



11201

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION No3 DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS Y  
EVALUACION CLINICA DE LOS CASOS DE  
HIPERPLASIA ENDOMETRIAL  
Y CARCINOMA ENDOMETRIAL  
ESTUDIADOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
**EN LA ESPECIALIDAD EN  
ANATOMIA PATOLOGICA**

P R E S E N T A :

**DRA. CARMEN CECILIA HERBAS ROJAS**



**ASESOR: DRA. ISABEL ALVARADO C.**



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 esta 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.

HOJA DE RECOLECCION DE FIRMAS



DOCTOR

ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES

JEFE DE LA DIVISION DE

EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

MARIA DE LOURDES CABRERA

JEFE DEL CURSO DE ANATOMIA PATOLOGICA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

ISABEL ALVARADO CABRERO

ANATOMO PATOLOGO



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
CENTRO DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA DEL

HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CMN SIGLO XXI



27 SEP 2004

DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

# **DEDICATORIA**

**A MIS PADRES:**

**LA DRA CARMEN ROJAS Y EL INGENIERO REMBERTO HERBAS**

QUE SON MI GUIA E INSPIRACION EN LA VIDA

**AL DR LUIS A. IRIARTE. V**

POR SU APOYO INCONDICIONAL

# **AGRADECIMIENTOS**

**DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO**

**DRA. MARIA DE LOURDEZ CABRERA MUÑOZ**

**DRA. MARTHA CHAVEZ**

# INDICE

I. INTRODUCCION	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
III. OBJETIVOS-OBJETIVO ESPECIFICO	9
IV. HIPOTESIS	10
V. MATERIALES Y METODOS	11
VI. RESULTADOS	12
VII. DISCUSION	24
VIII. CONCLUSIONES	37
IX. BIBLIOGRAFIA	41

## **RESUMEN**

**Introducción.-** Los criterios morfológicos para el diagnóstico de Hiperplasia endometrial y los subtipos de Adenocarcinoma de Endometrio son variados y difíciles de reproducir. Decidir entre un proceso hiperplásico y un adenocarcinoma tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, en mujeres premenopausicas o menores de 40 años.

**Objetivo.-** Conocer la concordancia diagnóstica en nuestro medio con las lesiones endometriales limítrofes. Conocer la frecuencia de la Hiperplasia Endometrial y del Carcinoma de Endometrio en nuestro medio. Reclasificar la patología endometrial de acuerdo a conceptos actuales.

**Materiales y Métodos.-** Búsqueda retrospectiva de los casos de patología endometrial diagnosticados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante los años 1998 a 2003. Recolección de las laminillas y los expedientes clínicos correspondientes y revisión por dos patólogos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, empleando los criterios de Welch y Scully para la evaluación de Hiperplasias Endometriales.

**Resultados.-** Se colectaron 321 casos, 111 biopsias y legrados endometriales y 210 piezas de histerectomía. De los casos de biopsias y legrados endometriales, 19 casos correspondieron a hiperplasias endometriales simples, 7 a hiperplasias complejas, 20 a pólipos endometriales y 65 adenocarcinomas de endometrio. Los signos y síntomas más frecuentes fueron hemorragia transvaginal, aumento de volumen uterino, dolor abdominal y útero con línea endometrial engrosada en la ecografía. El diagnóstico fue correcto en 60.2% de los casos y hubo discordancia en 39.7%. En los casos cuyo diagnóstico inicial fue hiperplasia simple, 10.8% correspondieron a atrofia y 8.6% fueron pólipos endometriales. Los casos inicialmente diagnosticados como hiperplasia compleja, tuvieron un diagnóstico final de pólipo endometrial en el 13.6%, endometrio proliferativo en el 9% y adenocarcinoma endometrial en el 4.5%. De 170 casos (81%), de histerectomías totales que se diagnosticaron como adenocarcinoma endometriode, 23.07% eran adenocarcinomas endometrioides grado I de la FIGO, 66.15% grado II y 10.77% grado III. Un 78.57% eran adenocarcinomas endometrioides convencionales y 6.6% eran carcinomas serosos puros.

**Conclusiones.-** Se encontró discordancia en el 39.7% de los casos. Se propone el empleo de un mismo sistema de clasificación para Hiperplasias Endometriales y de Carcinoma de endometrio, entre los diferentes observadores para obtener una mayor homogeneidad en los diagnósticos y ofrecer un tratamiento idóneo a la mujer post menopáusica y sobre todo a la mujer pre menopáusica y menor de 40 años.

## INTRODUCCION

En las últimas décadas se ha reconocido la heterogeneidad de criterios morfológicos de las lesiones precursoras de Carcinoma endometrial así como una falta de criterios diagnósticos estandarizados para la identificación y separación de la Hiperplasia Endometrial del Carcinoma endometrial, debido a que la repercusión terapéutica es muy importante en cuanto a la fertilidad y morbilidad de las pacientes, es fundamental identificar estos criterios tanto morfológicos como diagnósticos. El reconocimiento de la sutil línea divisoria entre la Hiperplasia Endometrial (con y sin atipia) y el Carcinoma endometrial bien diferenciado permite establecer criterios de diferenciación entre benignidad/malignidad y su adecuada clasificación. Aun más, es importante conocer el nivel de riesgo al que se somete a pacientes que se tratan con histerectomía, particularmente mujeres premenopausicas.

Según datos proporcionados por el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (S.S.A.), el Carcinoma de cuerpo uterino constituye el 2.7% de las neoplasias malignas en mujeres mexicanas y es la causa número 17 de mortalidad, responsable de 0.4% de defunciones ocurridas en México en 1999.

En la actualidad, se reconocen las siguientes categorías diagnósticas en Patología Endometrial: Hiperplasia endometrial (cambios arquitecturales

benignos), neoplasia intraepitelial endometrial, adenocarcinoma bien diferenciado endometrial. (4) (37) (38)

## HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

La Hiperplasia Endometrial se subdivide en Hiperplasia con o sin atipia. La razón de esta clasificación se basa en la historia natural de la enfermedad. Por un lado, la hiperplasia sin atipia progresa a carcinoma en menos del 2% de los casos. Por otro lado, 23% de las hiperplasias con atipia citológica progresan a carcinoma. En mujeres de menos de 40 años, la duración promedio de progresión de hiperplasia sin atipia a carcinoma es de alrededor 10 años y toma un promedio de 4 años en progresar de hiperplasia atípica a carcinoma clínicamente evidente.

Clínicamente, la hiperplasia endometrial, se presenta con sangrado anormal, en pacientes con historia de anovulación persistente o uso de estrógeno. Se desarrolla como respuesta a una estimulación exclusivamente estrogénica.

### Hiperplasia simple.-

La Hiperplasia Endometrial Simple, sin atipia se caracteriza por un incremento en la relación glándulas/estroma, así como una variedad de patrones arquitecturales anormales. Las glándulas varían en forma y tamaño. Las

glándulas presentan dilataciones quísticas rodeadas por un estroma celular abundante. En algunas ocasiones las glándulas están mínimamente dilatadas. El revestimiento glandular esta formado por un epitelio pseudoestratificado y columnar con citoplasma anfófilico. La actividad mitótica es variable.

