



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**EL PÓLIPO ENDOMETRIAL:
¿HISTOLOGÍA O PRONÓSTICO?**

**ENDOMETRIAL POLYP: HISTOLOGY OR
PROGNOSIS?**

Autora: Dña. Elena Rodríguez González

Director: D. Diego Erasun Mora

Santander, Junio 2019

ÍNDICE

ÍNDICE.....	2
RESUMEN/ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
PÓLIPO ENDOMETRIAL:.....	4
CÁNCER DE ENDOMETRIO:	8
MATERIAL Y MÉTODOS	14
OBJETIVOS.....	14
RESULTADOS	15
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA:.....	21
AGRADECIMIENTOS.....	22

RESUMEN/ABSTRACT

El pólipo endometrial es una patología benigna y habitualmente asintomática. En su etiopatogenia, el hiperestrogenismo es uno de sus principales factores de riesgo. Su malignización es infrecuente. El objetivo de nuestro estudio consiste en una revisión transversal sobre la incidencia de cáncer de endometrio en mujeres en las que se ha realizado una polipectomía, en los últimos 10 años en un hospital de tercer nivel, con un tamaño muestral inicial de 2449 mujeres. Además, estudiamos la evolución posterior a su exéresis. Los resultados obtenidos destacan la baja incidencia de cáncer de endometrio al diagnóstico, siendo inferior al 1%, (0,81%). En las mujeres con hallazgo benigno inicial, sólo un 1,035% presentaron un cáncer de endometrio posteriormente. El 48% de las mujeres con un cáncer de endometrio presentaron factores de riesgo clásicos asociados, siendo el 95,6% de las mismas mayores de 50 años. Estos datos, concordantes con los hallados en la bibliografía, ofrecen una información aplicable a recomendaciones clínicas validables para el manejo adecuado del pólipo endometrial.

PALABRAS CLAVE: pólipo, endometrio, benigno, cáncer, manejo.

Endometrial polyps are a benign endometrial pathology, being in most cases asymptomatic. Hyperestrogenism is considered one of their main risk factors. Their malignant transformation is infrequent. Our study consists on a transversal review about the incidence of endometrial cancer in those women who had a polypectomy, in the last 10 years in a third level hospital, obtaining an initial sample size of 2449 women. Moreover, we have studied their evolution after having the polyp removed. The results show that the incidence of endometrial cancer at diagnosis is low, less than 1% (0,81%). Between those women who had a benign diagnosis at the beginning, just the 1,035% developed later an endometrial cancer. The 48% of the women that developed cancer had classic risk factors, being the 95,6% of them more than 50 years old. These data, which are consentient with bibliography, give us useful information to apply to clinical recommendations, which must be validated, about the appropriate management of endometrial polyps.

KEYWORDS: polyps, endometrium, benign, cancer, management.

INTRODUCCIÓN

PÓLIPO ENDOMETRIAL:

El **pólipo endometrial** constituye un sobrecrecimiento benigno de tejido endometrial (estromal y glandular) alrededor de un vaso sanguíneo (vaso nutricio), el cual forma una proyección en la superficie de la cavidad endometrial. La mayoría de los pólipos tienen un tamaño reducido, entre 0.5 y 2.5 cm, y suelen ser de color rojo oscuro y consistencia blanda. Aunque pueden aparecer en cualquier parte de la cavidad uterina, son más frecuentes a nivel del fondo o en las proximidades de la desembocadura de las trompas. Aproximadamente un 30% presenta un componente glandular que sufre los mismos cambios cíclicos que el resto del endometrio normal, denominándose funcionantes, frente al 70% restantes que serán atróficos, atrófico-quísticos, hemorrágicos, necrosados, etc. Los pólipos pueden expresar receptores tanto de estrógenos como de progesterona, ofreciendo la misma respuesta a los estímulos hormonales que el endometrio basal (1,2). La **transformación maligna** de los pólipos es poco frecuente (entre el 0% y el 12.9%, dependiendo de las series), y cuando tiene lugar suele ser a partir del componente glandular (**adenocarcinoma**), con mayor frecuencia que a partir del estroma. (1,2)

Aunque es difícil establecer su **prevalencia** exacta por ser en la mayoría de los casos asintomáticos, se considera que ésta varía entre el 7,8% y el 34,9%. Su prevalencia aumenta de forma proporcional a la edad, siendo poco frecuentes en adolescentes. Se ha observado que la prevalencia desciende en mujeres posmenopáusicas, pasando a ser del 6%, respecto al 12% de las premenopáusicas. (2)

Los **factores de riesgo de pólipo endometrial**, la mayoría se basan en un aumento de los niveles o de la actividad estrogénica, tanto endógena como exógena. Entre ellos destacan los siguientes: (2, 11)

1. **Edad avanzada:** constituye el factor de riesgo más frecuentemente asociado a la presentación del pólipo endometrial.
2. **Obesidad:** se han realizado estudios en los que se ha observado que un 52% de las mujeres con IMC superior a 30 (obesidad) presentaron pólipos endometriales, frente al 15% de las mujeres no obesas. Esto es debido a una mayor conversión periférica de androstenodiona en estrona a través de la aromatización en el tejido adiposo, y por tanto una mayor exposición estrogénica. Además, otros factores que forman parte del síndrome metabólico, como la **dislipemia** o la **DM tipo 2**, también se asocian a un mayor riesgo de pólipos endometriales.
3. Tratamiento con **Tamoxifeno:** utilizado en mujeres con cáncer de mama por bloquear la acción estrogénica a ese nivel. Se relaciona además con pólipos de mayor tamaño (>2cm), múltiples y con mayores alteraciones moleculares.

