

# Patología iatrogénica del endometrio

CONSOLIDANDO  
PUENTES

SEAP-IAP



— XXV Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y División Española de la *International Academy of Pathology*



— XX Congreso de la Sociedad Española de Citología

— I Congreso de la Sociedad Española de Patología Forense

David Hardisson  
Dpt. de Anatomía Patológica



Hospital Universitario La Paz

Comunidad de Madrid



# Lesiones iatrogénicas en el endometrio

- Medicación.
- Radioterapia.
- Mecánicas.

# Lesiones iatrogénicas en el endometrio

- Medicación (hormonas).
- Radioterapia.
- Mecánicas.

# Endometrio y hormonas exógenas

- Control de natalidad.
- Tratamiento de hemorragia uterina disfuncional.
- Síntomas de peri y postmenopausia.
- Endometriosis.
- Hiperplasia y carcinoma endometrial.
- Carcinoma de mama.
- Algunos tipos de infertilidad...

# Resumen de la presentación

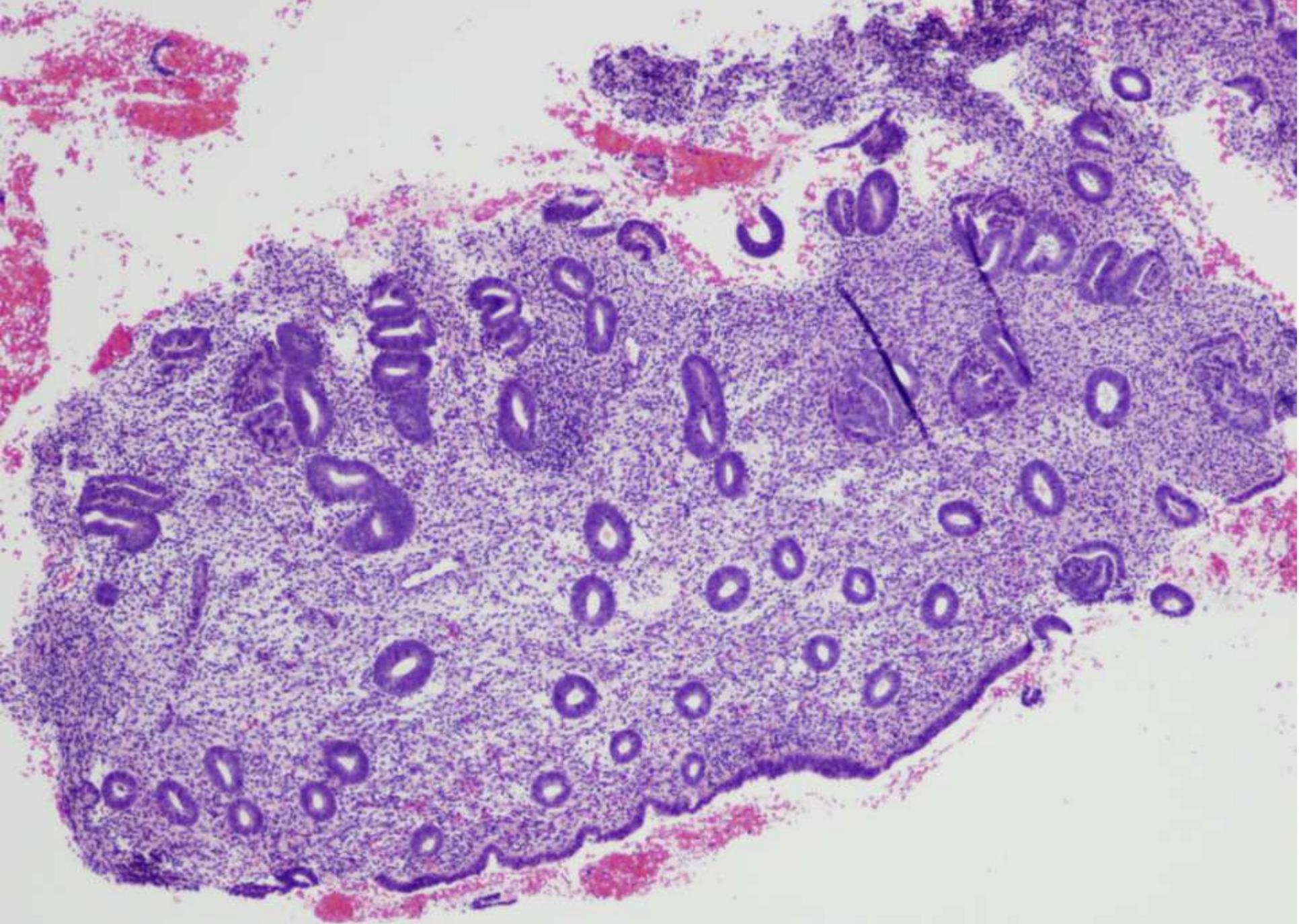
1. Hormonas usadas en mujeres en edad reproductiva (efecto estrogénico/progestogénico).
2. THS (estrógenos y progestágenos) en mujeres postmenopáusicas.
3. Patología endometrial relacionada con el tamoxifeno.

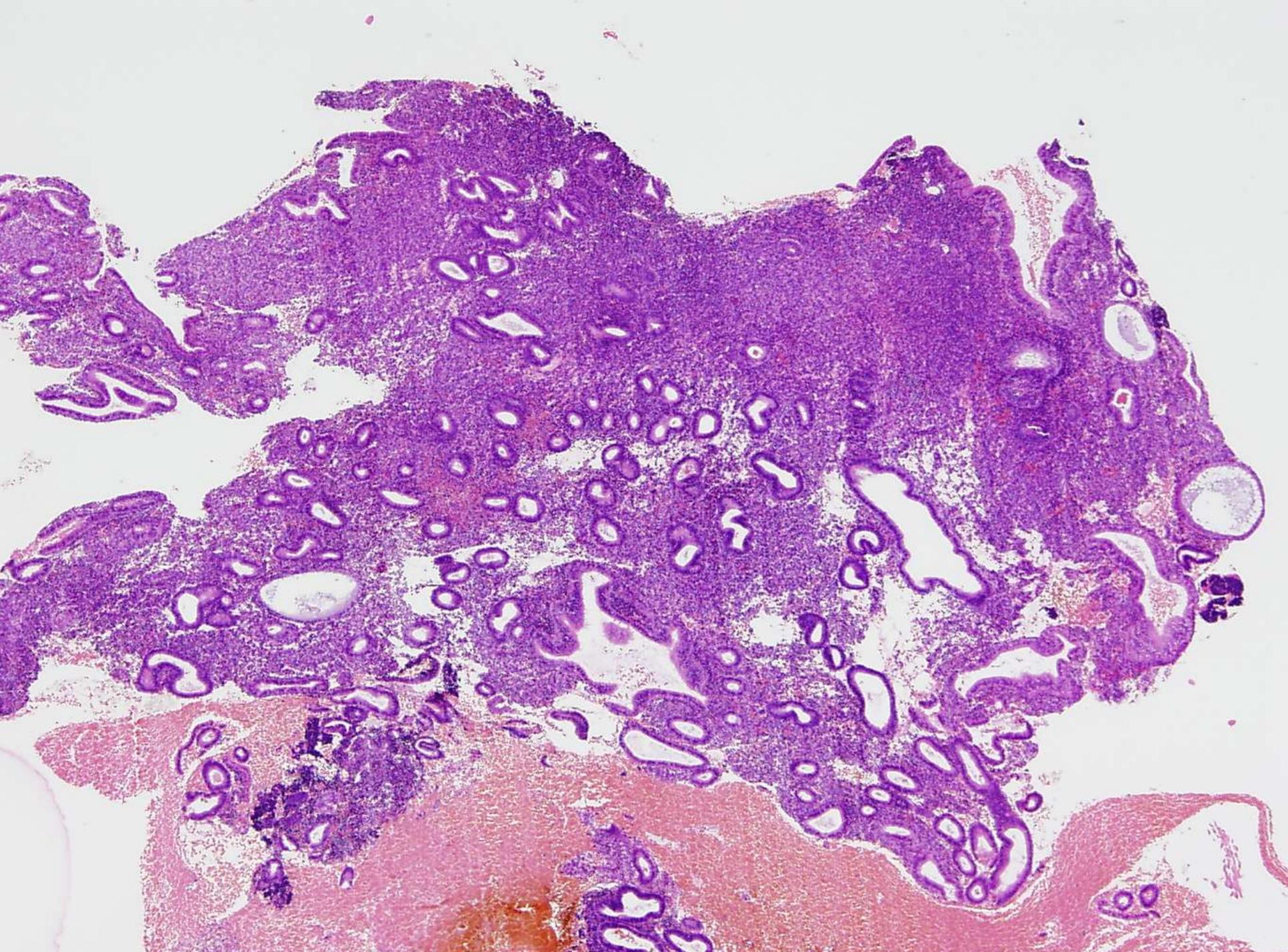
# Resumen de la presentación

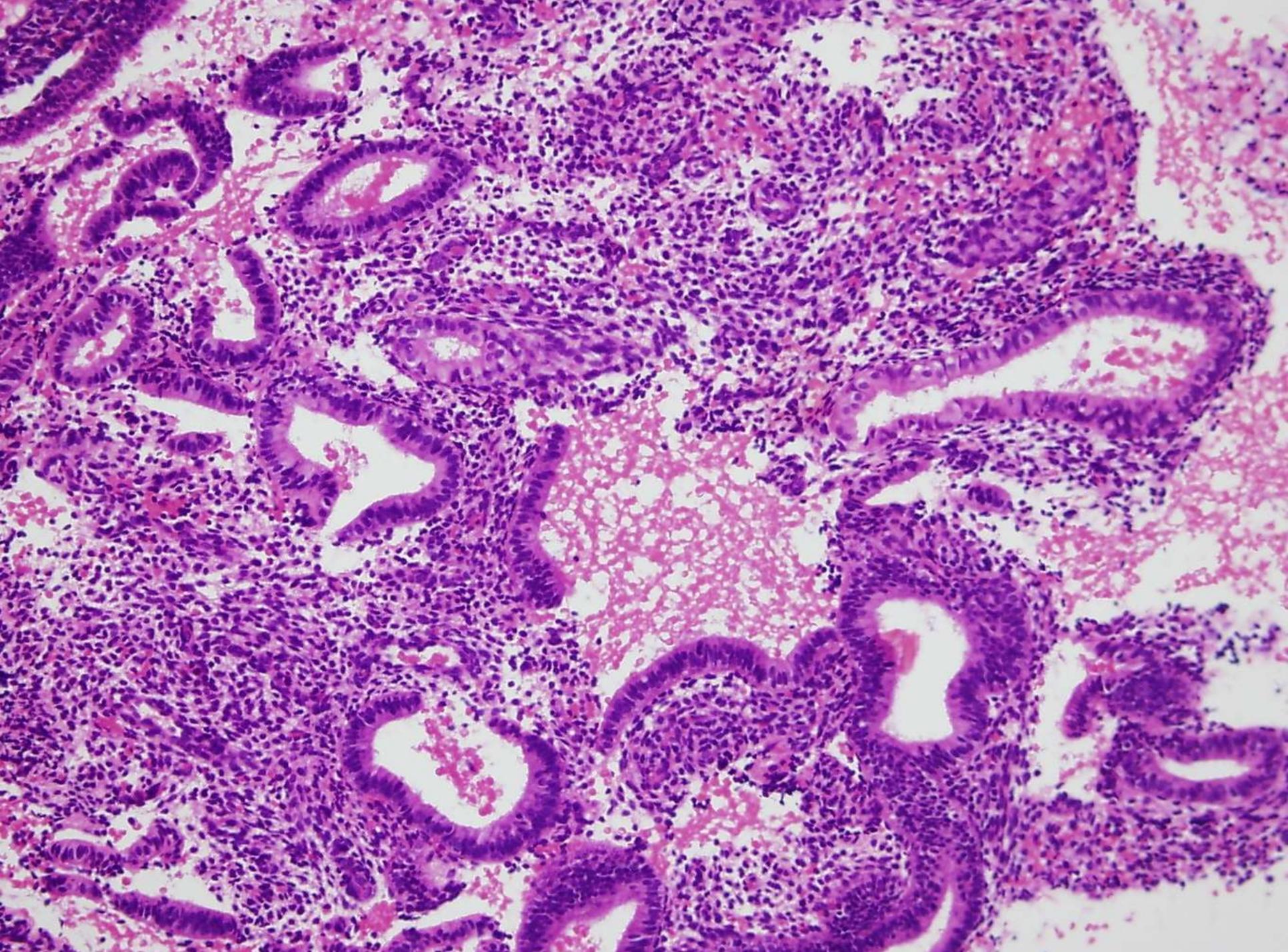
- 1. Hormonas usadas en mujeres en edad reproductiva (efecto estrogénico/progestogénico).**
2. THS (estrógenos y progestágenos) en mujeres postmenopáusicas.
3. Patología endometrial relacionada con el tamoxifeno.