#### Hiperplasia compleja.-

La hiperplasia compleja esta formada por glándulas que se disponen "espalda con espalda", ramificadas, de contornos irregulares y escaso estroma entre ellas. La estratificación epitelial puede variar de dos a cuatro capas de células; mientras que la actividad mitótica es inferior a cinco figuras mitóticas por 10 campos de alto poder.

#### Hiperplasia con atipia.-

La Hiperplasia Endometrial con atipia simple y compleja, presenta características arquitecturales similares a sus contrapartes no atípicas, sin embargo las células muestran estratificación y pérdida de la polaridad con un incremento en la relación núcleo/citoplasma. Los núcleos son grandes, irregulares en tamaño y forma, cromatina finamente granular, membrana nuclear irregular y nucleolo evidente.

Debido a problemas de terminología y de datos de seguimiento, actualmente es difícil de determinar el significado premaligno de varios tipos de Hiperplasia Endometrial. La hiperplasia simple y la hiperplasia compleja (sin atípica citológica) no son significativamente precancerosas. En cuanto a la hiperplasia simple atípica, no existe suficiente experiencia en el seguimiento para afirmar si es premaligna. En contraste, la hiperplasia compleja atípica en un espécimen de legrado puede ser seguida, por el reconocimiento de un adenocarcinoma de bajo grado en el espécimen de una histerectomía en un 15 a 20% de los casos o bien si la paciente es seguida, la lesión progresa a adenocarcinoma en aproximadamente 30% de los casos.

### CARCINOMA DE ENDOMETRIO

Existen dos tipos de Carcinoma de Endometrio, el tipo I o endometriode. Se presenta en mujeres cuyo rango de edad va de la segunda a la octava década, con una media de 59 años. La mayoría de las mujeres son postmenopausicas, siendo relativamente poco común en mujeres jóvenes. Es así que solo 1-8% de los carcinomas endometriales se presentan en mujeres de menos de 40 años. El comportamiento de este tipo de carcinoma es indolente. Se lo considera un tumor de bajo grado. La lesión precursora de este carcinoma es la hiperplasia atípica.

Si bien la diferenciación del carcinoma endometriode de los otros tipos de carcinoma endometrial esta bien establecida, la amplia variedad de subtipos de carcinoma endometriode, algunos de ellos recientemente descritos, puede provocar problemas diagnósticos, incluyendo la posibilidad de clasificación errónea como un tipo histológico más agresivo. El carcinoma intrapitelial endometrial es la lesión precursora de este tipo de carcinoma.

El carcinoma endometriode o tipo I, es la forma más común de carcinoma endometrial, representa 75 % de todos los casos. Se denomina endometriode debido a su similitud al endometrio en fase proliferativa. Macroscópicamente, las variantes de carcinoma endometriode son indistinguibles. El tumor puede no ser aparente o bien presentarse ya sea como masas polipoides sésiles o como placas irregularmente engrosadas, localizadas o difusas. El carcinoma endometriode típico esta compuesto por glándulas tubulares medianas, redondas a ovals junto al estroma endometrial puede estar reemplazado por un estroma desmoplásico. El aspecto microscópico esta determinado por el grado del tumor. La gradación esta basada en el patrón arquitectural, características nucleares o ambos. El grado arquitectural esta determinado por la cantidad en que el tumor esta compuesto por masas solidas de células, comparado con la cantidad de glándulas bien definidas.

El grado nuclear a su vez esta determinado por la variación en el tamaño y forma del núcleo, la distribución de la cromatina, y el tamaño del nucleolo (grado 1 o 3). (2) (37)(38)

El tipo II o Carcinoma Seroso, se presenta en mujeres comprendidas en un rango de edad que va de 39 a 93 años, con una media entre 65-70 años y son casi todas postmenopausicas. (32) La prevalencia de carcinoma seroso o tipo II, es de alrededor del 10% de los carcinomas de endometrio. El comportamiento es mucho más agresivo comparado con el tipo I y se considera un tumor de alto grado. Este tipo de carcinoma es difícil de curar y tiene un peor pronóstico. (33)

Macroscópicamente los úteros que contienen estos tumores son pequeños y atróficos. El tumor es exofítico y de apariencia papilar. Los tumores muestran áreas de glándulas bien formadas o áreas papilares (arquitectura bien diferenciada) asociada con atipia nuclear marcada (grado citológico pobre). Por ello, estos tumores se consideran de alto grado. Las frondas papilares pueden ser pequeñas y densamente fibróticas o delgadas y delicadas. Las células que revisten las papilas son cúbicas o " en tachuela", poco cohesivas. La mayoría consisten en células grandes bizarras, pleomórficas, con núcleos hipercromaticos, de contornos irregulares. Sin embargo, en algunos casos, el núcleo es monótonamente atípico. El citoplasma es eosinofilo o claro. (17) (34)

En la última década, se han realizado diferentes estudios para evaluar la concordancia y la variabilidad interobservador de la clasificación de hiperplasia endometrial y adenocarcinoma endometrial bien diferenciado. Todos ellos se basaron en la clasificación aceptada tanto por el ISGP (International Society of Gynecological Pathologists) como por la O.M.S.

La concordancia en el diagnóstico según las diferentes series aunque variable, es baja. En efecto se han reportado porcentajes del 18% al 39% de concordancia interobservador. Los factores de discordancia más frecuentemente identificados fueron la disparidad de criterios así como la no representatividad del material estudiado. (7) (9) (10) (11) (15)

Por ello es primordial el empleo no solo de esquemas de clasificación internacionalmente aceptados, sino también de criterios estrictamente uniformes para los diagnósticos de patología endometrial.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los criterios morfológicos para el diagnóstico de Hiperplasia Endometrial así como los subtipos de adenocarcinoma de endometrio son variables y difíciles de reproducir.

El reconocer los criterios morfológicos precisos que separan una Hiperplasia Endometrial (con y sin atipia) del Carcinoma Endometrial bien diferenciado permite establecer criterios de diferenciación entre benignidad/malignidad y su adecuada clasificación.

Finalmente, el decidir entre un proceso hiperplásico y un adenocarcinoma tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas especialmente en mujeres premenopausicas o menores de 40 años.

## **OBJETIVOS**

- A) Conocer la concordancia diagnóstica que existe en nuestro medio con las lesiones endometriales limítrofes
- B) Conocer la frecuencia de la Hiperplasia Endometrial en nuestro medio
- C) Conocer la frecuencia del Carcinoma de Endometrio (tipo I y tipo II) en nuestro medio
- D) Reclasificar los casos diagnosticados como Hiperplasia endometrial de acuerdo a conceptos actuales
- E) Reclasificar los casos de Carcinoma de endometrio de acuerdo a conceptos actuales
- F) Determinar los factores pronósticos en Carcinoma de Endometrio

## **OBJETIVO ESPECIFICO**

Reproducir en forma objetiva los criterios morfológicos que participan en el diagnóstico diferencial entre Hiperplasia endometrial y Carcinoma de endometrio

## **HIPOTESIS**

Mediante el empleo de criterios morfológicos homogéneos aplicados a la evaluación de las Hiperplasias Endometriales y a los Carcinomas de este sitio, se podrá disminuir la gran variabilidad interobservador que existe en el análisis de dichas entidades.

