

1/20/94  
2  
Reje.



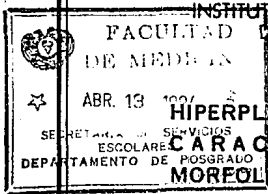
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**



**HIPERPLASIA Y CARCINOMA ENDOMETRIAL  
CARACTERISTICAS GENERALES Y  
MORFOLOGICAS QUE INFLUYEN EN EL  
PRONOSTICO**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
E S P E C I A L I S T A E N :  
MEDICO ANATOMO - PATOLOGO**

**P R E S E N T A :**

**DRA. MARIA ISABEL CEDILLO DE LA CRUZ**

**Asesor: Dr. Rodolfo Sánchez Cisneros**



**ISSSTE**

**México, D. F.**

**Febrero de 1994**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

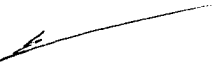
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

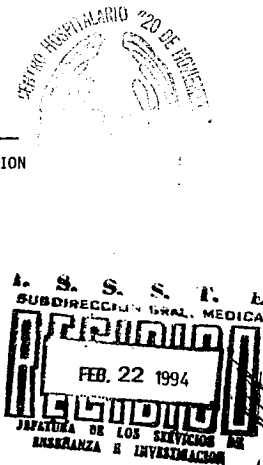
  
DR. RODOLFO SANCHEZ CISNEROS  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA.

  
DR. RODOLFO SANCHEZ CISNEROS.  
ASESOR DE TESIS.

  
DR. RAUL ARNOLGO ESPARZA AVILA.  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE LA DIVISION  
DE AUXILIARES DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

  
DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO  
JEFE DE LA OFICINA DE INVESTIGACION Y  
DIVULGACION.

  
DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



**DEDICADO:**

A MIS HIJOS ARTURO REY Y TOMAS GUILLERMO  
POR QUIENES SOY Y ESTOY.

A MI MADRE, SRA. FANY DE LA CRUZ VDA. DE  
CEDILLO.  
POR SU FIEL AMOR Y FUERTE APOYO.

A MI PADRE, SR. ARMANDO CEDILLO CISNEROS.  
DUERME. TE AMO.

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS, GRACIAS.

**AGRADECIMIENTO:**

A TODO EL CUERPO MEDICO DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE", HOSPITAL DE ONCOLOGIA - DEL CMN SXXI Y DEL INN "SALVADOR ZUVIRAN".

**RECONOCIMIENTO:**

AL DR. RODOLFO SANCHEZ CISNEROS

AL DR. IGNACIO A. FELIX ESPINOZA

AL DR. HECTOR SANTIAGO PAYAN

AL DR. JORGE FERNANDEZ DIEZ

AL DR. ARTURO ANGELES ANGELES

A LA DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO

EL APOYO Y CARIÑO QUE HE RECIBIDO DE USTEDES PER  
MANECERA SIEMPRE EN MI CORAZON Y SU EJEMPLO EN  
MI EMPEÑO.

## INDICE

INTRODUCCION . . . . .	1
OBJETIVOS . . . . .	2
MATERIAL Y METODOS . . . . .	3
HISTORIA . . . . .	4
FACTORES DE ALTO RIESGO . . . . .	4
HISTOLOGIA DEL TEJIDO ENDOMETRIAL NOR- MAL . . . . .	5
DEFINICION DE HIPERPLASIA Y CARCINOMA ENDOMETRIAL . . . . .	6
DISCUSION . . . . .	12
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL . . . . .	12
PROGRESION DE HIPERPLASIA ENDOMETRI- AL HACIA ADENOCARCINOMA . . . . .	13
INFLUENCIA DE HIPERPLASIA EN EL PRO- NOSTICO DE CARCINOMA ENDOMETRIAL . . . . .	16
ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO . . . . .	19
DEFINICION Y CARACTERISTICAS GENERA- LES . . . . .	19
FRECUENCIA . . . . .	19
CARACTERISTICAS CLINICAS . . . . .	19
METODOS DIAGNOSTICOS . . . . .	20
CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS . . . . .	21
VARIANTES DE ADENOCARCINOMA ENDOMETRI- OIDE . . . . .	21

## INDICE

OTROS TIPOS MICROSCOPICOS DE CARCINO- MA ENDOMETRIAL . . . . .	24
GRADOS HISTOLOGICOS DE ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL . . . . .	28
ESTADIFICACION DEL CARCINOMA ENDOME-- TRIAL . . . . .	32
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL . . . . .	34
VALOR PRONOSTICO DE LA CITOLOGIA EN - CARCINOMA ENDOMETRIAL . . . . .	36
TRATAMIENTO Y PRONOSTICO . . . . .	36
CARACTERISTICAS INMUNOHISTOQUIMICAS Y ULTRAESTRUCTURALES . . . . .	39
VALOR DE LA NUEVA TECNOLOGIA EN EL -- DIAGNOSTICO Y PRONOSTICO DEL CARCINO- MA ENDOMETRIAL . . . . .	40
BIBLIOGRAFIA . . . . .	42

## I N T R O D U C C I O N

El sangrado uterino anormal, es un problema muy frecuente, que ocasiona el 20% de las visitas al ginecólogo, cuyas causas son muy variadas desde constitucionales (alteraciones en el metabolismo hepático, endocrinopatías o discrasias sanguíneas), efectos colaterales de drogas, hasta hiperplasia y carcinoma endometrial (9). Si bien muchos de estos padecimientos pueden descartarse con una buena historia clínica y examen físico, la biopsia es necesaria, para el diagnóstico de las dos últimas.

El carcinoma del cuerpo uterino, es en nuestro país la sexta causa de muerte (3.1%) de mujeres postmenopáusicas; cuyos factores de riesgo y lesiones precursoras han despertado el interés de muchos estudiosos, los cuales han realizado acuciosas descripciones del tema (29).



## O B J E T I V O S

1. Establecer los parámetros morfológicos necesarios para hacer el diagnóstico de Hiperplasia y Carcinoma Endometrial, y que permitan el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades.
2. Reconocer los factores de riesgo, para Carcinoma de Endometrio.
3. Determinar los tipos histológicos de Hiperplasia y Carcinoma Endometrial y su correlación con el pronóstico.
4. Conocer el valor del estadio clínico, quirúrgico y patológico, en relación con la sobrevivencia de las pacientes.
5. Resumir los mejores resultados en cuanto a tratamiento y manejo a seguir.
6. Investigar la utilidad de los receptores hormonales y otros métodos, que previenen el comportamiento biológico de Hiperplasia y/o Adenocarcinoma de Endometrio.

## MATERIAL Y METODOS

Se llevó a cabo la revisión bibliográfica de 76 artículos médicos, los cuales tratan los temas de hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio, con citas que abarcan desde los años de 1971 hasta 1993, consultando grandes series de autores como: Christopherson WM y col (12), McDonald TW y col (50), Fanning y col (19), entre otros.

Se resumieron los aspectos más importantes en cuanto a datos morfológicos que definen, los diferentes tipos de hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio, los factores de riesgo implicados en la génesis de ambos y, la influencia que sobre este último tienen parámetros como: - Tipo histológico, estadio clínico, grado de invasión miometrial, estado de los ganglios linfáticos, enfermedad extrauterina, recurrencias, - marcadores inmunohistoquímicos, receptores hormonales, citometría de flujo; que en conjunto marcan el comportamiento biológico y el pronóstico de esta neoplasia.

Otros aspectos menores tomados en cuenta, para la integración de este estudio, fueron: Métodos que han demostrado su efectividad en la detección de hiperplasia y adenocarcinoma endometrial (26); toma de biopsias adecuadas (9,62) y finalmente los avances en el tratamiento, que los autores respectivos, comprueban, han mejorado, la calidad de vida de estas pacientes.