4. Los **síndromes de Lynch** o de **Cowden** también se asocian con mayor incidencia de pólipos.

La **clínica más habitual del pólipo endometrial es la forma asintomática**, descubriéndose de forma accidental al realizar una prueba de imagen, como una ecografía pélvica, o tras realizar una histerectomía. No obstante, los casos sintomáticos suelen presentarse como sangrado uterino anormal, el cual, en mujeres premenopáusicas, suele ser intermenstrual y de volumen reducido. También pueden presentarse como sangrado menstrual abundante, leucorrea, dolor pélvico o infertilidad. (2)

En cuanto al **diagnóstico** la prueba inicial de elección es la ecografía transvaginal, la prueba considerada como *Gold standard* (mayor especificidad y sensibilidad) es la histeroscopia con polipectomía, la cual nos dará el diagnóstico histológico definitivo. La biopsia endometrial a ciegas no es adecuada para el diagnóstico de los pólipos, además es posible que durante la misma el pólipo se fragmente, lo cual haría más difícil el diagnóstico histológico. La exploración física con especuloscopia sólo es informativa si el pólipo prolapsa a través del orificio cervical externo. Aunque en estos casos lo más frecuente es que se trate de un pólipo cervical, en cuyo caso el pedículo solo llegaría hasta el canal cervical, también puede tratarse de un pólipo endometrial o de un leiomioma, cuyo pedículo va a continuar hasta la cavidad uterina. (2, 11,12)

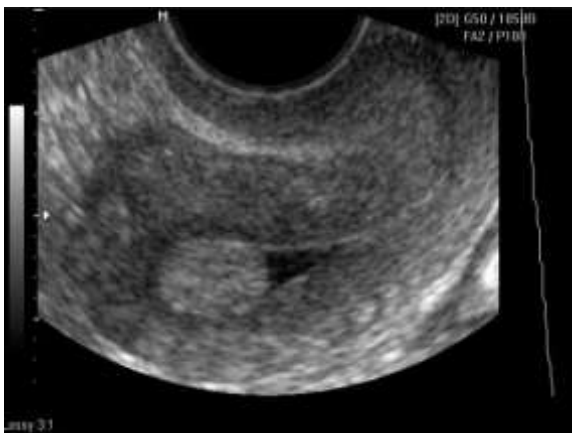


Imagen ecográfica de pólipo endometrial.



Pólipo endometrial en histeroscopia.

Se ha observado que el grado de vascularización del pólipo puede orientar hacia el diagnóstico de malignidad/benignidad. Estando aumentada en los pólipos malignos en comparación con los benignos. Éste parámetro se puede valorar tanto con el Doppler como mediante la imagen histeroscópica del pólipo, presentando un elevado valor predictivo negativo (97,1%) para descartar malignidad en el caso de ausencia de aumento de la vascularización. (12)

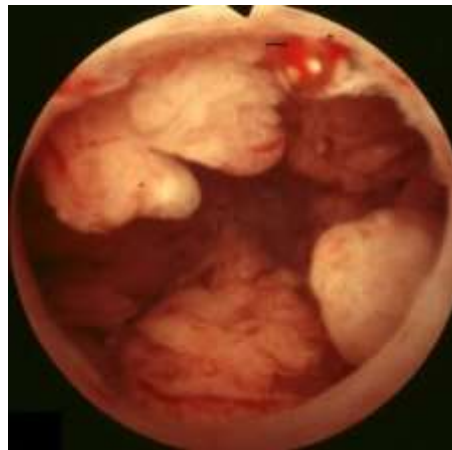
En cuanto al **diagnóstico diferencial** hay que considerar otras lesiones que afecten a la superficie endometrial. Entre ellas se encuentra el **leiomioma**, el cual presenta una apariencia en las pruebas de imagen distinta al pólipo. En la ecografía, el leiomioma presenta una ecogenicidad más homogénea, con inserción franca en la pared uterina. El pólipo aparece típicamente como una lesión hiperecogénica con contornos regulares en el interior de la luz uterina, rodeada por un halo hipoecogénico. Además, pueden observarse pequeñas cavidades quísticas en su interior. (2)

Por otra parte, en la histeroscopia el leiomioma tiene una consistencia firme, es de color blanco y se observan vasos en su superficie. Mientras que los pólipos suelen ser más rojos, blandos y con un pedículo más delgado. (2)

También hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial la **hiperplasia** o el **carcinoma**. Éstos últimos van a presentar unos bordes mucho más irregulares y peor delimitados que los pólipos, con áreas de vascularización irregular y necrosis. (2)



Leiomioma uterino en histeroscopia.



Histeroscopia de carcinoma endometrial.

En cuanto al **curso clínico** de los pólipos, hay que tener en cuenta que más del 95% son benignos, que en algunos casos se ha observado que pueden regresar de forma espontánea (hasta en un 25% de los casos), siendo esto último muy infrecuente en aquellos de tamaño superior a 1 cm. Además, sólo un pequeño porcentaje va a presentar características de malignidad. (2)

En mujeres en etapa **postmenopáusica** el riesgo de malignidad es más elevado. También lo es en aquellas que presentan **sangrado vaginal**. Tanto el tamaño del pólipo (≥ 1 cm) como el número de los mismos están relacionados con un mayor riesgo de malignización. Por último, la transformación maligna es más frecuente en mujeres en tratamiento con Tamoxifeno. (2)

En mujeres en etapa reproductiva los pólipos endometriales no están asociados con mayor riesgo de aborto espontáneo o con mayor frecuencia de complicaciones obstétricas. Pero sí se ha observado que la polipsectomía en mujeres con infertilidad permite obtener tasas mayores de embarazo, tanto espontáneo como por técnicas de reproducción asistida. (2)

En cuanto al **manejo** de los pólipos endometriales, se recomienda resear todo pólipo sintomático. Los pólipos que son asintomáticos, el manejo va a variar en función del riesgo de malignización que asocien. La técnica de elección es la **polipsectomía histeroscópica**. (2,11)

- A. En **mujeres premenopáusicas**, cualquier pólipo sintomático debe ser extirpado. También está indicada la polipsectomía en mujeres asintomáticas con factores de riesgo de cáncer de endometrio o con pólipos de tamaño mayor a 1,5 cm, múltiples o que prolapsan a través del cérvix.
- B. En cuanto a mujeres con **problemas de fertilidad**, hay evidencia suficiente para realizar una polipsectomía histeroscópica (mayor tasa de embarazo espontáneo o éxito de las técnicas de reproducción asistida).
- C. En **mujeres postmenopáusicas** se recomienda extirpar todos los pólipos.
- D. En casos de **pólipos recurrentes** tras ser eliminados se puede usar un DIU de Levonorgestrel o realizar una ablación endometrial en aquellas mujeres con deseos gestacionales cumplidos.
- E. En mujeres en **tratamiento con Tamoxifeno**, se ha observado que el uso de DIU de Levonorgestrel reduce la incidencia de dichos pólipos.