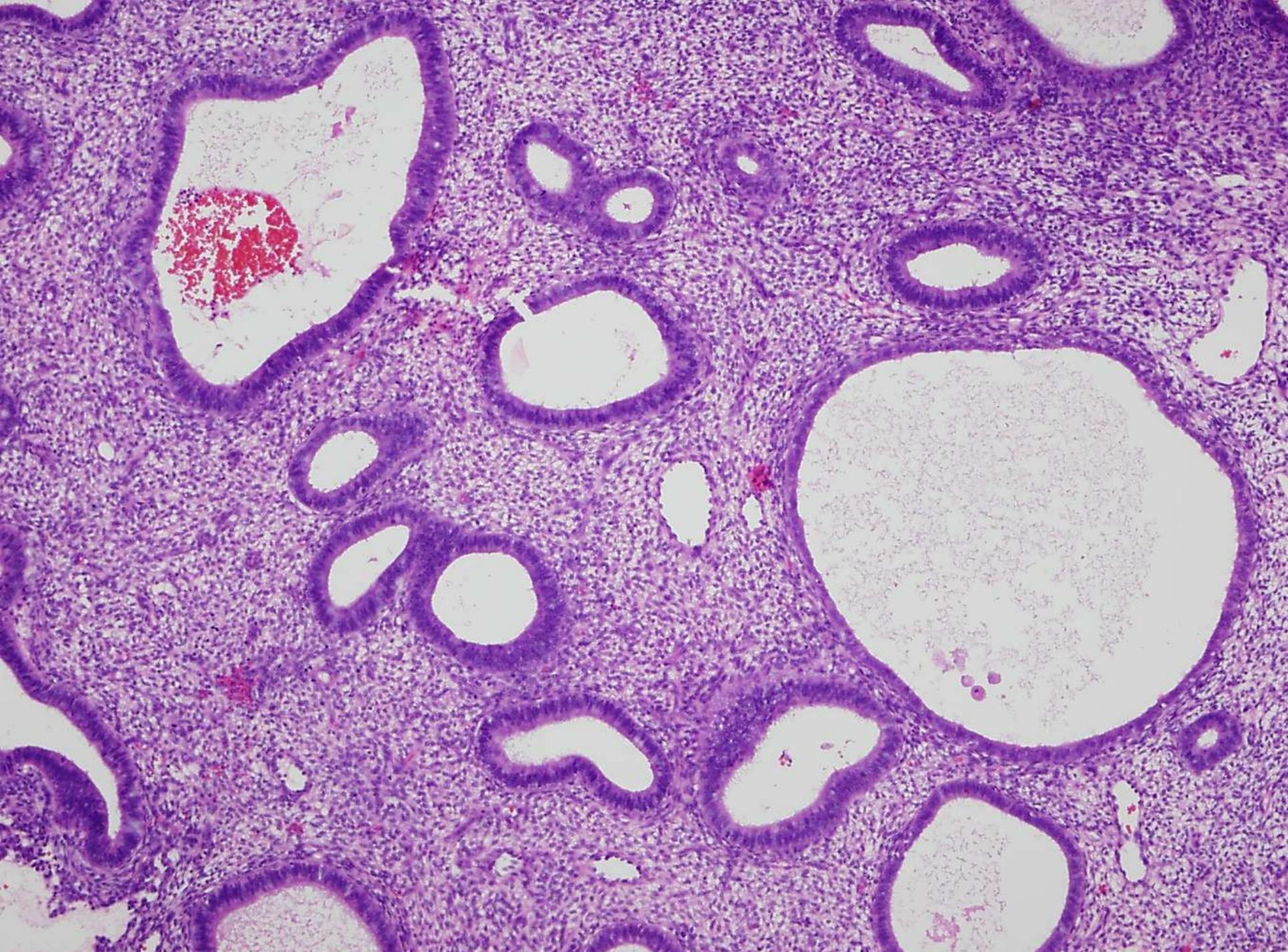
# Hormonas estrogénicas

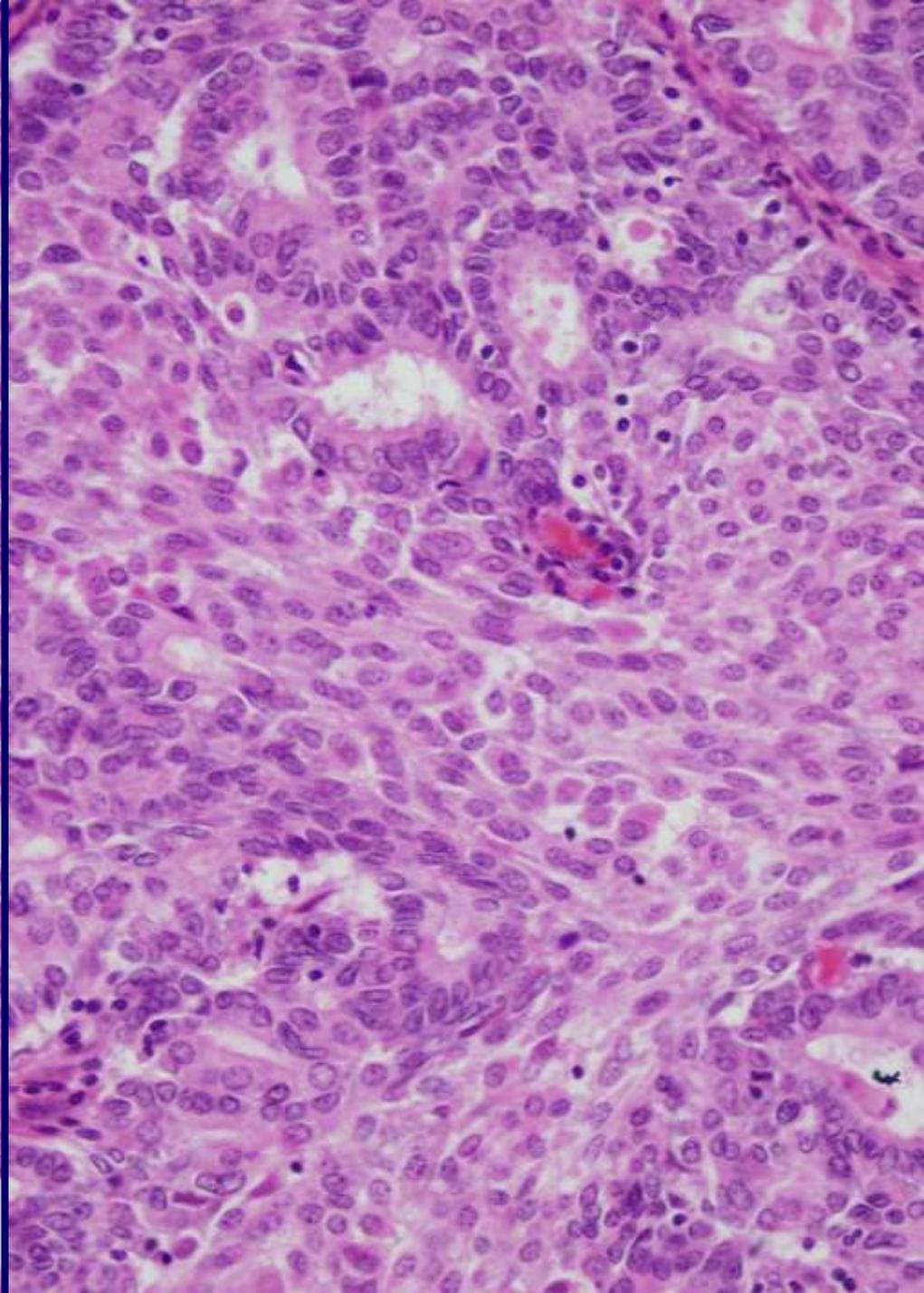
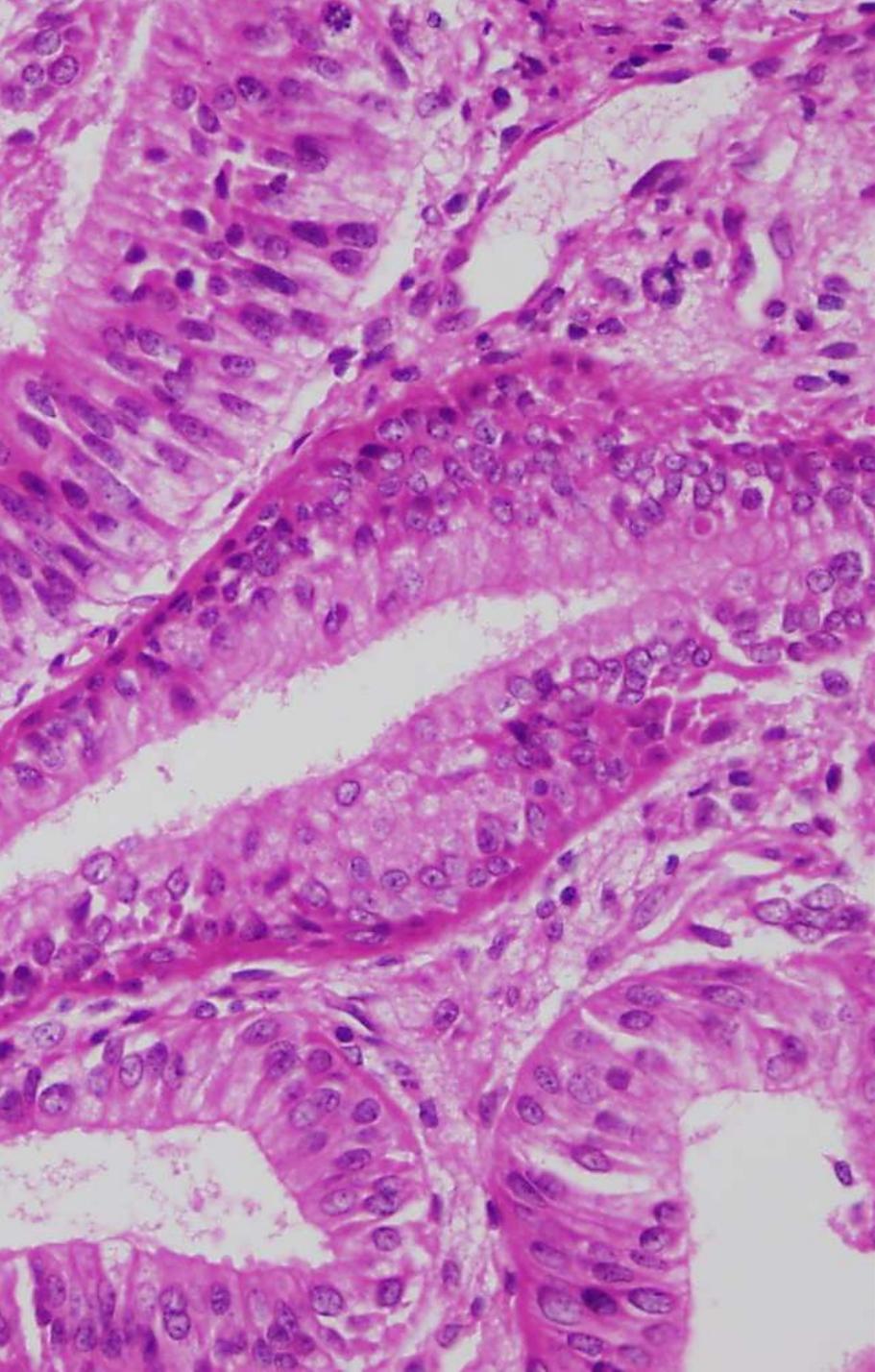
- Mujeres peri-, postmenopáusicas para tratar síntomas de la menopausia.
- Estrógenos conjugados, otros estrógenos sintéticos (etinil estradiol o dietilstilbestrol).
- Estimulación estrogénica mantenida = proliferación endometrial.
- Riesgo aumentado de desarrollar adenocarcinoma de endometrio = **!!!la utilización únicamente de estrógenos no es habitual!!!**
- Patrones:
  1. Endometrio en fase proliferativa.
  2. Ciclo anovulatorio (superimposición de sangrado y descamación).
  3. Endometrio proliferativo desordenado e hiperplasia.

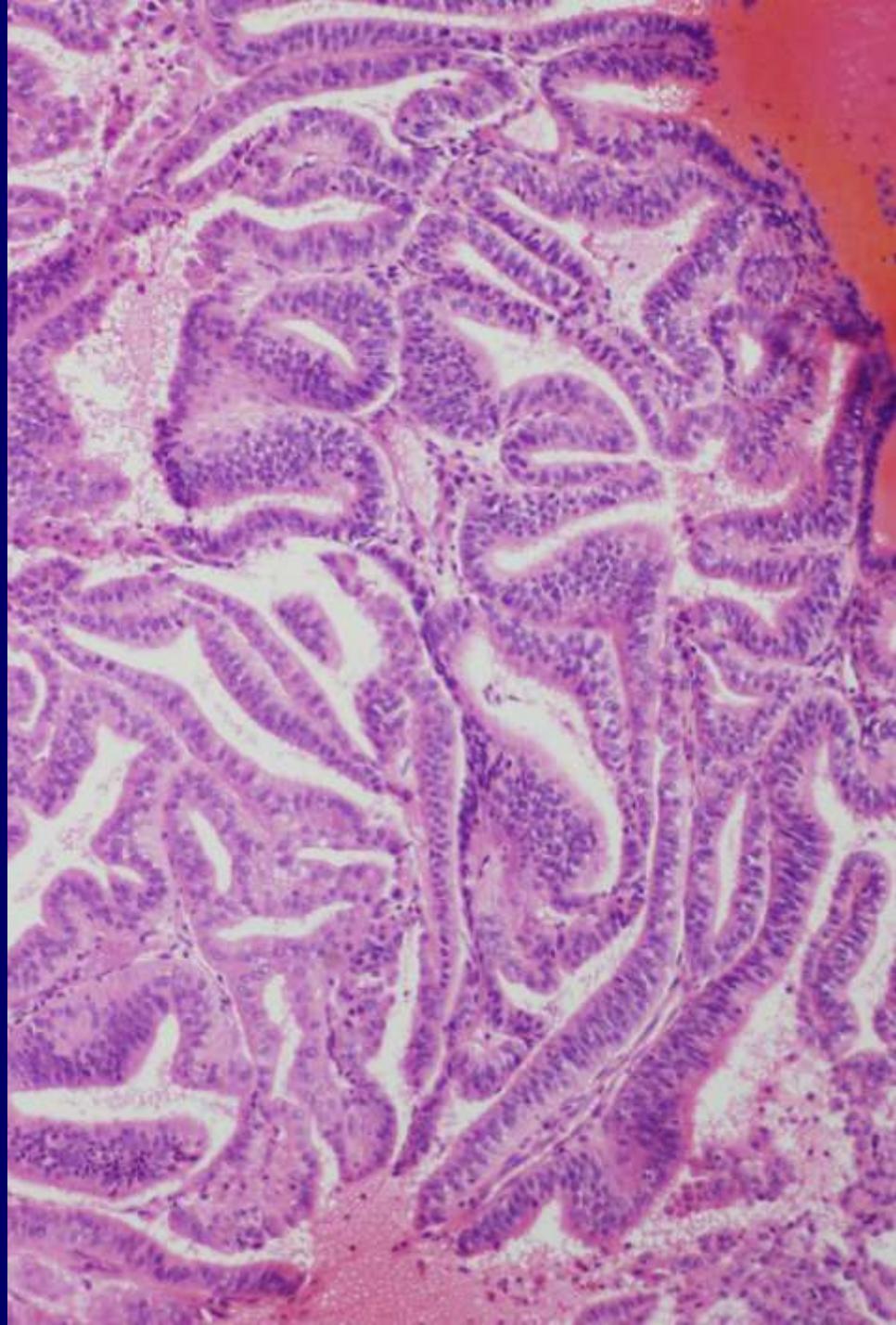
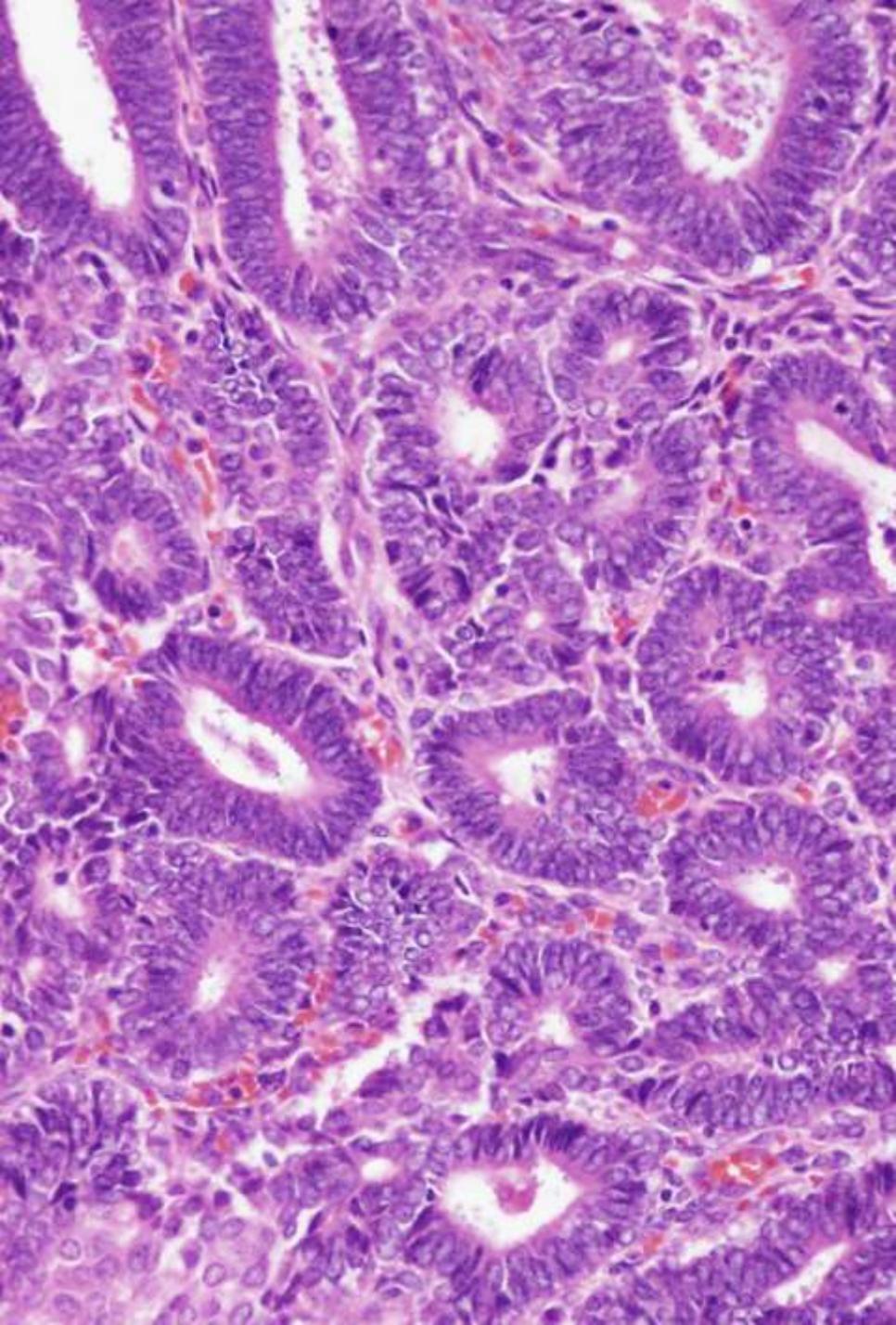












# Progestágenos

- Solos o en combinación con estrógenos.
- Tratamiento únicamente con progestágenos: tratamiento médico de la hemorragia uterina disfuncional.
  - Supresión de la ovulación y de la proliferación endometrial.
  - Maduración secretora y sangrado con la retirada de la progesterona (“legrado médico”).
- Tratamiento de la neoplasia endometrial.
- Tratamiento de la endometriosis.
- Anticonceptivo oral: en combinación con estrógenos.

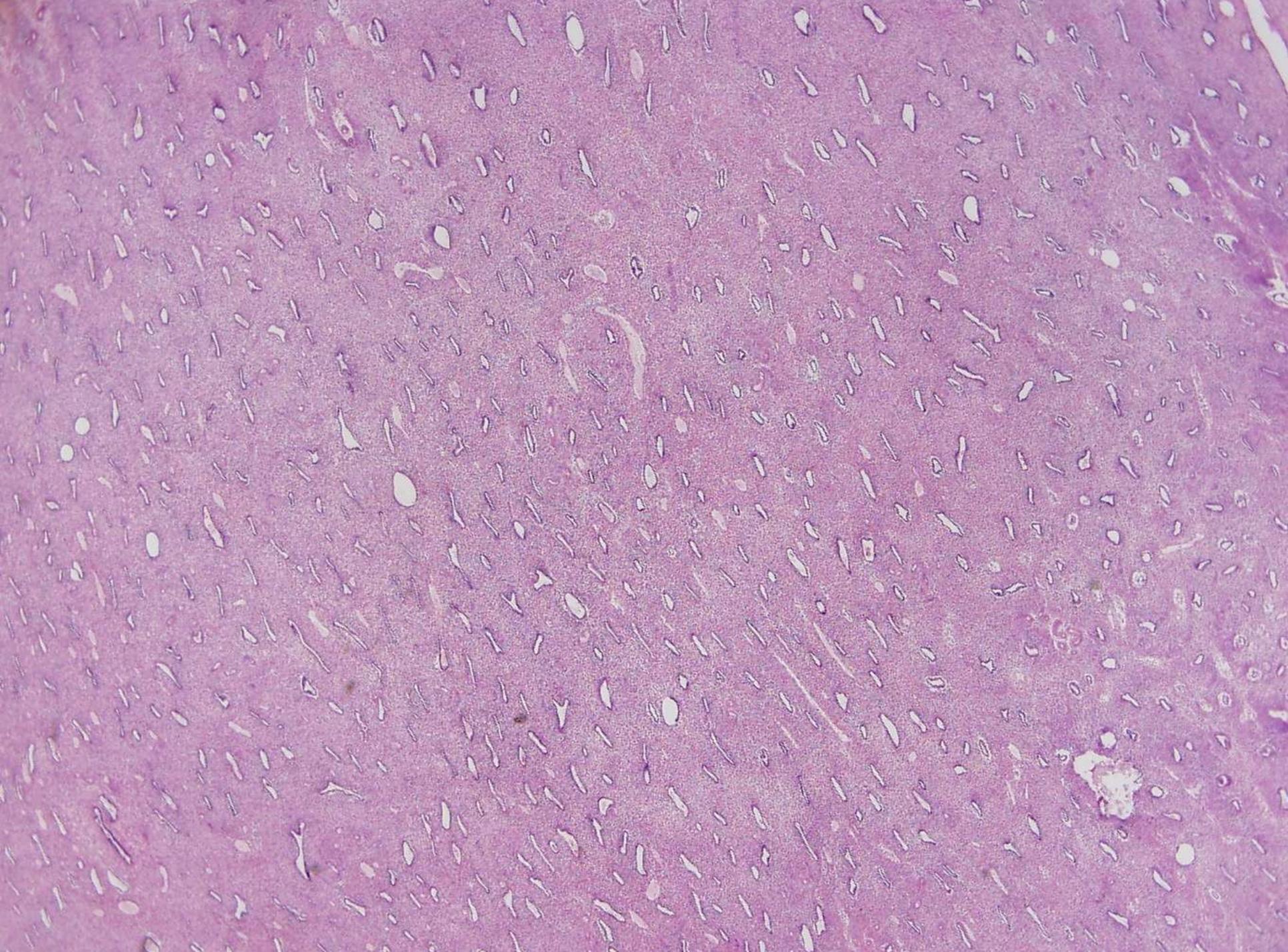
# Patrones morfológicos de los cambios inducidos por los progestágenos