## H I S T O R I A

- 1900 Cullen describió los cambios observados en la hiperplasia atípica, como dato de cáncer cercano.
- 1923 Robert Meyer, reportó la conversión de hiperplasia a carcinoma, en algunas pacientes.
- 1932 Homard Taylor enfatizó el significado de hiperplasia postmenopáusica.
- 1947 Gusberg nombra y define, hiperplasia adenomatosa como precursor de cáncer endometrial.
- 1948 Novak y Rutledge, establecieron la distinción entre hiperplasia glandular quística y carcinoma.
- 1949 Hertig y Sommers confirmaron este concepto y separaron al carcinoma in situ.

## FACTORES DE ALTO RIESGO

Tanto la hiperplasia y el adenocarcinoma de endometrio, comparten los mismos estigmas endocrinos llamados factores de alto riesgo, estos son: Obesidad (asociada a la llamada dieta occidental), nuliparidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tumores ováricos funcionantes, administración de estrógenos exógenos, edad (perimenopausia), y tabaquismo. Son de gran importancia por la influencia que suponen en el desarrollo de cáncer uterino y además porque son un rasgo que identifica, a un grupo de pa-

cientes, para las cuales, las perspectivas de -  
prevención son realmente muchas (12,23,28,31, -  
45,63,65).

Estudios prospectivos han señalado un 18.5%-  
30%, de progresión de hiperplasia compleja ha--  
cia adenocarcinoma.

### HISTOLOGIA DEL TEJIDO ENDOMETRIAL NORMAL

El endometrio marca por sí mismo, tres capas  
distintivas de funcionalidad específica en su -  
espesor, la comprensión de ello ha hecho posi--  
ble, el reconocer los rasgos característicos de  
la patología que se desarrolla en su seno; y se  
describen a continuación (66):

A) CAPA SUPERFICIAL O COMPACTA, que constituye  
el epitelio superficial, inmediatamente subya--  
cente el cuello de las glándulas y el estroma,  
los cuales muestran menos de las pronunciadas -  
variaciones de la media.

B) CAPA MEDIA ESPONJOSA O FUNCIONAL, la cual o-  
cupa el mayor espesor del endometrio, y reaccio  
na intensamente a la estimulación hormonal.

C) CAPA PROFUNDA O BASAL, la cual generalmente  
responde debilmente a la estimulación estrógeni  
ca.

La basal se nutre exclusivamente por las ar-  
terias basales, el resto del endometrio es irri  
gado por las arteriolas espiraladas, las cuales  
sufren marcadas modificaciones cíclicas, con in

cremento de su tortuosidad, durante la fase secretoria del ciclo menstrual.

#### DEFINICION DE HIPERPLASIA Y CARCINOMA ENDOMETRIAL

La Sociedad Internacional de Patología Ginecológica, ha adoptado la clasificación aprobada por la Organización Mundial de la Salud (Cuadro 1), para el estudio de hiperplasia y carcinoma de endometrio, de los cuales se describen los rasgos histológicos característicos (43,66):

**HIPERPLASIA SIMPLE:** Hay incremento en el número de glándulas, algunas quisticamente dilatadas y otras redondas y ligeramente tortuosas, semejantes a las de la fase proliferativa normal, las células estromales redondas u ovoides proliferan densamente (fig. 1).

**HIPERPLASIA COMPLEJA:** Las glándulas son más densas, con menor cantidad de estroma entre ellas, aumento de la complejidad arquitectural con numerosos brotes laterales y distribución al azar. La estratificación se observa con núcleos de forma y tamaño uniforme, con polaridad normal, la actividad mitótica es variable y el nucleolo tiende a ser inconspicuo. Las células del estroma se tornan alargadas como resultado de la compresión, no se observa fibrosis ni necrosis (fig. 2).

**HIPERPLASIA ATIPICA:** Algunas o todas las glándulas muestran un epitelio con citología atípica, usualmente focal, las células son más grandes y muestran menos polaridad. La relación núcleo-citoplasma se incrementa, el núcleo es grande, hipercrómico con membrana nuclear densa y nucleólo prominente, la estratificación celular está presente, la actividad mitótica es variable y no es un criterio diagnóstico, proyecciones papilares pueden estar presentes en algunas de las glándulas - - (fig. 3).

Alguna de las hiperplasias, pueden acompañarse de metaplasia y cambios relacionados.

El concepto de adenocarcinoma se ha discutido y revisado en muchas publicaciones (14, 20, 36, 38, 40, 65, 68) y la distinción entre éste e hiperplasia, estriba en la invasión al estroma. Cuando las células estromales desaparecen completamente la invasión ocurre y la lesión es un adenocarcinoma, éste tiene tres manifestaciones comunes:

- 1) Total ausencia de estroma entre las glándulas.
- 2) Fibrosis del estroma interglandular.
- 3) Necrosis interglandular, con neutrófilos y células espumosas endometriales.

**TABLA 1**

**CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LOS TUMORES  
EPITELIALES Y LESIONES RELACIONADAS DEL CUERPO UTERINO**

1. Hiperplasia endometrial
  - 1.1. Simple
  - 1.2. Compleja (adenomatosa)
2. Hiperplasia endometrial atípica
  - 2.1. Simple
  - 2.2. Compleja (adenomatosa con atípia)
3. Pólipo endometrial
4. Carcinoma endometrial
  - 4.1. Endometrioides
    - 4.1.1. Adenocarcinoma

**V a r i a n t e s**

- 4.1.1.1. Secretorio
      - 4.1.1.2. De células ciliadas
    - 4.1.2. Adenocarcinoma con diferenciación escamosa
      - 4.1.2.1. Adenocarcinoma con metaplasia escamosa (adenoacantoma)
      - 4.1.2.2. Carcinoma adenoescamoso
  - 4.2. Adenocarcinoma seroso
  - 4.3. Adenocarcinoma de células claras
  - 4.4. Adenocarcinoma mucinoso
  - 4.5. Carcinoma de células escamosas
  - 4.6. Carcinoma mixto
  - 4.7. Carcinoma indiferenciado