Se ha observado que la **recurrencia** a los 9 años de la polipsectomía histeroscópica tiene lugar entre el 2,5% y el 3,7% de los casos. (11)

CÁNCER DE ENDOMETRIO:

El cáncer de endometrio es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente en países desarrollados, por detrás del cáncer de mama. En España presenta una incidencia de entre 7-13 casos por cada 100000 mujeres y año. En la mayoría de los casos el tumor está confinado a la cavidad uterina en el momento del diagnóstico, con una supervivencia a los 5 años mayor del 90%. La edad media de diagnóstico de este tipo de cáncer es 62 años, con una mayor incidencia entre los 45 y los 74 años. (3)

Existen dos **tipos histológicos** de cáncer endometrial: (9)

- **Tipo 1:** son tumores con histología endometrial (adenocarcinoma endometriode). Constituyen aproximadamente el **70%** de los casos, suelen ser de bajo grado, tienen un pronóstico favorable, son estrógenos dependientes y suelen ir precedidos de hiperplasia. Además, estos tumores suelen asociar alteraciones en los siguientes genes: K- ras, mutaciones en PTEN, defectos en los genes de reparación del ADN, inestabilidad de microsatélites IMS, etc.
- **Tipo 2:** estos tumores no presentan histología endometrial (serosos, mucinosos, escamosos...). Son mucho menos frecuentes (30%), tienen peor pronóstico y no están claramente relacionados con la estimulación estrogénica. Además, es poco frecuente encontrar lesiones precursoras. Suelen asociarse a mutación de p53 o sobreexpresión de HER-2 / neu.

	TIPO I	TIPO II
Proporción	60-70%	30-40%
Capacidad reproductiva	Disminuida	No afectada
Inicio menopausia	>50 años	<50 años
Patología endometrial	HIPERPLASIA	ATROFIA
Asociación a estrógenos	SÍ	NO
Síndrome metabólico	SÍ	NO
Grado tumoral	Bajo (grados 1-2)	Alto (grado 3)
Invasión miometrial	Superficial	Profunda
Diseminación linfática	Baja	Alta
Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Sensibilidad a progestágenos	Alta	Baja
Supervivencia a 5 años	86%	59%

Las **lesiones precursoras**, que como ya hemos mencionado, suelen preceder al adenocarcinoma endometrioide (tipo I), las podemos clasificar en dos grupos: (10, 9)

- **Hiperplasia sin atipia:** constituye una proliferación glandular secundaria a un estímulo estrogénico exagerado. Asocia un incremento de entre 3-4 veces del riesgo de cáncer de endometrio.
- **Hiperplasia con atipia:** se observa una alteración citológica significativa en relación con el endometrio adyacente (atipia), la cual asocia una mayor incidencia de cáncer endometrial. Hasta el 30% de los pacientes con este diagnóstico en la biopsia muestran focos de carcinoma endometrioide en la pieza de histerectomía.

TIPO DE HIPERPLASIA	PROGRESIÓN A CÁNCER
Hiperplasia simple (sin atipia)	1%
Hiperplasia compleja (sin atipia)	3%
Hiperplasia simple con atipia	8%
Hiperplasia compleja con atipia	29%

En cuanto a los **factores de riesgo** (tumores tipo 1), al ser tumores respondedores a estrógenos, el principal factor de riesgo es la exposición excesiva a largo plazo a estrógenos endógenos o exógenos sin una adecuada compensación de progesterona. Entre ellos encontramos los siguientes: (3)

1. **Edad:** este tipo de cáncer es más frecuente en **mujeres posmenopáusicas**, cuando aparece por debajo de los 50 años suele ir asociado a factores de riesgo.
2. **Menarquia precoz o menopausia tardía:** en ambos casos hay un periodo mayor de estimulación estrogénica y mayor posibilidad de ciclos anovulatorios.
3. **Obesidad:** estas mujeres van a presentar unos niveles más altos de estrógenos endógenos debido a la conversión de androstenodiona en estrona y a la aromatización de los andrógenos a estradiol, ambos en el tejido adiposo periférico. La distribución del tejido adiposo no está relacionada con el riesgo de cáncer, sí lo está de forma directamente proporcional el IMC. Además, la obesidad se relaciona también con la aparición del cáncer en mujeres jóvenes (<45años). Por último, aunque las mujeres obesas suelen presentar subtipos histológicos menos agresivos, respondedores a estrógenos y en estadios iniciales, paradójicamente la mortalidad es mayor que en las no obesas. Esto se puede atribuir la estimulación estrogénica continua de las células

metastásicas y a la mayor frecuencia de comorbilidad, como diabetes o enfermedades cardiovasculares, que presentan estas pacientes. (5, 7)