## **MATERIALES Y METODOS**

Se realizó una revisión retrospectiva de todos los casos de patología endometrial (biopsias o especímenes quirúrgicos) diagnosticados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante los años 1998 a 2003.

Se recolectaron las laminillas correspondientes a los casos diagnosticados de patología endometrial.

La revisión de los casos fue realizada por dos patólogos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Se emplearon los criterios de Welch y Scully para la evaluación de Hiperplasias Endometriales (1)

Los datos clínicos se recolectaron de los expedientes de cada paciente

## RESULTADOS

Se recopilaron un total de 321 casos, de ellos 111 casos de biopsias y legrados endometriales y 210 de piezas de histerectomía.

De los 111 casos de biopsias y legrados endometriales, 19 casos correspondieron a hiperplasias endometriales simples, 7 a hiperplasias complejas, 20 a pólipos endometriales y 65 adenocarcinomas de endometrio.

La edad promedio de las pacientes con diagnóstico final de Hiperplasia simple de endometrio fue de 47 años. Los signos y síntomas más frecuentes fueron hemorragia transvaginal (26.3%), aumento de volumen uterino (26.3%), dolor abdominal (10.5%) y útero con línea endometrial engrosada en la ecografía (10.5%). De los 19 casos, 4 presentaron atipia arquitectural y citológica.

En los casos diagnosticados como hiperplasia compleja, la edad promedio de las pacientes fue de 54 años. Los signos y síntomas más frecuentes fueron sangrado transvaginal en el 71.4% y aumento de volumen uterino en el 14.28%.

En 4 casos se diagnosticó hiperplasia compleja con atipia, uno de los cuales estaba asociado a adenocarcinoma endometrioide bien diferenciado.

La edad promedio de las pacientes con diagnóstico de pólipo endometrial fue de 48 años. Se encontraron como signos y síntomas más frecuentes hemorragia transvaginal (40%) y línea endometrial engrosada en la ecografía (10%). Se encontró asociación a uso de tamoxifeno en 4 casos. Dos de los casos presentaron atipia citológica.

En lo concerniente a la concordancia diagnóstica, del total de los casos de biopsias y legrados endometriales, el diagnóstico fue correcto en 60.2% de los casos. En el 39.7% de los casos se encontró discordancia de diagnósticos. En los casos cuyo diagnóstico inicial fue hiperplasia simple, 10.8% correspondieron a atrofia y 8.6% fueron pólipos endometriales. Los casos inicialmente diagnosticados como hiperplasia compleja, tuvieron un diagnóstico final de pólipo endometrial en el 13.6%, endometrio proliferativo en el 9% y adenocarcinoma endometrial en el 4.5%. Además se encontró que de los 5 patólogos que realizaron los diagnósticos iniciales revisados, solo 2 emplearon el mismo sistema de clasificación.

Por otro lado, de los 170 casos (81%), de histerectomías totales abdominales, recolectados y que se diagnosticaron como adenocarcinoma endometrioide, la edad promedio de las pacientes fue de 67 años. Un 78% de las pacientes eran post menopausicas. Los signos y síntomas más frecuentes fueron hemorragia transvaginal (76%), aumento del volumen uterino (7.7%), engrosamiento de la línea endometrial en la ecografía (7.7%).

En cuanto al subtipo histológico de los mismos, se encontró un 23.07% de adenocarcinomas endometrioides grado I de la FIGO, 66.15% grado II y un 10.77% grado III. Un 78.57% eran adenocarcinomas endometrioides convencionales, 4.76% eran carcinomas villoglandulares, 3.57% de células claras, 3.57% fueron adenoescamosos, 10.7% tenían un patrón polipoide, 7.14% tenían un patrón microglandular, 7.14% tenían metaplasia escamosa, y 3.57% tenían diferenciación mucinosa.

Se recopilaron 14 casos de carcinomas serosos puros (6.6%), de los cuales 6 invadían la pared miometrial, 4 eran exofíticos y 4 se originaron en un pólipo. Un caso de los 14 presentó hiperplasia en el endometrio adyacente.

**TABLA 1. PATOLOGIA ENDOMETRIAL EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
CENTRO MEDICO SIGLO XXI**

	HIPERPLASIA	ADENOCARCINOMA	TOTAL
BIOPSIAS	26	65	111
HISTERECTOMIAS	48	170	210
TOTAL	74	235	321

**TABLA 2. CLINICA DE LA PATOLOGIA ENDOMETRIAL**

	HIPERPLASIA SIMPLE	HIPERPLASIA COMPLEJA	POLIPO	ADENO CARCINOMA
Sangrado trans- vaginal	26.3%	71.4%	40%	7.6%
Aumento volumen uterino	26.3%	14.28%	-	7.7%
Linea endometrial ecográfica engrosada-	10.5%	-	10%	7.7%

**TABLA 3. CONCORDANCIA/DISCORDANCIA EN MATERIAL DE BIOPSIAS Y CURETAJES ENDOMETRIALES**

NUMERO DE CASOS EVALUADOS	111
DIAGNOSTICO CORRECTO	60.2%
DIAGNOSTICO DISCORDANTE	39.7%

**TABLA 4. DIAGNOSTICO INICIAL DE HIPERPLASIA SIMPLE**

DIAGNOSTICO FINAL	%
ATROFIA	10.8
POLIPO	8.6

**TABLA 5. DIAGNOSTICO INICIAL DE HIPERPLASIA COMPLEJA**

DIAGNOSTICO FINAL	%
POLIPO	13.65
ENDOMETRIO PROLIFERATIVO	9
ADENOCARCINOMA	4.5



Fig 1.- Polipos endometriales

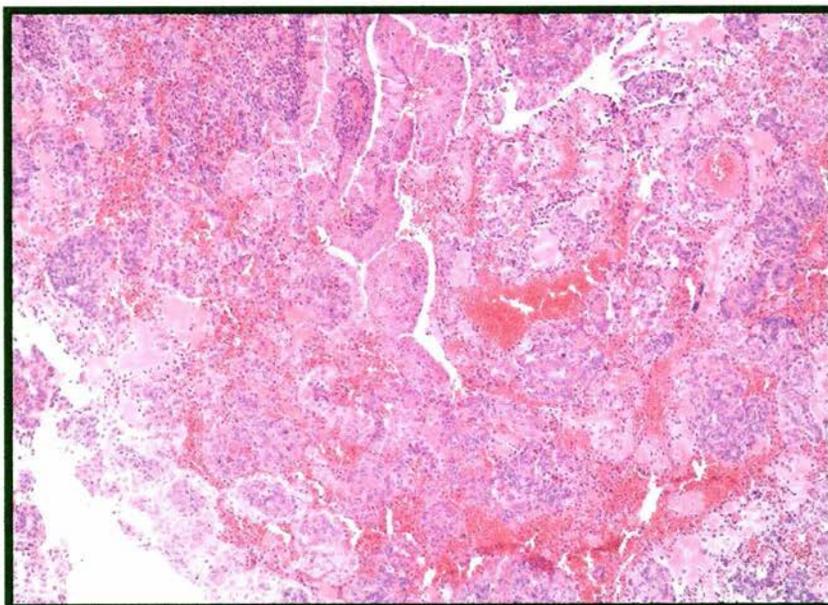


Fig 2.- Endometrio multifragmentado. Estudio Panorámico.