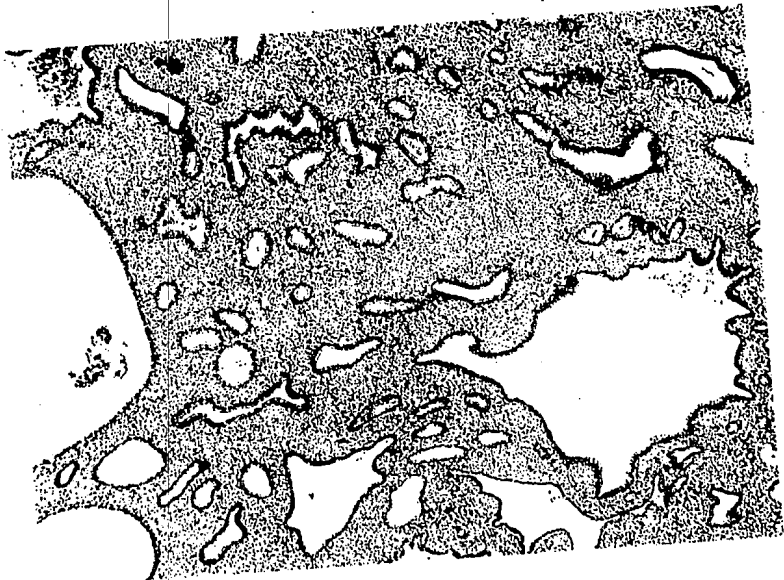


Figura 1  
HIPERPLASIA SIMPLE



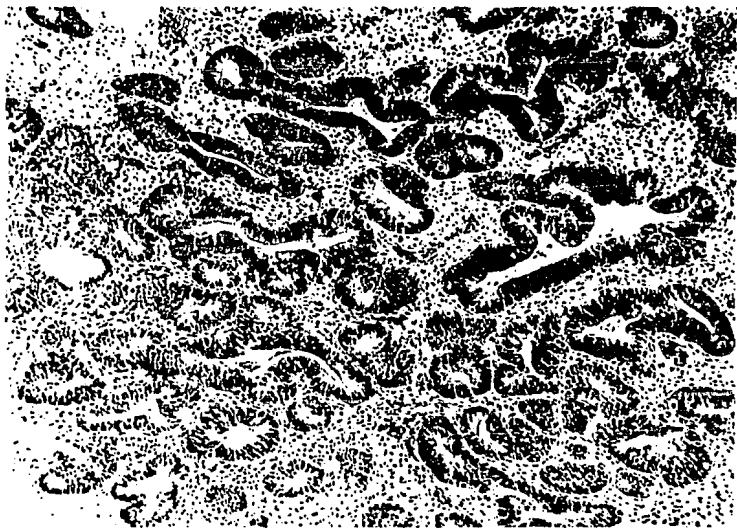


Figura 2  
HIPERPLASIA COMPLEJA

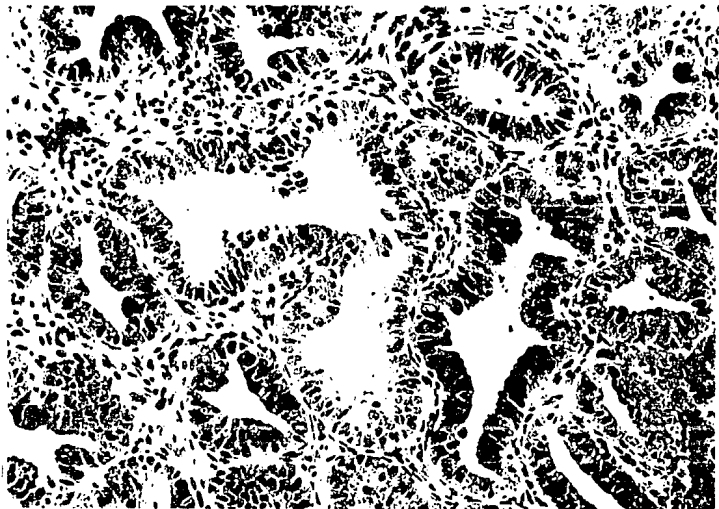


Figura 3  
HIPERPLASIA (COMPLEJA) ATIPICA

## DISCUSION

Cualquier discusión acerca de hiperplasia y carcinoma endometrial, debe por necesidad en focar el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades, haciendo énfasis del significado pronóstico que esto significa.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Por principio los problemas de diagnóstico diferencial, deben tomar en cuenta unicamente, las formas más avanzadas de hiperplasia compleja con o sin atíпия, y los ejemplos de adenocarcinoma endometrial bien diferenciado, tipo endometrioides. Por un lado la hiperplasia simple, el adenocarcinoma poco diferenciado endometrioides, seroso y carcinoma de células claras por el otro, no representan un problema en la práctica rutinaria, cuyo reconocimiento se hará como antaño, con microscopia de luz.

Los criterios (38,55,65,66) para tal tarea, dependen con toda seguridad, de la presencia o ausencia de invasión estromal y los sumados en la tabla 2. Las tres manifestaciones más comunes de desaparición del estroma son:

- 1) Ausencia del estroma entre las glándulas -- (detectable con tinción de retículo);
- 2) Fibrosis del estroma entre las glándulas; y
- 3) Necrosis del estroma interglandular. Pueden ocurrir separadamente o a la vez, de manera focal o difusa en un endometrio hiperplásico.

Generalmente el patrón más fácil de recono-

cer es la fibrosis estromal; aunque un estroma fibroso o fusiforme también puede verse en pólipos endometriales y en algunos casos de endometritis.

Kurman y Norris, han recomendado que la invasión manifestada por cualquiera de los otros patrones descritos, requiere la ocupación de - cuando menos un campo microscópico a bajo poder (4.2mm de diámetro), para que sea aceptado como evidencia de carcinoma invasivo. Además - de presentarse como un foco mínimo y no asociarse a invasión miometrial o extensión fuera - del cuerpo uterino.

Fox y Buckley (24), anotan en su serie que el 10% de las pacientes con hiperplasia compleja atípica, presentan focos de adenocarcinoma. Y proponen la nomenclatura de neoplasia intraepitelial, para la hiperplasia compleja con atipia celular, dividiéndola en leve, moderada y severa; esto es lesión no invasiva intraendometrial, que tiende a diagnosticarse más frecuentemente en los años recientes.

Koss y col (42), sugieren que muchos adenocarcinomas de endometrio no están precedidos - por hiperplasia, como los que suelen presentarse, en mujeres de bajo riesgo (japonesas y negras norteamericanas).

#### PROGRESION DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL HACIA ADENOCARCINOMA

El diagnóstico de hiperplasia endometrial - puede hacerse en productos de biopsia o legra-

TABLA 2

COMPARACION DE CRITERIOS PUBLICADOS PARA DIAGNOSTICO  
HISTOPATOLOGICO DE ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE BIEN DIFERENCIADO

<u>TAVASSOLI Y KRAUS (68)</u>	<u>KURMAN Y NORRIS (44)</u>	<u>HENDRICKSON Y COL (33)</u>
Patrón citológico maligno	Infiltración glándular y producción de reacción fibrosa y, desmoplasia estromal	Glándulas confluentes complejas, con escaso estroma a intervalos
* Núcleo grande, tamaño variable		
* Contorno nuclear irregular	Puentes glandulares confluentes y agregados glandulares sin estroma entre ellos	Patrón de glándulas dentro de glándulas con extensas papilas y puentes (patrón en filigrana complejo)
* Membrana nuclear irregular		
* Nucleólo grande, irregular, espiculado	Procesos epiteliales remificados y papilares complejos	
* Citoplasma escaso, pálido, -anfófilo		
Pérdida de la polaridad nuclear	Proliferación de células escamosas reemplazando glándulas y formando nidos sólidos	Estratificación celular (nucleomegalia, clarificación de la cromatina, nucleólo prominente, figuras mitóticas)
Proliferación extensa intraglandular con patrón cribiforme		
Células glandulares intraglandulares, formando puentes sin soporte estromal (persistente en múltiples niveles)	Los tres patrones previos pueden ocupar la mitad de un campo de bajo poder (2.lmm) a menos que francas características de malignidad estén presentes	
Proliferación glandular irregular		
Glándulas de tamaño variable		
Mitosis variables		

do, y el tratamiento dependerá de la extensión o de la evaluación de los riesgos de progresión de esta lesión, hacia adenocarcinoma invasivo; lo que es influenciado por numerosos factores: Primero, el diagnóstico diferencial entre hiperplasia atípica y adenocarcinoma endometrioide bien diferenciado, puede ser muy difícil. Segundo, muchos úteros son extirpados inmediatamente después del diagnóstico de hiperplasia endometrial, por lo que, el número de pacientes con útero intacto, valorable para seguimiento a largo plazo es limitado. Finalmente muchas pacientes quienes retienen su útero son tratadas, frecuentemente con radiación (en el pasado); y hoy en día, más frecuentemente por varios tipos de hormonas exógenas.

Sumando los reportes más recientes de la literatura existe un acuerdo, que la hiperplasia simple lleva un riesgo mínimo de progresión hacia adenocarcinoma, que la hiperplasia compleja atípica conlleva un significativo riesgo -- (25% a 80%); aún en ausencia de estimulación estrógenica, en un endometrio quístico o atrófico. Y que la hiperplasia compleja sin atípica y la hiperplasia simple atípica, se cuenta entre los dos extremos (22,23,24,36,43,54,63,65,73), como se expresa en el seguimiento de 140 pacientes con todos los tipos de hiperplasia, en un promedio de 13.4 años, por Kurman y col. (tabla 3).

Sin embargo deberíamos recordar, que muchos factores diferentes, de la histopatología, afectan el potencial maligno de una hiperplasia endometrial, esto incluye entre otros, edad de la paciente, la presencia o ausencia de otra patología endocrina u ovárica subyacente, y ad

ministración de hormonas exógenas, tanto antes como después del diagnóstico de hiperplasia.

Dentro del espectro de las hiperplasias atípicas, no conocemos aún si la extensión ya sea de la hiperplasia dentro del endometrio, o el grado de atípi dentro de la hiperplasia, influyen el riesgo de progresión.