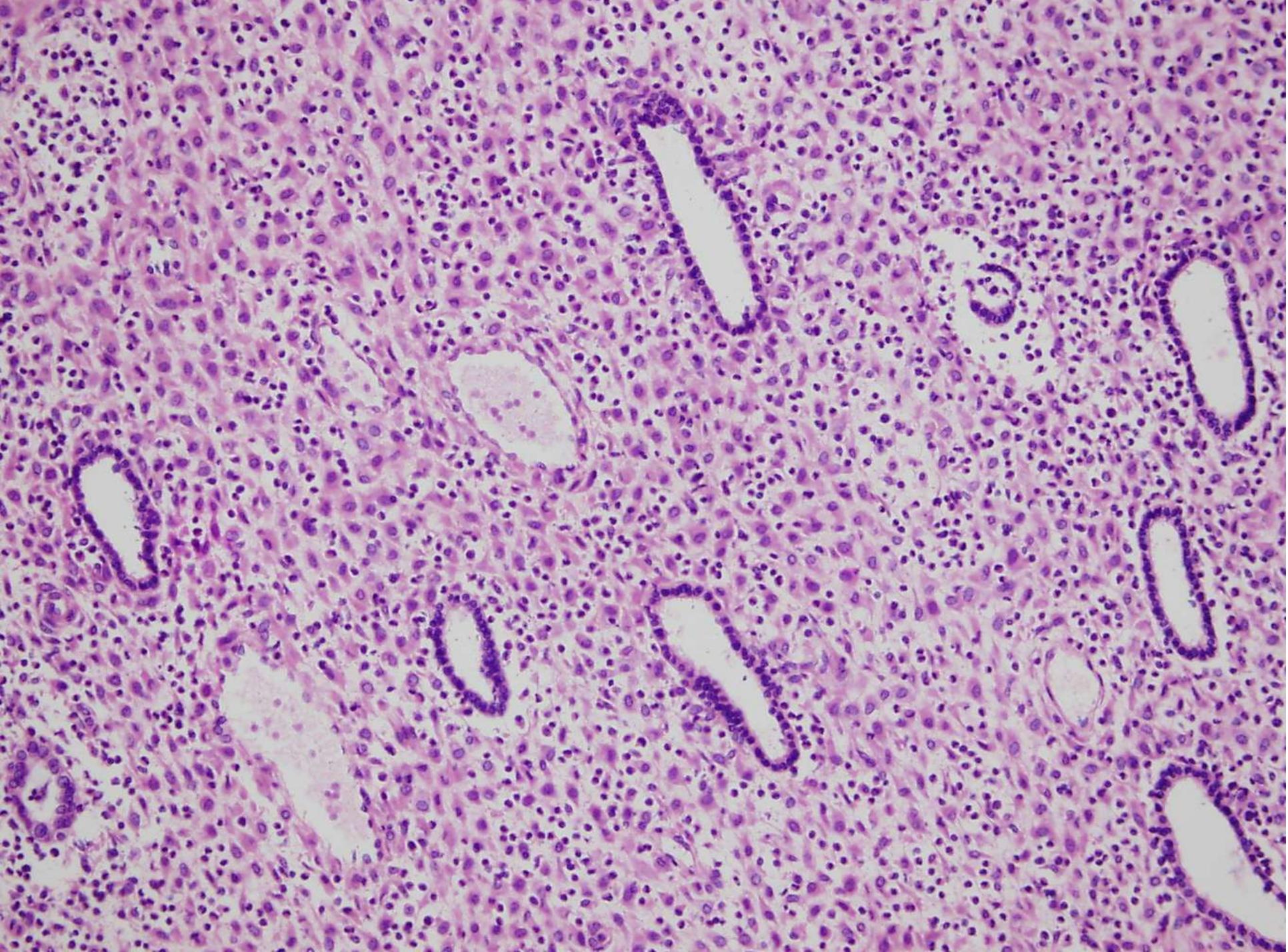
1. Decidual (similar al embarazo).
2. Cambios secretores.
3. Cambios atróficos.

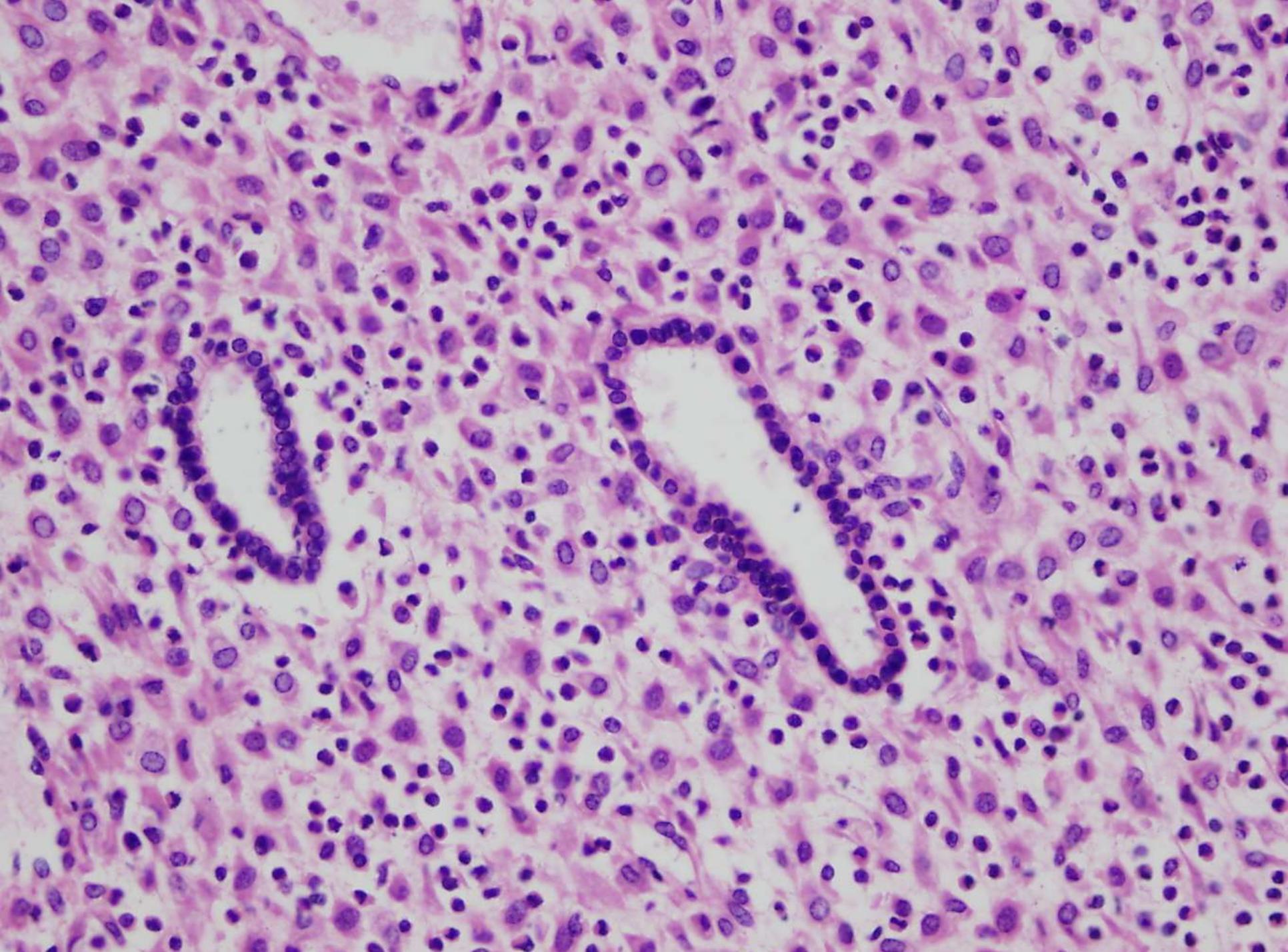
# Patrones morfológicos de los cambios inducidos por los progestágenos: efecto decidual

- Abundante tejido, a menudo polipoideo.
- Glándulas inactivas de pequeño tamaño.
- Pseudodecidualización estromal con infiltrado inflamatorio.
- Ectasia vascular.

Este patrón es más habitual tras una terapia con dosis altas de progestágenos para el tratamiento de ciclos anovulatorios o hiperplasia endometrial

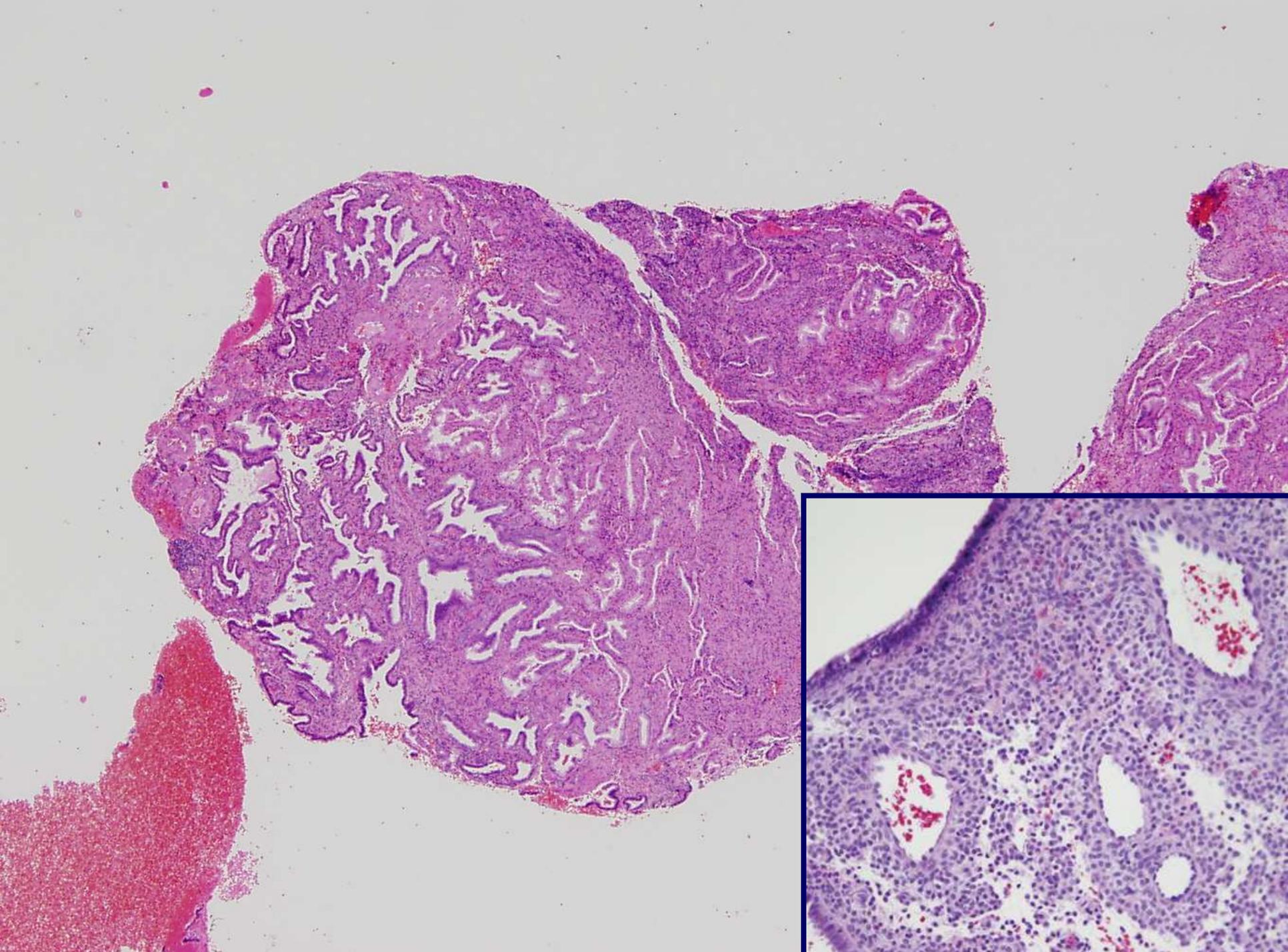






# Patrones morfológicos de los cambios inducidos por los progestágenos: efectos secretores

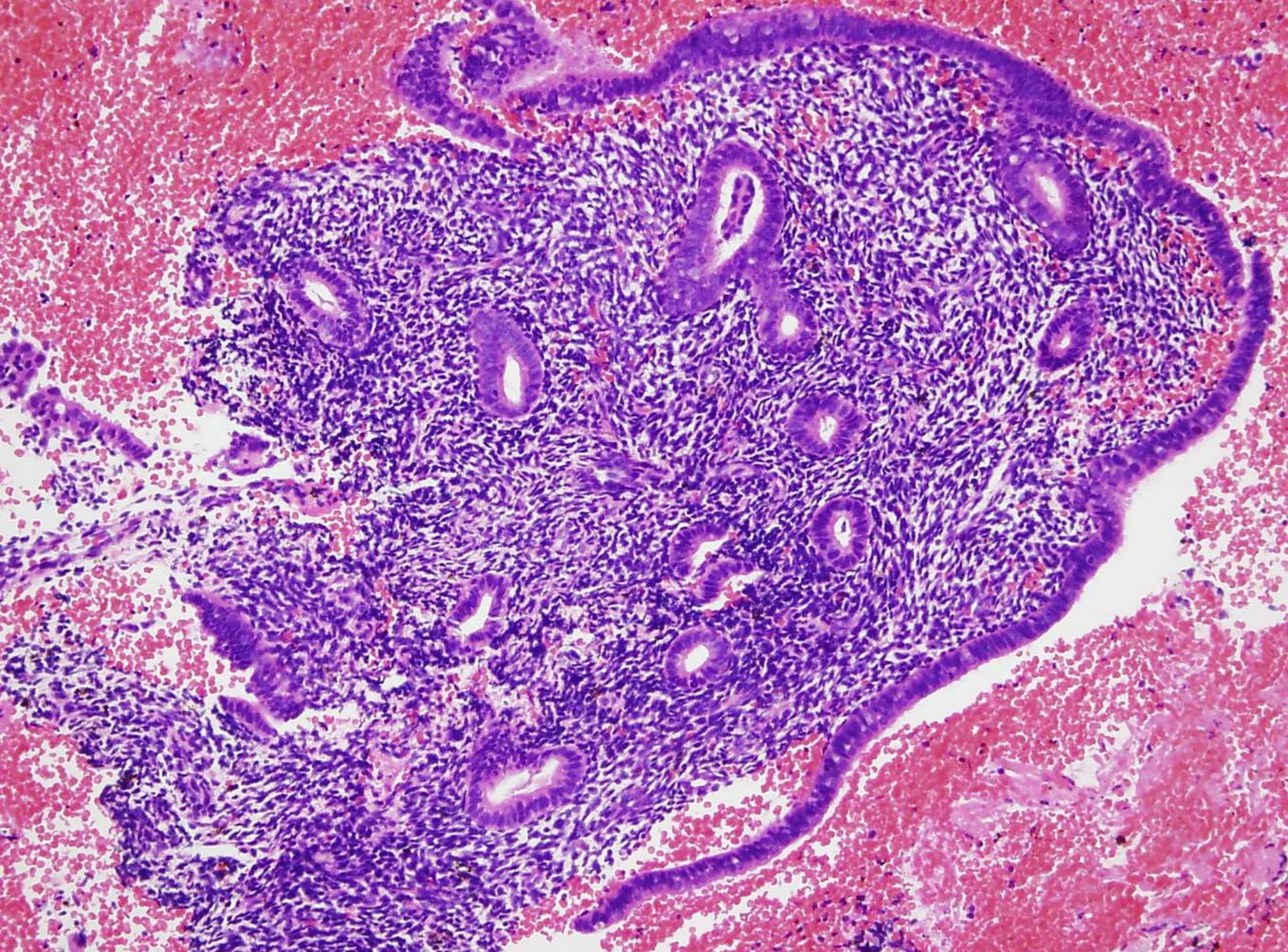
- Cantidad moderada o escasa de tejido.
- Glándulas secretoras incompletamente desarrolladas revestidas por células columnares.
- Células estromales predecidualizadas.
- Ectasia vascular.