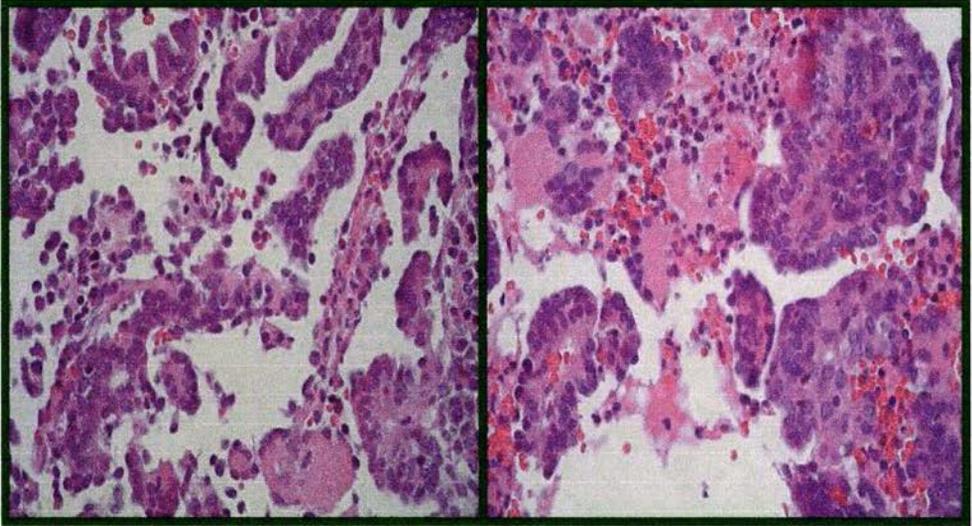


Fig 3.- Endometrio multfragmentado – Estructuras papilares que remedan cancer ( Detalle )

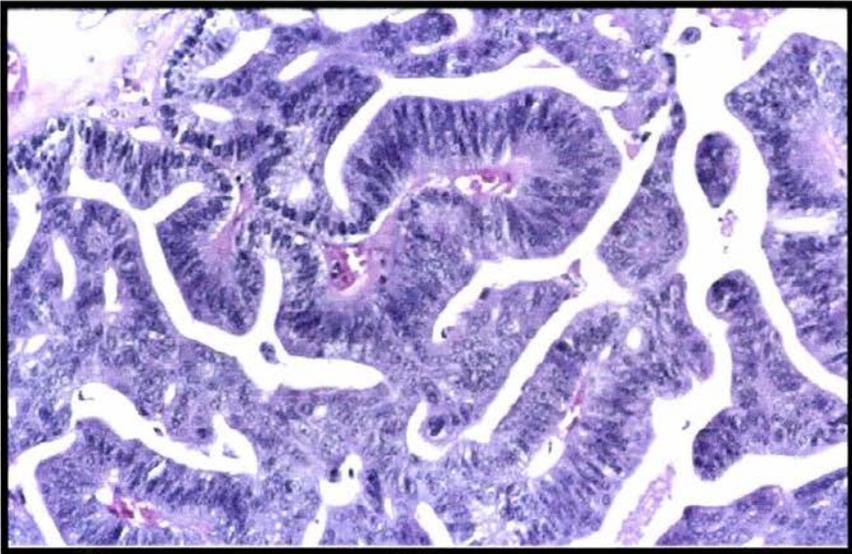


Fig 4.- Adenocarcinoma Villoglandular, papilas revestidas por un epitelio cilíndrico estratificado

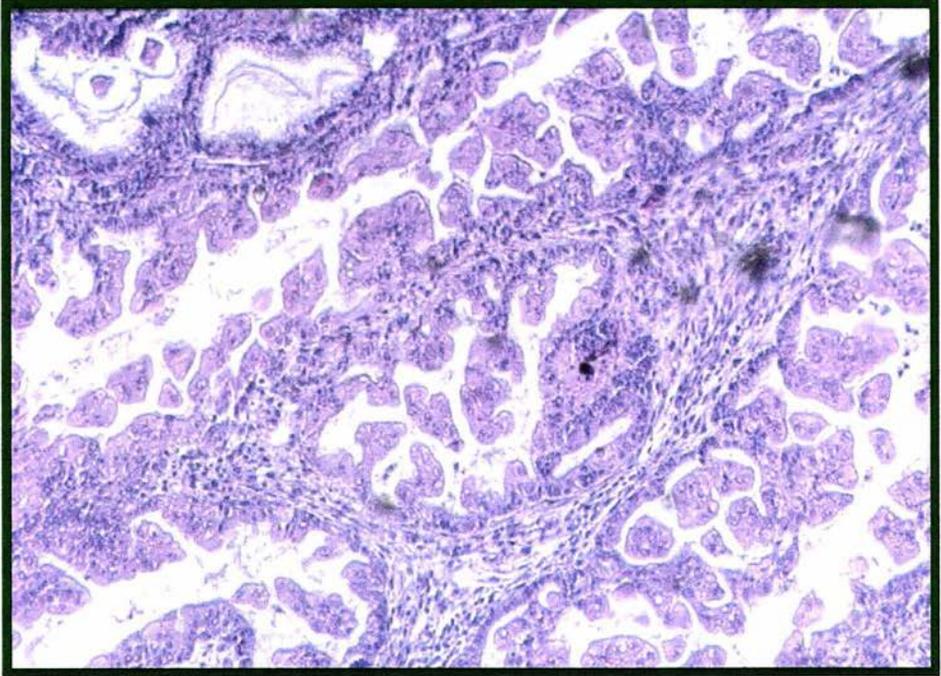


Fig 5.- Adenocarcinoma Endometroide con papilas pequeñas no vellosas (fase de Morulación metaplasica incompleta)