También deberá tomarse en cuenta, que el índice de prevalencia de carcinoma en una histerectomía inmediata, efectuada por hiperplasia atípica, no es muy diferente del índice de frecuencia después de uno o más años, y por consiguiente "la progresión" puede actualmente representar persistencia en muchos de los casos.

#### INFLUENCIA DE HIPERPLASIA EN EL PRONOSTICO DE CARCINOMA ENDOMETRIAL

Numerosos estudios sobre el tema, en las décadas pasadas han demostrado, que la presencia de hiperplasia, en un especimen de legrado o - histerectomía, con diagnóstico de carcinoma, - confiere una ventaja en el pronóstico (15,24,- 53). Pacientes con carcinoma endometrial e hiperplasia, tienden a presentar tumores de bajo grado y estadio, de tal manera que la supervivencia mejora, cuando la hiperplasia está presente de acuerdo a esto, la presencia o ausencia de la misma, en el endometrio sano, adyacente a - carcinoma, debe ser especificado en los reportes de patología quirúrgica.

Algunos autores (24) han sugerido, que puede haber dos tipos diferentes de carcinoma en-

ometrial. El primero, el cual es el más común en nuestra población, es el tipo de tumor el cual crece, bajo la influencia hormonal en la mujer obesa, nulípara, a menudo diabética, hipertensa o bajo tratamiento con estrógenos exógenos, y está asociado con un pronóstico favorable.

Fanning J y col (19), en un seguimiento de 10 años, define estos parámetros como sigue: - El uso de estrógenos exógenos, como el tratamiento por más de dos meses; obesidad con más del 30% del peso ideal; hipertensión arterial (bajo tratamiento) con cifras mayores de 150/90 mmHg; diabetes mellitus (bajo tratamiento) con cifras de glucosa mayores de 140mg/dl. Este tipo de tumor probablemente se desarrolle de un fondo de hiperplasia endometrial (simple) preexistente, con DNA idéntico al endometrio proliferativo normal y riesgo bajo de desarrollar adenocarcinoma, cuando éste existe, puede tomar muchos años en invadir el miometrio y su diseminación a través del útero.

El segundo tipo de carcinoma endometrial es más frecuente en pacientes mayores sin estigmas constitucionales, sin estar precedido necesariamente por hiperplasia endometrial (endometrio quístico o atrófico), casi siempre de alto grado y/o no endometriode, y pronto muestran invasión miometrial y diseminación fuera del útero al tiempo del diagnóstico. Esta hipótesis tiene importantes implicaciones en la estrategia de la detección temprana y tratamiento de precursores de carcinoma endometrial (24,27,42,73).



T A B L A 3

COMPARACION DEL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON HIPERPLASIA  
SIMPLE Y COMPLEJA, E HIPERPLASIA ATIPICA  
SIMPLE Y COMPLEJA (170 PACIENTES)

	No. de pacientes	<u>Regresión</u>	<u>Persistencia</u>	<u>Progresión a carcinoma</u>
		No. (%)	No. (%)	No. (%)
Hiperplasia simple	93	74 (80)	18 (19)	1 (1)
Hiperplasia compleja	29	23 (80)	5 (17)	1 (1)
Hiperplasia atípica simple	13	9 (69)	3 (23)	1 (8)
Hiperplasia atípica compleja	35	20 (57)	5 (14)	10 (29)

Cancer 1985; 56: 403-412

## ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO

### DEFINICION Y CARACTERISTICAS GENERALES

Es un tumor maligno, que se origina en el - componente glandular del endometrio, dentro de los tipos histológicos, el más frecuentemente encontrado, es el endometrioides.

Su frecuencia es alta en países de norteamérica y norte de Europa, a diferencia de Asia y Africa, donde es una enfermedad poco común.

### FRECUENCIA

Se ha observado un incremento notable en la frecuencia de esta neoplasia, en comparación - al carcinoma del cuello uterino. Christopher--son y col (12) reportan el incremento del riesgo, en mujeres de 60 años de edad en un 58.4%, en relación a las de 20 a 60 años, de 14.4%. - Masubichi refiere el aumento de cáncer endometrial en Tokio, en japonesas que han adoptado una dieta tipo occidental, con mayor aporte de proteínas y grasas animales. Del mismo modo filipenses de Manila e israelitas de origen europeo; aunque esta población de bajo riesgo tiende a desarrollar un tipo de carcinoma endometrial más agresivo y de pronóstico desfavorable.

### CARACTERISTICAS CLINICAS

La manifestación inicial de carcinoma endometrial, suele ser el sangrado vaginal (89%), - la leucorrea y el dolor pélvico (6.5%) (13), -

éste último aparece tardíamente en el curso de la enfermedad, aunque algunas pacientes, pueden cursar asintomáticas, muchas de ellas presentan, obesidad, nuliparidad, menopausia tardía, diabetes mellitus, hipertensión arterial, historia clínica de administración de estrógenos exógenos, etc.

#### MÉTODOS DIAGNOSTICOS

Si bien son variadas las técnicas y procedimientos, que pueden indicar el diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio, solo se confirma mediante el examen microscópico. En el caso de citología endometrial, en un estudio de 249 pacientes LaPolla y col, obtuvieron una sensibilidad en la detección de 90% (9). El ultrasonido transvaginal reportado en mujeres postmenopáusicas con cavidad uterina llena de líquido, supone un riesgo mayor de patología endometrial maligna.

El legrado uterino aceptado hasta 1900, es el procedimiento recomendado, y ahora la operación más común en el mundo, para el diagnóstico de enfermedad endometrial, también usada -- con fines terapéuticos.

El criterio para la toma endometrial previa a conización y/o histerectomía total abdominal incluyen: 1) Presencia de sangrado uterino anormal; 2) Historia de hiperplasia endometrial; - 3) Edad pre ó postmenopáusica; 4) Citología -- cervical anormal, sugestiva de patología endometrial; 5) Terapia hormonal concomitante (9,- 62).

De cualquier manera el tipo de estudio his-

tológico más satisfactorio, para prevención y diagnóstico correcto de carcinoma endometrial aún es debatible.

#### CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS

El útero con carcinoma endometrial se encuentra poco o moderadamente crecido, el tumor generalmente es una masa única, pero también pueden verse dos o más masas separadas; o de manera difusa en el espesor de la superficie endometrial. Muchos de ellos son parcialmente exofíticos, y se ubican más frecuentemente en la pared posterior que en la anterior. El carcinoma típico, tiene una superficie papilar, focalmente ulcerada, es una masa friable, blanda y blanco grisácea. Los de mayor volumen pueden invadir el miometrio y estructuras vecinas --- (fig. 4).

#### VARIANTES DE ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE

Estas son (46): Papilar o velloglandular -- (11,75); secretorio, muy parecido al endometrio secretor temprano o intermedio; y la variante de células ciliadas (32,71). También se ha observado un patrón sertoliforme (25), diferenciación trofoblástica (61) y células argirofílicas (hasta 56% en algunas series (1,3, - - 59)). Por otra parte un aspecto controversial es la diferenciación escamosa, que se presenta en el 25% de estos tumores, aunque tienen una conducta biológica similar, al adenocarcinoma endometrial típico, con respecto a metástasis ganglionares, si bien la presencia de elemen--

Figura 4  
ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO



tos escamosos fué asociada con un incremento en la probabilidad de sobrevida (67).

Varios cambios metaplásicos pueden asociarse a esta neoplasia, llama la atención su presentación en mujeres jóvenes y mejor pronóstico (pues fué menor la frecuencia de invasión miometrial y metástasis a ganglios linfáticos) y la interrelación con hiperplasia y adenocarcinoma bien diferenciado.

En su serie Tsunehisa K y col (37), encontraron que el 55% de los adenocarcinomas contaban con metaplasia (descrita desde 1970 por Hendrickson y Kempson) distribuidas de la siguiente manera: Metaplasia de células ciliadas 38%, eosinofílica 36%, escamosa 15%, papilar sincitial 11%, mucinosa 5% y de células claras (en tachuela) 5%; la base del diagnóstico fué cuando menos una glándula endometrial entera o casi enteramente substituída por células metaplásicas.