# Patrones morfológicos de los cambios inducidos por los progestágenos: patrón atrófico

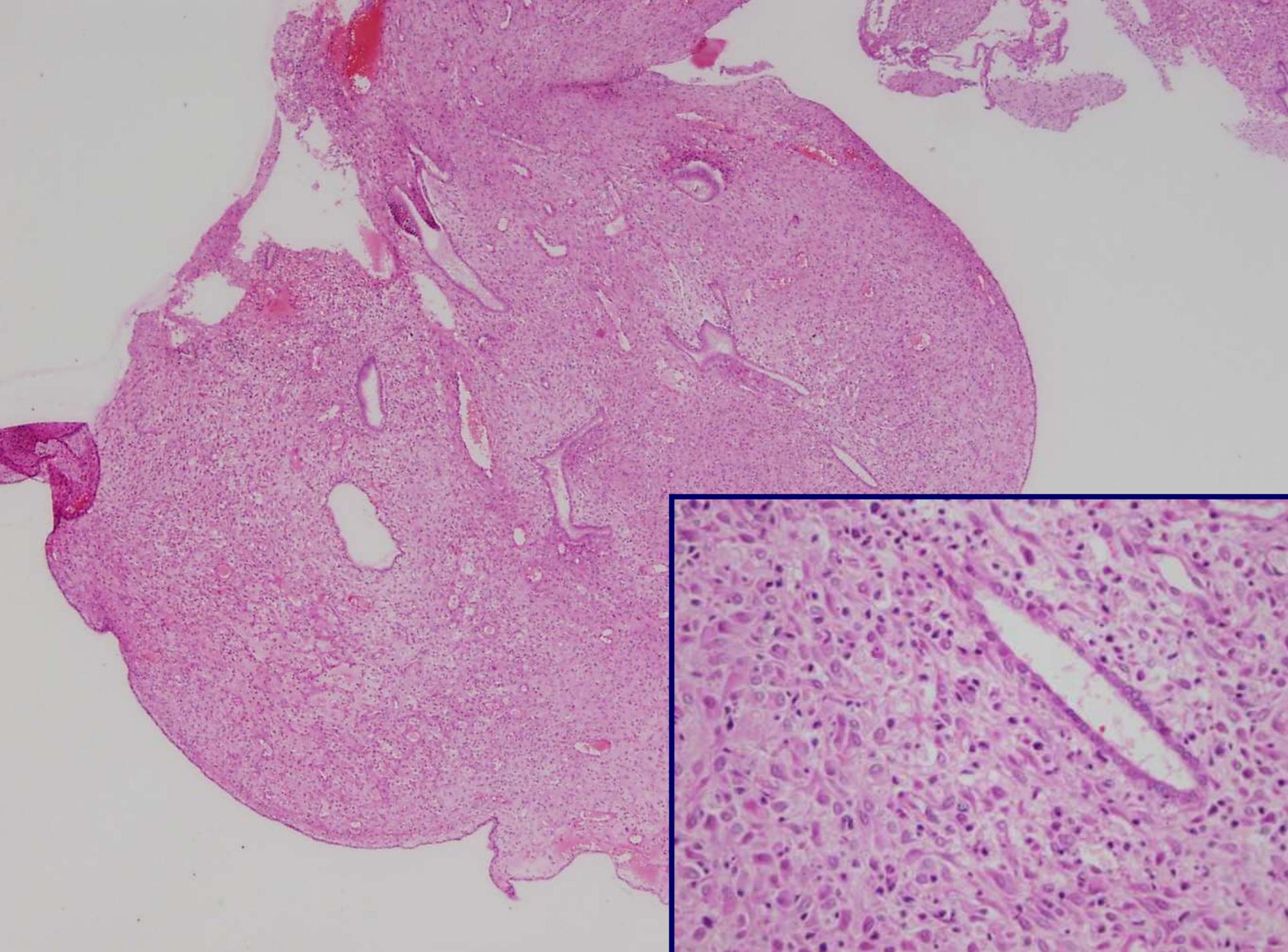
- Escasa cantidad de tejido.
- Glándulas atróficas de pequeño tamaño.
- Cantidad variable de estroma con células con abundante citoplasma o morfología fusiforme.

Este patrón es más frecuente tras terapia prolongada con progestágenos o con el uso continuado de hormonas contraceptivas



# Efectos tipo progestágeno sin utilización de terapia hormonal

- Raros.
- Mujeres pre- y postmenopáusicas.
- Etiología desconocida.
- Mujeres premenopáusicas: **patrón de tipo decidua**.
  - Persistencia anormal de un cuerpo lúteo funcionante.
  - Existencia del denominado folículo luteinizado no roto = luteinización de las células de la granulosa y teca.
- Mujeres postmenopáusicas:
  - Abundante tejido polipoide.
  - Etiología desconocida (¿estimulación mecánica más que respuesta a hormonas tipo progesterona?).



# DIU con progestágenos

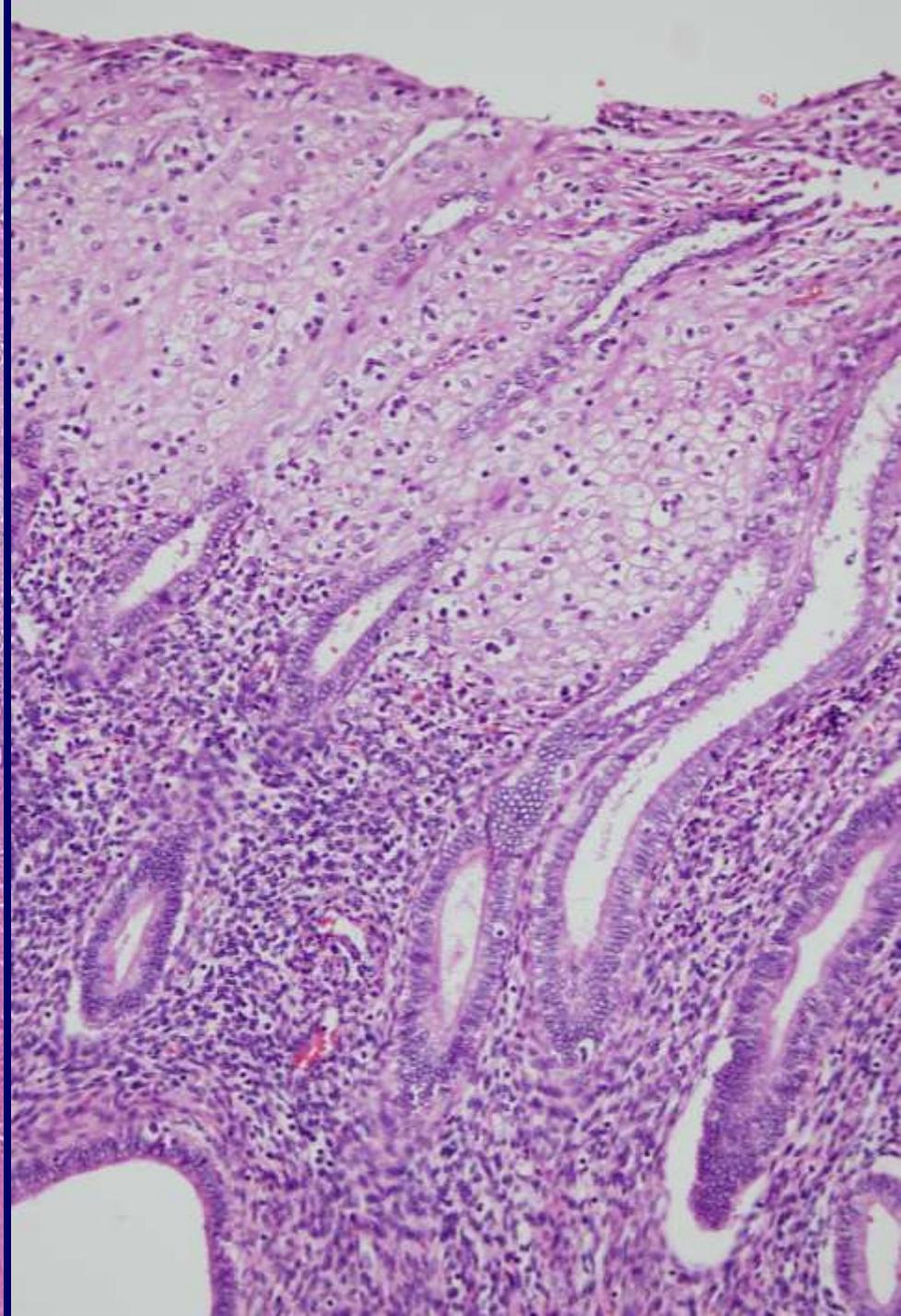
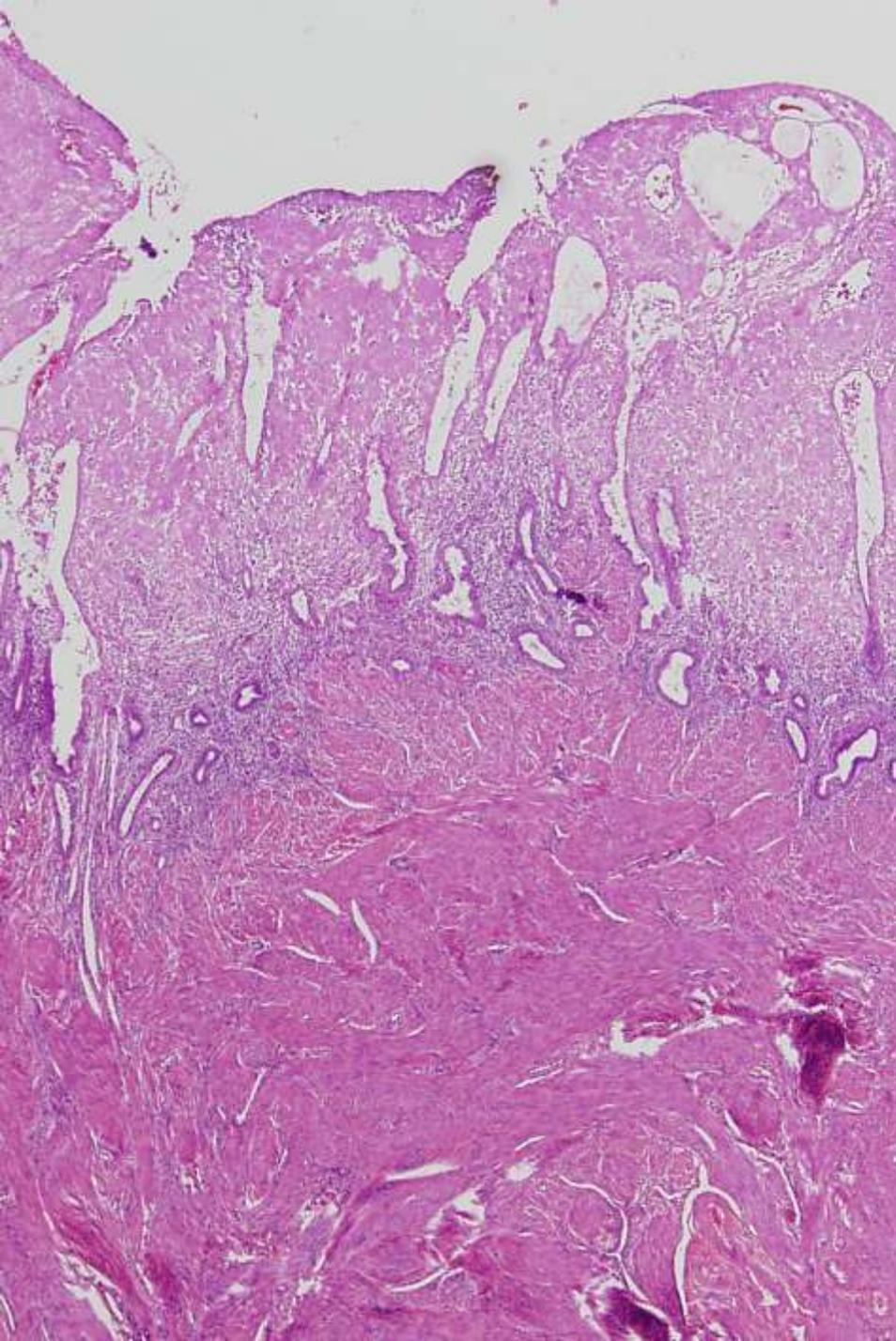
- DIU con liberación de levonogestrel (progestágeno).
- Usos:
  - Anticonceptivo.
  - Tratamiento de menorragia idiopática.
  - Protección endometrial en THS en postmenopáusicas.
  - Prevención de lesiones proliferativas endometriales en pacientes en tratamiento con tamoxifeno o con terapia de sustitución estrogénica.



# DIU con progestágenos

## Cambios histológicos

- Arquitectura polipoidea a bajo aumento (secundaria a un efecto mecánico directo).
- Ulceración de la superficie endometrial, atipia nuclear reactiva.
- Glándulas endometriales atróficas.
- Expansión estromal y marcada decidualización o pseudodecidualización.
- Infiltrado inflamatorio (linfocitos).



# Resumen de la presentación

1. Hormonas usadas en mujeres en edad reproductiva (efecto estrogénico/progestogénico).
2. **THS (estrógenos y progestágenos) en mujeres postmenopáusicas.**
3. Patología endometrial relacionada con el tamoxifeno.

# THS sustitutiva en mujeres postmenopáusicas

## ▪ **Secuencial (cíclica).**

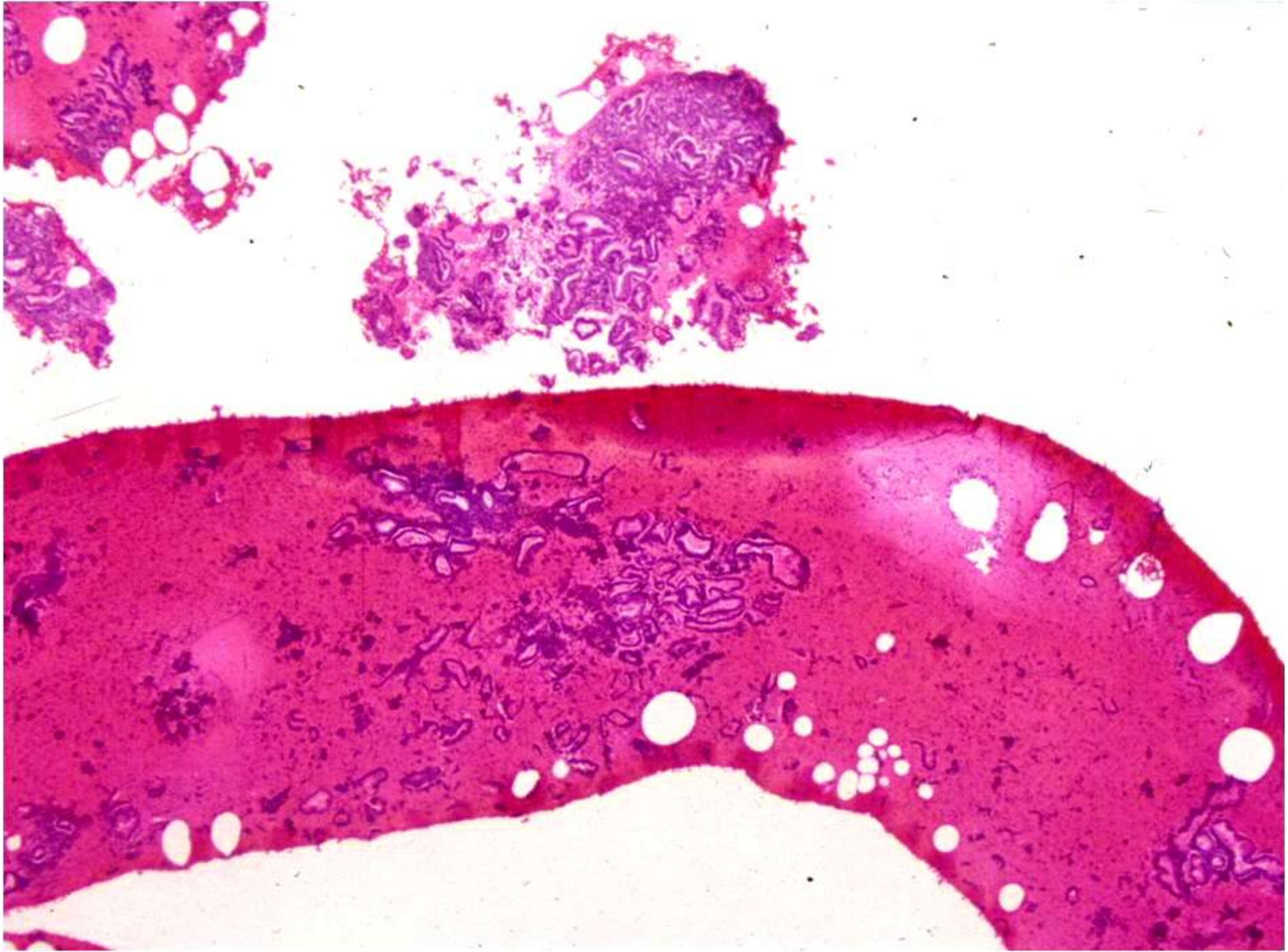
- Mensual.
  - Estrógenos diarios añadiendo un progestágenos los últimos 10-14 días del ciclo = sangrado menstrual mensual.
- Trimestral.
  - El progestágeno es administrado trimestralmente durante 10-14 días = sangrado menstrual trimestral.