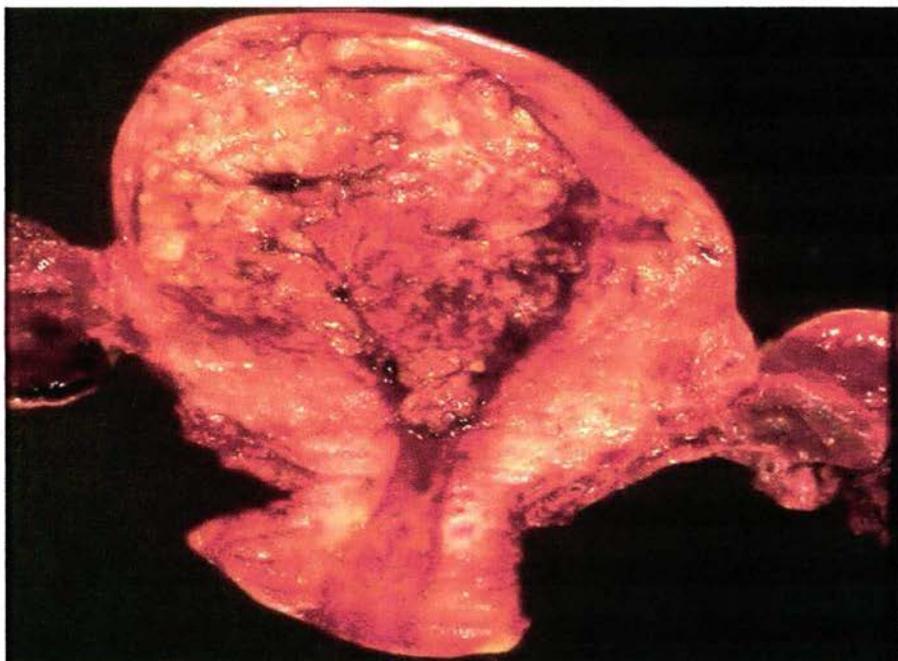


Fig 6.- Adenocarcinoma seroso o Tipo II con crecimiento de tipo exofítico

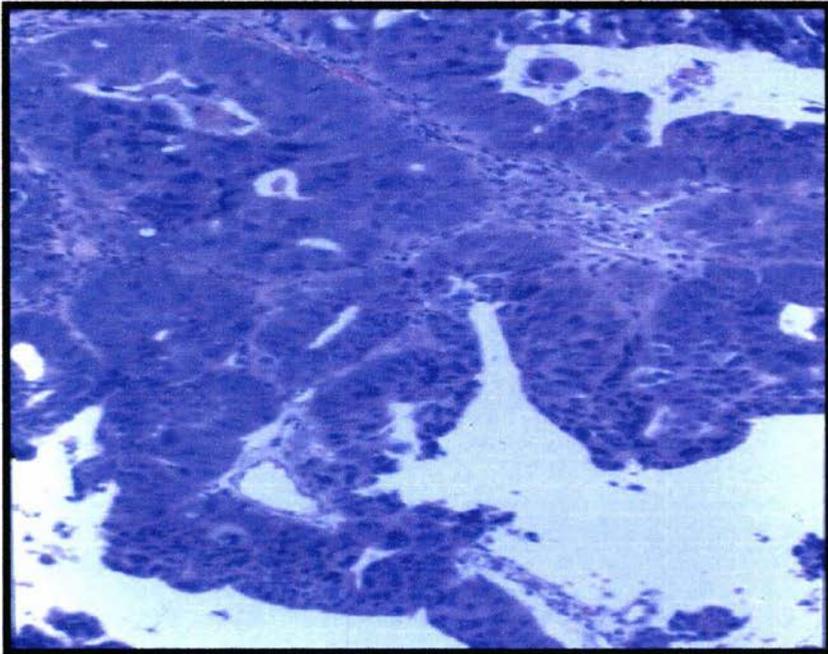


Fig 7 .- Adenocarcinoma seroso papilar. Nótese el alto grado nuclear de las células que revisten papilas y glándulas

## DISCUSION

La nomenclatura empleada para describir las hiperplasias endometriales en las últimas décadas, ha sido relativamente restringida, los conceptos han sido confusos y han sufrido además múltiples cambios. (1) (2) (4)

La clasificación actual de hiperplasia endometrial aceptada tanto por el ISGP (International Society of Gynecological Pathologists) y la OMS se basa en el esquema de Kurman y col., el cual toma en cuenta las características arquitecturales, dividiendo la hiperplasia en simple y compleja, y basado en características citológicas, la separa en con y sin atipia. (26) (37) (38)

En realidad, esta clasificación se modifica con frecuencia en la práctica rutinaria por los patólogos.

Si bien, la clasificación actual es ampliamente aceptada, en la práctica corriente de la patología así como en la ginecología, se emplean clasificaciones antiguas o confusas. Es esa, una de las razones por las cuales se crea confusión en cuanto a los términos empleados para distinguir diferentes niveles de hiperplasia.

En la última década, se han publicado tres artículos concernientes a la concordancia y la reproducibilidad del diagnóstico de hiperplasia de endometrio.

En 1997, Skov y col. (9) compararon la reproducibilidad de las clasificaciones de la OMS de hiperplasia endometrial de 1975 y 1994, entre 6 ginecopatólogos de Dinamarca. La reproducibilidad intraobservador fue moderada para ambos sistemas; la reproducibilidad interobservador fue pobre, variando de leve a moderada. Fue leve, para el diagnóstico arquitectural de hiperplasia simple y compleja, pero fue moderada para la determinación citológica de hiperplasia atípica. Si la clasificación se reducía a dos simples categorías, hiperplasia compleja atípica (o atípica endometrial) versus otra hiperplasia, la concordancia interobservador fue moderada.

En 1998, Kendall y col. (10) estudiaron la concordancia diagnóstica de hiperplasia endometrial y adenocarcinoma endometrial bien diferenciado, entre cinco patólogos del área de Patología Ginecológica del Hospital Johns Hopkins. Emplearon cien biopsias o curetajes que fueron vistas tres veces por cada patólogo. Mientras que la concordancia intraobservador fue elevada, la concordancia interobservador fue muy variable. Se encontró una concordancia casi perfecta para el diagnóstico de endometrio proliferativo o adenocarcinoma bien diferenciado, una concordancia elevada para hiperplasia simple, moderada para hiperplasia compleja con y sin atipia, pero leve para hiperplasia simple con atipia.

Bergeron y col. (11), en 1999 realizaron un estudio multicéntrico de reproductibilidad de la clasificación de hiperplasia en endometrio de la OMS, entre cinco ginecopatólogos de cinco países europeos. Se encontró una concordancia moderada intraobservador e interobservador. La concordancia para el diagnóstico de endometrio proliferativo fue del 71% y para endometrio secretor del 43%, hiperplasia simple del 44%, hiperplasia compleja del 18% e hiperplasia compleja con atipia del 25%. Se sugirió agrupar hiperplasia atípica y adenocarcinoma endometrial bien diferenciado en una categoría denominada *neoplasia endometrioide* y denominar a la hiperplasia simple y compleja sin atipia como hiperplasia.

Recientemente, en marzo del 2004, Zaino y col. (7) examinaron la reproducibilidad entre tres patólogos del Hospital Johns Hopkins, al revisar material de biopsias y curetajes, basados en criterios de clasificación tanto del ISGP y la OMS. Obtuvieron concordancia de la mayoría del panel en 39% de los casos, siendo unánime en el 15%.

En nuestra experiencia, se recolectaron 68 casos de material de biopsias y curetajes diagnosticados por cinco diferentes patólogos del Servicio de Anatomía Patológica como hiperplasia. Luego de la revisión por dos observadores, se obtuvo un diagnóstico correcto en el 60.2% de los casos. Mientras que la discordancia diagnóstica correspondió al 39.7%.