Por otro lado los elementos escamosos pueden ser malignos y parecidos al carcinoma escamoso del cérvix, incluyendo queratinización, patrón abigarrado o fusiforme, que generalmente invade el estroma y el componente glandular es usualmente moderado o poco diferenciado. La proporción actual de carcinoma adenoescamoso, tiende a variar en diferentes series (52,66,--67) de 5% a 41% de todos los carcinomas endometriales, reflejando la tendencia del aumento de carcinomas poco diferenciados que ocurren en ciertas poblaciones, tales como el de mujeres japonesas y negras americanas.

## OTROS TIPOS MICROSCOPICOS DE CARCINOMA ENDOMETRIAL

Algunos otros tipos de carcinoma endometrial son reconocidos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, estos son: Seroso, de células claras, mucinoso, escamoso, mixto e indiferenciado.

1. El carcinoma seroso, es el más frecuente de los subtipos, ocupa el 5% a 10% de todos los carcinomas endometriales (19,60), muy importante porque es particularmente agresivo, el mecanismo por el cual se disemina incluye expulsión transtubal de células malignas a la cavidad peritoneal, invasión vascular y linfática, y enfermedad multifocal. El tumor tiende a crecer en frondas papilares complejas, con células cuboidales, de núcleo atípico y pleomórfico, del tipo en tachuela, con figuras de mitosis frecuentes. Macronucleólo y células gigantes multinucleadas abigarradas pueden estar presentes en 54% de los casos (no son requisito para el diagnóstico).

La exfoliación de células individuales o en racimos, dentro de las luces es un rasgo característico. El carcinoma seroso también difiere del tipo usual de adenocarcinoma por demostrar aneuploidia y amplificación del proto-oncogen *c-myc*; si bien el 75% contienen receptores de progesterona, generalmente no responde a la terapia hormonal, lo que sugiere que el crecimiento y progresión de esta neoplasia no es hormono dependiente (18,34,60,64).

2. El carcinoma de células claras, comprende -

el 4% de todos los tumores endometriales, ocurre predominantemente en mujeres postmenopáusicas, frecuentemente asociado a estadios avanzados y por consiguiente de mal pronóstico. Es un subtipo del cual existen evidencias de su origen Mulleriano.

Cuerpos intraluminales e intracitoplásmicos PAS positivos y diastasa resistentes, están presentes en el 64% de los casos. El aspecto claro del citoplasma resulta a su vez, de acumulación masiva de glucógeno. Por último un estroma denso hialinizado y mucina extracelular, pueden ser una característica prominente.

Los patrones arquitecturales de crecimiento sólido, papilar, tubular o mixto, se gradifican por la morfología nuclear exclusivamente. Sus células muestran núcleos grandes y extremadamente pleomórficos, muy parecidos a los observados en los cambios benignos de Arias Stella y puede ser muy difícil diferenciarlos histológicamente de los del carcinoma seroso, ya que muchas veces coexisten en la misma neoplasia.

En virtud de su morfología distintiva y su conducta biológica agresiva, se enfatiza la importancia de estadificación exacta antes de planear el tratamiento (13,30,35,72).

**3. Adenocarcinoma mucinoso**, es una variante rara de carcinoma endometrial, el 9% de los casos se hallan en estadio quirúrgico I. Muchas de sus células contienen abundante mucina intracitoplásmica, ésta puede ser demostrada con tinciones de mucicarmin.



Antígeno carcinoembrionario usualmente se --  
presenta entre las células. El pronóstico es --  
similar a otros adenocarcinomas de bajo grado --  
(49,58).

4. Carcinoma de células escamosas, es un raro --  
carcinoma primario de endometrio, con menos de --  
30 casos bien documentados (66), el cual debe --  
ser diagnóstico en ausencia de carcinoma epi --  
dermoide del cérvix. Su pronóstico parece ser --  
extremadamente malo.

Cuando las células del tumor, se tornan fu --  
siformes o de citoplasma claro, el diagnóstico --  
diferencial con sarcoma o adenocarcinoma de cé --  
lulas claras puede ser muy difícil.

Una variedad particularmente rara es el ve --  
rucoso, caracterizado por una arquitectura pa --  
pilar; el tratamiento es quirúrgico y su pro --  
nóstico favorable.

5. Carcinoma mixto, es un carcinoma que contie --  
ne más de uno de los tipos celulares descritos --  
anteriormente, donde el segundo componente de --  
be ocupar cuando menos el 10% del volumen to --  
tal del tumor, que debe ser especificado en el --  
reporte patológico, las implicaciones pronósti --  
cas, estan subordinados al tipo que sea menos --  
favorable (36).

6. Carcinoma indiferenciado, no es común, pero --  
puede mostrar varios patrones, algunos son del --  
tipo de células pequeñas, y exhiben los usua --  
les marcadores de diferenciación neuroendocri --

na (48). Otros son los de células gigantes o -  
de células fusiformes. En el cérvix donde son  
más comunmente encontrados se han incluido el  
carcinoma de células vidriosas (30) y posible-  
mente carcinoma adenoideoquístico y el sertoli  
forme (25).

GRADOS HISTOLOGICOS DE ADENOCARCINOMA ENDOME--  
TRIAL

En 1971 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), instituyó los -- criterios para gradificar el adenocarcinoma en dometrial, en tres grupos, con las siguientes -- características:

Grado I: Con 5% o menos de crecimiento sólido, no escamoso y no morular (fig. 5).

Grado II: Con 6% a 50% de patrón sólido (-- fig. 6).

Grado III: Muestra más del 50% de patrón sólido, no escamoso y no morular (fig. 7).

Este sistema provee información pronóstica, tal como: G-I 89%, G-II 73% y G-III 61%, de sobrevivencia a 5 años, sin que influya la gradificación basada en las características nucleares, en lo que corresponde al tipo usual de adenocarcinoma, a diferencia del carcinoma seroso, de células claras y escamoso donde es básicamente usado (67).

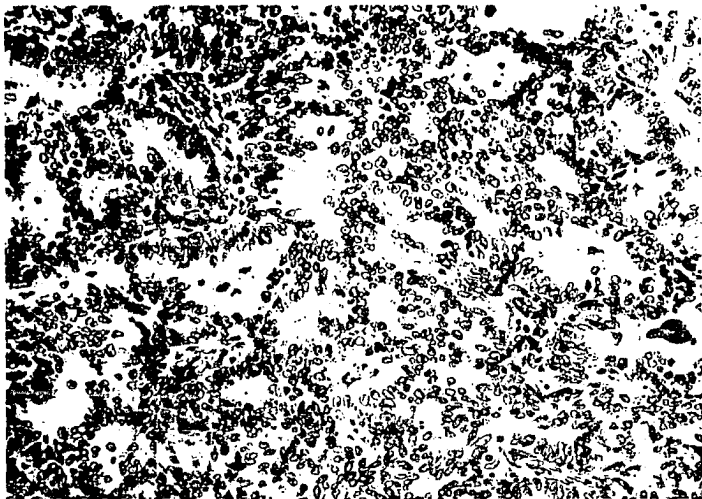


Figura 5

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE BIEN DIFERENCIADO  
(GRADO I)



Figura 6

**ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE MODERADAMENTE DIFERENCIADO  
(GRADO II)**

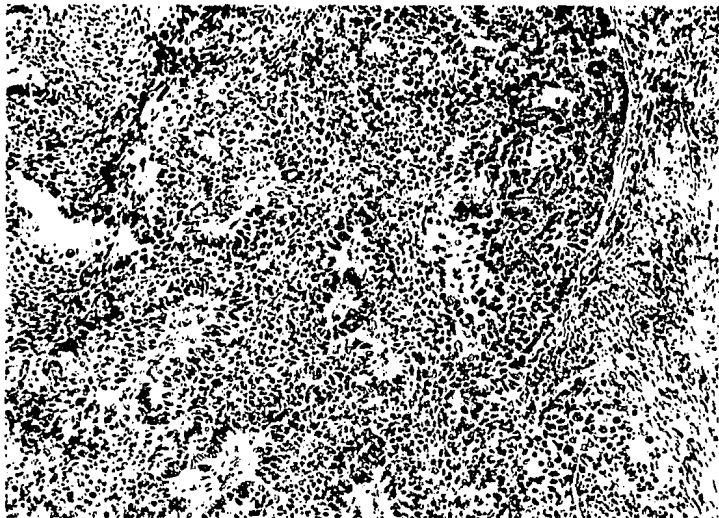


Figura 7

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE POCO DIFERENCIADO  
(GRADO III)

## ESTADIFICACION DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL

El sistema de estadiaje para esta neoplasia, es el que la FIGO (66), revisó recientemente en 1988 (tabla 4). Para lo cual es de vital importancia, el extenso muestreo del especimen, no solo para demostrar la profundidad de invasión miometrial, sino también para proveer rasgos -- pronósticos significativos, como el grado del tumor, su extensión longitudinal (segmento inferior y/o cérvix), y la presencia de invasión del espacio linfático o vascular.