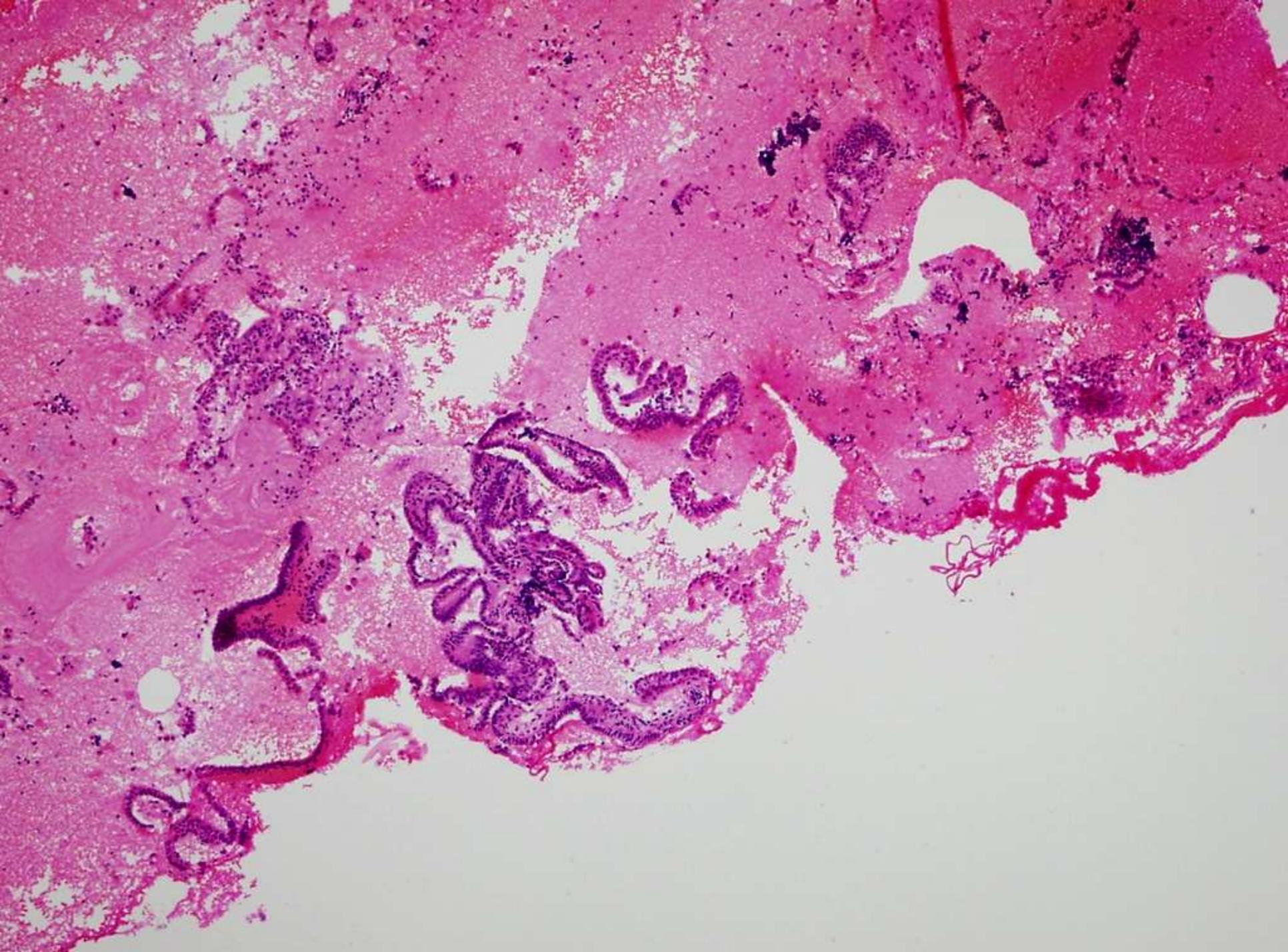
## ▪ **Continua (combinada).**

- Estrógeno + progestágeno continuamente = endometrio atrófico.

# Muestras endometriales y dificultades diagnósticas

- Habitualmente, muy escaso tejido para estudio histológico ( cánula Pipelle™).
- **¡Intentar siempre describir los hallazgos histológicos!!** (“se observan escasos fragmentos de epitelio endometrial de aspecto inactivo sin alteraciones que sugieran hiperplasia o neoplasia” en lugar de “insuficiente para diagnóstico”).
- Un número importante de muestras no será valorable:
  - No hay tejido.
  - El tejido es inadecuado para diagnóstico.
  - No se identifica endometrio.
  - El endometrio es insuficiente para diagnóstico.

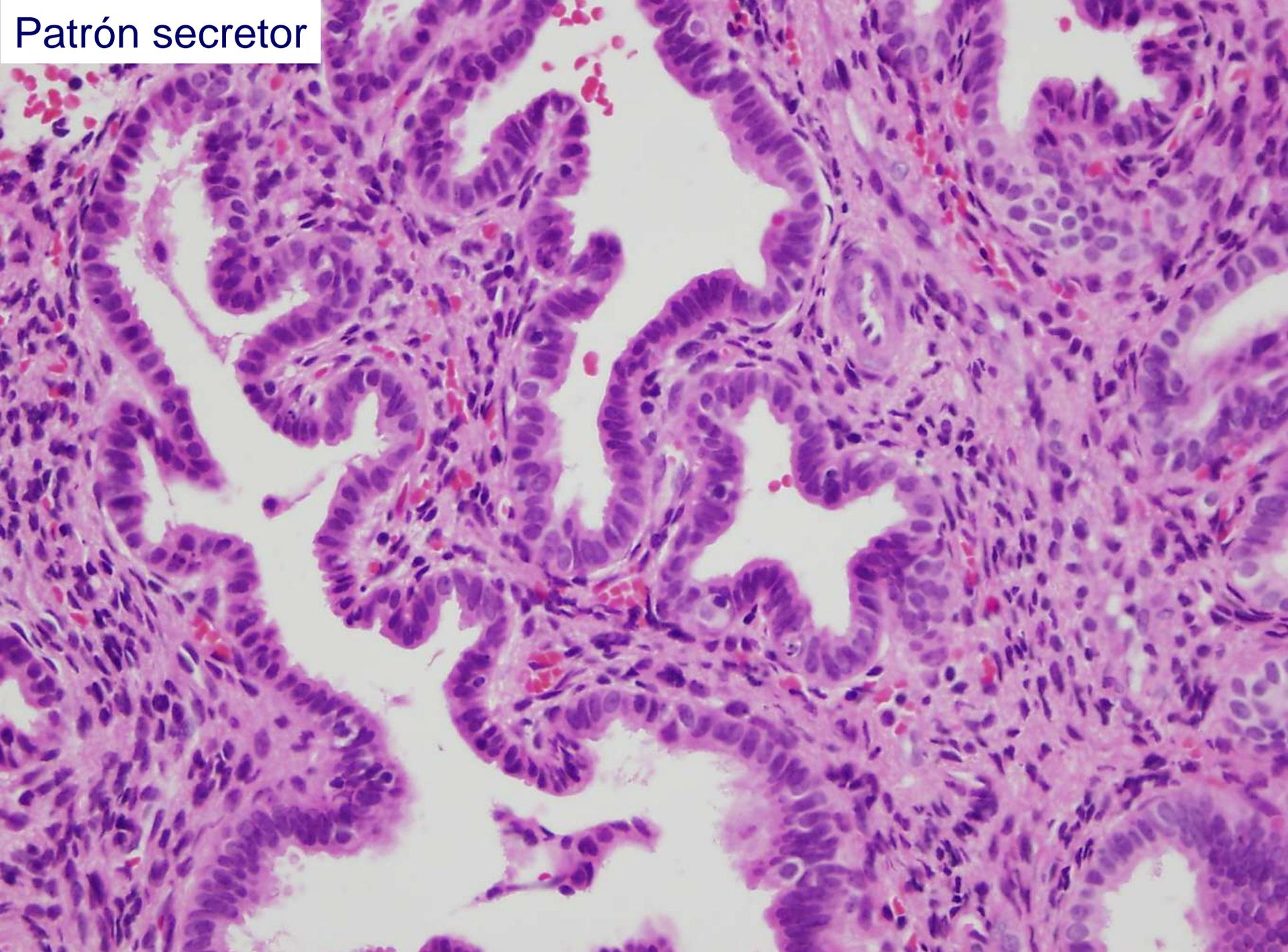




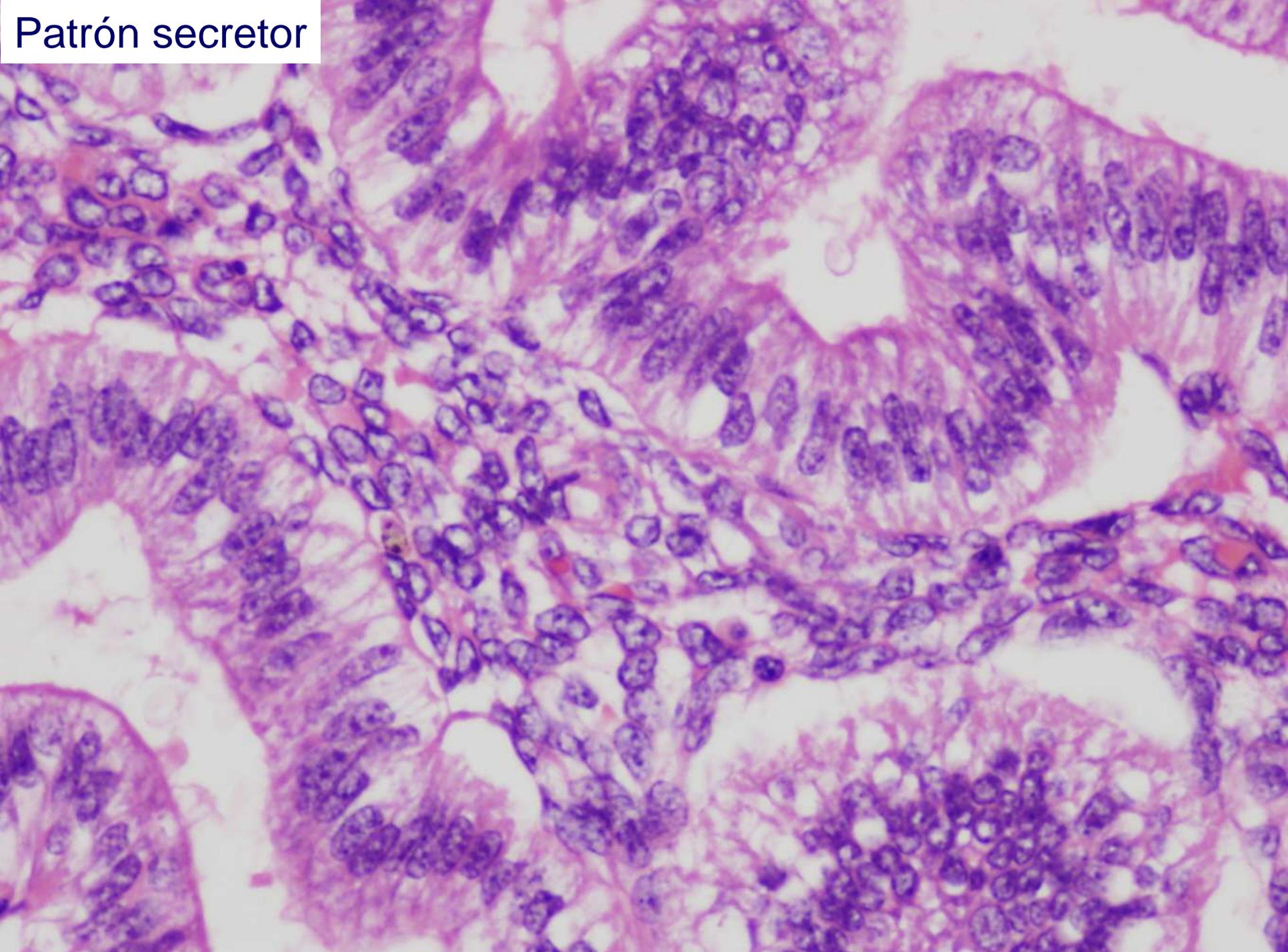
# Cambios histológicos en mujeres con THS de tipo secuencial

- Patrones: secretor, proliferativo, inactivo.
- Mayoría de casos: débil actividad secretora (exclusivamente vacuolización citoplásmica).
- 15% = actividad proliferativa (mitosis).
- 7-8% = inactive endometrium.

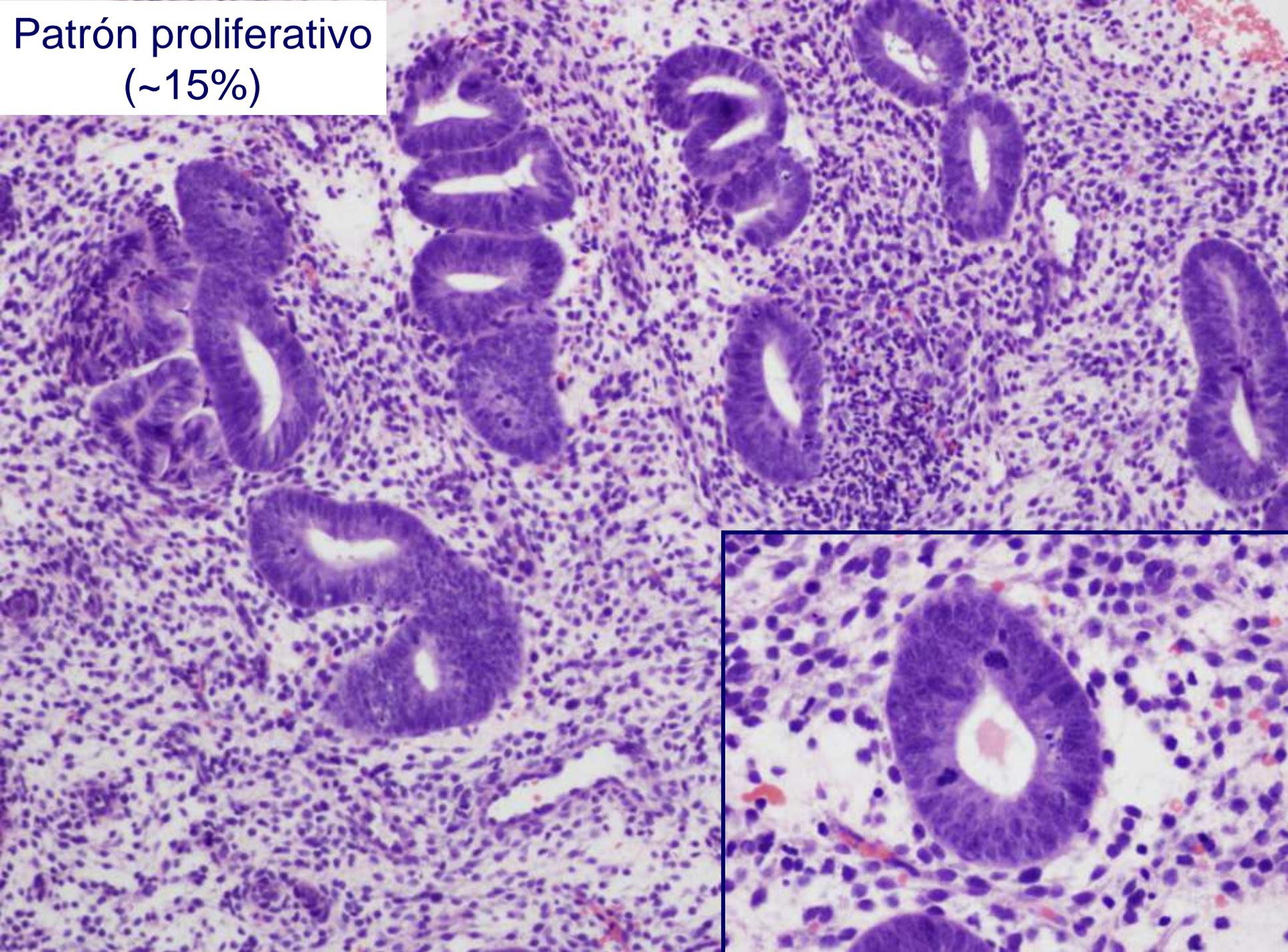
Patrón secretor



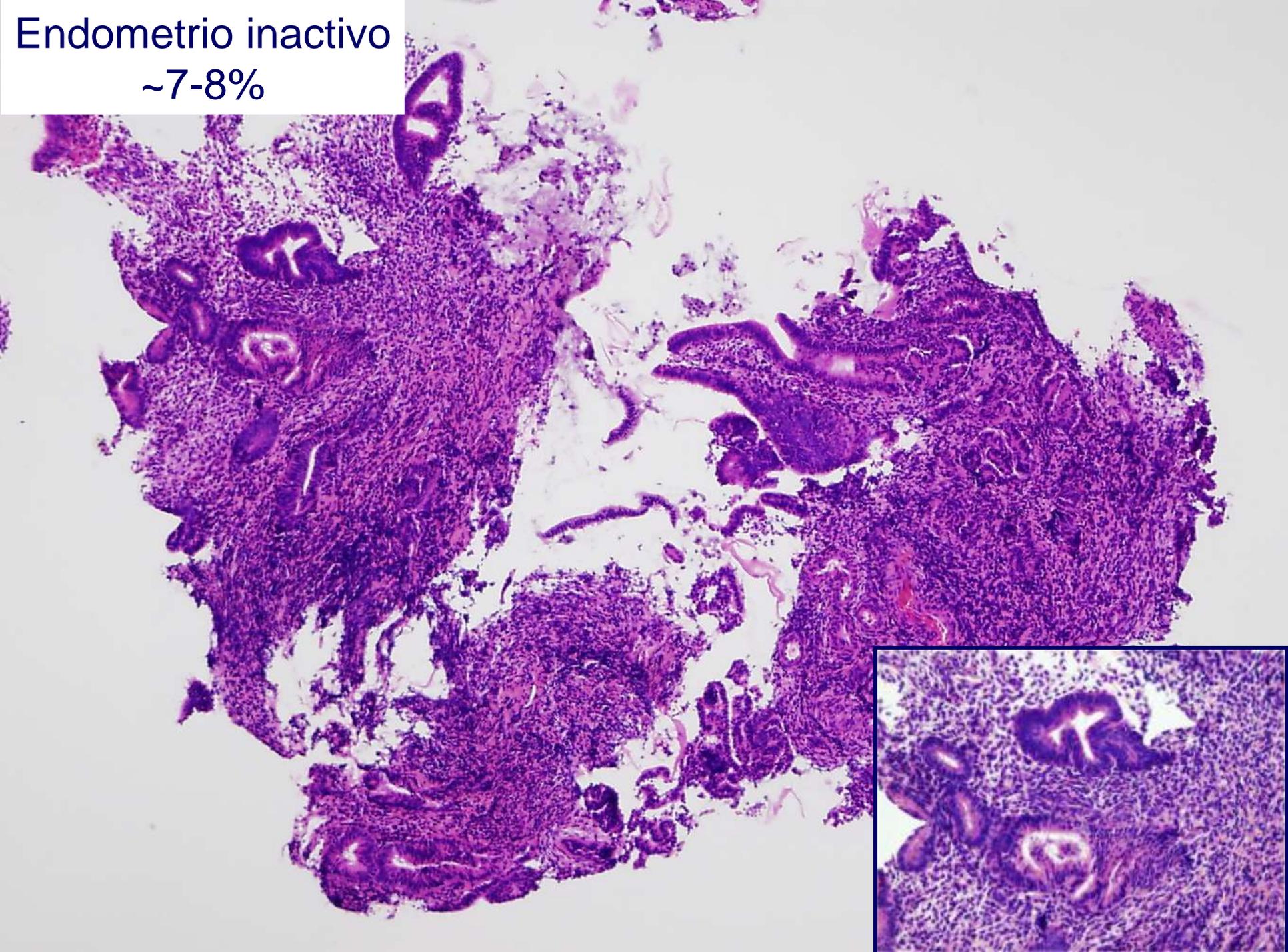
Patrón secretor



Patrón proliferativo  
(~15%)