En nuestro presente estudio, así como lo reportado la literatura, los criterios empleados para diagnóstico de hiperplasia fueron múltiples. Por ello, no sorprende una concordancia baja interobservador. En efecto, cada patólogo debe asignar un valor o peso relativo a cada criterio que es conflictivo per se.

Así mismo, como lo reportaron tanto Zaino y col. (4) (7) (8) como Skov y col. (9), otro de los factores que contribuyeron en nuestro estudio, a una baja reproductibilidad incluyeron la escasa cantidad del tejido y la mala calidad (fragmentación) del material estudiado.

De igual manera, no encontramos en la literatura términos adecuados, fácilmente comprensibles y aplicables atipia citológica y arquitectural.

En la literatura, los diagnósticos discordantes que se presentan con mayor frecuencia son los pólipos endometriales, atrofia quística y fase proliferativa desordenada. (13) (14) (15) En el estudio realizado recientemente por Zaino y col. (10), la mayoría de los diagnósticos consistían en adenocarcinoma en 29%, endometrio cíclico en 7% e hiperplasia sin atipia en 18%.

En nuestro caso, cuando el diagnóstico inicial fue de hiperplasia simple, 8.6% correspondieron en realidad a pólipos endometriales. Por otro lado, 13.6% de los casos clasificados originalmente como hiperplasias complejas se trataron de pólipos.

Estos hallazgos se explican fácilmente debido al hecho de que los pólipos endometriales están compuestos por glándulas proliferadas, de contornos irregulares. Es decir, que conllevan per se un fenómeno de hiperplasia.

Aun más, el diagnóstico de pólipo endometrial en material de biopsia o curetaje es difícil debido a que es muy difícil encontrar en el mismo una silueta polipoide con epitelio en los tres lados.

El pólipo endometrial contiene áreas de hiperplasia simple y compleja pero éstas están confinadas a uno o a escasos fragmentos del total de la muestra.

Así mismo, en el pólipo se debe identificar claramente el contraste entre el endometrio circundante y el tejido conformado por estroma densamente fibroso que contiene grupos de vasos de paredes gruesas. (8) (30)

En nuestro estudio de los casos diagnosticados como hiperplasia simple, 10.8% correspondieron a atrofia endometrial.

La distinción de la atrofia quística y la hiperplasia simple es un problema común en material de biopsia o curetaje ya que las glándulas atróficas están separadas por escaso estroma el cual colapsa durante el procedimiento de toma de muestra. (3) (4)

En efecto, el endometrio atrófico presenta con frecuencia glándulas con dilatación quística, por lo que es denominado atrofia quística. Esta misma

imagen se observa en la hiperplasia glandular quística, pero a diferencia de esta última, en el endometrio atrófico el epitelio glandular es atrófico y el estroma está colagenizado.

De igual manera, los llamados pólipos atróficos están conformados por dilataciones glandulares quísticas similares a las que se encuentran en la hiperplasia simple. (37)

En nuestro estudio, de los casos inicialmente diagnosticados como hiperplasia compleja, 9% correspondieron a endometrios proliferativos y 4.5% a adenocarcinomas endometriales bien diferenciados.

El endometrio en fase proliferativa desordenada es similar cualitativamente a la hiperplasia simple pero se trata de una lesión focal. En la fase proliferativa desordenada se encuentran glándulas anchas de contornos irregulares que están focalmente entremezcladas con glándulas proliferativas de aspecto normal. La característica clave que diferencia esta última de la hiperplasia simple es la naturaleza focal de la anomalía glandular y los antecedentes gineco-obstétricos de la paciente. (20) (22)

Existen múltiples cambios en el endometrio que pueden prestarse a confusión con diversas lesiones.

Como ya se mencionó anteriormente, la multifragmentación del tejido puede provocar un aspecto artificial de "amontonamiento" glandular que puede confundirse con atipia arquitectural, esta se presenta con frecuencia en mujeres peri o postmenopausicas, con ciclos anovulatorios. (18)

Un factor de confusión con hiperplasia atípica lo constituye el proceso reparativo que se observa en la fase menstrual tardía y en los especímenes post curetaje endometrial. La superficie reparativa o el epitelio glandular de la fase tardía de la menstruación presenta estratificación, creando ocasionalmente un aspecto "escamoide", así como eosinofilia del citoplasma. Aun más, la fragmentación del tejido puede reforzar la similitud a la hiperplasia atípica o incluso a carcinoma. Sin embargo, el proceso de reparación de la menstruación presenta un componente celular compacto, pobre en estroma, además de detritus nucleares en el epitelio glandular o de superficie.

En efecto, numerosas lesiones benignas pueden imitar carcinoma de endometrio, incluyendo los artificios inducidos por el curetaje, las metaplasias y los cambios papilares sincitiales y estromales asociados al desprendimiento del endometrio. (16) (21) (22)

Una vez más, el diagnóstico de hiperplasia endometrial es un causa de frecuente confusión. Si bien, existe una transición gradual entre hiperplasia

atípica y adenocarcinoma endometriode bien diferenciado, la distinción entre estas dos entidades puede resultar difícil.

En una revisión realizada por Winkler y col. (20) en la que se evaluaron cien casos inicialmente diagnosticados como hiperplasia de endometrio y encontraron que se subdiagnosticó en un 69%; las causas más comunes de error fueron pólipos endometriales, metaplasias y desorganización arquitectural causada por necrosis y artificios mecánicos.

En nuestra revisión, 23.7% de casos que se diagnosticaron como hiperplasia endometrial, tenían un diagnóstico inicial de adenocarcinoma de endometrio debido a la complejidad arquitectural y la presencia de áreas focales de metaplasia.

Los criterios que ayudaron al diagnóstico de adenocarcinoma endometrial, fueron la presencia de glándulas con patrón cribiforme, focos de necrosis y áreas de invasión.

En algunos casos, la fuente de discrepancias se pudo atribuir a la escasez de tejido, así como a la fragmentación del mismo.

Abt. y col. (15) aconsejan no excluir una patología de importancia o proveer más información de la que se justifique por la cantidad de material disponible en la laminilla, subrayando la dificultad de establecer parámetros para un material "insuficiente para diagnóstico".

Un punto de vital relevancia que se consideró en nuestra revisión fue el de establecer el diagnóstico de carcinoma seroso de endometrio. Debido al patrón papilar que presenta el carcinoma seroso, se le debe distinguir del patrón villoglandular papilar típico que se encuentra a veces en los carcinomas endometrioides. (5) (28)

La importancia del diagnóstico diferencial radica en el hecho de que el carcinoma seroso de endometrio se asocia con un pobre pronóstico, sobre todo en relación a la profundidad de invasión del miometrio y a la implantación peritoneal, mientras que el adenocarcinoma endometrioide villoglandular tiene un buen pronóstico, cercano al del adenocarcinoma no papilar.

Además, el adenocarcinoma seroso endometrial debe etapificarse como un carcinoma seroso de ovario. (36)

En nuestra revisión se encontraron múltiples discrepancias en cuanto a la clasificación de los adenocarcinomas.