Wolfson y col (74), en base a esta clasificación reportan una sobrevida a 5 años, en estadio I: 86.2%, estadio II: 85.9%, y para estadio III y IV: 0%, y reconocen la precisión predictiva de la misma.

La invasión vascular es más frecuente en carcinoma de células claras y papilar seroso. La presencia de invasión vascular fué asociada con un riesgo mayor de defunciones, no sólo para mujeres con adenocarcinoma endometrial, sino también para aquellas con carcinoma papilar seroso. En un análisis multivariado, el riesgo de muerte a 5 años, fué doble para aquellas pacientes, con tumores que contenían focos de invasión vascular (67).

**TABLA 4**

**ESTADIFICACION DEL CANCER DE CUERPO  
U T E R I N O  
(FIGO 1988)**

ESTADIO	DEFINICION
IA	G123 Tumor limitado al endometrio.
IB	G123 Invasión a menos de la mitad del miometrio.
IC	G123 Invasión a más de la mitad del miometrio.
IIA	G123 Invasión de las glándulas endocervicales solamente.
IIB	G123 Invasión estromal cervical.
IIIA	G123 Tumor que invade serosa y/o anexos y/o citología peritoneal positiva.
IIIB	G123 Metastásis a vagina.
IIIC	G123 Metastásis a pelvis y/o ganglios linfáticos para-aórticos.
IVA	G123 Tumor que invade la vejiga y/o la mucosa colónica.
IVB	Metastásis a distancia incluyendo ganglios linfáticos intraabdominales y/o inguinales.



## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El primero de ellos es con las variantes de hiperplasia endometrial (2,21), ya que muchas hiperplasias son diagnosticadas como carcinomas. El problema de diagnóstico diferencial, usualmente solo involucra al adenocarcinoma bien diferenciado y adenocarcinoma con diferenciación escamosa, y esto no impacta el diagnóstico de carcinoma grado I y III; o en el diagnóstico de carcinoma no endometriode.

El endometrio menstrual, por la naturaleza fragmentada del espécimen, en el cual las glándulas y el estroma están disociados, mezclados con sangre y restos necróticos.

La endometritis con glándulas reactivas atípicas, permeadas por neutrófilos y células plasmáticas; y granulomas en las endometritis granulomatosas, o después de legrados o radiación terapéutica, donde la citología atípica carece de la característica arquitectural de malignidad.

La metaplasia epitelial y cambios relacionados (37), representa uno de los problemas más difíciles de diagnóstico diferencial, que generalmente ocurren en endometrios benignos y carecen de las características arquitecturales de invasión necesarios para el diagnóstico de adenocarcinoma endometrial. El problema probablemente no sea crucial en tumores de alto grado con o sin diferenciación escamosa, ya que la conducta clínica y de tratamiento es la misma. De cualquier modo en un tumor de bajo grado, si la metaplasia es interpretada como adenocarcinoma

sólido, el grado del tumor será inapropiado y - el paciente puede recibir un tratamiento inadecuado.

Los carcinosarcomas o sarcomas del estroma - endometrial cuando porciones de adenocarcinoma poco diferenciado, estan formados por células fusiformes (carcinomas metaplásicos).

El adenomioma polipoide atípico es otro importante diagnóstico diferencial, caracterizado por una íntima mezcla de glándulas atípicas, -- con metaplasia morular extensa y fascículos de músculo liso intercalados.

Otros diagnósticos diferenciales carcinoma - versus metaplasia incluyen:

- 1) Adenocarcinoma endometriode versus cambios con células claras.
- 2) Carcinoma endometriode de células ciliadas versus cambios de células ciliadas.
- 3) Adenocarcinoma con metaplasia escamosa versus metaplasia escamosa en endometrio proliferativo o hiperplásico.
- 4) Adenocarcinoma seroso versus cambio sincicial superficial y proliferación papilar.
- 5) Adenocarcinoma de células claras versus cambios de Arias-Stella.

Finalmente formas de adenocarcinoma metastásico, que son extremadamente raros (37,66,67).

## VALOR PRONOSTICO DE LA CITOLOGIA EN CARCINOMA ENDOMETRIAL

La citología cervicovaginal puede ser de ayuda en pacientes postmenopáusicas, donde las células tumorales semejan endometriales benignas, particularmente en un fondo estrogénico; en general su sensibilidad es baja, y en el caso de toma endometrial directa puede asociarse con -- falsas-positivas y falsas negativas.

La citología del líquido peritoneal al tiempo de la histerectomía con resultados positivos identifica un grupo de pacientes, quienes tienen un riesgo aumentado de recurrencia. En el estudio de Grimshaw y col (26), la sobrevivida a 5 años, fué significativamente menor para pacientes con citología positiva que para las de citología negativa (50% Vs 81.2%), aunque si bien no es un indicador pronóstico independiente para pacientes con carcinoma endometrial.

## TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

Tanto el tratamiento como el pronóstico (4) del carcinoma endometrial, están fuertemente relacionados con el estadio de la enfermedad, más del 80% de todas las pacientes con carcinoma endometrial, presentan enfermedad en estadio clínico I, si bien al momento de la laparatomía algunas de ellas tienen estadio avanzado (74). El tratamiento estandar para pacientes con enferme

dad en estadios tempranos es cirugía con o sin radioterapia adyuvante pero ocasionalmente, pacientes con enfermedad inoperable son tratados con radioterapia solamente (Cesium intracavitario).

Todavía es debatible si todas las pacientes operadas por carcinoma endometrial deben experimentar laparatomía exploradora con disección de ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos, o si este tratamiento debe ser reservado a pacientes de alto riesgo, invasión miometrial o extensión al segmento inferior, o al cervix.

Belinson y col (5), concluyen diciendo que la linfadenectomía de ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos, sino frecuentemente necesaria como parte de protocolos de investigación, y ocasionalmente en pacientes con lesión invasiva de alto grado, no se justifica como procedimiento de rutina.

La quimioterapia como tratamiento de primera línea para carcinoma endometrial consiste en agentes progestacionales (67,73). Desafortunadamente, los tumores que responden mejor a estos agentes, son aquellos que tienen receptores de progesterona, son de bajo grado y los que con menor frecuencia recurren, y no requieren de tratamiento subsecuente. La terapia hormonal en enfermedad avanzada o recurrente está comenzando a ser promisorio.

Las principales características microscópicas de significado pronóstico, incluyen:

1. Grado del tumor.

2. Tipo histológico (carcinoma de células claras, carcinoma seroso, carcinoma de células escamosas e indiferenciado, parecen tener un innato y peor pronóstico).
3. Presencia o ausencia de invasión miometrial.
4. Involucro del segmento inferior.
5. Invasión vascular y/o linfática.
6. La presencia de hiperplasia en el endometrio benigno acompañante del tumor, le confiere un pronóstico favorable.

Análisis no microscópicos (6,7,8,10,17,21,--41,47,56,57,69,70), reportados para información pronóstica importante y suplementaria, incluyen: a) Determinación de receptores de estrógenos y progesterona (la positividad de uno o de ambos, se asocia con pronóstico favorable); b) Indices de proliferación y ploidía son medidos por citometría de flujo; y c) Análisis morfométrico cuantitativo de células tumorales.

