in serous and endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(4):390-8. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31826a62bb.
8. Serdy K, Yildiz-Aktas I, Li Z, Zhao C. The value of papanicolaou tests in the diagnosis of endometrial carcinoma: A large study cohort from an Academic Medical Center. *Am J Clin Pathol.* 2016;145(3):350-354. DOI: 10.1093/ajcp/aqv085.
9. Amkreutz LCM, Pijnenborg JMA, Joosten DWL, Mertens HJMM, Van Kuijk SMJ, Engelen MJA, *et al.* Contribution of cervical cytology in the diagnostic work-up of patients with endometrial cancer. *Cytopathology.* 2018;29(1):63-70. DOI: 10.1111/cyt.12511.
10. Brown AK, Gillis S, Deuel C, Angel C, Glantz C, Dubeshter B. Abnormal cervical cytology: a risk factor for endometrial cancer recurrence. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(3):517-522. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2005.15318.x.
11. Scucces María. Epidemiología del carcinoma de endometrio. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2010 [consultado 17 de julio de 2022];70(1):37-41. Disponible en: https://www.sogvzla.org/wp-content/uploads/2023/03/2010_vol70_num1_8.pdf

Recibido: 27 de agosto de 2022

Aprobado: 22 de noviembre de 2022