4. **Anovulación crónica:** la producción crónica de estrógenos sin ser contrarrestada adecuadamente por la progesterona induce un estado de proliferación endometrial continuo que favorece el desarrollo de hiperplasia y carcinoma. La anovulación es frecuente en la menarquia y durante la transición a la menopausia. El **síndrome de ovario poliquístico** es el trastorno endocrino más frecuentemente asociado a anovulación crónica, la cual también se puede observar en la disfunción tiroidea o en las elevaciones de la prolactina.
5. **Historia familiar:** aunque no se han identificado los genes implicados, se ha observado un mayor riesgo si hay familiares de primer grado con historia de cáncer de endometrio.
6. **Síndrome de Lynch:** se trata de un trastorno autosómico dominante en el que hay una alteración en varios genes implicados en la reparación del ADN. El riesgo de cáncer de endometrio es alto y además suele aparecer en edades más tempranas (entre los 46-54 años).
7. **Síndrome de Cowden:** es un síndrome autosómico dominante en el que hay una mutación en el gen PTEN supresor de tumores. Además de aumentar el riesgo de cáncer endometrial también aumenta el riesgo de cáncer de mama, tiroides, cáncer colorrectal o renal.
8. **Factores dietéticos:** hay relación entre la ingesta elevada de glucosa en la dieta, la cual favorece el desarrollo de obesidad, y este tipo de cáncer. Además, la ingesta de alcohol aumenta los niveles de estrógenos en sangre, pero sólo se ha encontrado aumento del riesgo de este tipo de cáncer asociado a la ingesta de licores, otros tipos de bebidas alcohólicas como el vino o la cerveza no parecen desempeñar ningún papel. (3,6,7,8)
9. **Terapia estrogénica sustitutiva** sin progestágeno en mujeres con útero. Aumenta el riesgo tanto de hiperplasia endometrial como de adenocarcinoma. La terapia hormonal combinada (estrógeno + progesterona) en mujeres posmenopáusicas reduce considerablemente dicho riesgo. De hecho, en la mayoría de los estudios realizados parece que los regímenes combinados no modifican el riesgo de este tipo de cáncer. En cuanto a los estrógenos tópicos, como los utilizados en la atrofia vaginal sintomática, aunque la absorción sistémica de los mismos es pequeña, en algunos casos se recomienda usar también progesterona.
10. **Tamoxifeno:** el riesgo de cáncer de endometrio está claramente incrementado en mujeres posmenopáusicas con este tratamiento. Este riesgo va a ser proporcional a la dosis y a la duración del tratamiento. Además, el riesgo persiste una vez retirado el fármaco.

11. **Fitoestrógenos:** están presentes en algunos vegetales y pueden tener propiedades estrogénicas. Se ha observado en algunos estudios una relación entre la ingesta de suplementos con isoflavona de soja y una mayor tasa de hiperplasia endometrial, pero sin atipias. Por tanto, no se relacionaría con mayor riesgo de cáncer endometrial. De hecho, hay otros estudios que indican que las mujeres con una mayor ingesta de soja presentan menor riesgo de cáncer de endometrio respecto a aquellas con una ingesta menor. Por tanto, no hay evidencias claras al respecto.
12. **Tumores secretores de estrógenos:** la mayoría son tumores ováricos que se originan a partir de las células de la granulosa.

En la bibliografía encontramos otros factores asociables como pueden ser la nuliparidad, cuya relación se podría justificar por anovulación crónica o la ausencia de “reposo” endometrial atribuible a la gestación. También encontramos la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial, asociadas a la obesidad, en el contexto clínico de un síndrome metabólico. Por último, el cáncer de mama debido a su estrecha relación con el hiperestrogenismo por su tratamiento con fármacos como el Tamoxifeno. (3)

FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE ENDOMETRIO	RIESGO RELATIVO
Exposición a estrógenos exógenos	10-20
Riesgo familiar o genético (Lynch II)	5-20
Tamoxifeno	2-3
Obesidad	2-5
Edad avanzada	2-3
Diabetes mellitus	1.3-3
Hipertensión arterial	1.3-3
Menopausia tardía	2-3
Síndrome de ovarios poliquísticos	1.5
Nuliparidad	3
Historia de esterilidad	2-3
Menarquia temprana	1.5-2
Antecedente de cáncer de mama	>5

Hay una serie de **factores** que pueden ser **protectores** de cara al desarrollo de este tipo de cáncer: (3)

1. **Lactancia materna:** al menos 3 meses de lactancia son necesarios para observar una reducción del riesgo de cáncer endometrial, la cual es de alrededor del 11%.
2. **Anticonceptivos hormonales:** el uso de anticonceptivos orales combinados disminuye el riesgo de cáncer de endometrio alrededor de un 30%. La disminución del riesgo es proporcional a la duración del uso de dichos fármacos y el efecto protector puede persistir durante más de 30 años después de dejar el tratamiento. Este beneficio es debido al componente de progesterona, que suprime la proliferación endometrial.
3. **Tabaco:** disminuye el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas al estimular el metabolismo hepático de los estrógenos. El efecto sobre el endometrio en mujeres premenopáusicas no está claro.
4. **Actividad física:** reduce el riesgo al disminuir la obesidad, la grasa central y al inducir una serie de cambios favorables en la función inmune y en los niveles de hormonas sexuales, metabólicas y factores de crecimiento.
5. **Edad de último parto:** cuanto mayor sea la edad a la que se tenga el último hijo menor es el riesgo de carcinoma endometrial.
6. **Café:** se ha observado una disminución del riesgo de cáncer de endometrio proporcional a la cantidad de café ingerida.
7. **Té:** disminución también proporcional a la ingesta, aunque sólo aplicable al té verde.

La **forma de presentación** más habitual es el sangrado uterino anormal, siendo más frecuente en mujeres posmenopáusicas, y entre éstas, más frecuente cuanto mayor edad. Debemos evaluar como posible cáncer de endometrio los siguientes casos: (4)

- Cualquier sangrado o manchado en mujeres posmenopáusicas, ya que entre el 3% y el 20% de los casos se va a tratar de un carcinoma endometrial y entre un 5% y un 15% de una hiperplasia. (4)
- Cualquier sangrado uterino anormal en mujeres premenopáusicas mayores de 45 años. Tanto por presentarse de forma intermenstrual como por ser un sangrado menstrual más frecuente o más abundante.
- En mujeres menores de 45 años, como el riesgo de carcinoma endometrial es bastante menor, sólo se considerará dicha posibilidad en sangrados anormales persistentes en mujeres con una historia de hiperexposición estrogénica (obesidad, síndrome de ovario poliquístico...), en aquellas en las que fracase el tratamiento médico del sangrado o en aquellas con un mayor riesgo de cáncer de endometrio (síndrome de Lynch).