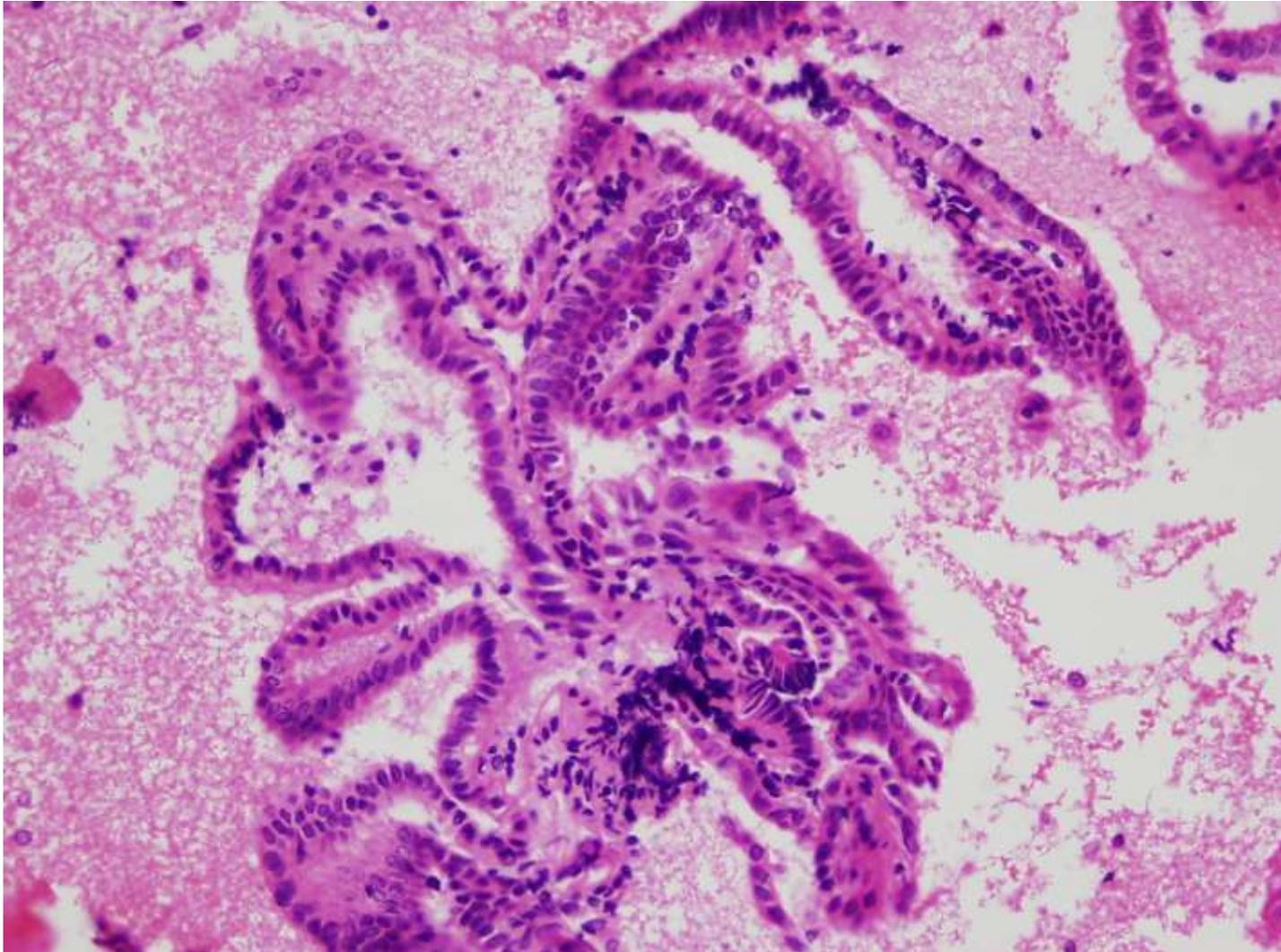


Endometrio inactivo  
~7-8%



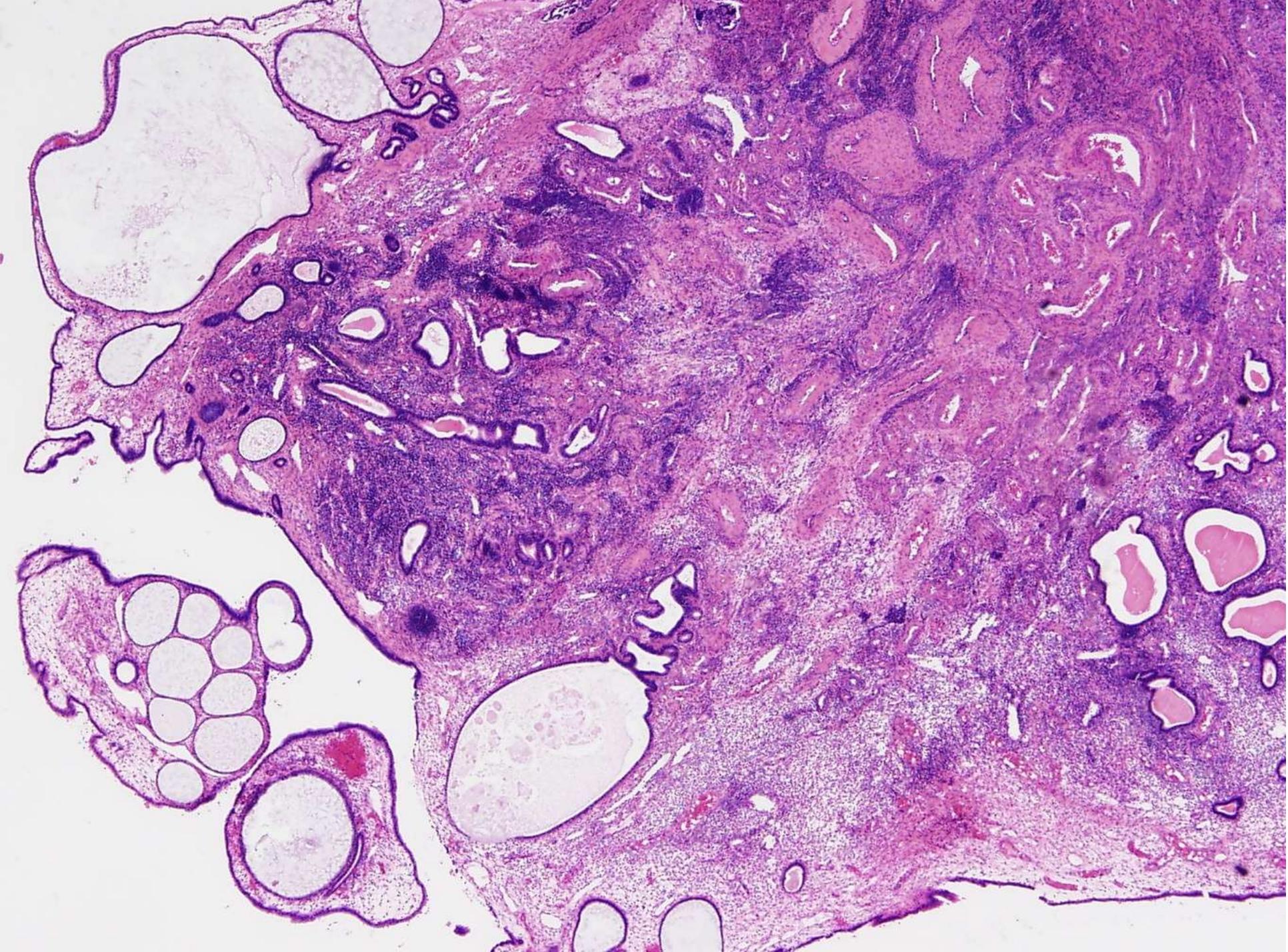
# Cambios histológicos en mujeres con THS de tipo continuo

- Endometrio atrófico a los 6-12 meses.



# THS y pólipos de endometrio

- Frecuentes.
- La mayoría en mujeres con **THS secuencial**.
- Características similares a los pólipos en población femenina general.
- ¿Mayor prevalencia de hiperplasia? (Orvieto R et al, 1999).
  - ¡¡¡Cuidadosa evaluación histológica!!!
- La hiperplasia en los pólipos en THS no es tan frecuente como en los pólipos asociados a tamoxifeno.

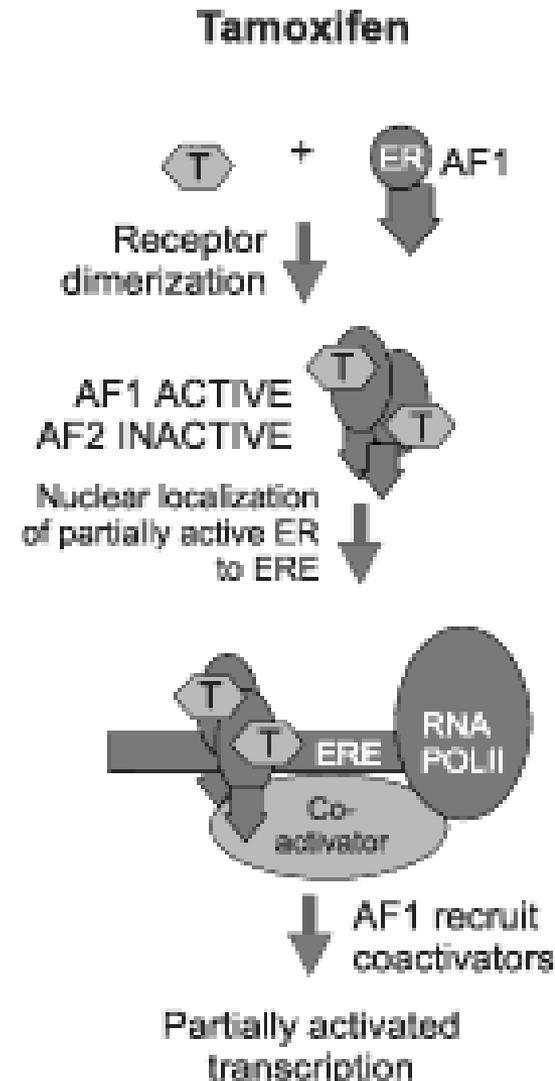


# Resumen de la presentación

1. Hormonas usadas en mujeres en edad reproductiva (efecto estrogénico/progestogénico).
2. THS (estrógenos y progestágenos) en mujeres postmenopáusicas.
3. **Patología endometrial relacionada con el tamoxifeno.**

# Mecanismo de acción del tamoxifeno

- Los receptores de estrógenos tienen dos dominios de activación transcripcional (AF1 y AF2), que reclutan proteínas co-activadoras.
- Bloquea el efecto estrogénico por unión competitiva a AF2. No inhibe actividad AF1.
- La actividad AF2 es predominante en el tejido mamario (TAM es un antagonista estrogénico en tejido mamario).
- La actividad de los RE en otros órganos (útero) es más dependiente de AF1 (actividad agonista parcial del TAM).



# TAM en cáncer de mama: cambios en endometrio

Débilmente proliferativo, inactivo, atrófico

Funcional (proliferativo, secretor)

Metaplasia: mucinosa, papilar, otras

Efectos estrogénicos

Leiomiomas, adenomiosis, hiperplasia miometrial

Pólipos endometriales, con o sin hiperplasia: simple, compleja, atípica

Cambios malignos

Carcinoma endometrial:

Endometrioide

Tumor mulleriano mixto maligno (raro)

# Endometrial Histopathology in 700 Patients Treated with Tamoxifen for Breast Cancer

Liane Deligdisch, M.D.,\* Tamara Kalir, M.D.,\* Carmel J. Cohen,\* Monique de Latour, M.D.,†  
Guillaume Le Bouedec, M.D.,† and Frederique Penault-Llorca, M.D.†

Gynecologic Oncology 78, 181-186 (2000)

doi:10.1006/gyno.2000.5859, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL®

## Efectos del TAM en el endometrio

### No patológicos (n=428) (61%)

Atrófico (46%)

Funcional (15%)

### Pólipos (n=162) (23%)

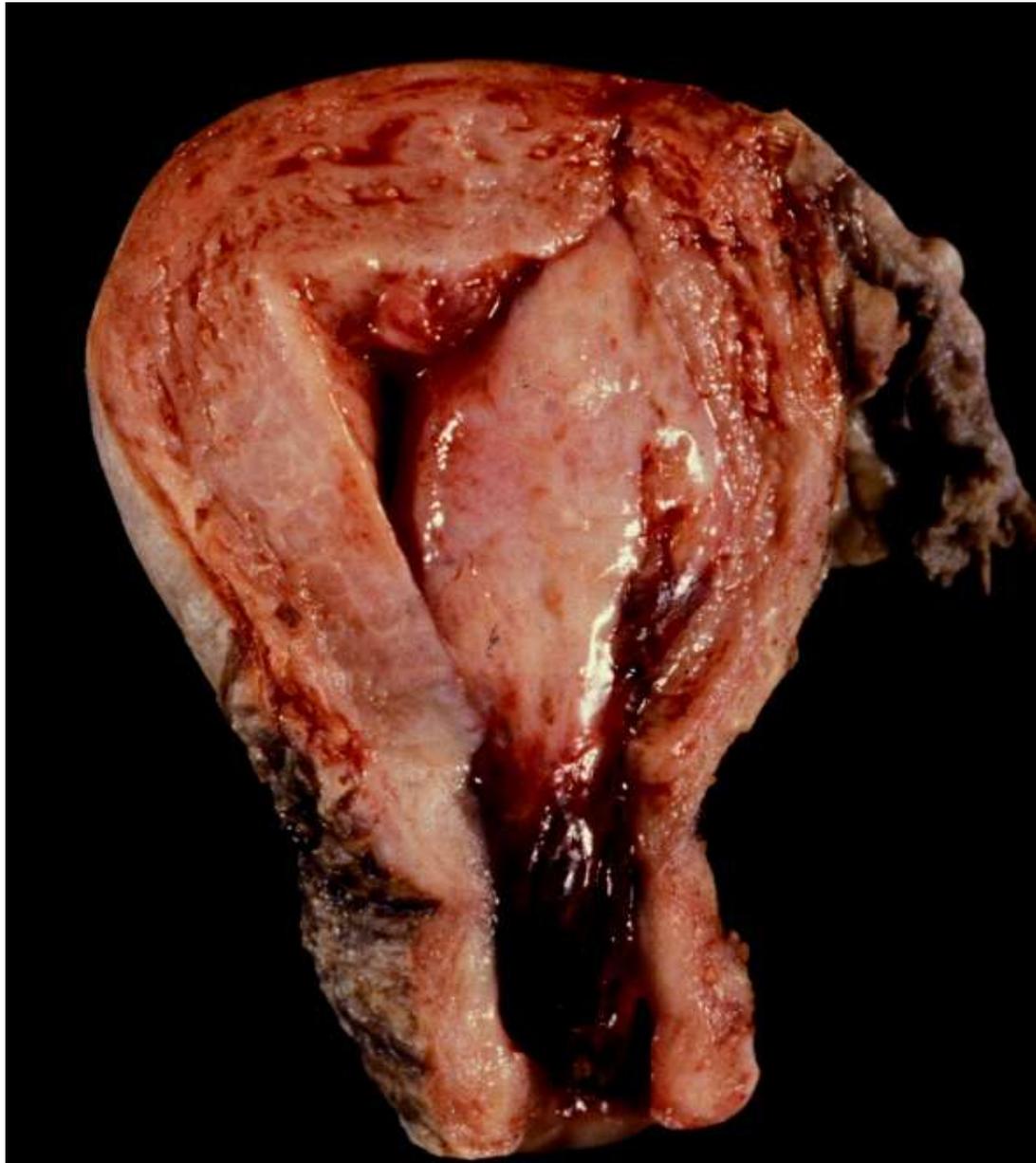
con hiperplasia atípica (13%)