El valor relativo de estos sofisticados y --frecuentemente costosos estudios, especialmente comparados con el completo examen al microscopio de luz, de los especímenes de legrado o histerectomía, sigue por ser determinado.

En el presente, es ciertamente obligatorio --para el patólogo, proporcionar toda la información que pueda, enlistada en los párrafos precedentes así como resguardar el espécimen y rescatar los tejidos con tumor, para análisis de receptores estrógenicos y citometría de flujo, si esto es requerido.

## CARACTERISTICAS INMUNOHISTOQUIMICAS Y ULTRAE- STRUCTURALES

Una de las características más interesantes es que muchos de los carcinomas endometriales, coexpresan citoqueratina y vimentina (31), esto puede ser de utilidad diagnóstica, para distinguirlo del carcinoma endocervical y otros de origen metastásico, que no expresan vimentina.

Usando técnica de inmunoperóxidasa indirecta la expresión de glóbulos de grasa de la leche humana (HMFG 1 y HMFG 2), se detectaron en membranas epiteliales, por anticuerpos monoclonales; estableciendo así, la naturaleza epitelial de tumores indiferenciados y reconociendo micro metástasis. La reactividad en 17 de 19 casos de hiperplasia compleja con atípias y 13 de 15 adenocarcinomas invasores (mayor en poco diferenciados), fué citoplásmica y luminal, así vemos el potencial maligno de la primera y el riesgo bien reconocido de progresión hacia adenocarcinoma (51).

Ultraestructuralmente (39) se observan mitocondrias frecuentemente pleomórficas, microvellosidades, cilios y desmosomas generalmente -- disminuidos en número; lisosomas, glucógeno y lípidos inusualmente prominentes.

Algunas estructuras como cilios, lisosomas -- primarios y luces intracitoplásmicas, son predictivos de receptores hormonales positivos.

VALOR DE LA NUEVA TECNOLOGIA EN EL DIAGNOSTICO  
Y PRONOSTICO DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL

El análisis de receptores hormonales (16,60) es importante, ya que generalmente niveles altos, se encuentran en adenocarcinoma bien diferenciado de endometrio, que son inversamente correlacionados con el grado histológico del tumor.

La profundidad de invasión miometrial por el tumor mostró una asociación con bajo contenido de receptores estrogénicos. Martin y col (10), en una serie de 87 pacientes en estadio I al IV encontraron un incremento en la sobrevida de mujeres con receptores de estrógenos positivos; así pues los niveles altos de receptores se asociaron con pronóstico favorable y respuesta terapéutica de la enfermedad metastásica a progresión (60).

En citometría de flujo, el contenido de DNA nuclear se medido tomando como base el obtenido en 100 núcleos de células de la lesión, comparándolos con 10 núcleos de linfocitos maduros (control). En la serie de Norris y col, concluyeron que el núcleo de dos tercios de los adenocarcinomas endometriales eran diploides o casi diploides, y que la diploidía en fase S intermedia en endometrio proliferativo y secretorio -- fué de 14.3% y 10.3% respectivamente, significativamente menor que en carcinomas con 17.8% -- (53,70).

**Oncogenes:** La familia ras de oncogenes, son los más frecuentemente identificados, en la asociación-transformación genica en los especímenes de tumores sólidos humanos (47). Enomoto y col (17), proponen que la mutación puntual en el codon 12 de K-ras, son eventos significativos en la etiología de adenocarcinoma de endometrio.

**Genes supresores de tumor:** La presencia de genes con predisposición individual para el desarrollo de cáncer, por pérdida de su función ha sido postulado y los genes putativos, han sido llamados "genes supresores de tumor" (57).

Entre estos genes supresores de tumor, el gen del retinoblastoma y el p53, son los más extensamente estudiados.

Bur y col (8), reportaron anomalías de p53 en 59% de los adenocarcinomas endometriales por inmunohistoquímica, y una fuerte reactividad para p53, fué asociado con el tipo histológico papilar seroso y peor pronóstico. Kholer y col (41), reportaron características similares por inmunohistoquímica y secuencia de DNA.



## BIBLIOGRAFIA

1. Aguirre P, Scully RE, Wolfe HJ, DeLellis RA. Endometrial carcinoma with argyrophil cell.- Hum Pathol 1984;15:210-217.
2. Baak JPA: The use and disuse of morphometry\_ in the diagnosis of endometrial hyperplasia\_ and carcinoma. Pathol Res Pract 1984;179:20-23.
3. Bannatyne P, Russell P, Wills EJ: Argyrophilia and endometrial carcinoma. Int J Gynecol Pathol 1983;2:235-254.
4. Beckner ML, Mori T, Silverberg SG: Endometrial carcinoma non tumor factor in prognosis.- Int J Gynecol Pathol 1985;4:131-145.
5. Belinson JL, Lee KR, Badger GJ, Pretorius -- RG, Jarrell MA: Clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. Analysis of recu--- rrences and the potencial benefit of stagins lymphadenectomy. Gynecol Oncology 1992;44:-- 17-23.
6. Berchuck A, Rodríguez G, Kinney RB, Soper -- JT, Dogge RK, Clarke-Person DL, Bast RC Jr: Overexpression of HER-2/neu in endometrial - cancer is associated with advanced stage di- sease. Am J Obstet Gynecol 1991;164:15-21.
7. Borst MP, Baker VV, Dixon D, Hatch KD, Shing- leton HM, Miller DM: Oncogene alterations - in endometrial carcinoma. Gynecol Oncology - 1990;38:364-366.
8. Bur ME, Perlman C, Edelmann L, Fey E, Rose - PG: p53 expression in neoplasms of the uteri ne corpus. Am J Clin Pathol 1992;98:81-87.
9. Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sam--- pling: When?, Where?, Why?, Whit what?. Clin Obstet Gynecol 1992;35:28-39.
10. Chambers JK, MacLusky N, Eisenfield A, Ka--- horn EJ, Lawrence R, Schwartz PE: Estrogen - and progesterin receptor levels as prognostica\_ tors for survival in endometrial cancer. Gy- necologic 1988;31:65-77.

11. Chen JL, Trost DC, Wilkinson EJ. Endometrial papillary adenocarcinomas: Two clinicopathological types. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:-279-288.
12. Christopherson WM, Méndez WM, Parker JE, Lundin FE, Ahuja EM. Carcinoma of the endometrium: A study of changing rates over a 15 years period. *Cancer* 1971;27:1005-1008.
13. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly - PJ. Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma - and secretory carcinoma. *Cancer* 1982;49:1511-1523.
14. Delingdisch L, Cohen CJ, Histologic correlates and virulence implications of endometrial carcinoma associated with adenomatous hyperplasia. *Cancer* 1985;56:1452-1455.
15. Ehrlich CE, Young PC, Cleary RE: Histologic correlates and virulence implications of endometrial carcinoma associated with adenomatous hyperplasia. *Cancer* 1985;56:1452-1455.
16. Ehrlich CE: Discussion. *Gynecol Oncol* 1988;-31:78-80.
17. Enomoto T, Inone M, Peraytoni AC, Teranaka - N, Tanizawa O, Rice JM: K-ras activation in neoplasms of the human female reproductive tract. *Cancer Res* 1990;50:6139-6145.
18. Factor SM: Papillary adenocarcinoma of the endometrium with psammoma bodies. *Arch Pathol* 1974;98:201-205.
19. Fanning J, Evans MC, Peters AJ, Samuel M, -- Hannon ER, Bates JS. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: Clinical and pathologic profile. *Gynecol Oncol* 1989;32:288-291.
20. Ferenczy A: Cytodynamics of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Prog Surg Pathol* -- 1982;4:95-113.
21. Ferenczy A. Cytodynamics of endometrial hyperplasia and neoplasia, part II: In vitro - DNA histoautoradiography. *Hum Pathol* 1983;-- 14:77-82.