En cuanto a la **evaluación** de aquellas mujeres en las que exista sospecha de cáncer endometrial habrá que llevar a cabo una exploración ginecológica consistente en inspección de genitales externos, especuloscopia con toma de muestras para citología y tacto bimanual.

Si la mujer se encuentra en edad reproductiva, habría que realizar un test de embarazo para descartar esta posibilidad como causa del sangrado anormal y evitar así realizar pruebas invasivas que pudieran repercutir sobre la evolución de la gestación. Además, se puede medir el hematocrito o realizar un estudio de coagulación en casos de sangrado abundante y sospecha de anemia o coagulopatía. (4)

La técnica de imagen que se va a utilizar como primera elección es la ecografía abdomino-pélvica o vaginal. A continuación, estaría indicada la toma de muestras a partir de las cuales se podrá realizar el diagnóstico histológico definitivo del carcinoma endometrial. Para ello se podría realizar una biopsia endometrial con cánula de Cornier, un legrado o una histeroscopia, siendo ésta última la técnica *Gold Standard*. (4)

En algunos casos hay que realizar un estudio genético para valorar un posible síndrome de Lynch. Por ejemplo, en mujeres menores de 50 años con cáncer endometrial, en aquellas que hayan sufrido también un cáncer colorrectal u otro tipo de los asociados a este síndrome, cuando tienen un familiar de primer grado con algún tumor de los asociados al síndrome de Lynch desarrollado antes de los 50 años, etc. (4)

En cuanto al **screening** de este tipo de cáncer, sólo se recomienda en mujeres con Síndrome de Lynch, en las que como último recurso se podría llevar a cabo una histerectomía. En el resto de los casos el screening no está indicado, ya que entre el 75% y el 95% son sintomáticos (sangrado uterino anormal) y suelen presentarse en estadios iniciales (limitados a la cavidad uterina) por lo que la supervivencia es alta. Es decir, este tipo de tumor, al dar sintomatología temprana nos permite diagnosticarlo en estadios precoces. Además, no hay una técnica suficientemente sensible, específica y aceptable para médicos y pacientes que pueda ser utilizada para realizar el screening. Por tanto, la recomendación general es educar, sobre todo a aquellas mujeres con un riesgo mayor, sobre los signos de alarma (sangrado uterino) y animarlas a consultar a su médico si los presentan. (4)

MATERIAL Y MÉTODOS

Recogemos todos los casos con diagnóstico histológico de pólipo endometrial obtenidos durante 10 años (2008-2018) en un hospital universitario de tercer nivel. Obtenemos una muestra de 2449 casos, a partir de las cuales realizamos un estudio transversal de incidencia de carcinoma endometrial, así como un estudio evolutivo de su riesgo de incidencia acumulada de dicha patología. Se estudian variables como el DIU de Levonorgestrel o la histerectomía como factores protectores. Y se realiza un estudio de factores de riesgo en aquellas con desarrollo de adenocarcinoma de endometrio.

OBJETIVOS

1. ¿Cuál es la incidencia de pólipos endometriales con histología de adenocarcinoma?

Valoramos la incidencia entre 2008 y 2018 de pólipos con hallazgo de “adenocarcinoma” (malignidad) en el estudio anatomopatológico realizado tras su resección.

2. ¿Cuál es la incidencia de cáncer de endometrio en mujeres con diagnóstico previo de pólipo endometrial?

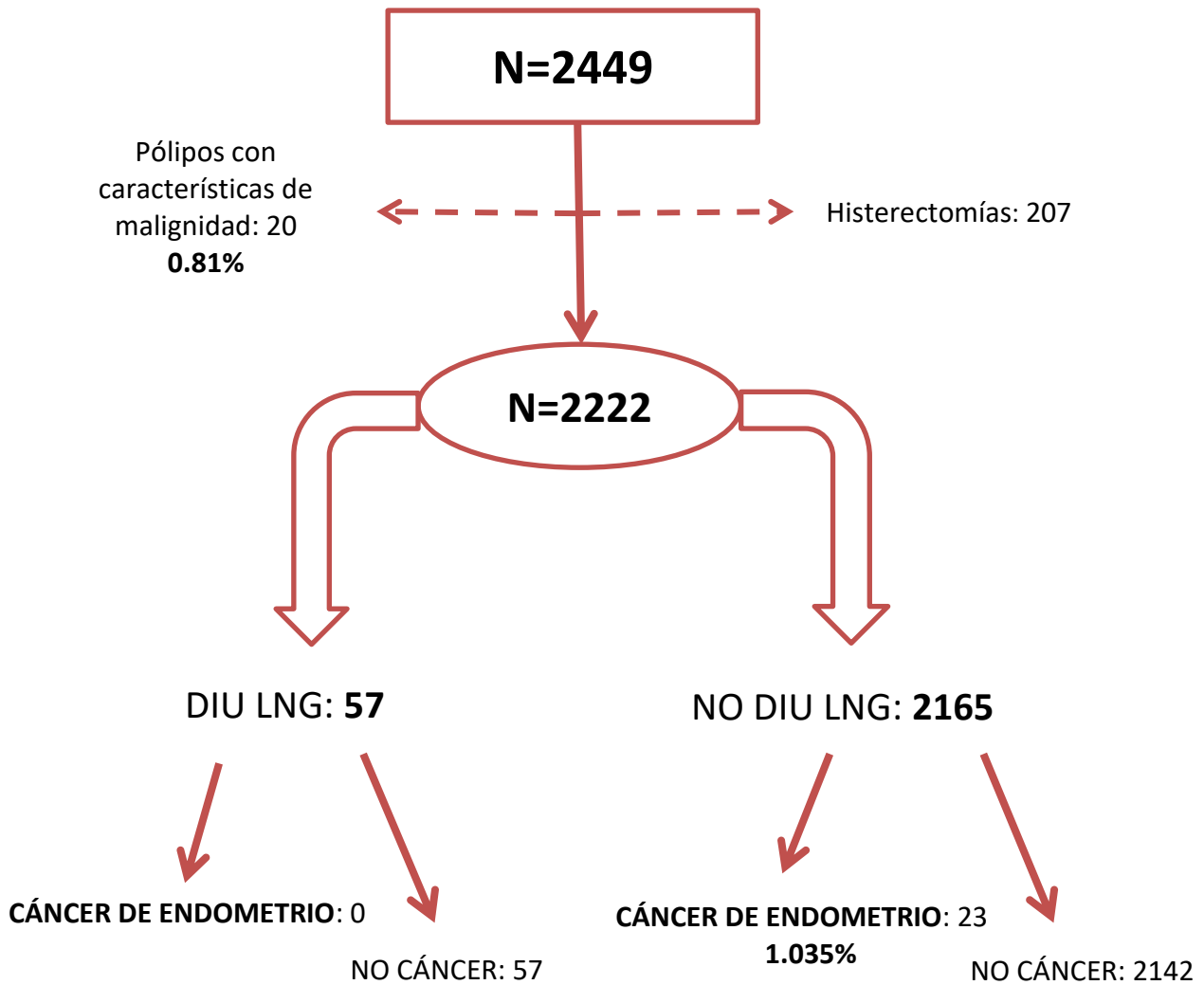
Estudiamos la incidencia (2008-2018) de cáncer de endometrio en aquellas mujeres con extirpación previa pólipo endometrial, descartando a las que se les realizó histerectomía y a las que presentaba pólipo con características de malignidad inicialmente.