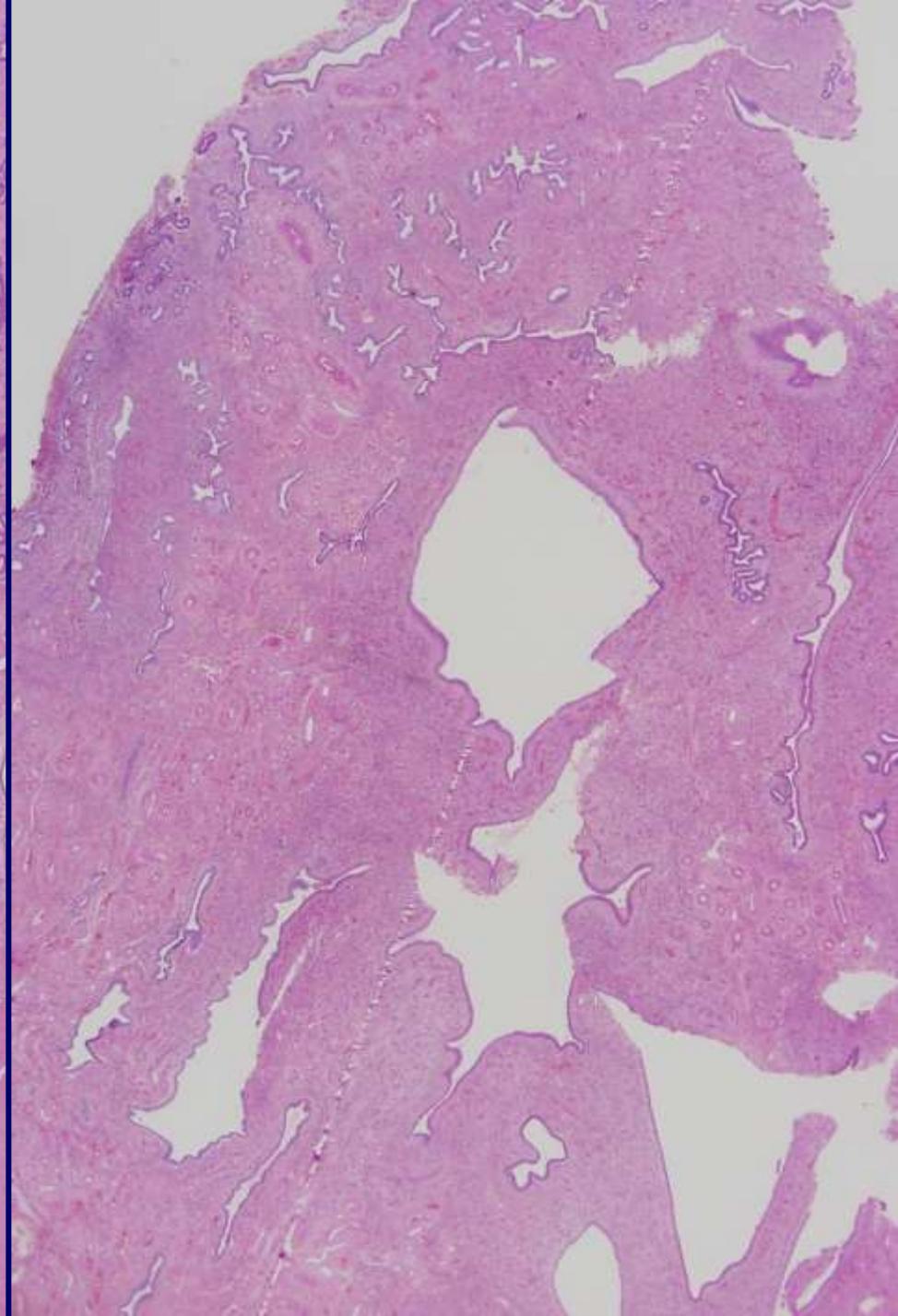
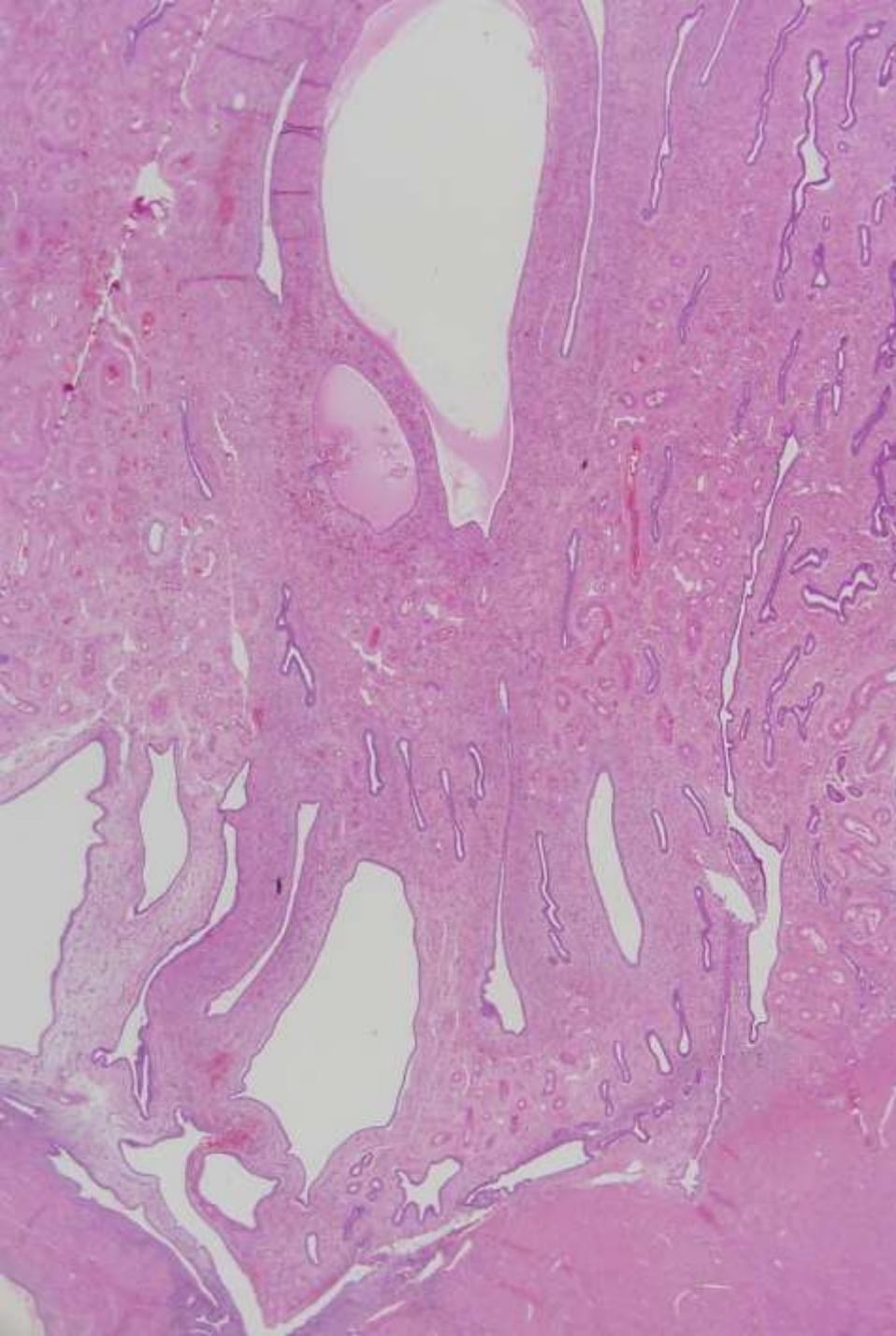
### Hiperplasia glandular (n=56) (8%)

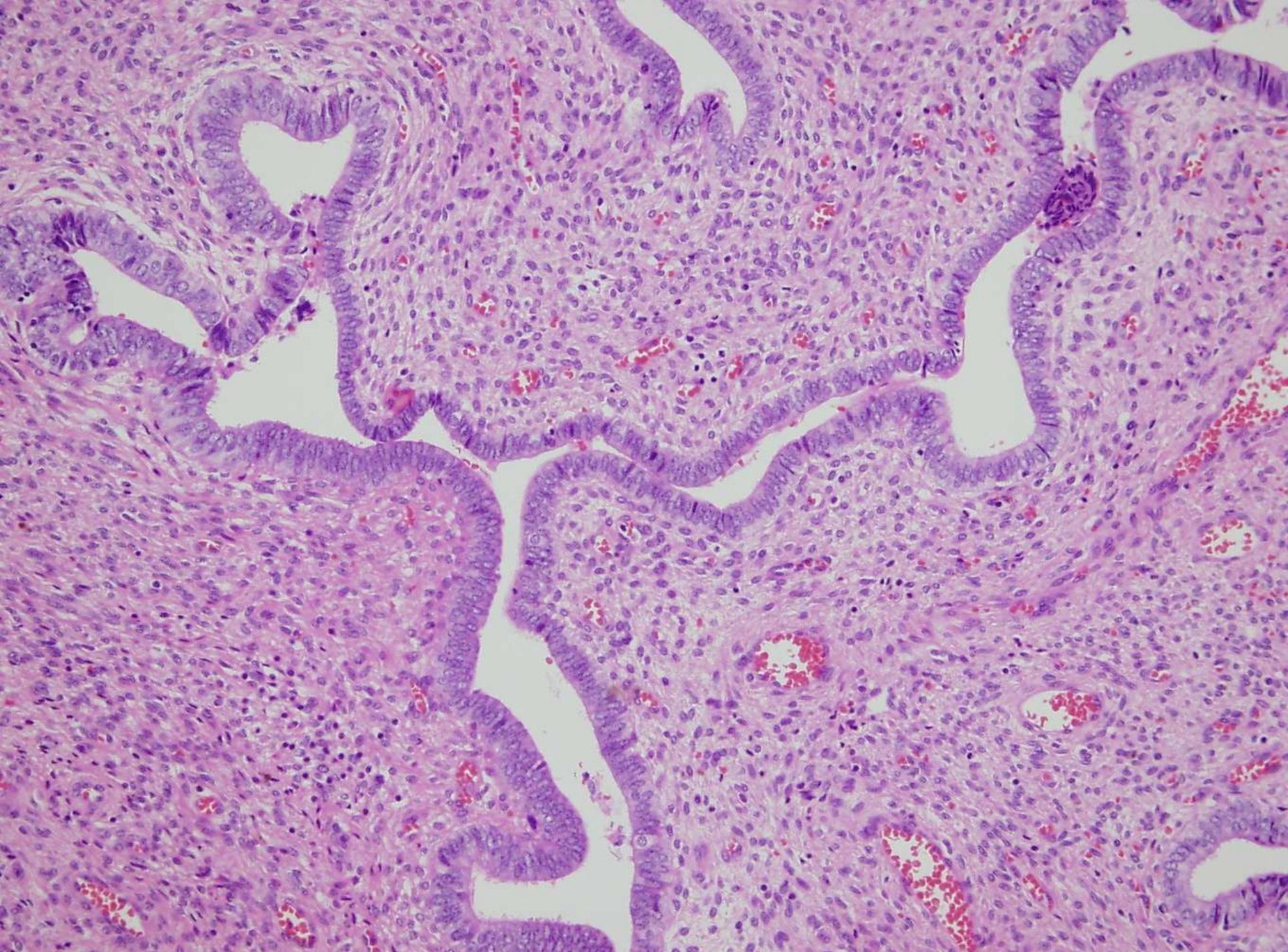
### Metaplasia glandular (n=21) (3%)

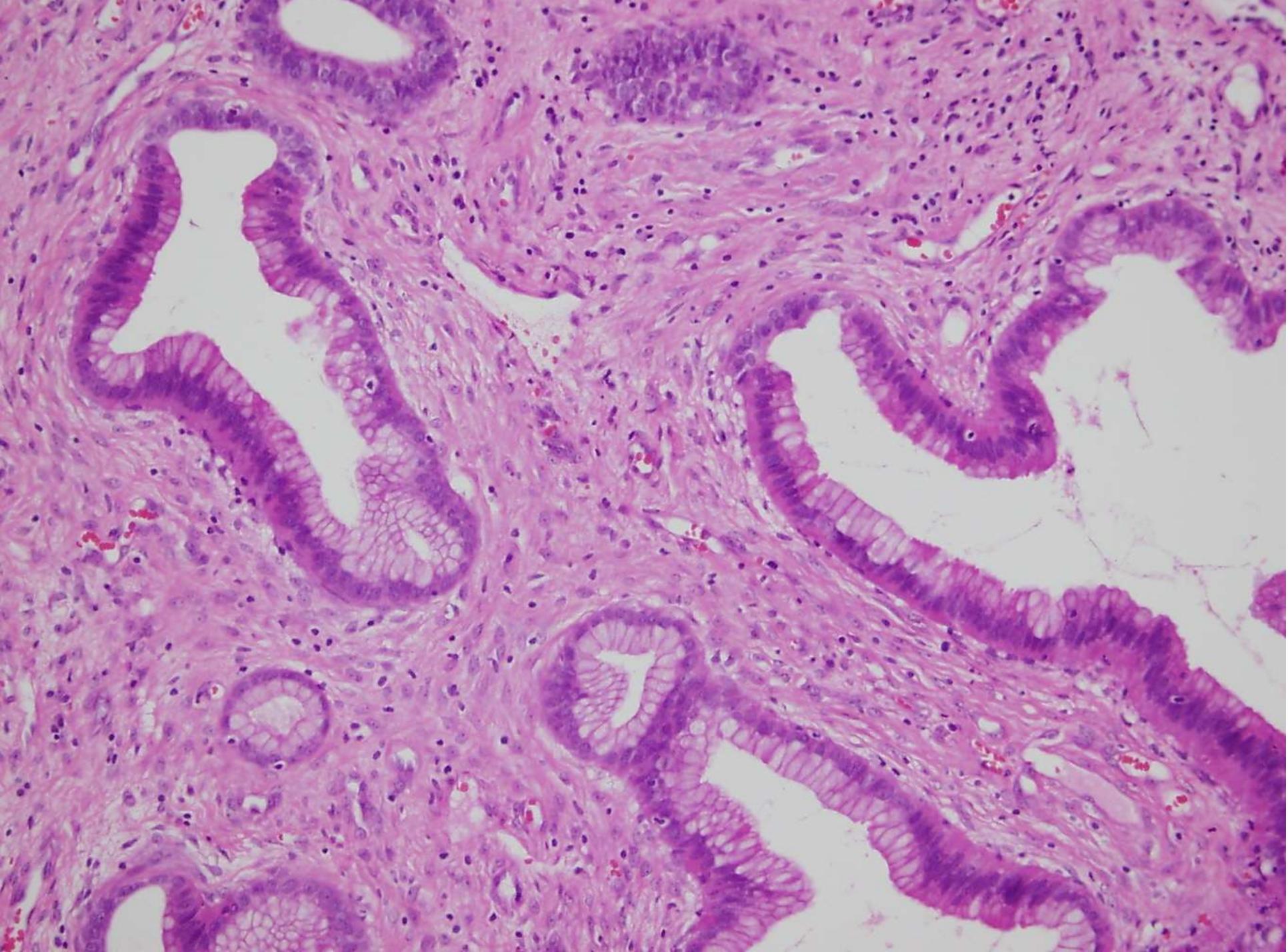
### Carcinoma (n=33) (4,7%)

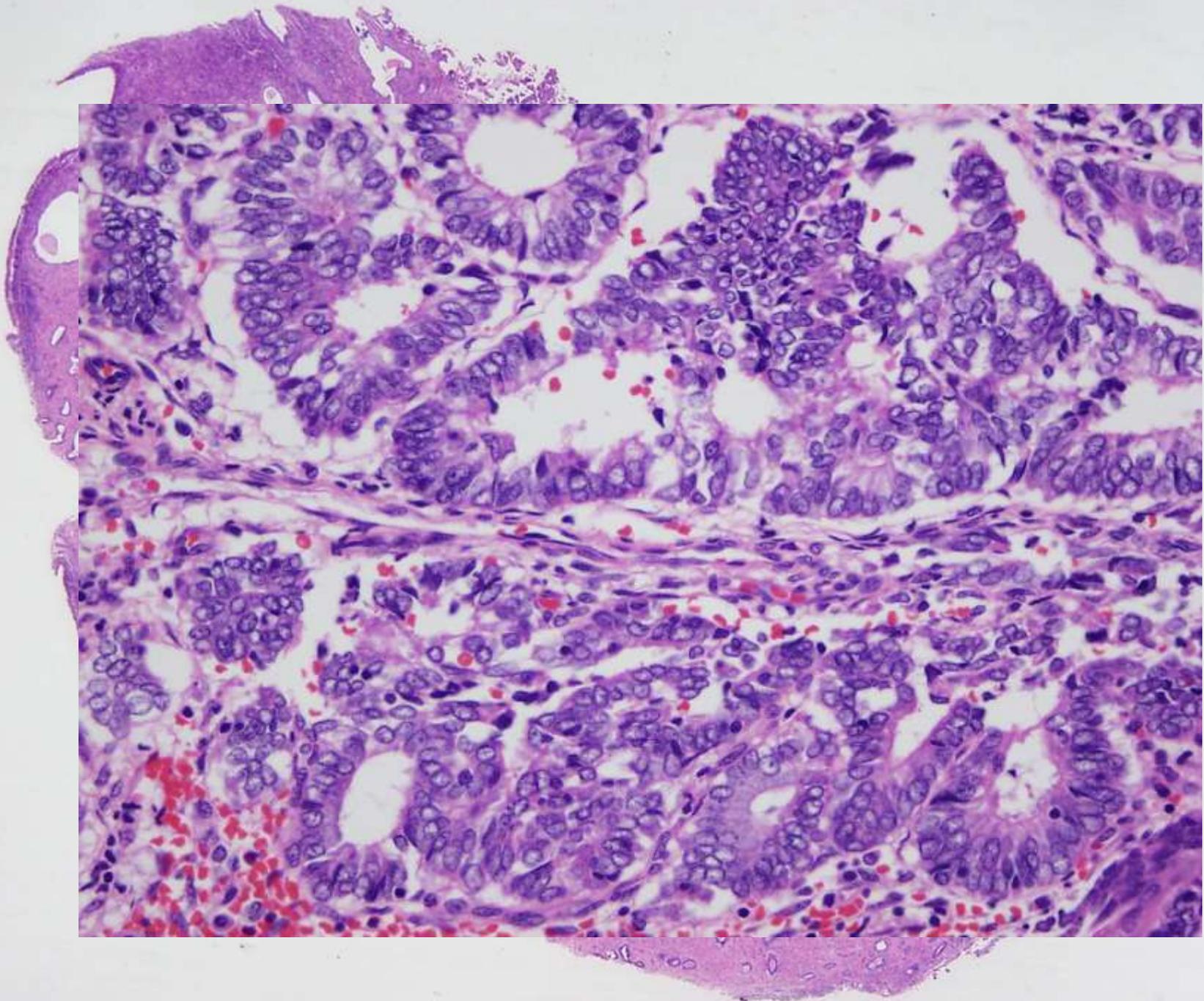
# Pólipos relacionados con tamoxifeno











# Endometrial Histopathology in 700 Patients Treated with Tamoxifen for Breast Cancer

Liane Deligdisch, M.D.,\* Tamara Kalir, M.D.,\* Carmel J. Cohen,\* Monique de Latour, M.D.,†  
Guillaume Le Bouedec, M.D.,† and Frederique Penault-Llorca, M.D.†

Gynecologic Oncology 78, 181-186 (2000)

doi:10.1006/gyno.2000.5859, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL®

## Efectos del TAM en el endometrio

### No patológicos (n=428) (61%)

Atrófico (46%)

Funcional (15%)

### Pólipos (n=162) (23%)

con hiperplasia atípica (13%)