La mayoría de los adenocarcinomas (81%) fueron de tipo endometriode, incluyendo los tipos papilar (7.6%) y villoglandular (4.76%). Estos últimos eran bien diferenciados..

Encontramos 14 casos (6.6%) de carcinoma seroso puro. En estos casos se observó invasión al miometrio, invasión del espacio angiolinfático así como diseminación extrauterina.

En un estudio realizado por Sherman y col. (37), el carcinoma seroso tiene una elevada incidencia (22%) de compromiso cervical y mayor propensión a la invasión linfovascular así como profundidad de mioinvasión. Incluso en casos de invasión superficial al miometrio o en casos en que el tumor esté confinado a un pólipo, reporta metástasis, recurrencia y muerte.

Además, el carcinoma seroso se puede asociar a carcinoma endometrial intraepitelial. Es decir, que se puede observar diseminación, con frecuencia multifocal, de células epiteliales malignas con morfología serosa a lo largo de la superficie endometrial. (33) (34)

Según Goff y col. (31), más del 72% de las pacientes pueden tener enfermedad extrauterina.

La importancia de estos casos radica en que una vez establecido el diagnóstico de carcinoma seroso, se procederá a una cirugía más extensa y agresiva, además de un tratamiento quimioterapéutico a base de platino similar al empleado en el tratamiento de los tumores serosos ováricos. (35)

El pobre pronóstico para este grupo de pacientes es del 14% a 10 años..

En el estudio interinstitucional realizado por Jacques y col. (13) (14) en 1998 se reportó la presencia de metaplasia en las muestras de biopsia y curetaje como una de las causas más frecuentes de error en el diagnóstico de hiperplasias endometriales y adenocarcinomas endometrioides.

En 6.24% de los casos de adenocarcinoma de nuestra revisión se encontraron focos de metaplasia escamosa.

En efecto, se pueden encontrar focos de diferenciación escamosa tanto en las glándulas del endometrio no hiperplásico como en los diferentes tipos de hiperplasia endometrial. De igual manera, es posible encontrar metaplasia escamosa en el adenocarcinoma de endometrio. Este cambio se observa en glándulas individuales como pequeños nódulos discretos de células escamosas no queratinizantes. Pero de igual forma puede verse como grandes masas de

células con múltiples y pequeñas gemaciones glandulares en la periferia con necrosis ocasional en el centro.

Clásicamente, varios autores han interpretado la metaplasia escamosa como un criterio de malignidad, mientras que otros la han considerado benigna pero relacionada de alguna manera con la presencia de hiperplasia o pólipos.

(16)

Según Welch y Scully (1) existe una frecuente y mayor asociación entre metaplasia escamosa e hiperplasia atípica, comparado con otros tipos de endometrio no neoplásico. Los autores no encuentran una clara evidencia de que el epitelio escamoso per se, sea premaligno. Sin embargo consideran que su presencia debe alertar al patólogo para un examen minucioso del epitelio glandular circundante.

Una segunda forma común de metaplasia, constituye, la metaplasia eosinofílica, caracterizada por la transformación del epitelio de revestimiento glandular en grandes células con abundante citoplasma eosinófilo y generalmente con un núcleo redondo y central. Este cambio se presenta como un fenómeno benigno, pero una vez más, puede ser visto en la hiperplasia atípica y con menor frecuencia en el adenocarcinoma endometriode. (8) (37)

A veces, es difícil distinguir el endometrio con inflamación de la hiperplasia. La endometritis severa, inhibe tanto la actividad secretoria como la proliferativa. Las células epiteliales muestran cierta variación en tamaño y forma y pueden ser alargadas, con estratificación. Sin embargo las glándulas no están empaquetadas y los cambios arquitecturales son mínimos. (37)

El fenómeno de Arias-Stella en el endometrio, está dado por la atipia nuclear, caracterizada por aumento de tamaño, hiper cromasia e irregularidad. Estos cambios hacen difícil su distinción de la hiperplasia e incluso del adenocarcinoma. Para el diagnóstico de cambio de Arias-Stella, se debe identificar actividad secretoria y cambios deciduales; además de que el grupo etáreo de mujeres con este fenómeno es menor al de mujeres con hiperplasia.

El adenomiofibroma polipioide atípico del endometrio, es otra entidad que es difícil de diferenciar de la hiperplasia compleja con atipia. Presenta con frecuencia metaplasia escamosa y las células glandulares muestran atipia nuclear. Es la naturaleza fibromuscular del estroma, el que ayuda en su identificación.

## CONCLUSIONES

Luego de la precedente discusión, nos parece evidente la relevancia que adquiere, en el campo de la Patología Endometrial, la correcta identificación de las Hiperplasias Endometriales y el Carcinoma de Endometrio.

- Las hiperplasias endometriales, pertenecen a un grupo heterogéneo de desordenes proliferativos. La variedad de términos descriptivos y la multiplicidad de clasificaciones insatisfactorias previamente empleadas, ha impedido una completa comprensión de su naturaleza y comportamiento.
- Un amplio rango de desórdenes estudiados, que va desde una apariencia muy similar a la de una fase tardía proliferativa de un ciclo normal, hasta un patrón arquitectural complejo con anomalías nucleares indistinguibles de un carcinoma.
- Dificultad de la diferenciación entre las formas de hiperplasia atípica y el adenocarcinoma bien diferenciado:
- Cuando se enfrenta a un producto de histerectomía, la presencia de invasión miometrial excluye el diagnóstico de hiperplasia. Si se observa invasión, se puede aseverar que el diagnóstico es carcinoma.

- Una salvedad sin embargo, se debe recordar que la hiperplasia puede afectar ocasionalmente las glándulas endometriales en focos de adenomiosis miometriales.
- La ausencia de invasión miometrial no va de mano con el diagnóstico de carcinoma, ya que 30% de los carcinomas pueden estar confinados al endometrio.
- En el caso de una mujer menopaúsica o post menopaúsica, el tratamiento ya realizado habrá resuelto ambas condiciones.
- De igual manera, en el caso de un material de curetaje, la histerectomía será el método adecuado de tratamiento en ambas lesiones.
- Sin embargo, en mujeres pre menopaúscas o menores de 40 años, la diferencia en cuanto al tratamiento de las patologías endometriales radica en la importancia de evitar una histerectomía innecesaria, sobre todo en casos de paridad insatisfecha.
- La baja concordancia diagnóstica reportada en la literatura en Patología Endometrial fue corroborada en nuestro estudio.

De las 111 biopsias o curetajes endometriales recopiladas, el diagnóstico fue correcto en el 60.25%, mientras que en el 39.7% de los casos hubo discordancia de diagnósticos.

- De las 210 piezas de histerectomía, 81% se diagnosticaron como Adenocarcinoma endometrioide. De los cuales 23.07% fueron grado I de la FIGO, 66.15% grado II y 10.77% grado III. Se identificaron 6.6% (14 casos) de adenocarcinomas serosos puros.
  