3. ¿Tiene el DIU de Levonorgestrel un efecto protector para el desarrollo de cáncer de endometrio en aquellas mujeres con antecedente de pólipo endometrial?

Estudiamos el efecto protector del DIU de Levonorgestrel sobre el desarrollo de cáncer endometrial en nuestras pacientes (con antecedente personal de pólipo endometrial).

4. ¿Presentan las mujeres que desarrollaron cáncer endometrial/hiperplasia compleja con atipias los factores de riesgo clásicos asociados al mismo?

Estudiamos la presencia de los factores de riesgo clásicos asociados al cáncer de endometrio en las pacientes que lo desarrollan de nuestra muestra.



RESULTADOS

1. ¿Cuál es la incidencia de pólipos endometriales con histología de adenocarcinoma?

El **0.81%** ($20/2449=0.0081$) de los pólipos endometriales resecados durante los últimos 10 años fueron malignos en el momento del diagnóstico. Por tanto 1 de cada 122,54 pólipos presentaba características de malignidad en el momento que fue resecado.

2. ¿Cuál es la incidencia de cáncer de endometrio en mujeres con diagnóstico previo de pólipo endometrial?

El **1.035%** ($23 / (2449 - (20 + 207)) = 23/2222 = 0.01035$) de las mujeres con antecedente personal de pólipo endometrial desarrollan cáncer de endometrio en el período transcurrido entre 2008-2018, sin excluir a las que presentaban DIU. Si las excluimos la incidencia es de 1.062%, observándose un incremento del 0.027%.

3. ¿Tiene el DIU de Levonorgestrel un efecto protector para el desarrollo de cáncer de endometrio en aquellas mujeres con antecedente de pólipo endometrial?

- Mujeres con DIU: 57, de las cuales ninguna desarrolla cáncer endometrial durante estos 10 años. Es decir, la **incidencia** en mujeres con DIU fue **0**.
- Mujeres sin DIU: 2165, de las cuales 23 van a desarrollar cáncer de endometrio, por tanto, la incidencia entre 2008-2018 será $28/2165 = 0.01062$, es decir, el **1.062 %** de las mujeres sin DIU desarrollaron cáncer de endometrio en dicho período de tiempo.
- El riesgo relativo es $0/0.01062 = 0$. Lo cual nos indica que el **DIU Levonorgestrel** actúa como un **factor protector** ($RR < 1$) de cáncer de endometrio en las mujeres con pólipo endometrial.

4. ¿Presentan las mujeres que desarrollaron cáncer endometrial/hiperplasia compleja con atipia los factores de riesgo clásicos asociados al mismo?

Hemos seleccionado los siguientes factores de riesgo de cáncer de endometrio para estudiar en nuestras pacientes:

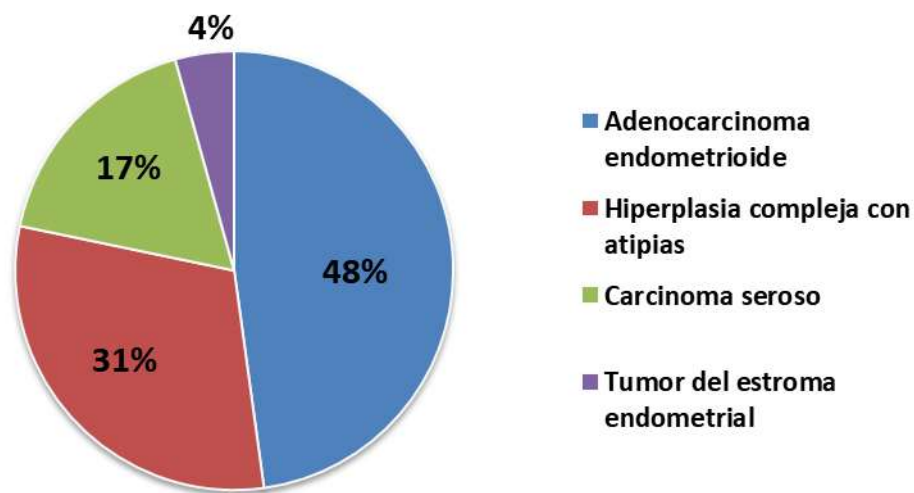
- Edad
- Menopausia
- Obesidad (IMC > 30)
- SOP
- AP cáncer de mama
- Síndrome de Lynch
- Terapia hormonal sustitutiva
- Paridad
- DM
- HTA
- Tamoxifeno

Además hemos estudiado el tipo histológico en cada caso.