22. Ferenczy A, Gelfand MM. Hyperplasia: Two --- tracks for the endometrium. Contemp Obstet - Gynecol 1986;28:79-96.
23. Fox H: The endometrial hyperplasia. 1984;13: 197-199.
24. Fox H, Buckley CH: The endometrial hyperplasia and their relationship to endometrial -- neoplasia. Histopathology 1982;6:493-510.
25. Fox H, Brander WL: A sertoliiform endometrial adenocarcinoma of the endometrium. Histopa-- thology 1988;13:584-586.
26. Grimshaw RN, Tupper WC, Fraser RC, Tmpkins - MG, Jeffrey JP: Prognotic value of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1990;36:97-100.
27. Gusberg SB, Milano C: Detection of endometri al cancer and its precursors. Cancer 1981;47 :1173-1175.
28. Gusberg SB: Virulence factors endometrial -- cancer. Cancer 1993;71:1464-1466.
29. Gusberg SB: The individual at high risk for endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol - 1976;126:535-541.
30. Hachisuga T, Sugimori H, Kaku T, Matsukuma - N, Nakano H: Case report. Glassy cell carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 1990; 36:134-138.
31. Hausknecht RV, Gusberg SB: Estrogen metabo-- lism in patients at high risk for endometri al carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1993;116:- 981-984.
32. Hendrickson MR, Kempson RL: Ciliated carcino ma a variant of endometrial adenocarcinoma a report of 10 cases. Int Gynecol Pathol 1983; 2:1-12.
33. Hendrickson MR, Ross JC, Kempson RL: Toward the development of morphologic criteria for -- well differentiated adenocarcinoma of the en dometrium. Am J Surg Pathol 1983;7:819-838.

34. Hendrickson MR, Ross JC, Martínez A, Kempson RL: Uterine papillary serour carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:93-108.
35. Homesley HD. Revised 1988 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging systems for endometrial and vulvar cancer: - An assessment. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:89-94.
36. Huang SJ, Amaparo EG, Fu YS. Endometrial hyperplasia: Histologic classification and behavior. *Surg Pathol* 1988;1:215-229.
37. Kaku T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Sigihara K, Kamura T, Nakano H. Endometrial metaplasia - associated with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992;80:812-816.
38. King A, Seraj IM, Wagner RJ: Stromal invasion in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:10-14.
39. Klemi PJ, Gronroos M, Rauramo L, et al: Ultrastructural features of endometrial atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma and the plasma level of estrogens. *Gynecol Oncol* 1980;9:162-169.
40. Klentzeris LD, Bulmer JN, Warren A, Morrison L, Li TCh, Cooke ID. Endometrial lymphoid tissue in the timed endometrial biopsy: Morphometric and immunohistochemical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:667-674.
41. Kolher MF, Berehuck A, Davidoff AM, Humphrey PA, Dodge RK, Iglehard JD, Soper JT, Clarke-Per AL, Bast RC Jr, Marks JA. Overexpression and mutation of p53 in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1992;52:1662-1667.
42. Koss LG, Scleiber K, Oberlander SG, Moussouris HF, Lesser M: Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1984;64:1-11.
43. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-412.

44. Kurman RJ, Norris NJ: Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well differentiated carcinoma. *Cancer* 1982;49:2547-2559.
45. Lawrence C, Tessaro I, Durgerian S, et al: - Smoking, body weight and early-stage endometrial cancer. *Cancer* 1987;59:1665-1666.
46. Liu ChT: A study of endometrial adenocarcinoma with emphasis on morphologically variant types. *Am J Clin Pathol* 1992;57:562-573.
47. Long CA, O'Brien TJ, Sanders MM, Bard DS, --- Quirk JG Jr: A ras oncogene is expressed in adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1512-1515.
48. Manivel C, Wick MR, Sibley RE. Neuroendocrine differentiation in Mullerian neoplasms. - An immunohistochemical study of a "pure" endometrial small cell carcinoma and mixed tumor containing small cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1986;86:438-443.
49. Melhem MF, Tobon H: Mucinous adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* --- 1987;6:347-355.
50. McDonald TW, Annegers JF, O'Fallon WM, Dockery MB, Malkasian GD, Kurland LT. Exogenous estrogen and endometrial carcinoma: Case control and incidence study. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:572-580.
51. Morris WFR, Griffin NR, Wells M: Patterns of reactivity with monoclonal antibodies HMFG-1 and HMFG-2 in normal endometrium, endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Histopathology* 1989;15:179-186.
52. Ng ABP, Reagan JW, Storaasli JP, Wentz WB: - Mixed adenosquamous carcinoma of the endometrium. *Am J Clin Pathol* 1973;59:765-781.
53. Norris HJ, Becker RL, Mikel UV: A comparative morphometric and cytometric study of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia -- and endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 1989;20:219-223.

54. Norris HJ, Connor MP, Kurman RJ: Preinvasive lesions of the endometrium. Clin Obstet Gynecol 1986;13:725-738.
55. Norris HS, Tavassoli FA, Kurman RJ: Endometrial hyperplasia and carcinoma: Diagnostic considerations. Am J Pathol 1983;7:839-847.
56. Okamoto A, Sameshima Y, Yamada Y, Teshima S, Terashima Y, Terada Y, Yokota J. Allelic loss of chromosome 17p and p53 mutation in human endometrial carcinoma of the uterus. Cancer Res 1991;51:5632-5636.
57. Quinn CM, Wright AA. The clinical assessment of proliferation and growth in human tumors: evaluation of methods and applications prognostic variables. J Pathol 1990;160:93-102.
58. Ross JC, Eifel PJ, Cox RS, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathologic and histochemical study. Am J Surg Pathol 1983;7:715-729.
59. Sato Y, Ozahi M, Veda G, Tanizawoo D. Clinical significance of argyrophilia in endometrial carcinomas. Gynecol Oncol 1986;25:53-60.
60. Sasano H, Comerford J, Wilkinson DS, Schwartz A, Garrett CT. Serous papillary adenocarcinoma of the endometrium: Protooncogene amplification, flowcytometry, estrogen and progesterone receptors and immunohistochemical analysis. Cancer 1990;65:1545-1551.
61. Savage J. Subby W, Okagaki T. Adenocarcinoma of the endometrium with trophoblastic differentiation and metastases as choriocarcinoma: A case report. Gynecol Oncol 1987;26:257-262.
62. Sheehan AL, Read MD, Codling BW: A comparison of two endometrial samplers. British J of Obst Gynecol 1992;99:266-267.
63. Sherman AI, Brown S. The precursors of endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1979;135:947-956.

64. Sherman ME, Bitterman P, Rosensheim NB, Delgado G, Kurman RJ: Uterine serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:600-610.
65. Silverberg SG: Hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:135-153.
66. Silverberg AG and Kurman RJ. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease: Atlas of tumor pathology, AFIP. --- 1992:1-89.
67. International Society of Gynecological Pathologists. 1993 Handout:1-32.
68. Tavassoli F. Kraus FT. Endometrial lesions - in utero resectes for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;70:770-779.
69. Thor A, Viglione MJ, Muraro R, Ohuchi N, --- Schlom J. Gorstein F. Monoclonal antibody -- B72.3 reactivity with human endometrium: A study of normal and malignant tissues. *Int J Gynecol Pathol* 1987;6:235-247.
70. Thornton JG, Quirke P, Wells M. Flow cytometry of normal, hyperplastic, and malignant human endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:487-492.
71. Tobon H, Walkin GJ: Secretory adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* --- 1985;4:328-335.
72. Webb GA, Lagios MA: Clear cell carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1987;-- 156:1486-1491.
73. Wentz SB: Progestin therapy in endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1974;2:362-368.
74. Wolfson AH, Sightler SE, Markoc AM, Schwade IG, et al: The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1992;45:142-146.
75. Young RH, Scully RE: Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinicopathology analysis of 13 cases. *Cancer* 1989;63:1773-1779.

76. Zaino RJ, Clarke CL, Mortel R, Satyaswaroop PG. Heterogeneity of progesterone receptor - distribution in human endometrial adenocarcinoma. Cancer Res 1988;48:1889-1895.