- En la actualidad, la evaluación de la Hiperplasia Endometrial y el diagnóstico de Carcinoma de Endometrio se basan en la clasificación propuesta por el ISGP (International Society of Gynecological Pathologists) y la OMS. Este nuevo sistema constituye un avance en cuanto a la disparidad de criterios en las clasificaciones previas. Además, recientemente se ha propuesto hacer énfasis en ciertas características afin de aminorar el grado de discordancia diagnóstica reportada con el empleo de dicho sistema. Estos son:
  - infiltración irregular de las glándulas con una respuesta desmoplásica en el estroma endometrial.
  - Patrones glandulares complejos y confluentes y un patrón cribiforme
  - Patrón papilar extenso, con tallos vasculares en las papilas.
  
- Finalmente, se propone el empleo de un mismo sistema de clasificación para la Patología Endometrial.
  
- El diagnóstico del material de biopsias, legrados endometriales e incluso productos de histerectomías, enfrenta al Patólogo a múltiples factores de

- error en el diagnóstico y de esta manera a una discordancia diagnóstica con sus colegas.
  
- El primer factor de discordancia diagnóstica lo constituye el empleo de diferentes clasificaciones, clasificaciones obsoletas, confusas o en desuso.
  
- La toma de biopsias y legrados endometriales per se, provoca múltiples sesgos y artificios que imitan ya sea hiperplasia o carcinoma. Estos son, la multifragmentación del tejido y la no representatividad del material obtenido.
  
- Otros factores de confusión, lo constituyen las variaciones de las fases normales del endometrio (fase proliferativa tardía), las metaplasias, la atrofia quística post menopáusica, los pólipos, la endometritis, el fenómeno de Arias-Stella y el adenomiofibroma polipoide atípico.

Es así como, mediante el empleo estandarizado de un mismo sistema de clasificación en la práctica cotidiana de la Patología Endometrial entre los diferentes observadores, se podrán obtener criterios uniformes de evaluación.

El objetivo último consiste, además de obtener una mayor homogeneidad en los diagnósticos, emitir un diagnóstico correcto afín de ofrecer el tratamiento idóneo a la mujer post menopáusica y sobre todo a la mujer pre menopáusica y menor de 40 años.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wlech WR, Scully RE. Precancerous lesions of the endometrium. *Hum Pathol* 1977; 8(5):503-512.
2. Clement PB, Young RH. Endometrioid Carcinoma of the Uterine Corpus: review of its Pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol* 2002;9: 145-184.
3. Young RH, Scully RE. Uterine carcinomas simulating microglandular hyperplasia: a report of six case. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1092-7
4. Zaino RJ. Endometrial Hyperplasia: Is it time for a quantum leap to a new classification? *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:314-321.
5. Zaino RJ, Kurman RJ, Brunetto VL, et al. Villoglandular adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 61 cases. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1379-85.
6. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage- A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1996;77:1115-21.

7. Zaino RJ, Trimble CL, Silverberg SG et al. Reproducibility of the Diagnosis of Atypical Endometrial Hyperplasia: A Gynecology Group Study. *Modern Pathol* 2004;17, suppl 1:218A
8. Zaino RJ. Interpretation of the endometrial biopsies and curettings. 1996
9. Skov BG, Broholm H, Engel U et al. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16:33-37.
10. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, et al. Reproducibility of the diagnosis of the endometrial hyperplasia, atypical hiperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:1012-1019.
11. Bergeron C, Nogales F, Masseroli et al. A multicentric european study testing the reproducibility of the WHO classification of the endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimen. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1102-1108.
12. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of the endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol* 2000.
13. Jacques SM, Qureshi F, Munkarah A et al. Cancer in endometrial curettings and biopsies. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:36-41.
14. Jacques SM, Qureshi F, Munkarah A et al. Endometrial cancer in hysterectomy sepecimens. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:42-45.
15. Abt AB, Abt LG, Olt G. The effect of interinstitutional anatomic pathology consultation on patient care. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:514-517.

16. Hendrickson MR, Kempson RL. Endometrial epithelial metaplasias: proliferations frequently misdiagnosed as adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1980;4:525-542.
17. Hendrickson MR, Ross J, Eiffel P, et al. Uterine papillary serous carcinoma. A highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:93-108.
18. Hendrickson MR, Ross J, Kempson RL. Toward the development of morphologic criteria for well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 1983;7:819-838.
19. Eiffel P, Ross J, Hendrickson M, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: analysis of 262 cases with disease limited to the uterine corpus. *Cancer* 1983; 52:1026-31.
20. Winkler B, Alvarez S, Richart RM, et al. Pitfalls in the diagnosis of endometrial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1984;64:185-194.
21. Tran BN, Connell PP, Waggoner S, et al. Characteristics and Outcome of Endometrial Carcinoma Patients Age 45 and younger. *Am J Clin Oncol* 2000;23:476-80.
22. Norris HJ, Tavassoli FA, Kurman RJ. Endometrial hyperplasia and carcinoma: diagnostic considerations. *Am J Surg Pathol* 1983;7:839-47.
23. Kaku T, Tsukamoto N, Hachisuga T, et al. Endometrial carcinoma associated with hiperplasia. *Gynecol Oncol* 1996;60:22-5.
- 24.

25. Gucer F, Reich O, Tamussino K, et al. Concomitant endometrial hyperplasia in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;69:64-8.
26. Janicek MF, Rosenshein NB. Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1994;52:373-78.
27. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
28. Longacre TA, Chung MH, Jensen DN, Hendrikson MR. Proposed criteria for the diagnosis of well-differentiated endometrial carcinoma. A diagnostic test for the myoinvasion. *Am J Surg Pathol* 1995;19:371-406.
29. Ambros RA, Ballouk F, Malfetano JH, et al. Significance of papillary villoglandular differentiation in endometrioid carcinoma of the uterus. *Am J Surg Pathol* 1994;18:569-75.
30. Spiegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *Am J Surg Pathol* 1995;19:417-32
31. Tai LH, Tavassoli FA. Endometrial polyps with atypical (bizarre) stromal cells. *Am J Surg Pathol* 2002;26:505-509
32. Goff BA, Rice LW. Assessment of the depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 38(1):46-48
33. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, Delgado G, et al. Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic

34. features *Am J Surg Pathol* 1992;16:600-10.
35. Cirisano FD, Robboy SJ, Dodge RK, et al. Epidemiologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 199;74:385-94.
36. Jordan LB, Abdul-Kader M, Al-Nafussi A. Uterine serous papillary carcinoma: Histopathologic Changes within the female genital tract. *Int J Gynecol Pathol* 2001;11:283-97.
37. Nguyen NP, Sallah S, Karisson U, et al. Prognosis for papillary serous carcinoma of the endometrium after surgical staging. *Int J Gynecol Pathol* 2001;11:305-11.
38. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ et al. Minimsl uterine serous carcinoma: diagnosis and clinico pathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000;24:797-806.
39. Robboy SJ, Anderson MC, Russell P et al. *Pathology of the female reproductive tract*. 2001
40. Tavassoli FA and Peter Devilee. *Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. 2003