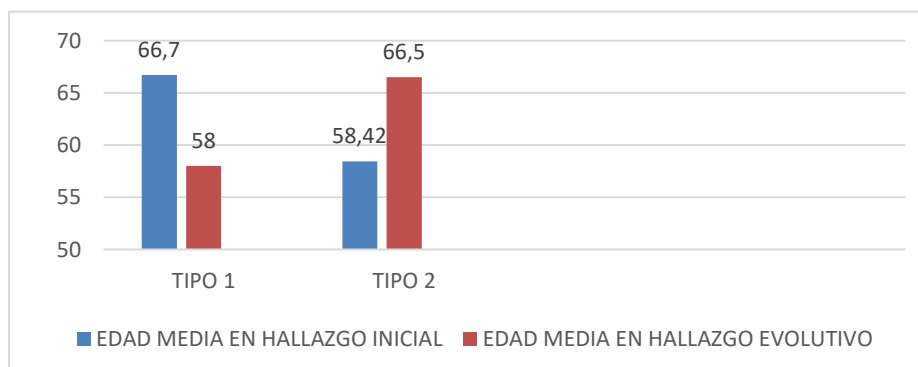
A continuación vamos a ir revisando los datos obtenidos en relación a cada uno de los factores anteriores:

1. **Tipo histológico:** de las 23 mujeres con cáncer de endometrio, 11 presentaron un adenocarcinoma endometriode (tipo I), 7 fueron diagnosticadas de hiperplasia compleja con atipias, 4 carcinomas serosos (tipo II) y 1 tumor del estroma endometrial. Es decir, casi la mitad de las mujeres (47.8%) presentaron un adenocarcinoma endometriode. El siguiente en frecuencia fue la hiperplasia compleja con atipias (30,4%). Por último, mucho menos frecuentes fueron el carcinoma seroso (17,39%) y el tumor del estroma endometrial (4,34%).

TIPO HISTOLÓGICO

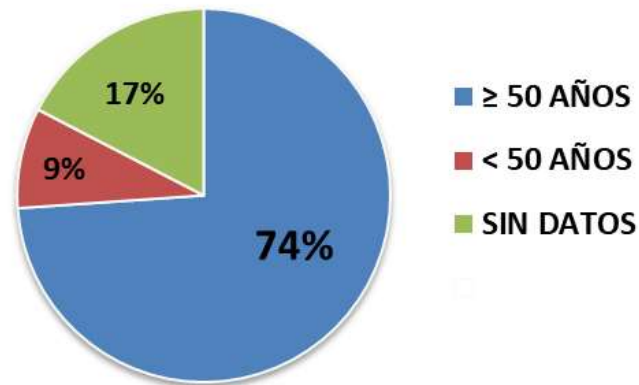


2. **Edad:** el 95,6% de las mujeres tenían más de 50 años. La edad media de diagnóstico de cáncer de endometrio en nuestras pacientes es de 62,56 años, con una edad máxima de 75 años y una mínima de 44. Además 22 de las 23 mujeres desarrollaron el cáncer a una edad superior a los 50 años, es decir, el 95,6% tenían más de 50 años en el momento del diagnóstico. Por último, el 73,91% (17/23) se encontraban en un rango de edad comprendido entre los 50-70 años.

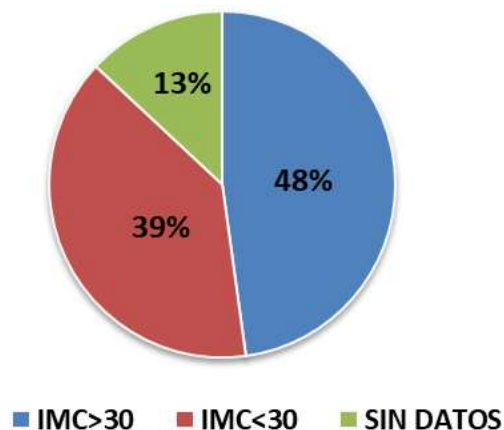


3. **Menopausia:** el 73,91% de las mujeres tuvieron la menopausia a una edad mayor o igual a los 50 años. De las 23 mujeres con diagnóstico de cáncer de endometrio, 3 no tienen datos registrados sobre la menopausia, 4 no habían tenido aún la menopausia en el momento del diagnóstico, de las cuales 3 son mayores de 50 años y una menor. Por último, entre las 16 restantes 14 tuvieron la menopausia a una edad mayor o igual de 50 años, y las otras 2 la tuvieron con menos de 50 años. La media de la edad de menopausia en las 23 pacientes es de 51,56 años.

MENOPAUSIA



4. **Obesidad:** el 55% eran obesas. 11 de nuestras pacientes presentaban un IMC>30 en el momento del diagnóstico del cáncer endometrial, otras 9 tenían un IMC<30 y en las 3 restantes no se había recogido dicho parámetro.



5. **Síndrome de ovario poliquístico:** en ninguna de nuestras pacientes encontramos antecedentes personales de SOP.
6. **Antecedente de cáncer de mama:** sólo una mujer de las 23 tenía antecedente personal de cáncer de mama, la cual supone un 4,34 % del total.

7. **Síndrome de Lynch:** ninguna de nuestras pacientes tenía este síndrome.
8. **Terapia hormonal sustitutiva:** una de las 23 mujeres había seguido tratamiento con THS.
9. **Paridad:** de nuestras 23 pacientes, 2 eran nuligestas.
10. **Diabetes:** 3 de las 23 mujeres tenían DM cuando se les diagnosticó el cáncer de endometrio, es decir, el 13.04%.
11. **Hipertensión arterial:** 14 mujeres tenían HTA, frente a 9 que no. Es decir, el 60.86% de nuestras pacientes tenían diagnóstico de HTA previo al diagnóstico de cáncer de endometrio.
12. **Tamoxifeno:** ninguna de nuestras pacientes había estado en tratamiento con este fármaco.

CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos podemos concluir lo siguiente:

- La mayoría de los pólipos endometriales son benignos en el momento del diagnóstico. En nuestra muestra lo fueron el 99.19% de los mismos.
- El riesgo de malignización de los pólipos endometriales es bajo. En nuestro estudio sólo el 1,035% de las mujeres con pólipo desarrollaron cáncer de endometrio. Excluyendo a las mujeres con DIU de Levonorgestrel la incidencia acumulada de cáncer es del 1,062 %.
- En cuanto a la histología de nuestra serie de casos de cáncer de endometrio, el 79% podemos considerarlos tipo 1 (adenocarcinoma endometrioide o hiperplasia compleja con atipias). Siendo acorde a lo observado en la bibliografía. (9)
- Sobre la valoración de los factores de riesgo clásicos asociados al desarrollo de cáncer endometrial, en nuestra serie observamos que el 95,6% tienen una edad superior a 50 años. Por tanto, podríamos confirmar que el riesgo de malignización es mayor por encima de esta edad. Casi la mitad de estas mujeres eran obesas (48%). El 74% presentaron la menopausia a una edad superior o igual a los 50 años, con una edad media de 51,69 años. Los datos sobre la obesidad y la menopausia apoyarían la asociación entre un estado de hiperestrogenismo y el desarrollo de este tipo de cáncer.
- Observamos que el DIU tiene un efecto protector en las pacientes con pólipo para el desarrollo de cáncer endometrial. Ninguna de las pacientes con DIU desarrollaron cáncer.

Aunque sería necesario un realizar un estudio prospectivo para confirmar estos datos con mayor significación estadística, podemos establecer a partir de ellos una serie de recomendaciones para el manejo de los pólipos.

1. Cualquier pólipo sintomático deber ser resecado, siendo el método de elección la polipectomía histeroscópica.
2. En mujeres jóvenes y sin factores de riesgo, no es estrictamente necesario resecar el pólipo, pudiéndose optar por el seguimiento ecográfico, ya que el riesgo de malignidad es prácticamente nulo, además es posible la regresión espontánea. Ninguna de las mujeres que desarrollaron cáncer endometrial en nuestro estudio era menor de 44 años.
3. En mujeres posmenopáusicas lo recomendable sería resecar todo pólipo endometrial, ya que parece que el riesgo de evolución a malignidad se incrementa en esta etapa (el 95,6% de las pacientes con cáncer lo desarrollaron con una edad superior a 50 años).
4. En mujeres perimenopáusicas con pólipos habría que valorar la presencia o no de factores de riesgo característicos de este tipo de cáncer según la bibliografía, principalmente de obesidad (casi la mitad de las mujeres que desarrollaron cáncer en nuestra muestra eran obesas). (3)

BIBLIOGRAFÍA:

1. J.González-Merlo, E.González Bosquet, J.González Bosquet. GINECOLOGÍA. 9ª edición. Barcelona. Elsevier. 2014
2. Elizabeth A Stewart, MD Robert L Barbieri, MD Sandy J Falk, MD, FACOG. Endometrial polyps. 29/08/2017. UpToDate
3. Lee-may Chen, MD/Jonathan S Berek, MD, MMS/Barbara Goff, MD/Don S Dizon, MD, FACP/Sandy J Falk, MD, FACOG. Endometrial carcinoma: Epidemiology and risk factors.07/07/2017.UpToDate.
4. Lee-may Chen, MD/Jonathan S Berek, MD, MMS/Barbara Goff, MD/Don S Dizon, MD, FACP/Sandy J Falk, MD, FACOG. Endometrial carcinoma: Clinical features and diagnosis.25/04/2018.UpToDate.
5. Wilson LF1, Baade PD2,3,4, Green AC1,5,6, Jordan SJ1,5, Kendall BJ1,5,7, Neale RE1,5, Olsen CM1,5, Youlden DR2,3, Webb PM1,5, Whiteman DC1,5. The impact of changing the prevalence of overweight/obesity and physical inactivity in Australia: an estimate of the proportion of potentially avoidable cancers 2013-2037.25/10/2018. PubMed.
6. Borghi C1, Indraccolo U, Scutiero G, Iannone P, Martinello R, Greco P, Greco F, Nappi L. Biomolecular basis related to inflammation in the pathogenesis of endometrial cancer.22/10/2018.PubMed
7. Kaya S1, Kaya B2, Keskin HL3, Kayhan Tetik B4, Yavuz FA5. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status?. 4/10/2018. PubMed.
8. Peres GF1, Spadoto-Dias D1, Bueloni-Dias FN1, Leite NJ1, Elias LV1, Domingues MAC2, Padovani CR3, Dias R1. Immunohistochemical expression of hormone receptors, Ki-67, endoglin (CD105), claudins 3 and 4, MMP-2 and -9 in endometrial polyps and endometrial cancer type I. 09/08/2018. PubMed.
9. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Oncoguía SEGO: Cáncer de endometrio 2016. Revista oficial de la SEGO. 2017; 60(3):274-302.
10. Isabel Alvarado-Cabrero. Adenocarcinoma de endometrio, conceptos actuales. Gaceta mexicana de oncología. 2012; Vol. 11. Núm. 3: 135-216.
11. AAGL. Practice report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Endometrial Polyps. The Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2011.
12. Shimrit Shor MD, Moty Pansky MD, Ron Maymon MD, Zvi Vaknin MD, Noam Smorgick MD. Prediction of Pre-Malignant and Malignant Endometrial Polyps by Clinical and Hysteroscopy Features. The Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2018.

AGRADECIMIENTOS

A Ana Vázquez Del Campo y Alazne de Castro Momoitio, médicas ginecólogas en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, y a mi tutor Diego Erasun Mora por su gran ayuda y colaboración.