### Hiperplasia glandular (n=56) (8%)

### Metaplasia glandular (n=21) (3%)

### Carcinoma (n=33) (4,7%)

# Endometrial cancer after TAM use for breast cancer

## Endometrial Histopathology in 700 Patients Treated with Tamoxifen for Breast Cancer

Liane Deligdisch, M.D.,\* Tamara Kalir, M.D.,\* Carmel J. Cohen,\* Monique de Latour, M.D.,†  
Guillaume Le Bouedec, M.D.,† and Frederique Penault-Llorca, M.D.†

Gynecologic Oncology 78, 181-186 (2000)

doi:10.1006/gyno.2000.5859, available online at <http://www.idealibrary.com> on **IDEAL**<sup>®</sup>

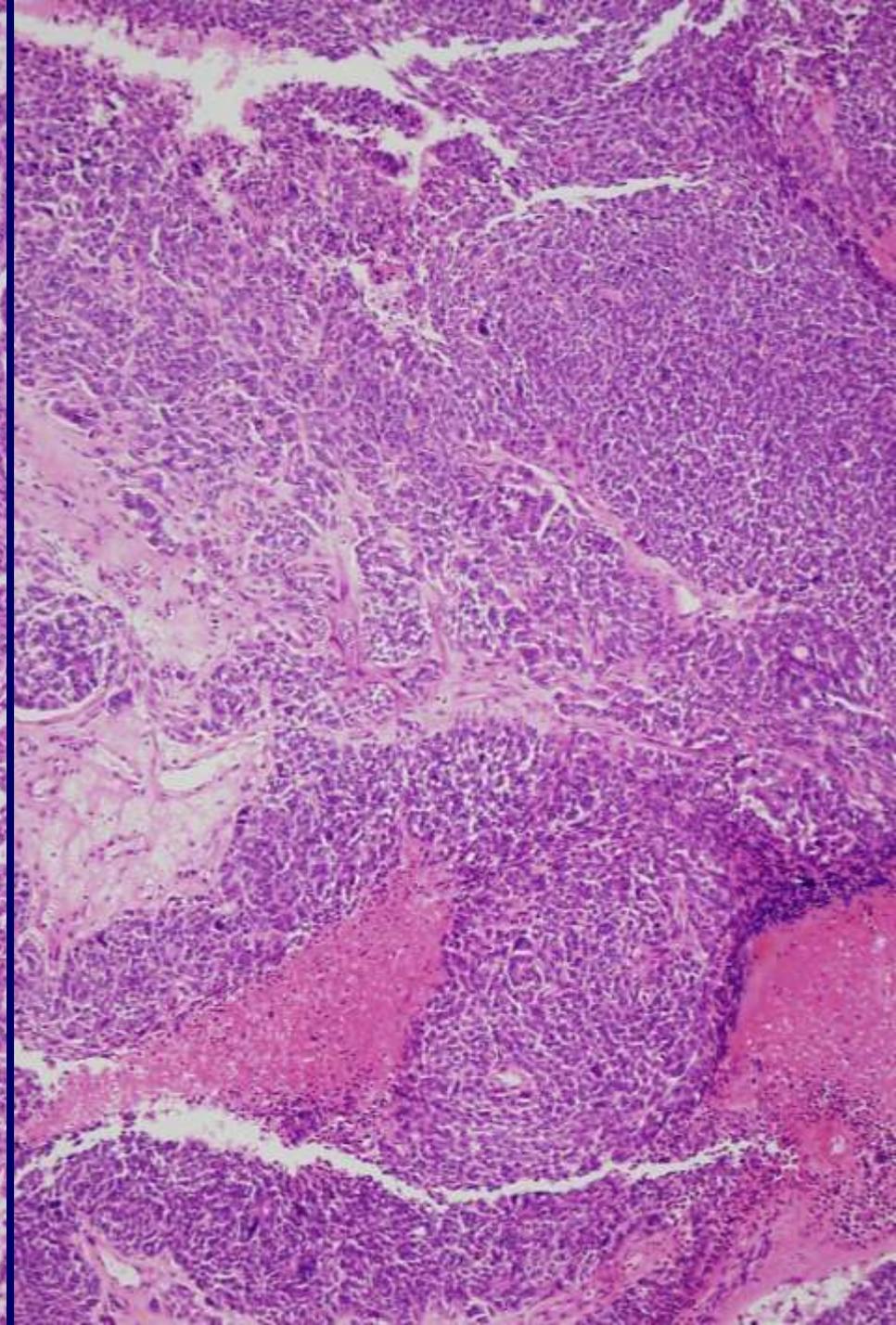
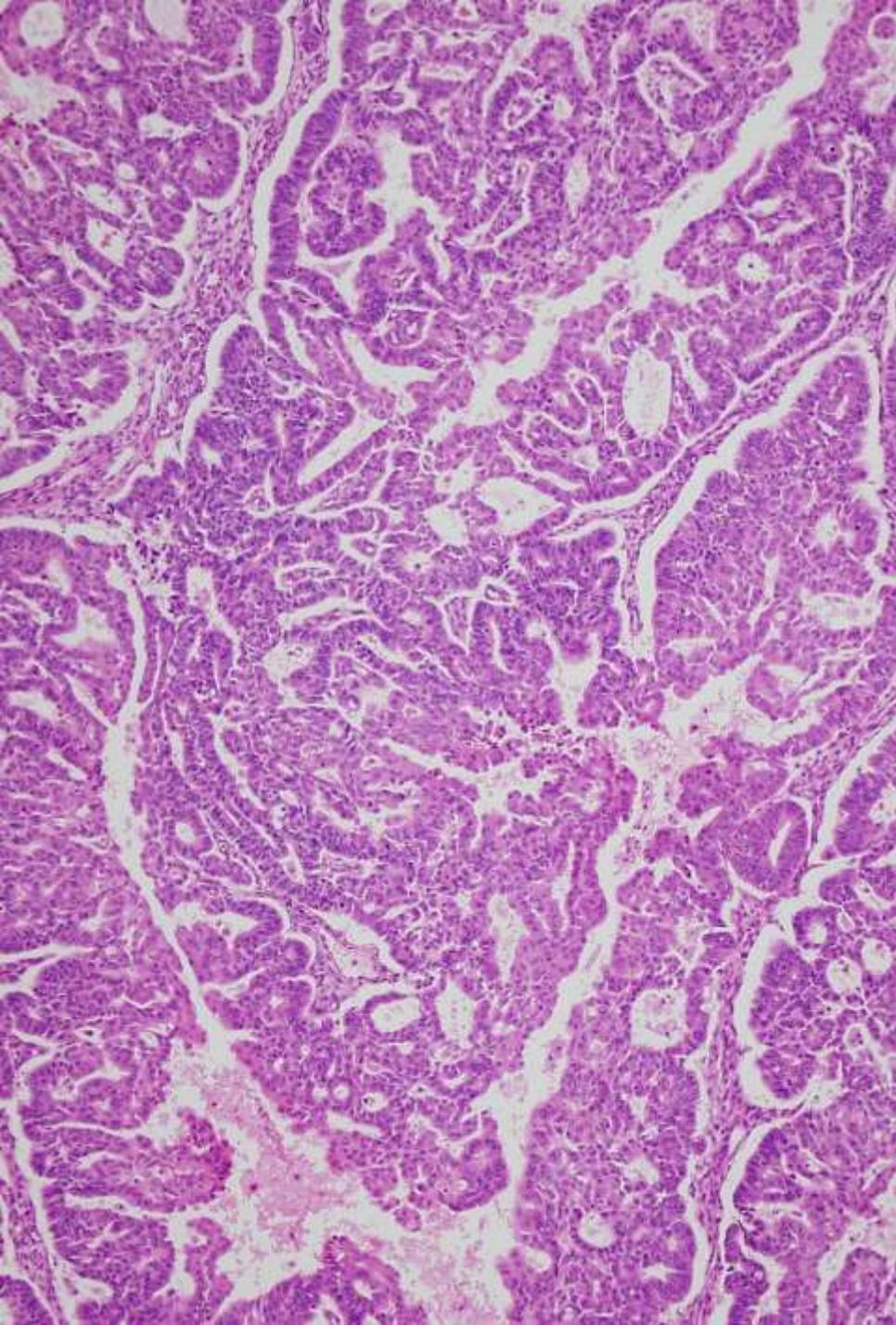
### Carcinomas de endometrio en pacientes tratadas con TAM por cáncer de mama (n=33)

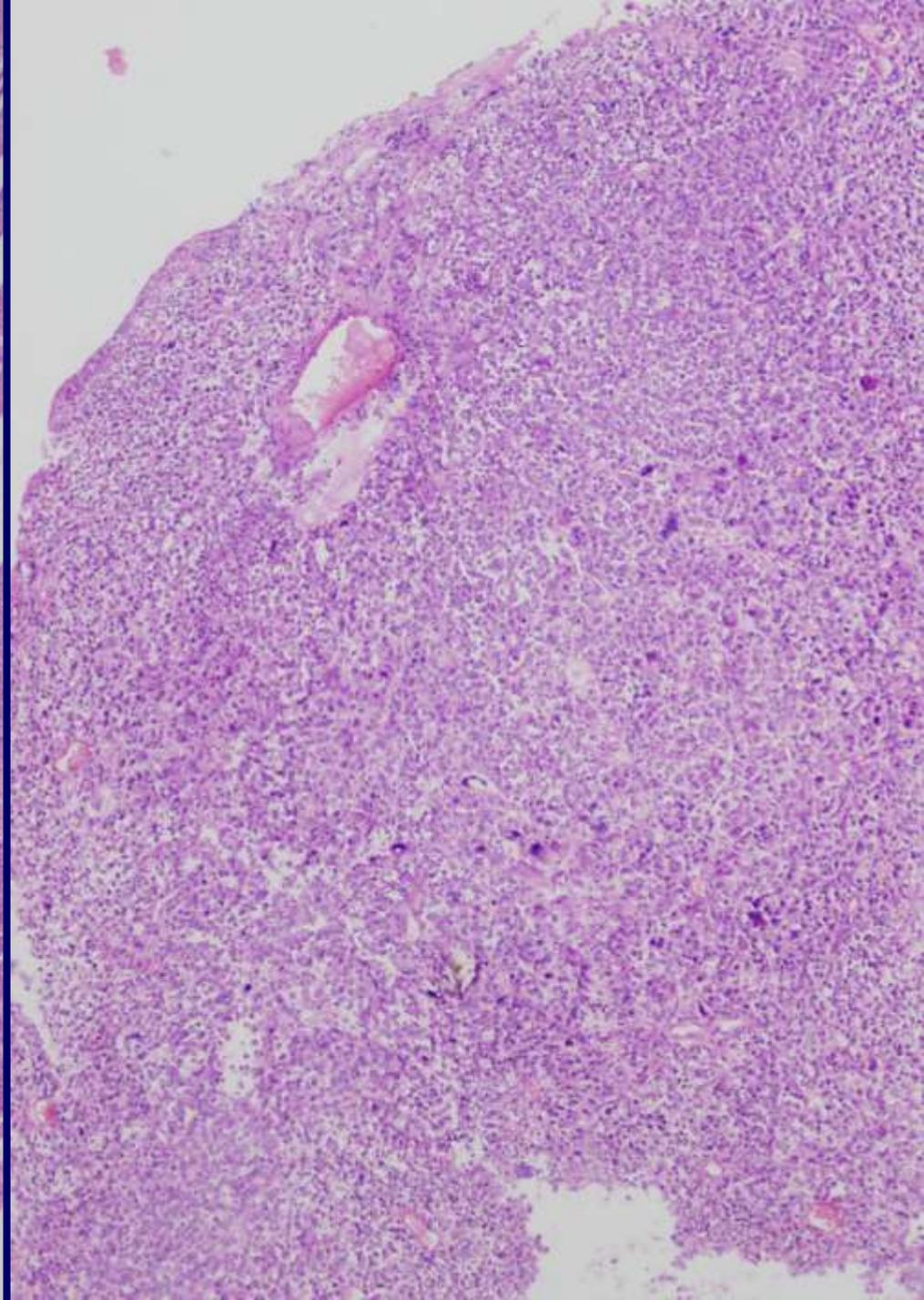
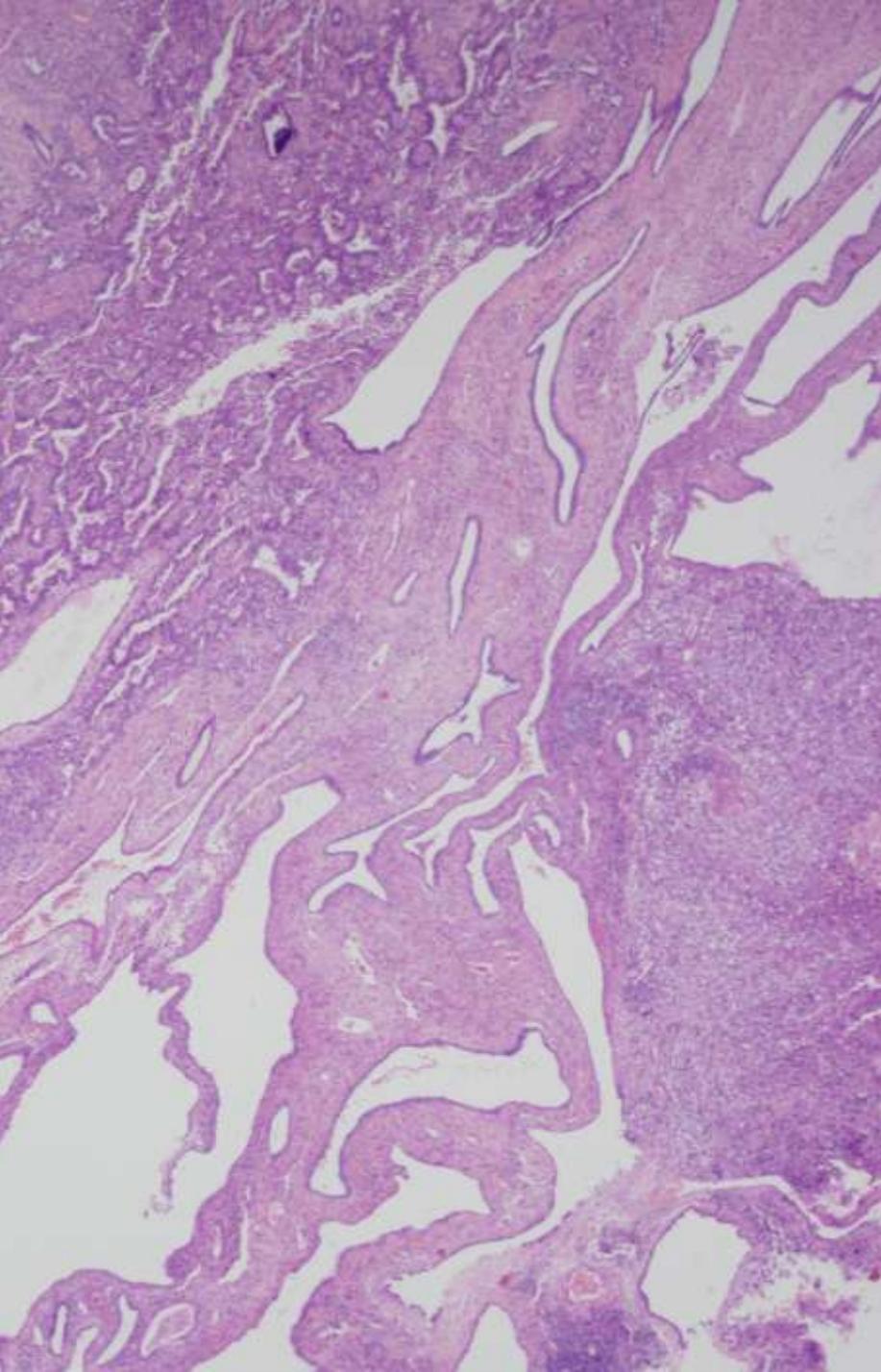
End G1	End G2	End G3	Componente no endometriode	Origen en pólipo	Invasión miometrio	Invasión vascular
9	11	13	8 serosos, 3 células claras, 2 TMMM	15	12	4

# Riesgo y pronóstico del cáncer de endometrio tras tratamiento con TAM por cáncer de mama

- RR 2-5 años 2,0 (1,1-3,2)
- RR > 5 años 6,9 (2,4-19,4)
- Más adenocarcinomas en estadios III-IV.
- Más TMMM y sarcomas.
- Histología:
  - Endometrioides (n=483) (85%)
  - Carcinosarcoma (n=54) (9.5%)
  - Carcinoma seroso (n=31) (5.5%)

(The Netherlands, n=568)





# Implicaciones clínicas

En 1000 pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno durante 5 años, tras 10 años:

- 25 casos de cáncer de endometrio (comparado con 5 casos en la población general).
- 6 muertes debidas a cáncer de endometrio (comparado con 0,5 muertes en la población general).
- 90 muertes carcinomas de mama evitadas.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group  
(EBCTCG) data

**¡¡¡ Los beneficios del tratamiento con TAM  
en el cáncer de mama superar  
ampliamente el riesgo de desarrollo de  
segundos tumores primarios!!!**

# Conclusiones

- El tratamiento hormonal induce una variedad de cambios en las glándulas, estroma y vasos endometriales (proliferativo, secretor, atrófico, hiperplásico) que resultan en patrones histológicos de difícil interpretación.
- La terapia hormonal exclusivamente con estrógenos causa hiperplasia endometrial en ~ 20% de las mujeres tras 1 año. El RR de carcinoma es 2-3.
- La mayoría de las biopsias de mujeres en THS secuencial muestran cambios débilmente secretores.
- La mayoría de las pacientes tratadas con TAM no presentan alteraciones endometriales. Los pólipos, hiperplasia y metaplasia endometrial aparecen en ~ 1/3 de las pacientes.



Hospital Universitario La Paz

Comunidad de Madrid

**David Hardisson**

**[dhardisson.hulp@salud.madrid.org](mailto:dhardisson.hulp@salud.madrid.org)**

**[david.hardisson@uam.es](mailto:david.hardisson@uam.es)**

